

Le nirsévimab pour l'immunisation contre le virus respiratoire syncytial (VRS)

Les virus respiratoires syncytiaux provoquent principalement des rhumes, des syndromes grippaux et des bronchiolites pendant le semestre d'hiver. Ils entraînent souvent des hospitalisations, surtout chez les nourrissons. L'anticorps monoclonal nirsévimab (Beyfortus®) devrait être disponible pour l'immunisation passive des nourrissons dès l'automne 2024. Plusieurs sociétés médicales, la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et l'OFSP ont élaboré à ce sujet des recommandations de consensus valables pour toute la Suisse (Consensus statement 2024, voir l'encadré bleu dans l'article). Tous les enfants nés entre octobre et mars devraient recevoir une dose au cours de leur première semaine de vie ou le plus tôt possible par la suite, et ceux nés entre avril et septembre une dose en octobre avant la saison du VRS. Pour les enfants à risque, une dose (en octobre) est également recommandée au cours de la 2^e année de vie. Le nirsévimab est désormais remboursé par l'assurance obligatoire des soins (AOS), tandis que la prise en charge d'une immunisation à l'hôpital ou à la maternité est encore en cours d'examen.

VRS : LA MALADIE

VRS est l'abréviation utilisée pour désigner le virus respiratoire syncytial humain. La **transmission** se produit principalement par les gouttelettes émises lorsqu'une personne tousse ou éternue; la conjonctive et les muqueuses nasales en sont souvent les portes d'entrée, mais la transmission aux muqueuses via des aérosols et indirectement via les mains à partir d'objets et de surfaces contaminés est vraisemblablement très fréquente aussi. La **contagiosité** débute un jour avant l'apparition des symptômes et dure de trois à huit jours; elle est maximale pendant les premiers jours de la maladie. Les virus respiratoires syncytiaux sont tellement contagieux que, dès la première année de vie environ deux tiers des enfants, 87 % après 18 mois, et jusqu'à l'âge de trois ans, pratiquement tous les enfants étaient au moins une fois infectés ou malades du VRS. (Jha, 2016; Wilkins, 2023). La **période d'incubation** entre l'infection et le début de la maladie varie entre deux et huit jours.

Les **symptômes** caractéristiques sont le rhume, la toux sèche, la fièvre, la fatigue et parfois une conjonctivite. Après ces symptômes similaires à un refroidissement, il peut apparaître une infection des voies respiratoires inférieures et une maladie à VRS grave, qui chez les nourrissons se manifeste typiquement par une bronchiolite (infection des petites voies respiratoires dans les poumons) avec tachypnée, diminution de la prise de boisson, gémissements, fièvre et autres symptômes grippaux. Des symptômes de croup (rétrécissement des voies

aériennes au niveau du larynx) ou une pneumonie sont rarement observés. Plus l'enfant est jeune, plus l'évolution peut être grave et donc les complications sévères. Les structures anatomiques des voies respiratoires – trachée, bronches et bronchioles – ont chez les nourrissons un très petit diamètre. En présence d'un gonflement important de la muqueuse, comme c'est le cas avec le VRS, une détresse respiratoire peut survenir très rapidement. Pour cette raison, les complications du VRS peuvent donc être fatales, en particulier pour les nourrissons et les enfants en bas âge. Les **facteurs** connus qui augmentent le risque de développer une maladie à VRS sévère sont la grande prématurité <32 semaines de grossesse (wGA; weeks of gestational age) et certaines maladies congénitales ou acquises. Les enfants présentant certains facteurs de risque à un âge ≤24 mois ont également un risque élevé d'évolution grave lors de leur deuxième saison hivernale. Ces facteurs sont décrits en détail dans le *Consensus statement* (2024). Dans un travail de Stucki et al., les facteurs de risque d'hospitalisation identifiés en Suisse sont les suivants: naissance entre octobre et mars, faible poids de naissance, naissance multiple, malformation congénitale du cœur, des gros vaisseaux, des poumons, des voies aériennes ou biliaires, pathologie hépatique, hémophilie, syndrome de Down, immunodéficience, maladie du système nerveux central, du cœur ou des poumons, mucoviscidose, insuffisance rénale et carence sévère en vitamine D (Stucki, 2023).

Cependant, plus de 80 % des nourrissons hospitalisés pour une infection à VRS sont des enfants en bonne santé, non prématurés. Ce pourcentage tombe à 60–75 % dans la deuxième année de vie.

Une infection par le VRS ne laisse **pas d'immunité résiduelle**, au contraire : elle est très brève (six mois à deux ans au maximum). Une réinfection ou maladie est donc possible à tout moment.

Chez les enfants plus âgés, les adolescents et les jeunes adultes en bonne santé, le VRS ne provoque généralement qu'un refroidissement avec des symptômes relativement bénins. Dans ces groupes d'âge, il entraîne parfois une toux sèche persistante et parfois une surinfection bactérienne, telle qu'une otite ou une sinusite. Outre les nourrissons, les personnes âgées et les patients atteints d'une maladie chronique ou d'une déficience immunitaire peuvent aussi connaître une forme sévère de maladie à VRS et développer une pneumonie, nécessitant souvent une hospitalisation.

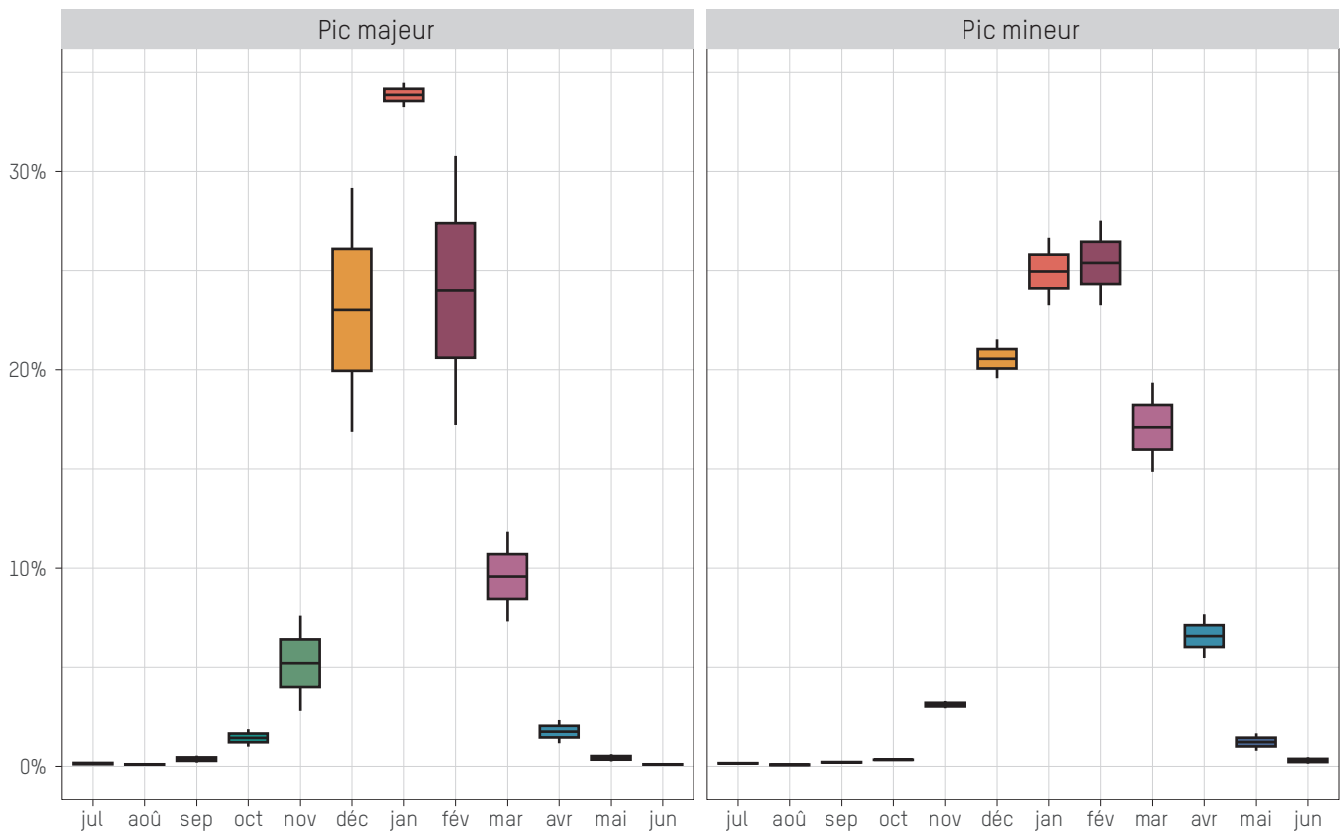
En Suisse, la **saison du VRS** court généralement de la mi-novembre à la mi-mars, avec souvent un pic en janvier. L'été 2021 (après la levée des mesures contre la pandémie de COVID-19) a constitué une exception : un nombre de nourrissons très important pour la saison ont dû être hospitalisés pour une infection à VRS. Typiquement, les VRS provoquent un an sur deux une saison VRS « majeure », avec de nombreux cas, alternant avec une saison VRS « mineure », avec moins de cas. La **figure 1** montre la répartition des cas VRS hospitalisés en Suisse, par mois calendaire.

CHARGE DE MORBIDITÉ CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE DEUX ANS

Le nombre total de maladies à VRS chez les enfants de moins de deux ans n'est pas connu avec précision, car il s'agit d'une maladie extrêmement fréquente, qui ne nécessite pas toujours une consultation médicale. En Suisse, les consultations ambulatoires pour infection à VRS ne sont donc pas recensées par un système de déclaration. Des études permettent toutefois d'estimer la fréquence des infections ambulatoires. Une étude de cohorte prospective menée aux États-Unis sur 5067 enfants a montré que 15 % des consultations pédiatriques pour infection des voies respiratoires entre novembre et avril étaient

Figure 1

Répartition des cas VRS hospitalisés, selon le mois d'hospitalisation (tous groupes d'âge, Suisse). De 2016/2017 à 2019/2020, sur la base des codes CIM-10. La figure de gauche montre la moyenne des saisons VRS « majeures », celle de droite la moyenne des saisons VRS « mineures » (proportion en % représenté par boîtes à moustaches).



Source : Office fédéral de la statistique (OFS), statistique médicale des hôpitaux (2023)

dues au VRS (Hall, 2009). Les enfants de moins de cinq ans atteints étaient traités trois fois plus souvent en cabinet pédiatrique que dans un service d'urgence hospitalier.

Le VRS constitue l'un des motifs les plus fréquents d'hospitalisation chez les enfants en général et, en Suisse, aux États-Unis et dans d'autres pays, le premier motif d'hospitalisation chez les nourrissons durant le semestre d'hiver (Hall, 2009). L'OFS dispose de données sur les **hospitalisations** dues à une infection à VRS confirmée par un test de laboratoire. Ces données montrent notamment que durant chacun des quatre semestres d'hiver précédant la pandémie (de 2015/2016 à 2018/2019), 2,6 % en moyenne des enfants en bas âge ont dû être hospitalisés pour une infection à VRS. La durée moyenne d'hospitalisation était de 5,7 jours chez les enfants de moins de un an. Le taux d'hospitalisations a nettement augmenté ces dernières années et décennies, ce qui s'explique très probablement surtout par le fait que, jusque-là, on ne recherchait pas systématiquement le VRS chez toutes les personnes hospitalisées et que, par conséquent, ces infections n'étaient ni diagnostiquées ni déclarées comme telles. On estime qu'il existe un grand nombre de cas non recensés par rapport au nombre réel d'hospitalisations pour VRS, même si ce chiffre inconnu est en train de diminuer, en particulier chez les nourrissons. Le risque le plus élevé d'hospitalisation en raison du VRS concerne les nourrissons au cours de leurs trois premiers mois de vie.

Le **tableau 1** montre le taux d'hospitalisations pour infection à VRS (pour 1000 enfants de chaque classe d'âge), par âge (en mois) pour les années 2016 à 2022. En Suisse, le coût moyen d'une hospitalisation pour infection à VRS d'un enfant de moins de un an est, selon les estimations, de 8458 francs ; pour une cohorte de naissance de 86 000 et 2214 hospitalisations (moyenne des saisons 2015/2016–2018/2019), le coût direct total s'élève à 18,73 millions de francs par an (Stucki, 2022).

Tableau 1

Taux d'hospitalisations pour infection à VRS chez les enfants de moins de 2 ans, 2016 à 2022, par âge, en mois (pour 1000 enfants de chaque classe d'âge).

Âge	Moyenne 2016–2019	2020	2021	2022*
Moins de 1 mois	43	30	56	≥67
1–2 mois	51	29	63	
3–5 mois	21	11	26	≥28
6–11 mois	11	6	15	≥16
12–23 mois	4	3	7	≥9

*) 2022 : chiffres minimaux avec utilisation d'une définition légèrement plus large des hospitalisations pour infection à VRS (code CIM-10).

Source : Office fédéral de la statistique (OFS), statistique médicale des hôpitaux (2023)

Une grande étude danoise a montré, sur la base de données tirées de registres de la population et d'hôpitaux, qu'une part importante des **enfants** atteints d'une **infection à VRS sévère pendant la deuxième année de vie** étaient porteurs de pathologies préexistantes (Kirstensen, 2012). Selon une étude réalisée aux États-Unis, des jeunes enfants âgés de 12 à 23 mois traités en ambulatoire ou hospitalisés présentaient un pourcentage nettement plus élevé de comorbidités que les nourrissons de moins de 11 mois (Choi, 2023). Enfin, une étude menée auprès de cohortes de naissance en Écosse a montré que les prématurés et les enfants atteints d'une pathologie chronique présentaient jusqu'à l'âge de trois ans un risque élevé d'hospitalisation pour infection à VRS (Hardelid, 2019). On peut conclure de ces données qu'il convient de protéger aussi par une prophylaxie contre le VRS les enfants qui, entre 12 et 23 mois, présentent encore un risque élevé d'évolution grave.

Ces dernières années, de nouveaux éléments semblent en outre indiquer un risque de conséquences à moyen et à long termes suite à une maladie à VRS sévère dans la petite enfance : plusieurs études mettent en évidence un risque élevé de développer par la suite de l'asthme et une sibillance (*wheezing*) plus tard dans l'enfance (Esposito, 2022 ; Feldman, 2015 ; Fauroux, 2017 ; Baraldi, 2020).

Impact sur la société : aux États-Unis, la prise en charge des enfants ayant contracté une infection à VRS entraîne chaque année plus de 700 000 journées d'absence au travail, chiffre supérieur au nombre de jours d'absence dues à la grippe (Bourgeois, 2009). Au Royaume-Uni, les infections à VRS chez les enfants de moins de cinq ans génèrent des coûts médicaux directs et des coûts sociaux indirects estimés à 80,5 millions de livres, dont 14 millions s'expliquent par des pertes de productivité des parents et des coûts médicaux à la charge de ces derniers (Fusco, 2022).

MOYENS DE PRÉVENTION ACTUELS ET NOUVEAUX

Les principaux **objectifs de l'immunisation** des nourrissons contre le VRS sont :

1. prévenir les formes graves d'infections à VRS et les hospitalisations qui y sont liées chez tous les nourrissons pendant leur première saison VRS au cours du semestre d'hiver ;
2. prévenir les formes graves d'infections à VRS et les hospitalisations qui y sont liées chez les enfants particulièrement vulnérables pendant leur deuxième saison VRS ;
3. réduire l'impact sur le système de santé (surcharge des hôpitaux, transfert de patients, annulation d'interventions électives, etc.) ; et
4. réduire les coûts liés aux cas de VRS ambulatoires chez les nourrissons et les enfants de moins de deux ans, y compris les coûts non médicaux indirects pour la société.

1. Palivizumab

En Suisse, l'anticorps monoclonal palivizumab (Synagis®) est autorisé et disponible depuis 1999. Son mode d'action est similaire à celui de la nouvelle substance active, le nirsévimab. Le palivizumab est recommandé et remboursé depuis 2000, mais jusqu'à présent uniquement pour les nourrissons présentant un risque fortement élevé d'évolution grave en cas d'infection à VRS. Font partie de ce groupe les nourrissons ≤ 12 mois atteints de dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) sévère et les enfants présentant des malformations ou des pathologies cardiaques graves au début de la saison VRS. Dans ces cas, le palivizumab s'est avéré efficace, sûr et bien toléré. Il présente toutefois certains inconvénients :

- une efficacité non optimale chez ces enfants particulièrement vulnérables ;
- la brièveté de sa demi-vie et par conséquent de son action ;
- son prix élevé, notamment pour une administration mensuelle.

Les données d'études ont montré que, chez les anciens prématurés, le palivizumab abaisse significativement le taux d'hospitalisations pour infection à VRS (de 10,6 % à 4,8 %), ce qui correspond à une efficacité de 55 % (*étude IMPact-RSV, 1998*). Cet anticorps constituait toutefois une nette amélioration pour les nourrissons à très haut risque. La létalité (mortalité) due au VRS chez les nourrissons est relativement faible dans les pays dotés d'un très bon système de santé et de soins intensifs, mais les études n'ont pas prouvé que le palivizumab permettait de la réduire encore de manière significative. Comme la demi-vie du palivizumab (20 jours) est nettement trop courte pour qu'une seule dose puisse couvrir toute la saison VRS, il doit être administré tous les mois durant ces six mois. Étant donné les coûts importants et le prix élevé d'une dose, les analyses d'économie de la santé ont montré que le rapport coût-efficacité n'était acceptable que pour un petit groupe de nourrissons à très haut risque. Les recommandations de consensus suisses relatives à l'administration de palivizumab chez les nourrissons ayant un risque élevé de développer une forme grave de maladie à VRS ont été publiées pour la première fois en 1999, puis actualisées plusieurs fois jusqu'en 2017 (*Agyeman, 2017*). En revanche, l'administration systématique à tous les nourrissons n'a pas été considérée comme justifiée.

2013: une percée en recherche fondamentale

L'infection d'une cellule par le VRS est rendue possible par une glycoprotéine virale dite glycoprotéine de fusion (protéine F du VRS). Cette glycoprotéine F subit un changement de conformation, passant d'une forme préF à une forme F. Cette conformation préF n'a été découverte qu'en 2013. Cette avancée a permis ensuite de découvrir des anticorps spécifiques « préF ». Leur site antigénique métastable a conduit, en expérimentation animale, à l'induction de titres élevés d'anticorps protecteurs neutralisant le VRS (*McLellan, 2013*). Il a ainsi été possible de développer des anticorps monoclonaux et des vaccins contre le VRS ayant une action plus longue et plus marquée.

2. Nirsevimab

Le nouvel anticorps monoclonal nirsévimab (Beyfortus®) sera disponible en Suisse pour l'automne 2024 (voir plus bas pour de plus amples informations). D'autres anticorps monoclonaux contre le VRS sont également en développement ; ils devraient déjà être disponibles et commercialisés ces prochaines années dans certains pays.

3. Vaccins contre le VRS

Outre de nouveaux anticorps monoclonaux, des vaccins efficaces contre le VRS ont été mis au point ces dernières années. Ils étaient déjà disponibles pour l'hiver 2023/2024 en Amérique du Nord et dans quelques pays européens. En Suisse, le vaccin protéique contre le VRS Arexvy®, de la firma GSK (pour les adultes à partir de 60 ans), est autorisé par Swissmedic depuis mai 2024, tandis que deux autres vaccins (Abrysvo® et mResvia®, tous deux également pour les plus de 60 ans) sont en cours d'autorisation. Abrysvo®, de Pfizer, un vaccin maternel à base de protéines, peut aussi être utilisé pendant la grossesse : les anticorps maternels protecteurs ainsi produits sont transmis au fœtus via le placenta, ce qui, comme pour le nirsévimab, confère au nouveau-né une protection passive durant ses premiers mois de vie, et cela sans délai, dès la naissance. mResvia®, de Moderna, est un vaccin à ARNm. La prise en charge de ces trois vaccins par l'assurance obligatoire des soins (AOS) est en cours d'examen, mais la décision n'est pas attendue pour l'année 2024.

Il n'existe pas encore de vaccin contre le VRS pour les nourrissons. C'est pourquoi l'accent est actuellement mis sur la protection des nouveau-nés et des nourrissons contre les formes souvent graves d'infections à VRS non pas par un vaccin actif, mais par une immunisation passive au moyen d'anticorps.

L'ANTICORPS MONOCLONAL NIRSEVIMAB

L'anticorps monoclonal nirsévimab (Beyfortus®, des deux firmes Sanofi et AstraZeneca) est un anticorps monoclonal humain recombinant neutralisant de type IgG1k (immunoglobuline G1-kappa) dirigé contre la protéine F du VRS en conformation pré-fusion. Sa demi-vie sérique (de 70 jours) est nettement plus longue que celle du palivizumab. Swissmedic a autorisé le nirsévimab le 28 décembre 2023 pour l'immunisation passive contre le VRS chez les enfants de moins de 24 mois. Il sera disponible pour la première fois en Suisse au cours du mois d'octobre 2024. Une recommandation commune et multidisciplinaire de professionnels de la santé a de nouveau été élaborée pour son utilisation.

La **déclaration de consensus (Consensus statement 2024)** sur la prévention des infections à VRS avec le nirsevimab (Beyfortus®) a été publiée par le groupe de travail d'experts sur le nirsevimab. Pédiatrie suisse, l'Association professionnelle de la pédiatrie ambulatoire (*Kinderärzte Schweiz*), *Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland* (PIGS), la Société suisse de néonatalogie, la Société suisse de pneumologie pédiatrique, la Société suisse de cardiologie pédiatrique, Gynécologie suisse, la Société suisse de neuropédiatrie, la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et l'Office fédéral de la santé pu-

blique (OFSP) étaient représentés au sein de ce groupe de travail. Les recommandations figurent à la fin de l'article dans l'**encadré bleu**.

Administration

Le nirsevimab est administré par injection intramusculaire en une seule dose :

- Dans la première année de vie, on administre **une dose (IM) de 50 mg pour les nourrissons < 5 kg de poids, et de 100 mg pour les nourrissons de ≥ 5 kg.**
- Dans la deuxième année de vie, on administre **une dose (IM) de 200 mg** administrée en deux injections (**2 × 100 mg**).

Immunogénicité

Un titre d'anticorps neutralisant (nAB) allant de 1:64 à 1:128 est corrélé avec la protection contre les infections à VRS chez les nourrissons. On suppose un effet protecteur élevé le lendemain de l'injection IM de nirsevimab. Étant donné la longue demi-vie des anticorps (plus de 60 jours), les données pharmacocinétiques semblent indiquer une protection clinique d'au moins 150 jours. L'apparition d'anticorps contre le nirsevimab était négligeable dans les études cliniques. L'étude de Wilkins et al. a montré en outre que les nourrissons, après avoir reçu la prophylaxie par le nirsevimab, réagissent normalement à une infection par le VRS – autrement dit gardent leur propre réponse immunitaire (Esposito, 2022; Griffin, 2020; Wilkins D/ Yuan Y, 2023; Hammitt, 2022).

Efficacité

L'efficacité et la sécurité du nirsevimab ont été analysées dans plusieurs études contrôlées randomisées multicentriques (RCT, *randomized controlled trials*) en Europe, en Amérique du Nord et du Sud et en Afrique du Sud. Une **étude de phase 2b** a montré, après un temps d'observation de 150 jours, une efficacité du nirsevimab (par rapport à un placebo) de 70,1 % contre les maladies à VRS graves et de 78,4 % contre les hospitalisations chez les prématurés (29 à 35 semaines de grossesse) (Griffin, 2020).

L'étude **MELODY** a montré, dans les 150 jours après l'administration, une efficacité significative du nirsevimab (par rapport au placebo) de 76,4 % contre les maladies à VRS des voies respiratoires inférieures traitées médicalement et de 76,8 % contre les hospitalisations pour infections à VRS chez les enfants nés à terme et les prématurés légers (Hammitt, 2022; Muller, 2023).

L'étude **MEDLEY**, réalisée en premier lieu pour évaluer la sécurité du nirsevimab chez les enfants à haut risque, a montré que 0,6 % des enfants du groupe nirsevimab et 1,0 % de ceux qui avaient reçu le palivizumab avaient développé une infection à VRS sévère (pas de différence significative).

Enfin, dans l'étude **HARMONIE**, qui comparait le nirsevimab au traitement standard (pas de prophylaxie), l'efficacité du nirsevimab pour la prévention des hospitalisations était de 83,2 % (Drysdale, 2023).

Afin de combiner statistiquement les résultats des études de phase 2 et MELODY, Simões et al. ont réalisé une **analyse groupée des données** prenant en compte les résultats de 2350 nourrissons au total (nirsevimab : 1564 ; placebo : 786). Par rapport au placebo, le nirsevimab présentait une efficacité cumulée de **79,5 %** (65,9–87,7) pour prévenir les formes graves d'infection à VRS traitées médicalement, de **77,3 %** (50,3–89,7) pour les hospitalisations dues à une infection à VRS et de **86,0 %** (62,5–94,8) pour l'admission en soins intensifs en raison d'une telle infection. La **figure 2** montre l'évolution dans le temps. En outre, la fréquence des prescriptions d'antibiotiques était de **23,6 %** (3,8–39,3) inférieure dans le groupe nirsevimab que dans le groupe placebo sans nirsevimab. En raison du nombre relativement faible de malades VRS (19 dans le groupe nirsevimab et 51 dans le groupe placebo) et de la bonne prise en charge médicale dans ces études, aucun décès n'a heureusement été observé, et il n'a donc pas été possible de déterminer l'efficacité du nirsevimab pour la prévention des décès dus au VRS (Simões, 2023).

Effets indésirables et sécurité des médicaments

Dans l'étude de phase 2b, ainsi que dans les études MELODY, MEDLEY et HARMONIE, de même que dans l'analyse groupée de Simões et al., le type et la fréquence des **événements indésirables** locaux et systémiques étaient pratiquement identiques dans le groupe nirsevimab et les groupes témoins (placebo, palivizumab ou traitement standard). Au total, 3751 sujets ont reçu du nirsevimab. Les effets indésirables les plus fréquents étaient une douleur au point d'injection et une discrète éruption passagère. Dans l'analyse globale de Mankad et al. (2024), des effets indésirables graves (grade 3) ont été un peu plus fréquents dans le groupe placebo que chez les enfants ayant reçu du nirsevimab et, dans l'ensemble, ils ont été pratiquement aussi rares qu'avec le palivizumab. Au vu des données, on peut donc partir du principe qu'il s'agit d'un médicament sûr. Aucun choc anaphylactique (réactions graves d'hypersensibilité allergique) n'a été observé dans les études (Griffin, 2020; Hammitt, 2022; Muller, 2023; Domachowska, 2022; Simões, 2023; Drysdale, 2023). La revue de Mankad et al. récapitule les résultats des analyses d'effets secondaires et de sécurité de ces études (Mankad, 2024).

L'étude **MEDLEY**, une étude contrôlée randomisée de phase 2–3, a été menée dans 126 centres dans 25 pays d'Europe, d'Amérique du Nord et d'Asie, ainsi qu'en Afrique du Sud. La **sécurité** et la pharmacocinétique du nirsevimab ont été analysées **spécifiquement** chez les nourrissons et les enfants de moins de 2 ans présentant un **risque très élevé d'infection grave à VRS** (nourrissons porteurs d'une malformation cardiaque congénitale ou d'une pathologie pulmonaire chronique, et grands prématurés [âge gestationnel inférieur à 29 semaines]) : 614 avaient reçu du nirsevimab avant la saison VRS et 304 l'anticorps monoclonal palivizumab (Synagis®).

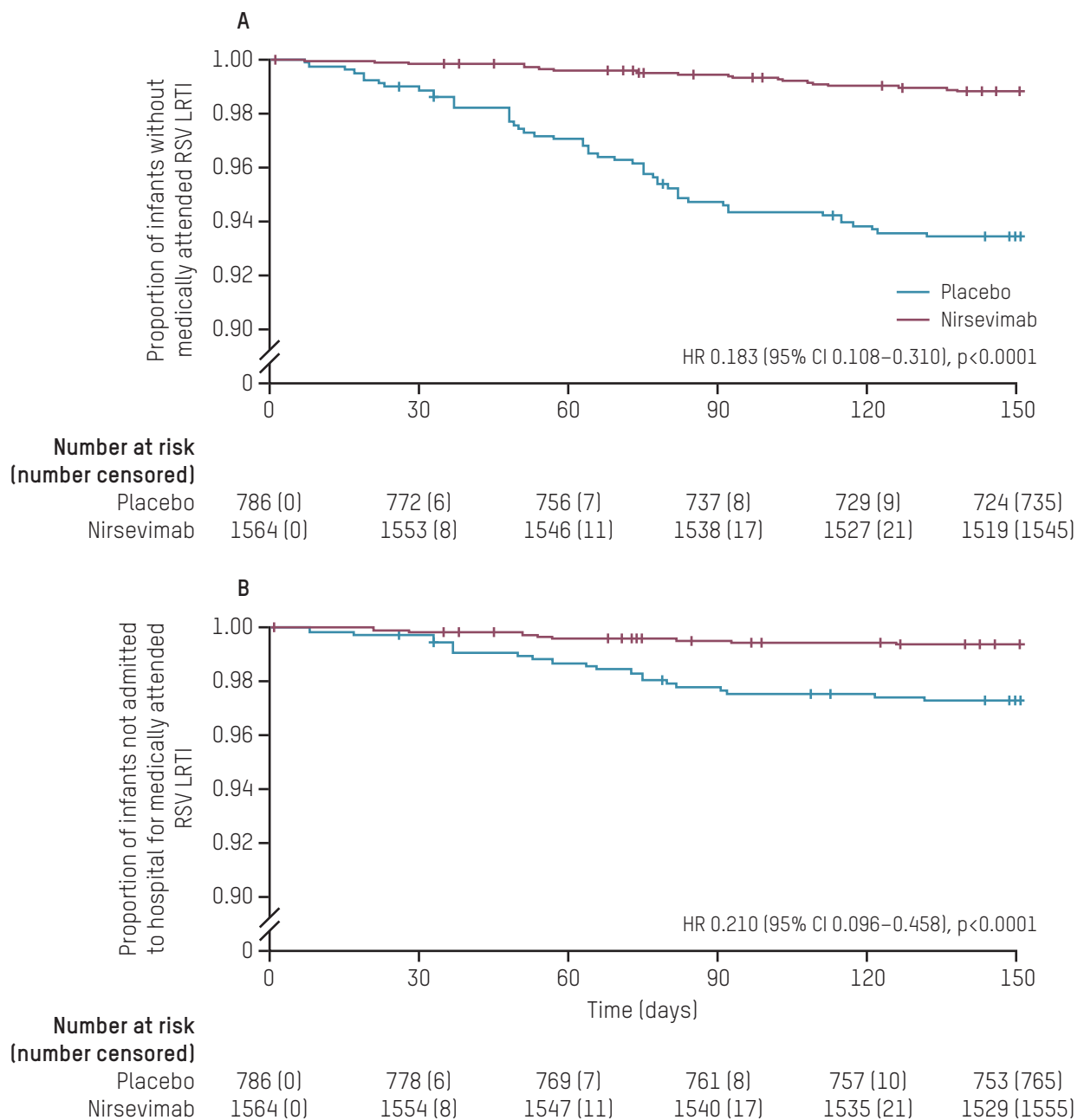
Pour les trois groupes d'enfants à haut risque, le profil de sécurité du nirsévimab était pratiquement aussi bas que celui du palivizumab, et il correspondait à celui constaté chez les enfants nés à terme et les prématurés légers de l'étude MELODY (Domachowske, 2022). Selon une autre publication portant sur des enfants porteurs d'une pathologie pulmonaire ou car-

diacque chronique qui étaient au début de leur deuxième saison VRS, le nirsévimab avait un profil de sécurité très favorable et similaire à celui du palivizumab (Domachowske, 2023).

Figure 2

Courbes de Kaplan-Meier sur 150 jours après administration d'une dose de nirsévimab ou de placebo

Sont représentés les enfants n'ayant pas développé d'infection grave à VRS / n'ayant pas nécessité d'hospitalisation. En haut (A), temps écoulé jusqu'à la première infection grave des voies respiratoires inférieures traitées médicalement et en bas (B), jusqu'à l'hospitalisation pour infection à VRS dans les groupes d'études regroupés (la courbe supérieure représente, dans A comme dans B, le groupe nirsévimab.)



Source : Simões, 2023.

EXPÉRIENCES POSITIVES À L'ÉTRANGER

Jusqu'en juillet 2024, plus d'une douzaine de pays à haut revenu ont élaboré et publié des recommandations relatives à l'immunisation des nouveau-nés, des nourrissons et des enfants de moins de deux ans par le nirsévimab et/ou la vaccination VRS des mères pour protéger leurs enfants nés en hiver. Un petit nombre de pays ne recommandent que l'un ou l'autre produit. Le moment préconisé varie selon les pays quant au mois de l'année et à la semaine de grossesse.

Les données de post-commercialisation ont déjà confirmé la grande efficacité du nirsévimab. Dans certaines régions d'Espagne, en France, au Luxembourg et dans quelques États américains, le nirsévimab est déjà largement utilisé depuis l'automne et l'hiver 2023/2024 et les premières données du monde réel (« *real-world evidence* », c'est-à-dire en dehors des études) ont été analysées et publiées.

En **Galice**, Espagne, jusqu'à fin mars 2024, 6890 des 7457 nourrissons ont été immunisés, avec un total de seulement 37 hospitalisations, bien moins que les plus de 200 hospitalisations des saisons précédentes. Durant l'hiver 2023/24, après l'introduction du nirsévimab, le taux d'hospitalisation pour 100 000 habitants était de 18,0, alors qu'au cours des quatre saisons RSV 2017/18 à 2019/20, le taux d'hospitalisation était encore de 86,6 (*Dirección Xeral de Saúde Pública, Galicia, España, 2024*).

Toujours en Espagne, cette fois-ci en **Navarre**, l'efficacité estimée du nirsévimab atteignait 88,7 %, et aucun effet indésirable n'avait été observé (*Ezpeleta, 2024*). Une autre étude multicentrique espagnole a évalué l'efficacité du nirsévimab chez 166 nourrissons hospitalisés pour une infection des voies respiratoires inférieures. L'efficacité estimée contre les hospitalisations associées au VRS variait entre 70,2 et 84,4 % (*López-Lacort, 2024*).

En **France**, deux études ont évalué l'efficacité du nirsévimab, l'une contre les hospitalisations pour bronchiolite associée au VRS, l'autre contre les consultations ambulatoires pour infection à VRS. L'efficacité calculée était de 83,0 % contre les hospitalisations pour bronchiolite, de 69,6 % contre les admissions en soins intensifs et de 79,7 % contre les consultations ambulatoires (*Assad Z, 2024; Lassoued, 2024*).

Au **Luxembourg**, une étude comparant la saison VRS 2023–2024 à la saison précédente a mis en évidence une nette diminution du nombre d'hospitalisations et de la durée moyenne du séjour à l'hôpital (*Ernst, 2024*).

Aux **États-Unis**, le nirsévimab a été recommandé pour tous les nourrissons de moins de 8 mois et pour les nourrissons entre 8 et 19 mois présentant un risque élevé d'infection à VRS. Cependant, en raison de problèmes d'approvisionnement, le taux d'immunisation par le nirsévimab est resté relativement faible durant la saison 2023–2024. Une étude d'efficacité menée dans 11 hôpitaux dans quatre villes américaines a montré une efficacité de 90 % contre les hospitalisations pour infection à VRS (*Moline, 2024*).

La plupart des pays ne font état d'aucun signal de sécurité indésirable en lien avec le nirsévimab. Des études post-commercialisation sont en cours pour repérer d'éventuels effets secondaires extrêmement rares. À l'heure actuelle, le nirsévimab n'est recommandé qu'à titre prophylactique. Il n'existe aucune étude sur son efficacité pour traiter une infection à VRS déclarée.

INTRODUCTION DU NIRSEVIMAB EN SUISSE ET QUESTIONS EN SUSPENS

Le nirsévimab (Beyfortus®) sera disponible en Suisse environ à partir de la mi-octobre 2024 et, dans la mesure du possible, administré dès octobre conformément aux **recommandations de consensus 2024** (voir encadré bleu). La préparation sera remboursée par l'assurance obligatoire des soins (AOS) conformément à ces recommandations. Selon les indications du fabricant, le Beyfortus® pourra être commandé courant octobre par l'intermédiaire des grossistes ou directement par les médecins. Les besoins en nirsévimab pour la saison 2024–2025 devraient globalement être couverts, et on peut compter sur un nombre de doses suffisant pour la Suisse. Dans un premier temps, les doses de 50 mg seront disponibles sous forme de doses uniques et les doses de 100 mg en boîtes de cinq. La durée de conservation (au réfrigérateur) est d'environ 15 à 18 mois.

Les **médecins** ont un rôle important à jouer pour l'information des parents, de même que pour l'administration dans les temps du nirsévimab, avant et pendant la saison du VRS durant le semestre d'hiver.

- Quand ils donnent des informations sur le futur accouchement, les **gynécologues** peuvent déjà informer sur la possibilité d'immuniser le nouveau-né par le nirsévimab aussitôt après sa naissance. De nombreuses femmes enceintes voudront aussi s'informer sur la vaccination contre le VRS. Comme mentionné plus haut, le vaccin maternel Abrysvo® ne sera pas encore disponible en Suisse en 2024.
- Les nouveau-nés nés entre octobre et mars devraient être immunisés par le nirsévimab le plus tôt possible après la naissance. À l'heure actuelle (août 2024), on ne sait pas encore pour 2024 quand l'**administration à l'hôpital ou à la maternité** pourra être **remboursée**.
- Si cela ne devait pas encore être possible cette année (en 2024), le nirsévimab devrait être administré **en ambulatoire** le plus rapidement possible. Les pédiatres installés en cabinet joueront donc un rôle important pour l'administration du nirsévimab aux nouveau-nés avant que les doses

administrées sur le lieu de naissance soient remboursées. L'organisation d'une consultation supplémentaire sera nécessaire pour garantir la vaccination pendant la première semaine, car la première consultation n'a lieu normalement qu'à l'âge de un mois.

- Les nourrissons nés entre avril et septembre doivent recevoir le nirsévimab **en ambulatoire** en octobre ou le plus rapidement possible par la suite. Là aussi, les pédiatres joueront un rôle majeur, car ils devront s'assurer que les nourrissons reçoivent le nirsévimab conformément aux recommandations.

Comme déjà indiqué, le nirsévimab (Beyfortus®) et son administration dans le cadre ambulatoire seront remboursés par l'AOS. Il a été admis sur la liste des spécialités (LS) en septembre 2024.

Forte acceptation de la recommandation dans le corps médical

Dans une enquête menée fin 2023/début 2024 auprès de 1030 pédiatres, gynécologues-obstétriciens, généralistes et spécialistes de santé publique, les médecins se sont nettement

prononcés en faveur de l'utilisation du nirsévimab (ou par la suite pour l'utilisation éventuelle de la vaccination maternelle contre le VRS). En Suisse alémanique, 69 % des personnes interrogées étaient clairement ou plutôt favorables à l'utilisation du nirsévimab pour les nouveau-nés et les nourrissons, 23 % étaient contre ou plutôt sceptiques (et 8 % étaient encore sans opinion). En Suisse romande et au Tessin, 78 % étaient nettement ou plutôt favorables à une large utilisation du nirsévimab, 14 % ne l'approuvaient pas ou plutôt pas (là aussi, 8 % sans opinion).

Prochaines étapes

La Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et l'OFSP publieront en temps voulu une recommandation complète pour la prévention des infections à VRS chez les nourrissons, qui portera aussi bien sur la vaccination des femmes enceintes (Abrysvo®) que sur l'immunisation des nourrissons par le nirsévimab (Beyfortus®). En temps voulu également, des recommandations relatives à la vaccination des personnes âgées et des patients présentant un risque élevé d'évolution grave seront publiées.

Déclaration de consensus : recommandations relatives à l'administration du nirsévimab aux nourrissons et aux enfants en bas âge en Suisse (état 2024)

Le groupe d'experts Nirsevimab recommande, en accord avec la CFV et l'OFSP, d'administrer à tous les nourrissons avant l'âge de un an une **dose unique de l'anticorps monoclonal (mAB) nirsévimab** (Beyfortus®) comme immunisation de base **pour la prophylaxie des infections dues au virus respiratoire syncytial (VRS)**. Le nirsévimab doit être administré comme suit :

- Nourrissons nés entre début avril et fin septembre**
⇒ **Administration d'une dose de nirsévimab en octobre ou le plus tôt possible par la suite.**

Le nirsévimab peut être administré en même temps que les vaccins courants (DTPa-IPV-Hib-HBV, PCV, anti-meningocoque, ROR, ROR+varicelle), mais à un autre site d'injection (à une distance d'au moins 2,5 cm).

- Nouveau-nés nés entre début octobre et fin mars**
⇒ **Administration d'une dose de nirsévimab dans la première semaine après la naissance**, idéalement sur le lieu de naissance/maternité (si elle est remboursée dans ce cadre) ou, en cas d'hospitalisation après la naissance, dans la mesure du possible (et si remboursée), à l'hôpital selon l'appréciation du médecin traitant, avant la sortie.

Si, à l'automne 2024, l'administration à l'hôpital ou sur le lieu de naissance n'est pas prise en charge, il conviendra d'administrer le nirsévimab au plus tard lors du pre-

mier contrôle ambulatoire au cabinet. Idéalement, les gynécologues, les sages-femmes, les obstétriciens et/ou les médecins généralistes devraient donner aux futurs parents une information sur le nirsévimab avant l'accouchement.

En outre, **une dose de nirsévimab est recommandée en octobre pour les enfants de 2 ans ou moins qui, au début de leur 2^e saison VRS, présentent – selon le constat du spécialiste traitant – une pathologie congénitale ou acquise associée à un risque constamment élevé d'infection sévère à VRS.**

Ces pathologies comprennent entre autres :

- Malformation cardiaque congénitale ou acquise ayant un impact significatif sur l'hémodynamique (p. ex. cardiopathie cyanotique)
- Hypertension artérielle pulmonaire
- Pathologie pulmonaire chronique (telle que DBP modérée à sévère, malformation pulmonaire et mucoviscidose)
- Troubles métaboliques congénitaux avec répercussion sur la fonction cardiaque ou pulmonaire
- Pathologie neurologique congénitale ou acquise (épilepsie et infirmité motrice cérébrale) et maladie neuromusculaire

- Immunodéficience (congénitale, acquise ou induite par un traitement)
- Syndrome de Down et autres anomalies chromosomiques
- Prématurité: âge gestationnel <33 semaines
- Autres maladies chroniques susceptibles d'entraîner une infection sévère à VRS (telles qu'hépatopathie chronique et malformation d'organe).

Chez les enfants devant subir une **opération cardiaque avec pontage cardio-pulmonaire ou oxygénation par membrane extracorporelle**, l'administration d'une dose supplémentaire de nirsévimab est recommandée dès que l'enfant est stable en postopératoire, afin de garantir un taux sérique de nirsévimab suffisant (voir à ce propos les informations professionnelles sur le Beyfortus®: www.swissmedicinfo.ch et www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761328s000lbl.pdf)

Il existe une **contre-indication** pour les enfants ayant eu des réactions allergiques graves au nirsévimab ou à un composant du Beyfortus®.

Après une infection par le VRS :

Les enfants en question d'une immunisation ne devraient **pas** recevoir le nirsévimab pendant la même saison où ils ont déjà contracté une infection à VRS, sauf s'il existe un risque de perte d'immunité humorale (pontage cardio-pulmonaire, oxygénation par membrane extracorporelle).

Dans les situations où l'**offre de nirsévimab est limitée**, l'anticorps devrait être administré **en priorité** aux patients à haut risque mentionnés plus haut pendant leur 1^{re} ou 2^e saison VRS, ainsi qu'aux enfants sains nés entre octobre et mars qui présentent un risque élevé d'hospitalisation pour une infection à VRS.

La **vaccination des femmes enceintes** avec le vaccin anti-VRS Abrysvo® (actuellement pas encore autorisé en Suisse) confère aux nouveau-nés une protection élevée contre les infections aiguës des voies respiratoires inférieures (*Kampman 2023*). Ce vaccin maternel n'est pas encore disponible en Suisse en 2024.

Les **nourrissons** nés pendant la saison VRS et **dont la mère a reçu l'Abrysvo® pendant la grossesse** (à l'étranger par exemple) sont en général considérés comme suffisamment protégés. Dans ces cas, l'administration de nirsévimab ne devrait donc être envisagée que dans des situations très précises où il existe un risque de transmission transplacentaire inefficace des anticorps (administration d'Abrysvo® moins de 14 jours avant l'accouchement, naissance à un âge gestationnel <37 semaines, immunosuppression maternelle, y compris infection par le VIH avec charge virale persistante), un risque de perte de l'immunité humorale (après pontage cardio-pulmonaire ou oxygénation par membrane extracorporelle) ou une comorbidité exposant à un risque de maladie à VRS potentiellement mortelle, tel que déterminé par le spécialiste traitant.

POUR DE PLUS AMPLES INFORMATIONS

- **Office fédéral de la santé publique (OFSP)**. Page de l'OFSP sur le VRS (tout en bas, sous « Document », Recommandations pour l'utilisation de nirsévimab (Beyfortus®) (PDF, 1 MB, 15 février 2024): www.bag.admin.ch/vrs
- **PIGS – Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland**. On trouvera sur cette page les recommandations de consensus relatives au palivizumab (Synagis®; 2017) et au nirsévimab (Beyfortus®; 2024): <https://pigs.ch/publications/>
- **PIGS – Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland**. La page *RSVEpiCH Weekly updates of RSV activity in Switzerland* présente la situation du moment dans les hôpitaux pédiatriques de Suisse en ce qui concerne le VRS: <https://pigs.ch/>
- **Swissmedic**. Les informations contenues dans les textes d'autorisation des produits thérapeutiques et vaccins à usage humain publiés par Swissmedic à l'intention des professionnels et des patients figurent sur la plateforme AIPS: www.swissmedicinfo.ch

Contact

Office fédéral de la santé publique (OFSP)
Unité de direction Prévention et services de santé
Division Maladies transmissibles
Tél. 058 463 87 06

Questo articolo è disponibile
in forma elettronica in italiano su
www.bag.admin.ch/rsv-it



Bibliographie

- Agyeman P, Barazzone-Argiroffo C, Hammer J, et al. **Prävention von RSV-Infektionen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab.** Konsensus-Statement der PIGS, SGPP, SGK und SGN – Update 2016. <https://smf.swisshealthweb.ch/de/article/doi/smf.2017.03033/>
- Assad Z, Romain AS, Aupiais C, et al. **Nirsevimab and Hospitalization for RSV Bronchiolitis.** *N Engl J Med.* 2024 Jul 11;391(2):144–154. doi: [10.1056/NEJMoa2314885](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314885).
- Baraldi E, Bonadies L, Manzoni P. **Evidence on the Link between Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Life and Chronic Obstructive Lung Diseases.** *Am J Perinatol.* 2020 Sep;37(5 02): S26–S30. doi: [10.1055/s-0040-1714345](https://doi.org/10.1055/s-0040-1714345).
- Bourgeois F, Valim C, McAdam A, et al. **Relative impact of influenza and respiratory syncytial virus in young children.** *Pediatrics.* 2009 Dec;124(6):e1072-80. doi: [10.1542/peds.2008-3074](https://doi.org/10.1542/peds.2008-3074).
- Choi Y, Finelli L. **Cost of Medically Attended RSV Among Medicaid Beneficiaries 2 Years of Age by Underlying Risk Condition.** *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2023 Nov 30;12(11):590–593. doi: [10.1093/jpids/piad086](https://doi.org/10.1093/jpids/piad086).
- Dirección Xeral de Saúde Pública, Galicia, España, 6.3.2024; **Results of implementation of Nirsevimab in Galicia.** www.nirsegal.es/informe-en/latest-report (Zuletzt aufgerufen am 10.7.2024)
- Domachowske J, Madhi S, Simões E, et al. **Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity.** *N Engl J Med.* 2022 Mar 3;386(9):892–894. doi: [10.1056/NEJMc2112186](https://doi.org/10.1056/NEJMc2112186).
- Domachowske JB, Chang Y, Atanasova V, et al. **Safety of Re-dosing Nirsevimab Prior to RSV Season 2 in Children With Heart or Lung Disease.** *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2023 Aug 31;12(8):477–480. doi: [10.1093/jpids/piad052](https://doi.org/10.1093/jpids/piad052).
- Drysdale S, Cathie K, Flamein F, et al. **Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations due to RSV in Infants.** *N Engl J Med.* 2023 Dec 28;389(26):2425–2435. doi: [10.1056/NEJMoa2309189](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309189).
- Ernst C, Bejko D, Gaasch L, et al. **Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg.** *Euro Surveill.* 2024 Jan;29(4):2400033. doi: [10.2807/1560-7917.ES.2024.29.4.2400033](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.4.2400033).
- Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, et al. **RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy?** *Front Immunol.* 2022 Apr 28;13:880368. doi: [10.3389/fimmu.2022.880368](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.880368).
- Ezpeleta, G., Navascués A, Viguria N, et al. **Effectiveness of Nirsevimab Immunoprophylaxis Administered at Birth to Prevent Infant Hospitalisation for Respiratory Syncytial Virus Infection: A Population-Based Cohort Study.** *Vaccines (Basel).* 2024 Apr 4;12(4):383. doi: [10.3390/vaccines12040383](https://doi.org/10.3390/vaccines12040383).
- Fauroux B, Simões EAF, Checchia PA, et al. **The Burden and Long-term Respiratory Morbidity Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Childhood.** *Infect Dis Ther.* 2017 Jun;6(2):173–197. doi: [10.1007/s40121-017-0151-4](https://doi.org/10.1007/s40121-017-0151-4).
- Feldman A, He Y, Moore M, et al. **Toward primary prevention of asthma. Reviewing the evidence for early-life respiratory viral infections as modifiable risk factors to prevent childhood asthma.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jan 1;191(1):34–44. doi: [10.1164/rccm.201405-0901PP](https://doi.org/10.1164/rccm.201405-0901PP).
- Fusco F, Hocking L, Stockwell S, et al. **The Burden of Respiratory Syncytial Virus: Understanding Impacts on the NHS, Society and Economy.** *Rand Health Q.* 2022 Nov 14;10(1):2. eCollection 2022 Nov. PMID: [36484078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36484078/).
- Griffin, M.P., et al. **Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants.** *N Engl J Med.* 2020 Jul 30;383(5):415–425. doi: [10.1056/NEJMoa1913556](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913556).
- Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. **The burden of respiratory syncytial virus infection in young children.** *N Engl J Med.* 2009 Feb 5;360(6):588–98. doi: [10.1056/NEJMoa0804877](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804877).
- Hammit LL, Dagan R, Yuan Y, et al.; MELODY Study Group. **Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants.** *N Engl J Med.* 2022 Mar 3;386(9):837–846. doi: [10.1056/NEJMoa2110275](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110275).
- Hardelid P, Verfuerden M, McMenamin J, et al. **The contribution of child, family and health service factors to respiratory syncytial virus (RSV) hospital admissions in the first 3 years of life: birth cohort study in Scotland, 2009 to 2015.** *Euro Surveill.* 2019 Jan;24(1):1800046. doi: [10.2807/1560-7917.ES.2019.24.1.1800046](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.1.1800046).
- Jha A, Jarvis H, Fraser C, Openshaw PJ (June 2016). **«Chapter 5: Respiratory Syncytial Virus».** In Hui DS, Rossi GA, Johnston SL (eds.). SARS, MERS and other Viral Lung Infections. Wellcome Trust–Funded Monographs and Book Chapters. Sheffield (UK): European Respiratory Society. ISBN 978-1-84984-070-5. PMID 28742304. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442240/>
- Kirstensen K, Hjuler T, Ravn H, et al. **Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: a population-based cohort study.** *Clin Infect Dis.* 2012 Mar;54(6):810–7. doi: [10.1093/cid/cir928](https://doi.org/10.1093/cid/cir928).
- Lassoued Y, Levy C, Werner A, et al. **Effectiveness of Nirsevimab Against RSV-Bronchiolitis in Paediatric Ambulatory Care: A Test-Negative Case-Control Study.** *The Lancet.* 18 Apr 2024. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4797655> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4797655>
- López-Lacort, M., Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, et al. **Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024.** *Euro Surveill.* 2024 Feb;29(6):2400046. doi: [10.2807/1560-7917.ES.2024.29.6.2400046](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.6.2400046).
- Mankad V, Leach A, Chang Y, et al. **Comprehensive Summary of Safety Data on Nirsevimab in Infants and Children from All Pivotal Randomized Clinical Trials.** *Pathogens.* 2024 Jun 13; 13(6):503. doi: [10.3390/pathogens13060503](https://doi.org/10.3390/pathogens13060503).
- McLellan J, Ray W, Peebles M. **Structure and function of respiratory syncytial virus surface glycoproteins.** *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;372:83–104. doi: [10.1007/978-3-642-38919-1_4](https://doi.org/10.1007/978-3-642-38919-1_4).
- Moline H, Tannis A, Toepfer A, et al. **Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season – New Vaccine Surveillance Network, October 2023-February 2024.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024 Mar 7;73(9):209–214. doi: [10.15585/mmwr.mm7309a4](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7309a4).
- Muller W.J., Madhi S, Seoane Nuñez B, et al. **Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants.** *N Engl J Med.* 2023 Apr 20;388(16):1533–1534. doi: [10.1056/NEJMc2214773](https://doi.org/10.1056/NEJMc2214773).
- PIGS – Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland./Agyeman P.: PIGS Recommendations and Guidelines. **Consensus Statement on the Prevention of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infections with the Humanized Monoclonal Antibody Palivizumab (Synagis®) 2017;** <https://pigs.ch/publications/>
- PIGS – Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland. Other Recommendations and Guidelines. **Nirsevimab – Consensus Statement 2024 (English Version);** <https://pigs.ch/publications/>
- Simões E, Madhi S, Muller WJ, et al. MELODY Study Group. **Efficacy of Nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials.** *Lancet Child Adolesc Health.* 2023 Mar;7(3): 180–189. doi: [10.1016/S2352-4642\(22\)00321-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00321-2).

- Stucki M, Lenzin G, Agyeman P. et al. **RSV epidemiology and health care resource use associated with RSV patients in inpatient care in Switzerland 2016–2021.** (Poster, 2023). ZHAW Zurich University of Applied Sciences, Winterthur Institute of Health Economics. <https://digitalcollection.zhaw.ch/handle/11475/29189>.
- Wilkins D, Wählby Hamrén U, Chang Y et al. **1934. Nirsevimab is Associated with Higher and More Sustained RSV Neutralizing Antibody Responses Compared with Standard of Care Palivizumab: Observations from a 2:1 Randomized, Phase 2/3 Trial in Medically Vulnerable Children (MEDLEY).** Open Forum Infect Dis. 2023 Dec; 10(Suppl 2): ofad500.2465. doi: [10.1093/ofid/ofad500.2465](https://doi.org/10.1093/ofid/ofad500.2465).
- Wilkins D, Yuan Y, Chang Y et al. **Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants.** Nat Med. 2023 May;29(5):1172-1179. doi: [10.1038/s41591-023-02316-5](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02316-5).