

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**BEYFORTUS®**

nirsévimab injectable

Solution pour injection, 100 mg/mL, voie intramusculaire

Seringue préremplie à usage unique contenant 50 mg

Seringue préremplie à usage unique contenant 100 mg

Norme reconnue

Agent d'immunisation passive (Anticorps monoclonal humain)

Code ATC : J06BD08

Sanofi Pasteur Limited  
1755 Steeles Ave W  
Toronto (Ontario)  
M2R 3T4

Date de l'autorisation initiale :

19 avril 2023

Date de révision :

14 juin 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 284026

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Rénal/hépatique	02/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Sensibilité/résistance	05/2024

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
<b>2 Contre-indications</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b>	<b>5</b>
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	5
<b>5 SURDOSAGE</b>	<b>7</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>	<b>8</b>
7.1 Populations particulières	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Femmes qui allaitent	8
7.1.3 Enfants	8
7.1.4 Personnes âgées	9
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>9</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	9
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	10
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	10

8.3.1	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants .....	12
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché .....	12
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>12</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	12
9.3	Interactions médicament-comportement.....	12
9.4	Interactions médicament-médicament.....	12
9.5	Interactions médicament-aliment.....	12
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	12
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire .....	13
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>13</b>
10.1	Mode d'action.....	13
10.2	Pharmacodynamie .....	13
10.3	Pharmacocinétique .....	13
	<b>Populations particulières et états pathologiques .....</b>	<b>15</b>
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>16</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>16</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>17</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>17</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>18</b>
14.1	Études cliniques par indication.....	18
	Prévention des infections des voies respiratoires inférieures par le virus respiratoire syncytial .....	18
14.3	Immunogénicité .....	27
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>28</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>29</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>	<b>30</b>

# PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

## 1 INDICATIONS

BEYFORTUS (nirsévimab injectable) est indiqué pour la prévention de l'infection des voies respiratoires inférieures par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez :

- Les nouveau-nés et les nourrissons durant leur première saison du VRS.
- Les enfants âgés de moins de 24 mois qui restent vulnérables à l'infection grave au VRS pendant leur deuxième saison du VRS et qui peuvent comprendre, sans s'y limiter, les enfants présentant les caractéristiques suivantes :
  - Pneumopathie chronique du prématuré
  - Cardiopathie congénitale importante sur le plan hémodynamique
  - Système immunitaire affaibli
  - Syndrome de Down
  - Fibrose kystique
  - Maladie neuromusculaire
  - Anomalies congénitales des voies respiratoires

### 1.1 Enfants

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de BEYFORTUS chez les enfants âgés de plus de 24 mois n'ont pas été établies. L'innocuité et l'efficacité du nirsévimab chez les nourrissons ayant un poids corporel inférieur à 1,6 kg n'ont pas été établies. La posologie chez les nourrissons ayant un poids corporel de 1,0 kg à < 1,6 kg est fondée sur une extrapolation. L'efficacité du nirsévimab chez les nourrissons qui restent vulnérables à l'infection grave au VRS pendant leur première ou deuxième saison du VRS n'a pas été directement établie et est fondée uniquement sur une extrapolation de l'exposition.

Les données disponibles sont limitées chez les nourrissons extrêmement prématurés (âge gestationnel [AG] < 29 semaines) ayant moins de 8 semaines, et il n'y a pas de données cliniques disponibles chez les nourrissons d'âge post-menstruel (âge gestationnel à la naissance plus âge chronologique) de 32 semaines. Les données sont limitées chez les nourrissons atteints de ce qui suit : syndrome de Down (n = 13), fibrose kystique (n = 5), anomalies congénitales des voies respiratoires (n = 9) et maladie neuromusculaire (n = 0; non évaluée dans les études cliniques).

### 1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : BEYFORTUS n'est pas indiqué chez les personnes âgées. Aucune donnée n'est disponible pour cette population (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

BEYFORTUS (nirsévimab injectable) est contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité graves, y compris l'anaphylaxie, à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

#### Nouveau-nés et nourrissons au début leur première saison du VRS

La dose recommandée de BEYFORTUS est une dose fixe unique de 50 mg pour les nourrissons de poids corporel < 5 kg et de 100 mg pour les nourrissons de poids corporel ≥ 5 kg, administrée par injection intramusculaire unique. La posologie chez les nourrissons ayant un poids corporel entre 1,0 kg et 1,6 kg est fondée sur une extrapolation. BEYFORTUS doit être administré dès la naissance chez les enfants nés pendant la saison du VRS. Chez les nourrissons nés hors saison, BEYFORTUS doit être administré idéalement avant la prochaine saison du VRS.

#### Enfants qui restent vulnérables à l'infection grave au VRS au début de leur deuxième saison du VRS

La dose recommandée de BEYFORTUS est une dose unique de 200 mg administrée en deux injections intramusculaires (2 x 100 mg).

Chez les enfants subissant une chirurgie cardiaque avec dérivation cardiopulmonaire, il est recommandé d'administrer une dose supplémentaire après l'opération, dès que l'enfant est stable, afin de s'assurer que les taux sériques de nirsévimab soient suffisants. Si l'administration de la première dose de BEYFORTUS remonte à moins de 90 jours, la dose supplémentaire doit être de 50 mg ou de 100 mg selon le poids corporel pendant la première saison du VRS, et de 200 mg pendant la deuxième saison du VRS. Si plus de 90 jours se sont écoulés depuis l'administration de la première dose, la dose supplémentaire doit être une dose unique de 50 mg, quel que soit le poids corporel, pendant la première saison du VRS et de 100 mg pendant la deuxième saison du VRS, afin de protéger l'enfant jusqu'à la fin de la saison du VRS.

### 4.4 Administration

BEYFORTUS doit être administré par un professionnel de la santé uniquement.

BEYFORTUS est administré par voie intramusculaire, de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse. Il faut éviter d'injecter le médicament dans le muscle fessier, étant donné le risque d'atteinte du nerf sciatique. Lorsque deux injections sont nécessaires, différents points d'injection doivent être utilisés. Pour obtenir des instructions sur l'utilisation, la manipulation et la mise au rebut, voir la section [Mode d'emploi, manipulation et mise au rebut](#) ci-dessous.

#### Mode d'emploi, manipulation et mise au rebut

Chaque seringue préremplie BEYFORTUS est destinée à un usage unique.

Inspecter visuellement BEYFORTUS avant son administration pour détecter la présence de particules ou une coloration anormale. BEYFORTUS est une solution limpide à opalescente, incolore à jaune. Ne pas injecter BEYFORTUS si le liquide est trouble, s'il a changé de couleur ou s'il contient de grosses particules ou des matières étrangères.

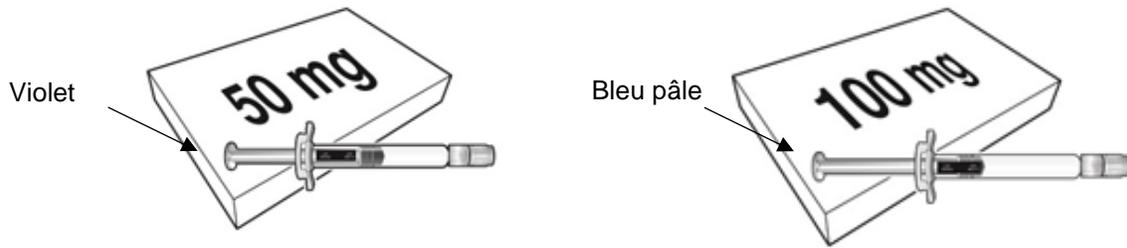
Ne pas utiliser la seringue préremplie BEYFORTUS si elle a été échappée ou endommagée, si le sceau de sécurité sur la boîte a été brisé, ou si la date de péremption (EXP) est passée.

## Instructions pour l'administration

BEYFORTUS est offert en seringue préremplie de 50 mg et de 100 mg. Vérifier les étiquettes de la boîte de BEYFORTUS et de la seringue préremplie pour vous assurer que vous avez sélectionné la dose appropriée de 50 mg ou de 100 mg, selon vos besoins.

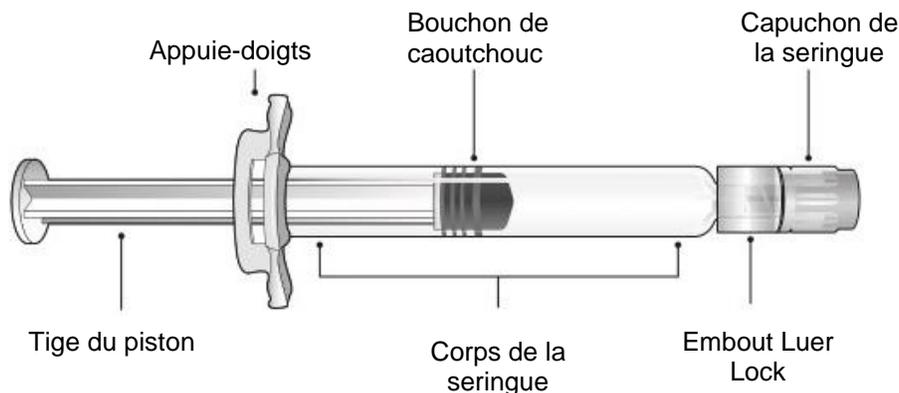
Seringue préremplie BEYFORTUS à 50 mg (50 mg/0,5 mL), munie d'un piston violet

Seringue préremplie BEYFORTUS à 100 mg (100 mg/1 mL), munie d'un piston bleu pâle



Consulter la [figure 1](#) pour voir les composants de la seringue préremplie.

**Figure 1 :** Composants de la seringue de type Luer Lock



**Étape 1 :** En tenant l'embout Luer Lock d'une main (éviter de tenir la tige du piston ou le corps de la seringue), dévisser le capuchon de la seringue en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre avec l'autre main.

**Étape 2 :** Fixer une aiguille Luer Lock à la seringue préremplie en tournant doucement l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre sur la seringue préremplie jusqu'à ce qu'une légère résistance se fasse sentir.

**Étape 3 :** Tenir le corps de la seringue préremplie d'une main et retirer le capuchon de l'autre main avec précaution, d'un seul coup. Ne pas tenir la tige du piston en retirant le capuchon de l'aiguille, sinon le bouchon de caoutchouc pourrait se déplacer. Ne pas toucher à l'aiguille et ne pas la mettre en contact avec quelque surface que ce soit. Ne pas replacer le capuchon de l'aiguille et ne pas détacher l'aiguille de la seringue.

**Étape 4 :** Administrer la totalité du contenu de la seringue préremplie BEYFORTUS par injection intramusculaire, de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse. Il faut éviter d'injecter le médicament dans le muscle fessier, étant donné le risque d'atteinte du nerf sciatique.

**Étape 5 :** Jeter immédiatement la seringue utilisée avec l'aiguille dans un contenant pour objets pointus et tranchants, ou conformément aux exigences locales.

Si deux injections sont nécessaires, répéter les étapes 1 à 5 en utilisant un point d'injection différent.

## 5 SURDOSAGE

On a recensé très peu de cas de surdosage de BEYFORTUS (nirsévimab injectable).

Il n'y a pas de traitement particulier pour un surdosage de BEYFORTUS. En cas de surdose, la personne doit être surveillée pour l'apparition d'effets indésirables et recevoir un traitement symptomatique si nécessaire.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des agents biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

**Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs et composition**

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Voie intramusculaire	Solution / 100 mg/mL : <ul style="list-style-type: none"><li>• 50 mg/0,5 mL par injection</li></ul> ou <ul style="list-style-type: none"><li>• 100 mg/1 mL par injection</li></ul>	Chlorhydrate de L-arginine, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine, polysorbate 80, saccharose et eau pour injection

### Description des formes posologiques

BEYFORTUS (nirsévimab injectable) est une solution stérile, sans agent de conservation, pour injection intramusculaire.

### Conditionnement

#### Seringue préremplie

BEYFORTUS est offert dans un emballage contenant une seringue préremplie stérile à usage unique, sans aiguille. Chaque seringue préremplie à usage unique contient une solution de 50 mg de nirsévimab dans 0,5 mL (100 mg/mL) ou de 100 mg de nirsévimab dans 1 mL (100 mg/mL) dans une seringue Luer Lock en verre de type I avec joint en silicone et munie d'un bouchon-piston recouvert d'une pellicule de FluroTec.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Système sanguin et lymphatique

#### Utilisation chez les enfants présentant des troubles hémorragiques importants sur le plan clinique

Comme toute injection intramusculaire (i.m.), BEYFORTUS (nirsévimab injectable) doit être administré avec prudence aux enfants qui présentent une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation, ou qui sont sous traitement anticoagulant.

### Sensibilité et résistance

#### Hypersensibilité, y compris anaphylaxie

Des réactions d'hypersensibilité graves ont été signalées après l'administration de BEYFORTUS. L'anaphylaxie a été observée avec des anticorps monoclonaux d'immunoglobuline G1 (IgG1) humaine. En cas de signes et de symptômes d'anaphylaxie ou d'une autre réaction d'hypersensibilité cliniquement significative, cesser immédiatement l'administration et instaurer les médicaments appropriés et/ou un traitement de soutien.

### Rénal/hépatique

#### Utilisation chez les personnes atteintes d'affections entraînant une perte de protéines

Chez certaines personnes atteintes d'affections avec perte de protéines, une augmentation de la clairance du nirsévimab a été observée dans les essais cliniques (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)). Le nirsévimab peut ne pas offrir le même niveau de protection chez les personnes présentant une perte importante de protéines.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

BEYFORTUS n'est pas indiqué chez les adultes.

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

BEYFORTUS n'est pas indiqué chez les adultes.

### 7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de BEYFORTUS chez les enfants âgés de plus de 24 mois n'ont pas été établies. L'innocuité et l'efficacité du nirsévimab chez les nourrissons ayant un poids corporel inférieur à 1,6 kg n'ont pas été établies. La posologie chez les nourrissons ayant un poids corporel de 1,0 kg à < 1,6 kg est fondée sur une extrapolation. L'efficacité du nirsévimab chez les nourrissons qui restent vulnérables à l'infection grave au VRS pendant leur première ou deuxième saison du VRS n'a pas été directement établie et est fondée uniquement sur une extrapolation de l'exposition.

Les données disponibles sont limitées chez les nourrissons extrêmement prématurés (âge gestationnel [AG] < 29 semaines) ayant moins de 8 semaines, et il n'y a pas de données cliniques disponibles chez les nourrissons d'âge post-menstruel (âge gestationnel à la

naissance plus âge chronologique) de 32 semaines. Les données sont limitées chez les nourrissons atteints de ce qui suit : syndrome de Down (n = 13), fibrose kystique (n = 5), anomalies congénitales des voies respiratoires (n = 9) et maladie neuromusculaire (n = 0; non évaluée dans les études cliniques).

#### 7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : BEYFORTUS n'est pas indiqué chez les adultes.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent survenu au cours des 14 jours suivant l'administration de la dose a été l'éruption cutanée, signalée chez 0,7 % des sujets ayant reçu BEYFORTUS et 0,3 % des sujets ayant reçu le placebo. La majorité des cas ont été d'intensité légère ou modérée. De plus, la pyrexie et les réactions au point d'injection ont été signalées à un taux de 0,5 % (0,6 % dans le groupe placebo) et de 0,3 % (0 % dans le groupe placebo) au cours des 7 jours suivant l'administration de la dose.

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

#### Nourrissons nés à terme et prématurés au début de la première saison du VRS

Au total, 2570 nourrissons nés à terme et prématurés (âge gestationnel [AG] ≥ 29 semaines) ont reçu BEYFORTUS et 1284 nourrissons ont reçu un placebo au cours de deux études cliniques contrôlées par placebo (étude 3 [dose recommandée] et étude MELODY). Aucun effet indésirable de fréquence supérieure à 1 % n'a été observé (voir [8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants](#)).

Le profil d'innocuité de BEYFORTUS était généralement comparable à celui du placebo chez les nourrissons nés à terme et prématurés (AG ≥ 29 semaines) (données groupées de l'étude 3 et de l'étude MELODY). Les taux globaux de manifestations indésirables (MI), sans égard au lien de causalité, étaient comparables entre BEYFORTUS et le placebo (84,0 % et 82,6 %), et les manifestations indésirables les plus fréquemment rapportées (> 10 % de sujets dans les groupes de traitement) étaient les suivantes : infection des voies respiratoires supérieures (31,8 % vs 29,9 %), rhinopharyngite (19,0 % vs 21,0 %) et pyrexie (11,8 % vs 10,3 %) pour le nirsévimab vs le placebo, respectivement. La majorité des MI étaient d'intensité légère ou modérée. Le taux de manifestations indésirables graves (MIG), sans égard au lien de causalité, étaient comparables entre BEYFORTUS et le placebo (7,6 % et 10,5 %), et les MIG les plus fréquemment rapportées (≥ 0,5 % des sujets dans les groupes de traitement) étaient les suivantes : bronchiolite (1,3 % vs 2,6 %), pneumonie (0,7 % vs 0,9 %), gastroentérite (0,6 % vs 0,4 %), infection des voies respiratoires inférieures (0,6 % vs 0,8 %), bronchite (0,5 % vs 1,0 %), infection des voies urinaires (0,3 % vs 0,5%), bronchiolite causée par le VRS (0,2 % vs 0,9 %) et hernie inguinale (< 0,1 % vs 0,5 %) pour le nirsévimab vs le placebo, respectivement. Il a été déterminé qu'aucune MIG n'était liée à BEYFORTUS.

## Nourrissons et enfants vulnérables à l'infection grave au VRS

L'innocuité a été évaluée dans le cadre de l'étude MEDLEY menée chez 918 nourrissons à risque plus élevé de contracter une infection grave au VRS, dont 196 extrêmement prématurés (AG < 29 semaines) et 306 nourrissons atteints d'une pneumopathie chronique ou d'une cardiopathie congénitale au début de leur première saison du VRS, à qui l'on a administré BEYFORTUS (n = 614) ou le palivizumab (n = 304). Le profil d'innocuité de BEYFORTUS administré aux nourrissons au cours de leur première saison d'exposition au VRS a été similaire à celui du palivizumab (produit de comparaison) et conforme à celui de BEYFORTUS chez les nourrissons nés à terme et les prématurés nés à ≥ 29 semaines d'AG (étude 3 et étude MELODY). Lors de l'étude MEDLEY, l'innocuité a également été évaluée chez 220 enfants atteints d'une pneumopathie chronique ou d'une cardiopathie congénitale qui ont reçu BEYFORTUS ou le palivizumab pendant leur première saison du VRS et qui ont ensuite reçu BEYFORTUS au début de leur deuxième saison d'exposition au virus. Le profil d'innocuité de BEYFORTUS chez les enfants qui ont reçu BEYFORTUS au cours de leur première et de leur deuxième saison du VRS (n = 180) a été comparable à celui des enfants qui ont reçu le palivizumab au cours de leur première saison du VRS, puis BEYFORTUS au cours de leur deuxième saison du virus (n = 40). Le profil d'innocuité de BEYFORTUS chez les enfants de ces deux groupes concordait avec le profil d'innocuité de BEYFORTUS observé chez les nourrissons nés à terme et les prématurés nés à ≥ 29 semaines d'AG (étude 3 et étude MELODY), et était également comparable à celui des enfants ayant reçu le palivizumab au cours des deux saisons du VRS.

L'innocuité a également été évaluée lors de l'étude non contrôlée à dose unique MUSIC menée en mode ouvert chez 100 nourrissons et enfants immunodéprimés de moins de ≤24 mois ayant reçu BEYFORTUS au cours de leur première ou de leur deuxième saison du VRS. Il s'agissait de sujets présentant au moins l'une des caractéristiques suivantes : immunodéficience (combinée, déficience en anticorps ou autre étiologie) (n = 33); corticothérapie à action générale à forte dose (n = 29); greffe d'organe ou de moelle osseuse (n = 16); chimiothérapie immunosuppressive (n = 20); autre traitement immunosuppresseur (n = 15) et infection par le VIH (n = 8). Le profil d'innocuité de BEYFORTUS administré pendant la première ou la deuxième saison du VRS concordait avec celui attendu chez une population d'enfants dont le système immunitaire est affaibli ainsi qu'avec le profil d'innocuité de BEYFORTUS observé chez des nourrissons nés à terme et des prématurés nés à ≥ 29 semaines d'AG (étude 3 et étude MELODY).

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#).

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables de BEYFORTUS rapportés chez < 1 % des participants selon l'analyse des données groupées de l'étude 3 (sujets ayant reçu la dose recommandée) et de l'étude MELODY (tous les sujets) sont résumés sous [8.1 Aperçu des effets indésirables](#) et ci-dessous :

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Réaction au point d'injection (définie par le groupe de termes privilégiés suivants : réaction au point d'injection, douleur au point d'injection, induration au point d'injection, œdème au point d'injection, enflure au point d'injection, survenant dans les 7 jours après l'administration de la dose), pyrexie (survenant dans les 7 jours après l'administration de la dose).

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Éruption cutanée (définie par le groupe de

termes privilégiés suivants : éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, éruption maculaire, survenant dans les 14 jours après l'administration de la dose).

### **8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants**

Voir [8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques](#).

### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation post-approbation de BEYFORTUS. Étant donné que ces réactions sont signalées de façon volontaire à partir d'une population dont on ne connaît pas précisément la taille, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

Réactions d'hypersensibilité – fréquence indéterminée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Les anticorps monoclonaux ne présentent généralement pas de risque significatif d'interaction médicamenteuse, car ils n'affectent pas directement les enzymes du cytochrome P450 et ne sont pas des substrats des transporteurs hépatiques ou rénaux. Il est peu probable que le nirsévimab ait des effets indirects sur les enzymes du cytochrome P450 étant donné que sa cible est un virus exogène.

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

On n'a pas établi d'interactions avec le comportement.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Aucune étude officielle portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée.

#### Administration concomitante avec des vaccins

Nous disposons de peu de données sur l'administration concomitante de vaccins. Lors des essais cliniques, le profil d'innocuité et de réactogénicité associé à l'administration concomitante du nirsévimab et des vaccins couramment administrés chez les enfants a été semblable à celui des vaccins administrés seuls chez les enfants. Le nirsévimab peut être administré en concomitance avec les vaccins couramment administrés chez les enfants.

Le nirsévimab ne doit pas être mélangé avec un vaccin dans la même seringue ou le même flacon (voir [12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT](#)). Lorsque le nirsévimab est administré en même temps que des vaccins injectables, on doit utiliser des seringues distinctes ainsi que des points d'injection différents.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

On n'a pas établi d'interactions avec les aliments.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

On n'a pas établi d'interactions avec les produits à base de plantes médicinales.

## 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Le nirsévimab n'interfère pas avec la réaction de transcription inverse et d'amplification en chaîne par polymérase (RT-PCR) ni avec les tests diagnostiques de détection rapide des antigènes du VRS à l'aide d'anticorps disponibles sur le marché qui ciblent le site antigénique I, II ou IV de la protéine de fusion (F) du VRS.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le nirsévimab, un agent d'immunisation passive, est un anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1κ neutralisant, à longue durée d'action, ciblant la protéine F du VRS dans sa conformation préfusion, et qui a été modifiée par une triple substitution d'acides aminés (YTE) dans la région Fc pour prolonger sa demi-vie sérique. Le nirsévimab se lie spécifiquement à un épitope hautement conservé du site antigénique Ø de la protéine dans sa conformation préfusion avec des constantes de dissociation  $K_D = 0,12$  nM et  $K_D = 1,22$  nM en présence des souches de VRS de sous-type A et B, respectivement. Selon une évaluation *in vitro*, le nirsévimab inhibe l'étape essentielle de la fusion membranaire dans le processus d'entrée virale, ce qui a pour effet de neutraliser le virus et de bloquer la fusion cellulaire.

Le potentiel de protection rapide a été évalué dans un modèle d'infection par le VRS chez le rat des cotonniers à l'aide d'une version du nirsévimab ne contenant pas la modification YTE (IG7). Son administration intramusculaire 1 jour avant l'inoculation du VRS A ou B a fourni une protection complète contre la réplication virale dans les voies respiratoires supérieures et inférieures.

### 10.2 Pharmacodynamie

Aucune étude pharmacodynamique officielle portant sur le nirsévimab n'a été effectuée.

### 10.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques du nirsévimab sont fondées sur les données d'études individuelles et les analyses pharmacocinétiques de population. Les paramètres pharmacocinétiques du nirsévimab étaient environ proportionnels à la dose après l'administration par voie i.m. de doses dans un éventail posologique allant de 25 mg à 50 mg chez les nourrissons et allant de 100 mg à 300 mg chez les adultes.

**Tableau 2 – Paramètres pharmacocinétiques du nirsévimab suivant une injection i.m. unique**

Paramètre pharmacocinétique	Valeur
Cl (mL/jour) <sup>a</sup>	3,42
Vc (mL) <sup>a</sup>	216
Vp (mL) <sup>a</sup>	261
t <sub>½</sub> (jours) <sup>b</sup>	71
t <sub>max</sub> (jour) <sup>c</sup>	6

<sup>a</sup> Paramètres pharmacocinétiques d'un nourrisson type de 5 kg fondés sur une analyse pharmacocinétique de population; Cl = clairance, Vc = volume central de distribution, Vp = volume périphérique de distribution

- <sup>b</sup> Demi-vie moyenne,  $t_{1/2}$ , pour les nourrissons nés à terme et prématurés tardifs fondée sur les paramètres pharmacocinétiques individuels de population
- <sup>c</sup> Temps écoulé avant l'atteinte de la concentration maximale,  $t_{max}$ , rapporté sous forme de plage de médianes à partir de données observées chez les adultes dans une étude de phase I suivant l'administration d'une dose unique par voie i.m.

**Tableau 3 – Expositions d'une dose unique pour voie i.m. du nirsévimab**

	<b>C<sub>max</sub> (µg/mL)</b>	<b>ASC<sub>0-365</sub> (mg*jour/mL)</b>
Saison 1, 50/100mg <sup>a</sup>	120 [82-294]	12 [8-20]
Saison 2, 200mg <sup>b</sup>	194	21,5

<sup>a</sup> Expositions moyennes chez les nourrissons nés à terme et prématurés tardifs fondées sur les paramètres pharmacocinétiques individuels de population; [plage d'expositions moyennes pour tout l'éventail de poids corporel de 1 kg à 11 kg, prédite selon un modèle pharmacocinétique de population]

<sup>b</sup> Expositions moyennes chez les enfants atteints d'une pneumopathie chronique ou d'une cardiopathie congénitale recevant une deuxième dose de nirsévimab dans la saison 2, dérivées des paramètres pharmacocinétiques individuels de population

C<sub>max</sub> = concentration maximale, ASC<sub>0-365</sub> = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps de 0 à 365 jours suivant la dose

**Absorption :** D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, la demi-vie d'absorption estimée du nirsévimab après l'administration par voie i.m. est de 1,7 jour et la biodisponibilité absolue estimée est de 84 %. La médiane du temps écoulé avant l'atteinte de la concentration maximale est de 6 jours (plage : 1 à 28 jours).

**Distribution :** D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, les volumes de distribution centrale et périphérique estimés du nirsévimab sont respectivement de 216 mL et de 261 mL pour un nourrisson de 5 kg.

**Métabolisme :** Le nirsévimab est un anticorps monoclonal de type IgG1k humain qui est dégradé par des enzymes protéolytiques largement distribuées dans le corps, mais non métabolisé par les enzymes hépatiques.

**Élimination :** Comme les anticorps monoclonaux classiques, le nirsévimab est éliminé par catabolisme intracellulaire et il n'y a aucun signe d'élimination faisant intervenir la cible aux doses testées cliniquement.

D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, la clairance estimée du nirsévimab est de 3,42 mL/jour pour un nourrisson de 5 kg et la demi-vie terminale est d'environ 71 jours.

**Durée de l'effet :** Dans l'étude MELODY et l'étude 3, les nourrissons au début de leur première saison du VRS et recevant le nirsévimab présentaient des niveaux d'anticorps de neutralisation du VRS plus de 50 fois supérieurs à ceux observés au départ au jour 151, et environ 7 fois supérieurs au départ, et supérieurs au placebo au jour 360. Selon les données cliniques et pharmacocinétiques, la durée minimale de la protection offerte par une dose unique de BEYFORTUS est d'au moins 5 mois.

À la suite d'une administration i.m. du nirsévimab chez les adultes, les niveaux sériques d'anticorps de neutralisation du VRS étaient environ 4 fois plus élevés que ceux observés au départ 8 heures après la dose de nirsévimab, et les concentrations maximales ont été atteintes au jour 6.

## Approche d'extrapolation pharmacocinétique

Dans l'étude 3 et l'étude MELODY (principale cohorte), on a observé une corrélation positive entre l'ASC sérique (basée sur la clairance au départ;  $ASC_{Cl\text{départ}}$ ) supérieure à 12,8 mg\*jour/mL et une réduction du risque d'infection des voies respiratoires inférieures (IVRI) nécessitant des soins médicaux (SM) causée par le VRS. Le schéma posologique recommandé, soit l'administration d'une dose de 50 mg ou de 100 mg par voie i.m. chez les nourrissons au cours de leur première saison du VRS et une dose de 200 mg par voie i.m. chez les enfants au début de leur deuxième saison du VRS, a été choisi en fonction de ces résultats. D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population issus des études MEDLEY et MUSIC, > 80 % des nourrissons/enfants à risque plus élevé de contracter une infection grave au VRS, y compris les nourrissons extrêmement prématurés (AG < 29 semaines) au début de leur première saison du VRS et les enfants atteints d'une pneumopathie chronique ou d'une cardiopathie congénitale ou ayant un système immunitaire affaibli au début de leur première ou deuxième saison du VRS, ont présenté des expositions au nirsévimab associées à une protection contre le VRS ( $ASC_{Cl\text{départ}}$  sérique supérieure à 12,8 mg\*day/mL) suivant une dose unique.

## Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants (≤ 24 mois) :**

**Nourrissons et enfants vulnérables à l'infection grave au VRS :** Selon l'analyse pharmacocinétique de population, la pneumopathie chronique ou la cardiopathie congénitale n'ont pas eu d'influence significative sur la pharmacocinétique du nirsévimab. Les concentrations sériques observées au jour 151 chez les nourrissons atteints d'une pneumopathie chronique ou d'une cardiopathie congénitale correspondaient à celles observées chez des nourrissons en bonne santé.

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, chez les extrêmement prématurés (AG < 29 semaines) au début de leur première saison du VRS et chez les enfants atteints d'une pneumopathie chronique ou d'une cardiopathie congénitale au début de leur première ou de leur deuxième saison du VRS, les critères d'acceptation pour l'extrapolation ont été satisfaits; > 80 % des nourrissons et des enfants ont obtenu une exposition au nirsévimab associée à une protection contre l'infection au VRS après une seule dose.

Dans l'étude MUSIC, 75 % (72/96) des nourrissons/enfants immunodéprimés qui entrent dans leur première ou deuxième saison du VRS ont obtenu des expositions au nirsévimab associées à la protection contre le VRS, sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population. À l'exclusion de 14 enfants atteints d'affections entraînant une perte de protéines, comme en témoigne une clairance accrue du nirsévimab, 87 % (71/82) ont obtenu une exposition au nirsévimab associée à une protection contre le VRS.

- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Le nirsévimab n'est pas indiqué chez les adultes.
- **Origine ethnique :** D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, il n'y a pas eu d'effet cliniquement pertinent de la race et de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique du nirsévimab.
- **Insuffisance hépatique :** Les anticorps monoclonaux IgG ne sont pas principalement éliminés par la voie hépatique. Cependant, chez certaines personnes atteintes d'une

maladie hépatique chronique, qui peut être associée à une perte de protéines, une augmentation de la clairance du nirsévimab a été observée dans les essais cliniques.

- **Insuffisance rénale** : En tant qu'anticorps monoclonal IgG typique, le nirsévimab n'est pas éliminé par voie rénale en raison de son poids moléculaire élevé, les modifications de la fonction rénale ne devraient pas influencer la clairance du nirsévimab. Cependant, chez une personne atteinte du syndrome néphrotique, une augmentation de la clairance du nirsévimab a été observée lors des essais cliniques.
- **Poids corporel** : La clairance et le volume de distribution du nirsévimab augmentent avec une hausse du poids corporel.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C). Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur pour protéger le médicament de la lumière.

BEYFORTUS peut être conservé à la température ambiante (20 à 25 °C) pendant une période maximale de 8 heures. Une fois sorti du réfrigérateur, BEYFORTUS doit être utilisé dans les 8 heures ou jeté.

Ne pas congeler, agiter ou exposer à la chaleur.

Pour la mise au rebut, voir [4.4 Administration](#).

## 12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

En l'absence d'études de compatibilité, ce produit médicamenteux ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicamenteux.

## **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

### **13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

#### **Substance pharmaceutique**

Dénomination commune : nirsévimab

Caractéristiques du produit : Le nirsévimab est un anticorps monoclonal de type IgG1 $\kappa$  humain composé de deux chaînes lourdes identiques et de deux chaînes légères identiques (~150 kDa). Le domaine CH2 de la chaîne lourde du nirsévimab a été modifié pour contenir trois substitutions d'acides aminés appelées YTE. Le nirsévimab contient des oligosaccharides complexes biantennaires principalement N-liés à chaque chaîne lourde. Les domaines Fab du nirsévimab se lient spécifiquement à la conformation préfusion de la protéine de fusion (F) du VRS pour prévenir l'infection des cellules humaines. Le domaine Fc contenant les trois substitutions d'acides aminés possède une plus grande affinité pour le récepteur Fc néonatal (FcRn), ce qui prolonge ainsi la demi-vie sérique du nirsévimab.

#### **Caractéristiques du produit**

Le nirsévimab est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1 $\kappa$ ) humain produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Le produit pharmaceutique est fourni sous forme de solution stérile, sans agent de conservation, limpide à opalescente et incolore à jaune, pour injection intramusculaire.

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

#### Prévention des infections des voies respiratoires inférieures par le virus respiratoire syncytial

**Tableau 4 – Résumé des données démographiques des participants aux essais cliniques sur la prévention des infections des voies respiratoires inférieures par le virus respiratoire syncytial**

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
D5290C00003 (Étude 3)	Étude de phase IIb, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité contre l'infection au VRS chez les nourrissons prématurés en bonne santé	BEYFORTUS : dose unique de 50 mg par voie i.m. Placebo : dose unique par voie i.m.	<u>N<sup>bre</sup> total de patients répartis au hasard/ayant reçu une dose</u> : 1453/1447 BEYFORTUS : 969/968 <sup>a</sup> (dont 570 [572] nourrissons de poids corporel < 5 kg répartis au hasard pour recevoir [ayant reçu] la dose recommandée) Placebo : 484/479	3,3 mois (plage : 0,1 à 11,9 mois)	Filles : 48 %
D5290C00004 (MELODY) <sup>b</sup>	Étude de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité contre l'infection au VRS chez les nourrissons nés à terme et les prématurés tardifs	BEYFORTUS : dose unique de 50 mg ou de 100 mg par voie i.m. Placebo : dose unique par voie i.m.	<u>N<sup>bre</sup> total de patients répartis au hasard/ ayant reçu une dose</u> : Tous les sujets : 3012/2994 BEYFORTUS : 2009/1998 Placebo : 1003/996	<u>Tous les sujets</u> : 2,9 mois (plage : 0,0 à 14,0 mois)	<u>Tous les sujets</u> : Filles : 48 %

<p>D5290C00005 (MEDLEY)<sup>c</sup></p>	<p>Étude de phase II/III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par le palivizumab, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité descriptive contre l'infection au VRS chez les enfants à risque plus élevé de contracter une infection grave au VRS, notamment les nourrissons prématurés et les nourrissons atteints d'une pneumopathie chronique des prématurés ou d'une cardiopathie congénitale d'importance sur le plan hémodynamique au début de leur première saison du VRS, et les enfants à risque plus élevé, dont ceux atteints d'une pneumopathie chronique ou d'une cardiopathie</p>	<p><u>Saison 1 du VRS :</u> BEYFORTUS : Dose unique de 50 mg ou de 100 mg par voie i.m. suivie de 4 doses mensuelles de placebo par voie i.m. Palivizumab : 15 mg/kg par voie i.m. (5 doses mensuelles)</p> <p><u>Saison 2 du VRS :</u> BEYFORTUS : dose unique de 200 mg par voie i.m. suivie de 4 doses mensuelles de placebo par voie i.m. Palivizumab : 15 mg/kg par voie i.m. (5 doses mensuelles)</p>	<p><u>N<sup>bre</sup> total de patients répartis au hasard/ ayant reçu une dose :</u> <u>Saison 1 du VRS :</u> (complète, jusqu'au jour 361) 925/918 BEYFORTUS : 616/614; comprenant les prématurés : 407/406 Palivizumab : 309/304; comprenant les prématurés : 208/206</p> <p><u>Saison 2 du VRS :</u> (complète, au moins jusqu'au jour 151) Cohorte atteinte d'une pneumopathie chronique et d'une cardiopathie congénitale BEYFORTUS/BEYFORTUS : 180/180 Palivizumab/BEYFORTUS : 40/40 Palivizumab/palivizumab : 42/42</p>	<p><u>Saison 1 du VRS :</u> 3,9 mois (plage : 0,07 à 12,3 mois)</p> <p><u>Saison 2 du VRS<sup>d</sup> :</u> 4,8 mois (plage : 0,2 à 11,1 mois)</p>	<p><u>Saison 1 du VRS :</u> Filles : 46,5 %</p> <p><u>Saison 2 du VRS :</u> Filles : 42,4 %</p>
---	--	---	---	--	---

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
	congénitale, pendant leur deuxième saison du VRS				

<sup>a</sup> L'analyse finale de l'étude 3 a été réalisée à partir des données de tous les sujets répartis aléatoirement recueillies au cours des 360 jours suivant l'administration de la dose, lorsque tous les sujets avaient effectué la dernière visite de l'étude. Deux sujets répartis aléatoirement dans le groupe placebo ont reçu par erreur BEYFORTUS et ont été inclus dans le groupe de la population traitée par BEYFORTUS.

<sup>b</sup> Les résultats de la cohorte principale de l'étude MELODY proviennent de données obtenues au cours des 510 jours suivant l'administration de la dose (DLCD : 9 août 2021); les résultats de la cohorte d'évaluation de l'innocuité de l'étude MELODY proviennent de données obtenues pendant au moins 150 jours après l'administration de la dose (DLCD : 31 mars 2022).

<sup>c</sup> Les résultats de la saison 1 du VRS pour l'ensemble de la population de l'étude MEDLEY (cohortes de prématurés et de nourrissons atteints d'une pneumopathie chronique ou d'une cardiopathie congénitale) proviennent de données obtenues pendant au moins 360 jours après l'administration de la première dose de la saison 1 (DLCD : 30 avril 2022); les résultats de la saison 2 du VRS de la cohorte de nourrissons atteints d'une pneumopathie chronique ou d'une cardiopathie congénitale proviennent de données obtenues durant au moins 150 jours après la première dose de la saison 2 (DLCD : 30 avril 2022).

<sup>d</sup> Âge moyen au moment de la répartition aléatoire au début de la saison 1 des 262 sujets atteints d'une pneumopathie chronique ou d'une cardiopathie congénitale qui ont poursuivi leur participation à la phase de la saison 2 de l'étude MEDLEY.

DLCD = date limite de collecte des données; i.m. = intramusculaire; VRS = virus respiratoire syncytial; AG = âge gestationnel

Les principales données démographiques et caractéristiques initiales des sujets de l'étude MELODY, de l'étude 3 et de l'étude MEDLEY sont résumées au [tableau 5](#) et au [tableau 6](#). Les données démographiques et les caractéristiques initiales de ces sujets étaient semblables entre les groupes nirsévimab et les groupes ayant reçu le produit de comparaison, et les populations étudiées étaient représentatives de la population ciblée, à savoir tous les nourrissons au cours de leur première saison du VRS et les enfants qui restent vulnérables à une infection grave au VRS au cours de leur deuxième saison du VRS, notamment les extrêmement prématurés et les nourrissons et enfants âgés de moins de 24 mois atteints d'une pneumopathie chronique ou d'une cardiopathie congénitale.

**Tableau 5 – Résumé de certaines données démographiques et caractéristiques initiales – Étude MELODY (cohorte principale), étude MELODY (tous les sujets), étude 3 (dose recommandée) et étude 3**

Statistiques	Nourrissons nés à terme et prématurés tardifs nés à $\geq 35$ semaines d'AG		Nourrissons très prématurés et modérément prématurés nés à $\geq 29$ et $< 35$ semaines d'AG	
	Étude MELODY (cohorte principale) <sup>b</sup>	Étude MELODY (tous les sujets)	Étude 3 (dose recommandée) <sup>c</sup>	Étude 3
	Total (N = 1490)	Total (N = 3012)	Total (N = 860)	Total (N = 1453)
<b>Race, n (%)<sup>a</sup></b>				
Amérindienne ou autochtone de l'Alaska	83 (5,6)	144 (4,8)	0	1 (0,1)
Asiatique	54 (3,6)	159 (5,3)	9 (1,0)	15 (1,0)
Noire ou Afro-Américaine	422 (28,4)	437 (14,5)	160 (18,6)	256 (17,6)
Natif d'Hawaï ou d'une autre île du Pacifique	11 (0,7)	23 (0,8)	9 (1,0)	11 (0,8)
Blanche	796 (53,5)	1593 (52,9)	601 (70,0)	1048 (72,2)

**Tableau 5 – Résumé de certaines données démographiques et caractéristiques initiales – Étude MELODY (cohorte principale), étude MELODY (tous les sujets), étude 3 (dose recommandée) et étude 3**

Statistiques	Nourrissons nés à terme et prématurés tardifs nés à $\geq 35$ semaines d'AG		Nourrissons très prématurés et modérément prématurés nés à $\geq 29$ et $< 35$ semaines d'AG	
	Étude MELODY (cohorte principale) <sup>b</sup>	Étude MELODY (tous les sujets)	Étude 3 (dose recommandée) <sup>c</sup>	Étude 3
	Total (N = 1490)	Total (N = 3012)	Total (N = 860)	Total (N = 1453)
<b>Groupe de poids au jour 1, n (%)</b>				
< 2,5 kg	37 (2,5)	73 (2,4)	246 (28,6)	246 (17,0)
< 5 kg	595 (40,0)	1192 (39,6)	860 (100,0)	860 (59,5)
$\geq 5$ kg	893 (60,0)	1817 (60,4)	0	585 (40,9)
<b>Groupe d'âge gestationnel, n (%)</b>				
< 29 semaines	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.
$\geq 29$ à $< 32$ semaines	S.O.	S.O.	189 (22,2)	294 (20,3)
$\geq 32$ à $< 35$ semaines	S.O.	S.O.	664 (77,8)	1152 (79,7)
$\geq 35$ à $< 37$ semaines	208 (14,0)	361 (12,0)	S.O.	S.O.
$\geq 37$ semaines	1280 (86,0)	2649 (88,0)	S.O.	S.O.

<sup>a</sup> Chaque catégorie de race compte les sujets qui n'ont choisi que cette catégorie.

<sup>b</sup> Étude MELODY (principale cohorte) : Tous les sujets répartis aléatoirement au cours des 510 jours suivant l'administration (date limite de collecte des données : 9 août 2021).

<sup>c</sup> Étude 3 (dose recommandée) : Tous les sujets répartis aléatoirement qui ont reçu la dose recommandée de nirsévimab (c.-à-d. excluant les sujets dont le poids était  $\geq 5$  kg au moment de l'administration).

S.O. = sans objet; AG = âge gestationnel

**Tableau 6 – Résumé de certaines données démographiques et caractéristiques initiales – Étude MEDLEY (saison 1 et saison 2 du VRS)**

Statistique	Nourrissons et enfants à risque plus élevé de contracter une infection grave au VRS	
	Étude MEDLEY Saison 1 du VRS	Étude MEDLEY Saison 2 du VRS (cardiopathie congénitale et pneumopathie chronique)
	Total (N = 925)	Total (N = 262)
<b>Race, n (%)<sup>a</sup></b>		
Amérindienne ou autochtone de l'Alaska	16 (1,7)	0 (0,0)
Asiatique	50 (5,4)	15 (5,7)
Noire ou Afro-Américaine	88 (9,5)	12 (4,6)
Natif d'Hawaï ou d'une autre île du Pacifique	5 (0,5)	1 (0,4)
Blanche	732 (79,2)	225 (85,9)
<b>Groupe de poids au jour 1, n (%)</b>		
< 5 kg	518 (56,5)	NÉ
≥ 5 kg	399 (43,5)	NÉ
< 7 kg	NÉ	6 (2,3)
< 10 kg	NÉ	147 (56,1)
<b>Groupe d'âge gestationnel, n (%)</b>		
< 29 semaines	200 (21,6)	103 (39,3)
≥ 29 à < 32 semaines	199 (21,5)	43 (16,4)
≥ 32 à < 35 semaines	388 (41,9)	36 (13,7)
≥ 35 semaines	138 (14,9)	80 (30,5)
<b>Présence de cardiopathie congénitale et de pneumopathie chronique, n (%)</b>		
Pneumopathie chronique	217 (23,5)	189 (72,1)
Cardiopathie congénitale	104 (11,2)	81 (30,9)

<sup>a</sup> Chaque catégorie de race compte les sujets qui n'ont choisi que cette catégorie.  
 NÉ = non évalué; VRS = virus respiratoire syncytial

L'efficacité et l'innocuité de BEYFORTUS ont été évaluées dans l'étude 3 et l'étude MELODY pour la prévention de l'infection des voies respiratoires inférieures nécessitant des soins médicaux (IVRI-SM) causée par le VRS chez les nourrissons nés à terme et les prématurés (AG  $\geq$  29 semaines) au début de leur première saison du VRS. L'innocuité et la pharmacocinétique de BEYFORTUS ont également été évaluées dans l'étude MEDLEY menée chez les nourrissons à risque plus élevé de contracter une infection grave au VRS, notamment les nourrissons extrêmement prématurés (AG < 29 semaines) et les nourrissons atteints d'une pneumopathie chronique des prématurés ou d'une cardiopathie congénitale importante sur le plan hémodynamique au début de leur première saison du VRS, et les enfants atteints d'une pneumopathie chronique ou d'une cardiopathie congénitale au début de leur deuxième saison du VRS.

L'innocuité et les propriétés pharmacocinétiques de BEYFORTUS ont aussi été évaluées lors d'une étude multicentrique en mode ouvert, non contrôlée et à dose unique (MUSIC) menée chez des enfants âgés de  $\leq$  24 mois dont le système immunitaire était affaibli.

Au cours de l'étude 3, un total de 1453 nourrissons très prématurés et modérément prématurés (AG  $\geq$  29 à < 35 semaines) au début de leur première saison du VRS ont été répartis au hasard (2:1) pour recevoir une dose unique de 50 mg de BEYFORTUS ou un placebo par voie i.m.

Au cours de l'étude MELODY (cohorte principale), un total de 1490 nourrissons nés à terme et de prématurés tardifs (nés à  $\geq$  35 semaines d'AG) débutant leur première saison du VRS ont été répartis au hasard (2:1) pour recevoir une dose unique de BEYFORTUS (50 mg pour un poids corporel < 5 kg ou 100 mg pour un poids corporel  $\geq$  5 kg au moment de l'administration) ou un placebo par voie i.m. Des nourrissons ont été admis à l'étude MELODY après l'analyse principale, et au total, 3012 d'entre eux (l'ensemble des sujets) ont été répartis au hasard pour recevoir BEYFORTUS (n = 2009) ou un placebo (n = 1003).

Le principal critère d'évaluation de l'étude 3 et de l'étude MELODY (cohorte principale) était la fréquence des IVRI par le VRS confirmées par RT-PCR ayant nécessité des soins médicaux (y compris l'hospitalisation), essentiellement des bronchiolites ou des pneumonies, au cours des 150 jours suivant l'administration de la dose. Les signes d'IVRI étaient définis par la présence à l'examen physique d'au moins un symptôme indiquant une atteinte des voies respiratoires inférieures (p. ex. rhonchus, râles, crépitements ou respiration sifflante), et d'au moins un signe de gravité clinique (augmentation de la fréquence respiratoire, hypoxémie, insuffisance respiratoire hypoxique aiguë, apnée d'apparition récente, battement des ailes du nez, tirage, grognement ou déshydratation due à une détresse respiratoire). La fréquence d'hospitalisation des nourrissons ayant présenté une IVRI-SM causée par le VRS ainsi qu'une IVRI-SM très grave causée par le VRS a été évaluée dans les deux études. L'hospitalisation en raison d'une infection au VRS était définie comme une hospitalisation pour une IVRI accompagnée d'un résultat positif au test de dépistage du VRS, ou comme une aggravation de la fonction respiratoire accompagnée d'un résultat positif au test de dépistage du VRS chez un patient déjà hospitalisé. L'IVRI-SM très grave causée par le VRS était définie comme une IVRI-SM causée par le VRS ayant entraîné l'hospitalisation et le besoin d'oxygène d'appoint ou de liquides intraveineux.

L'étude MEDLEY a été menée chez 925 nourrissons à risque plus élevé de contracter une infection au VRS grave, notamment les nourrissons atteints d'une pneumopathie chronique ou d'une cardiopathie congénitale et les prématurés nés à < 35 semaines d'AG, au début de leur première saison du VRS. Les nourrissons ont été répartis au hasard pour recevoir (2:1) une dose unique de BEYFORTUS (50 mg pour un poids corporel < 5 kg ou 100 mg pour un poids corporel ≥ 5 kg au moment de l'administration) suivie de 4 doses mensuelles de placebo par voie i.m., ou 5 doses mensuelles de 15 mg/kg de palivizumab par voie i.m.

Les enfants âgés de ≤ 24 mois atteints d'une pneumopathie chronique ou d'une cardiopathie congénitale présentant un risque plus élevé d'infection au VRS ont continué de participer à l'étude pendant une deuxième saison du VRS. Ceux qui ont reçu BEYFORTUS au cours de leur première saison du VRS ont reçu une deuxième dose unique de 200 mg de BEYFORTUS au début de leur deuxième saison (n = 180), suivie de 4 doses mensuelles de placebo par voie i.m. Les enfants qui ont reçu le palivizumab au cours de leur première saison du VRS ont de nouveau été répartis au hasard (1:1) dans les groupes BEYFORTUS ou palivizumab au début de leur deuxième saison du VRS. Les enfants du groupe BEYFORTUS (n = 40) ont reçu une dose fixe unique de 200 mg suivie de 4 doses mensuelles de placebo par voie i.m. Les enfants du groupe palivizumab (n = 42) ont reçu 5 doses mensuelles de 15 mg/kg de palivizumab par voie i.m. Les données démographiques et caractéristiques initiales des sujets étaient comparables entre les groupes BEYFORTUS/BEYFORTUS, palivizumab/BEYFORTUS et palivizumab/palivizumab.

### **Résultats des études**

L'efficacité de BEYFORTUS contre l'IVRI-SM causée par le VRS dans l'étude 3 et l'étude MELODY (cohorte principale) chez les nourrissons nés à terme et les prématurés (AG ≥ 29 semaines) au début de leur première saison du VRS en lien avec le principal critère d'évaluation est présentée au [tableau 7](#).

**Tableau 7 – Analyse du principal critère d'évaluation : Efficacité contre l'IVRI-SM causée par le VRS chez les nourrissons nés à terme et les prématurés au cours des 150 jours suivant l'administration de la dose, étude 3 et étude MELODY (cohorte principale)**

<b>Groupe</b>	<b>Traitement</b>	<b>N</b>	<b>Fréquence % (n)</b>	<b>Efficacité (IC à 95 %)<sup>a</sup></b>
Nourrissons très prématurés et modérément prématurés nés à ≥ 29 et < 35 semaines d'âge gestationnel (étude 3)	BEYFORTUS	969	2,6 (25)	70,1 % (52,3; 81,2) p < 0,0001 <sup>b</sup>
	Placebo	484	9,5 (46)	
Nourrissons nés à terme et prématurés tardifs nés à ≥ 35 semaines d'âge gestationnel (cohorte principale de l'étude MELODY)	BEYFORTUS	994	1,2 (12)	74,5 % (49,6; 87,1) p < 0,0001 <sup>b</sup>
	Placebo	496	5,0 (25)	

<sup>a</sup> Fondée sur la réduction du risque relatif par rapport au placebo. La réduction du risque relatif et l'IC à 95 % CI ont été calculés à l'aide d'un modèle de régression de Poisson modifié montrant une variance importante et incluant des facteurs de stratification (hémisphère et âge lors de la répartition aléatoire).

<sup>b</sup> Statistiquement significatif.

L'efficacité de BEYFORTUS contre l'IVRI-SM causée par le VRS ayant entraîné l'hospitalisation dans l'étude 3 et l'étude MELODY (tous les sujets) chez les nourrissons nés à terme et les prématurés (AG ≥ 29 semaines) au début de leur première saison du VRS en lien avec le critère d'évaluation secondaire est présentée au [tableau 8](#).

**Tableau 8 – Analyse du critère d'évaluation secondaire : Efficacité contre l'IVRI-SM causée par le VRS ayant entraîné l'hospitalisation chez les nourrissons nés à terme et les prématurés au cours des 150 jours suivant l'administration de la dose, étude 3 et étude MELODY (tous les sujets)**

Groupe	Traitement	N	Fréquence % (n)	Efficacité <sup>a</sup> (IC à 95 %)
<b>Efficacité contre l'IVRI-SM causée par le VRS ayant entraîné l'hospitalisation chez les nourrissons pendant 150 jours suivant l'administration de la dose</b>				
Nourrissons très prématurés et modérément prématurés nés à ≥ 29 et < 35 semaines d'âge gestationnel (étude 3)	BEYFORTUS	969	0,8 (8)	78,4 % (51,9; 90,3) <sup>b</sup>
	Placebo	484	4,1 (20)	
Nourrissons nés à terme et prématurés tardifs nés à ≥ 35 semaines d'âge gestationnel (tous les sujets de l'étude MELODY)	BEYFORTUS	2009	0,4 (9)	76,8 % (49,4; 89,4) <sup>c</sup>
	Placebo	1003	2,0 (20)	
	Placebo	1003	1,7 (17)	

<sup>a</sup> Fondée sur la réduction du risque relatif par rapport au placebo.

Selon une analyse exploratoire groupée des données de l'étude 3 (dose recommandée) et de l'étude MELODY (cohorte principale), l'efficacité de BEYFORTUS contre l'IVRI-SM causée par le VRS, l'IVRI-SM causée par le VRS nécessitant une hospitalisation et l'IVRI-SM très grave causée par le VRS au cours des 150 jours suivant l'administration a été respectivement de 79,5 % (IC à 95 % : 65,9 à 87,7), de 77,3 % (IC à 95 % : 50,3 à 89,7) et de 86,0 % (IC à 95 % : 62,5 à 94,8).

De plus, en ce qui a trait au critère d'évaluation exploratoire prédéfini en lien avec l'IVRI-SM causée par le VRS (très grave) pour les nourrissons modérément et très prématurés nés entre ≥ 29 et < 35 semaines (étude 3), l'efficacité de BEYFORTUS a été de 87,5 % (IC à 95 % : 62,9; 95,8), et pour les nourrissons nés à terme et prématurés tardifs ≥ 35 semaines (tous les sujets de l'étude MELODY), l'efficacité de BEYFORTUS a été de 78,6 % (IC à 95 % : 48,8; 91,0).

Efficacité contre l'IVRI-SM causée par le VRS chez les nourrissons et les enfants vulnérables à l'infection grave au VRS (études MEDLEY et MUSIC)

Chez les nourrissons à risque plus élevé de contracter une infection grave au VRS, notamment les extrêmement prématurés (AG < 29 semaines) et les nourrissons atteints d'une pneumopathie chronique ou d'une cardiopathie congénitale, ainsi que les enfants atteints d'une pneumopathie chronique ou d'une cardiopathie congénitale de ≤ 24 mois au début de leur deuxième saison du VRS, l'efficacité de BEYFORTUS a été établie par extrapolation de l'efficacité de BEYFORTUS dans l'étude 3 et l'étude MELODY en fonction de l'exposition pharmacocinétique. Au cours de l'étude MEDLEY, la fréquence d'IVRI-SM causée par le VRS pendant 150 jours suivant l'administration de la dose a été de 0,6 % (4/616) dans le groupe BEYFORTUS et de 1,0 % (3/309) dans le groupe palivizumab. Il n'y a eu aucun cas d'IVRI-SM causée par le VRS pendant 150 jours au cours de la saison 2 du VRS.

Dans le cadre de l'étude MUSIC menée chez nourrissons immunodéprimés, notamment ceux présentant une immunodéficiences, un déficit en anticorps, une infection au VIH, des antécédents de greffe de moelle osseuse ou ceux recevant une chimiothérapie immunosuppressive, une corticothérapie à haute dose ou d'autres traitements immunosuppresseurs, ainsi que chez les enfants de  $\leq 24$  mois qui entrent dans leur première ou deuxième saison du VRS, ayant reçu la dose recommandée de BEYFORTUS, l'efficacité a été établie par extrapolation de l'efficacité de BEYFORTUS dans l'étude 3 et l'étude MELODY en fonction de l'exposition pharmacocinétique. Il n'y a eu aucun cas d'IVRI-SM causée par le VRS pendant 150 jours après l'administration de la dose.

### 14.3 Immunogénicité

Comme c'est le cas pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. La détection de la formation d'anticorps dépend grandement de la sensibilité et de la spécificité du test utilisé. De plus, la fréquence de production d'anticorps (y compris les anticorps neutralisants) observée dans un test peut être influencée par plusieurs facteurs, tels que la méthode d'analyse, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants et la population d'enfants étudiée. C'est pourquoi il peut être trompeur de comparer la fréquence d'apparition d'anticorps ciblant le nirsévimab à la fréquence d'apparition d'anticorps dirigés contre d'autres produits.

Au cours de l'étude 3 et de l'étude MELODY, des anticorps anti-nirsévimab ont été détectés durant la période de 361 jours suivant l'administration chez 5,9 % (148/2493) des nourrissons ayant reçu une dose unique de nirsévimab selon le schéma posologique recommandé, et 4,6 % (110/2404) d'entre eux ont obtenu un résultat positif au test de dépistage d'anticorps anti-médicament (AAM) dirigés contre le domaine YTE. Dans l'étude MELODY, 1,4 % (26/1876) des nourrissons ont obtenu un résultat positif au test de dépistage d'anticorps neutralisant le nirsévimab.

Chez les nourrissons de l'étude MEDLEY ayant reçu une dose unique de nirsévimab au cours de leur première saison du VRS, des anticorps anti-nirsévimab ont été détectés chez 5,1 % (32/587) des nourrissons au cours des 361 jours suivant l'administration de la dose. Des anticorps neutralisant le nirsévimab ont été détectés chez 0,4 % (2/564) des nourrissons et chez 5,5 % (29/564) des nourrissons ayant obtenu un résultat positif au test de dépistage d'AAM dirigés contre le domaine YTE.

Sur les 180 nourrissons qui ont reçu du nirsévimab pendant deux saisons consécutives du VRS, 8/180 (4,4 %) nourrissons et 13/180 (7,2 %) nourrissons sont devenus positifs aux ADA pour la première fois pendant la première et la deuxième saisons du VRS, respectivement. Un seul sujet a obtenu un résultat positif pour les ADA pendant les deux saisons du VRS. Au cours de la deuxième saison du VRS, 8 enfants sur 180 (4,4 %) ont reçu des ADA anti-YTE et un des enfants avait également des anticorps neutralisants. Pour les nourrissons/enfants recevant du nirsévimab pendant leur première ou deuxième saison du VRS dans l'étude MUSIC, des anticorps anti-nirsévimab ont été détectés chez 11/97 (11,3 %) des enfants pendant la période post-administration de 361 jours. Des anticorps neutralisants contre le nirsévimab ont été détectés chez 1/97 (1,0 %) des enfants et 11/97 (11,3 %) des enfants ont obtenu un résultat positif pour les ADA contre le domaine YTE.

La production d'AAM dirigés contre le nirsévimab semble n'avoir aucun effet d'importance clinique sur son élimination (jusqu'à 5 mois), son efficacité ou son innocuité.

## 15 MICROBIOLOGIE

### Activité antivirale

L'activité neutralisante du nirsévimab contre le VRS en culture cellulaire a été mesurée dans un modèle dose-réponse en utilisant les cellules Hep-2. Le nirsévimab a neutralisé des isolats de VRS A et de VRS B à la  $CE_{50}$  médiane de 3,2 ng/mL (plage de 0,48 à 15 ng/mL) et de 2,9 ng/mL (plage de 0,3 à 59,7 ng/mL), respectivement. Les isolats cliniques du VRS (70 du VRS A et 49 du VRS B) ont été recueillis entre 2003 et 2017 chez des sujets des États-Unis, d'Australie, des Pays-Bas, d'Italie, de Chine et d'Israël et encodent les polymorphismes de la séquence de la protéine F du VRS les plus fréquents parmi les souches en circulation.

*In vitro*, le nirsévimab se lie aux récepteurs FcγR (FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB et FcγRIII) humains immobilisés et montre une activité neutralisante équivalente à celle des anticorps monoclonaux parentaux, IG7 et IG7 TM (région Fc modifiée pour réduire la liaison au FcR et la fonction effectrice). Dans un modèle d'infection par le VRS chez le rat cotonnier, les anticorps IG7 et IG7 TM ont entraîné une réduction liée à la dose de la réplication du VRS comparable à celle du nirsévimab dans les poumons et les cornets nasaux, ce qui semble fortement indiquer que la protection contre l'infection par le VRS dépend de l'activité neutralisante du nirsévimab.

### Résistance aux antiviraux

#### *En culture cellulaire*

Des variants résistants ont été sélectionnés après trois passages des souches A2 et B9320 du VRS en culture cellulaire en présence de nirsévimab. Les variants recombinants *in vitro* du VRS A qui ont montré une sensibilité réduite au nirsévimab comprenaient les porteurs des substitutions N67I:N208Y (103 fois par rapport à la souche de référence). Les variants recombinants du VRS B qui ont montré une sensibilité réduite au nirsévimab comprenaient les porteurs des substitutions N208D (> 90 000 fois), N208S (> 24 000 fois), K68N:N201S (> 13 000 fois) ou K68N:N208S (> 90 000 fois). Toutes les substitutions associées à la résistance qui ont été décelées parmi les variants résistants à la neutralisation étaient localisées dans le site de liaison au nirsévimab (acides aminés 62 à 69 et 196 à 212) et ont réduit l'affinité de liaison du nirsévimab à la protéine F du VRS. Parmi les substitutions *in vitro* associées à la résistance identifiées, seules K68N et N201S ont été décelées dans la circulation générale, chacune ayant une prévalence de < 1 %.

#### *Au cours des études de surveillance*

Dans le cadre des études d'observation en épidémiologie moléculaire prospectives effectuées à l'échelle mondiale (OUTSMART-RSV et INFORM-RSV) depuis 2015, la plupart des résidus d'acides aminés du site de liaison au nirsévimab sont restés fortement conservés (> 99 %) à toutes les positions dans la souche VRS A et à 22 des 25 positions dans la souche VRS B. Les mutations co-occurentes I206M:Q209R dans le site de liaison qui sont devenues prédominantes dans le VRS B depuis 2017 maintiennent la sensibilité globale du variant au nirsévimab (I206M:Q209R, variation de 0,23 fois de la  $CI_{50}$ ). De même, la substitution S211N dont la fréquence a augmenté maintient elle aussi la sensibilité du variant au nirsévimab, qu'elle soit présente individuellement (variation de 1,2 fois de la  $CI_{50}$ ) ou sous forme de substitutions co-occurentes (I206M:Q209R:S211N, variation de 0,5 fois de la  $CI_{50}$ ).

### *Au cours des essais cliniques*

Dans les études MELODY, MEDLEY et MUSIC, aucun sujet ayant été pris en charge médicalement et ayant eu une infection des voies respiratoires inférieures (IVRI-SM causée par le VRS), ou correspondant à la définition de cas d'infection par le VRS, n'a présenté un isolat de VRS contenant une substitution consensuelle associée à la résistance au nirsévimab, quel que soit le groupe de traitement.

Dans l'étude 3, chez les sujets ayant reçu une dose unique de 50 mg de nirsévimab indépendamment du poids, 2 des 40 sujets ayant contracté une infection au VRS correspondant à toutes les définitions de cas étaient porteurs d'un variant contenant des substitutions associées à la résistance au nirsévimab. Des variants du VRS B détectés chez deux sujets ayant reçu une dose de nirsévimab inférieure à la dose recommandée étaient porteurs des substitutions co-occurentes I64T:K68E:I206M:Q209R ou de la substitution N208S; ces deux cas ont été associés à une sensibilité réduite au nirsévimab (variation de > 447 fois et de > 336 fois de la  $CI_{50}$ , respectivement).

Le nirsévimab a conservé son activité contre les VRS recombinants porteurs des substitutions associées à la résistance au palivizumab mises en évidence dans les études d'épidémiologie moléculaire et dans les variants résistant à la neutralisation par le palivizumab. Même si le palivizumab a conservé son activité complète de neutralisation contre les substitutions associées à la résistance au nirsévimab décelées dans l'étude 3, il est possible que les variants résistants au nirsévimab aient une résistance croisée à d'autres anticorps monoclonaux ciblant la protéine F du VRS.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Toxicologie générale**

Aucun changement significatif n'a été observé lors d'une étude de toxicité à doses répétées effectuée chez le macaque de Buffon (jusqu'à 300 mg/kg par voie i.v. ou 300 mg par voie i.m.).

Les résultats des études sur la réactivité croisée tissulaire effectuées sur des panels de tissus humains, notamment des tissus juvéniles, néonataux et fœtaux, n'ont montré aucune coloration des tissus humains, comme attendu.

### **Cancérogénicité**

Le nirsévimab est un anticorps monoclonal et, par conséquent, aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée afin d'évaluer le potentiel cancérogène du nirsévimab.

### **Génotoxicité**

Le nirsévimab est un anticorps monoclonal et, par conséquent, aucune étude de génotoxicité n'a été réalisée afin d'évaluer le potentiel génotoxique du nirsévimab.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

Aucune étude n'a évalué les effets du nirsévimab sur la fécondité, le développement embryofœtal, prénatal et postnatal, car le nirsévimab se lie à une cible virale spécifique qui n'est pas exprimée dans les modèles non cliniques ni chez l'humain, et que la population clinique visée (nourrissons et enfants) n'inclut pas les femmes aptes à procréer.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### BEYFORTUS<sup>MC</sup>

#### nirsévimab injectable

Lisez attentivement ce qui suit avant que votre enfant commence à prendre ou recevoir **BEYFORTUS** et chaque fois qu'il reçoit une dose. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez de l'état de santé de votre enfant et de son traitement avec le professionnel de la santé de votre enfant et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **BEYFORTUS** sont disponibles.

#### Pourquoi utilise-t-on BEYFORTUS?

BEYFORTUS protège votre bébé contre l'infection au virus respiratoire syncytial (VRS) au cours de sa première saison du VRS. Il peut également être administré aux enfants âgés de moins de 2 ans qui sont vulnérables à une infection grave par le VRS au cours de leur deuxième saison du VRS.

Le VRS est un virus respiratoire courant qui cause habituellement des symptômes légers (maladie s'apparentant à un rhume), mais il peut provoquer des maladies graves, notamment une bronchiolite (inflammation des petites voies respiratoires des poumons) et une pneumonie (infection des poumons) pouvant entraîner l'hospitalisation ou même le décès. Le virus est généralement plus fréquent pendant l'hiver (ce qu'on appelle la saison du VRS), mais il peut apparaître plus tôt ou durer plus longtemps dans certaines parties du pays. Votre professionnel de la santé peut vous dire quand la saison du VRS commence dans votre région.

#### Comment BEYFORTUS agit-il?

BEYFORTUS contient l'ingrédient actif nirsévimab, un anticorps à longue durée d'action qui bloque la protéine dont le VRS a besoin pour infecter l'organisme. BEYFORTUS empêche le virus de pénétrer et d'infecter les cellules humaines et fournit une protection directe et rapide contre l'infection au VRS pendant au moins 5 mois, ce qui correspond à une saison typique du VRS.

#### Quels sont les ingrédients de BEYFORTUS?

Ingrédient médicamenteux : nirsévimab

Ingrédients non médicamenteux : chlorhydrate de L-arginine, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine, polysorbate 80, saccharose et eau pour injection

BEYFORTUS ne contient aucun agent de conservation.

#### BEYFORTUS se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution injectable

Une seringue préremplie à usage unique de 0,5 mL de solution contenant 50 mg de nirsévimab.

Une seringue préremplie à usage unique de 1 mL de solution contenant 100 mg de nirsévimab.

### **N'utilisez pas BEYFORTUS dans les cas suivants :**

- Si votre enfant est allergique au nirsévimab ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament (voir Quels sont les ingrédients de BEYFORTUS). Si cela s'applique à votre enfant ou si vous n'êtes pas certain, vérifiez auprès du professionnel de la santé de votre enfant.

### **Consultez le professionnel de la santé de votre enfant avant que votre enfant utilise BEYFORTUS, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez le professionnel de la santé de l'état actuel de votre enfant et de ses problèmes de santé, notamment :**

- Si votre enfant a un faible nombre de plaquettes sanguines (qui aident à la coagulation du sang), un trouble de la coagulation ou s'il fait facilement des ecchymoses (bleus), ou s'il prend un anticoagulant (pour prévenir la formation de caillots sanguins).

Dans certaines maladies chroniques, où une trop grande quantité de protéines est perdue par l'urine ou l'intestin, par exemple le syndrome néphrotique et la maladie hépatique chronique, le niveau de protection de BEYFORTUS peut être réduit.

Informez le professionnel de la santé de votre enfant ou obtenez des soins médicaux sans tarder si vous remarquez des signes de réaction allergique, notamment :

- Difficulté à respirer ou à avaler
- Enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
- Démangeaisons intenses de la peau avec éruption rouge ou bosses

### **Mentionnez au professionnel de la santé de votre enfant tous les médicaments et produits de santé que prend votre enfant, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

BEYFORTUS n'est pas connu pour interagir avec d'autres médicaments. Cependant, informez le professionnel de la santé de votre enfant s'il utilise, a récemment utilisé ou pourrait utiliser tout autre médicament.

BEYFORTUS peut être administré en même temps que des vaccins au cours de la même visite.

### **Comment utiliser BEYFORTUS?**

BEYFORTUS est administré par un professionnel de la santé au moyen d'une seule injection dans le muscle. Il est généralement donné dans la partie externe de la cuisse.

BEYFORTUS doit être administré avant la saison du VRS. Si votre enfant naît pendant la saison du VRS, BEYFORTUS doit être administré dès que possible après la naissance.

### **Dose habituelle**

La dose recommandée est de :

- 50 mg pour les bébés pesant moins de 5 kg et 100 mg pour les bébés pesant 5 kg ou plus au moment de leur première saison du VRS.
- 200 mg pour les enfants qui sont vulnérables à une infection grave au VRS au cours de leur deuxième saison du VRS (administrés en 2 injections de 100 mg).

Si votre enfant doit subir une opération au cœur (chirurgie cardiaque), il peut recevoir une dose supplémentaire de BEYFORTUS après l'opération.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, consultez le professionnel de la santé de votre enfant.

## Surdose

Si vous pensez que votre enfant a pris ou reçu une trop grande quantité de BEYFORTUS, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BEYFORTUS?

Lorsque votre enfant prend ou reçoit BEYFORTUS, il pourrait présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec le professionnel de la santé de votre enfant.

Les effets secondaires peuvent comprendre ce qui suit :

**Peu fréquents** (pouvant survenir chez 1 enfant sur 100)

- Éruption cutanée
- Réaction au point d'injection (c.-à-d. rougeur, enflure et douleur à l'endroit où l'injection a été administrée)
- Fièvre

**Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

- Réactions allergiques

Si votre enfant présente un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber ses activités quotidiennes, parlez-en à son professionnel de la santé.

## Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

## Conservation

Garder ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date limite indiquée sur la boîte après les lettres EXP. La date limite correspond au dernier jour du mois indiqué.

Conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C). Après l'avoir retiré du réfrigérateur, BEYFORTUS doit être utilisé dans les 8 heures ou jeté.

Garder la seringue préremplie dans la boîte pour protéger le médicament de la lumière.

Ne pas congeler, agiter ou exposer à la chaleur.

Tout produit médicamenteux inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

**Pour en savoir plus sur BEYFORTUS :**

- Communiquez avec le professionnel de la santé de votre enfant.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du distributeur ([www.sanofi.com/fr/canada](http://www.sanofi.com/fr/canada)), ou encore en composant le 1-800-265-7927.
- Ces Renseignements destinés aux patients présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression. La version la plus récente est disponible au [www.sanofi.com/fr/canada](http://www.sanofi.com/fr/canada).

Cette notice a été préparée par Sanofi Pasteur Limited.

Dernière révision : 14 juin 2024