

La FDA accepte d'examiner la demande de licence pour le nirsevimab, première option de protection contre le VRS pour tous les nourrissons

- * S'il est approuvé, le nirsevimab sera la première option de protection étendue contre les infections dues au virus syncytial respiratoire (VRS) qui soit conçue pour tous les nourrissons.
- * Dans le cadre de plusieurs essais, le nirsevimab a montré qu'il conférerait une protection uniforme d'environ 80% contre les infections dues au VRS nécessitant une prise en charge médicale, chez les nourrissons nés à terme et prématurés. Le nirsevimab a été approuvé à l'issue d'examens accélérés dans l'UE et au Royaume-Uni.

Paris, le 5 janvier 2023. Le Center for Drug Evaluation and Research (CDER) de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a accepté d'examiner la demande de licence de produit biologique (BLA, Biologics License Application) relative au nirsevimab pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial (VRS), chez les nouveau-nés et les nourrissons au début ou pendant leur première saison de circulation du virus, ainsi que chez les enfants jusqu'à l'âge de 24 mois exposés à un risque d'infection sévère pendant leur deuxième saison de circulation du VRS.

Le nirsevimab est développé conjointement par Sanofi et AstraZeneca et, s'il est approuvé, il sera la première et la seule option de protection étendue contre les infections dues au VRS qui soit adaptée à une large population de nourrissons, dont ceux nés à terme ou prématurément en bonne santé ou ceux présentant certaines pathologies à la naissance. La FDA a indiqué qu'elle s'efforcera d'accélérer son examen. La FDA devrait rendre sa décision au troisième trimestre 2023.

Thomas Triomphe

Vice-Président Exécutif, Sanofi Vaccins

« L'acceptation du dossier aux États-Unis est une étape importante qui devrait nous permettre d'offrir très prochainement la première et la seule option de protection étendue contre les infections dues au VRS conçue pour tous les nourrissons. Compte tenu du nombre sans précédent de nourrissons par ailleurs en bonne santé qui ont été hospitalisés cette année aux États-Unis pour une infection par le VRS et de la récurrence des épidémies dues à ce virus d'une année sur l'autre, et sous réserve de son approbation dans les temps, nous avons l'intention de rendre le nirsevimab disponible pour la saison virale 2023-2024 afin d'alléger la charge que la maladie fait peser sur les familles et le système de santé. »

Selon les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), le VRS est un virus très contagieux qui peut provoquer de graves maladies respiratoires¹⁰. Aux États-Unis, le VRS est la principale cause d'hospitalisation des bébés de moins d'un an¹¹. Tout nourrisson peut être hospitalisé au cours de sa première saison d'exposition au virus et environ 75 % des nourrissons hospitalisés pour une infection par le VRS sont nés à terme et ne présentent pas de pathologie sous-jacente¹²⁻¹⁴. La saison 2022-2023 de circulation du VRS a été particulièrement virulente et éprouvante pour les nourrissons et leurs familles aux États-Unis,

ce qui a conduit l'American Academy of Pediatrics (AAP) à demander à la Maison Blanche de déclarer un état d'urgence sanitaire afin de mobiliser les ressources nationales nécessaires pour faire face à la hausse alarmante des hospitalisations en pédiatrie dues aux infections par le VRS et à la grippe.

Dr William Muller

Professeur agrégé de pédiatrie, Faculté de médecine Feinberg de la Northwestern University et Directeur scientifique, Essais cliniques et communautaires, Hôpital pédiatrique Ann & Robert H. Lurie de Chicago, Illinois

« Chaque année, les infections dues au VRS font peser une lourde charge sur les nourrissons, leurs familles et les professionnels de santé. Il est évident que des interventions efficaces s'imposent pour prévenir les infections dues à ce virus. Cette année, aux États-Unis, nous avons pu constater à quel point ces infections respiratoires étaient préjudiciables pour nos patients et mettaient sous tension le système de santé. Il est par conséquent urgent de remédier à ce constat. »

La soumission repose sur les résultats des essais MELODY de phase III, MEDLEY de phase II/III et des essais de phase Iib¹⁻⁸. Les résultats des essais MELODY et de phase Iib ont montré qu'une dose unique de nirsevimab confère une protection uniforme d'environ 80 % contre les infections par le VRS nécessitant une prise en charge médicale¹⁻⁵.

Dans le cadre de ces essais, le nirsevimab a contribué à protéger toutes les catégories de nourrissons (prématurés, peu prématurés ou nés à terme en bonne santé et nourrissons présentant certaines pathologies) contre les infections par le VRS nécessitant une prise en charge médicale, en particulier des consultations médicales, des soins urgents, des consultations aux urgences et des hospitalisations, pendant toute la durée de la saison de circulation du virus¹⁻⁸. Le profil de sécurité du nirsevimab a été comparable à celui du placebo. Le nirsevimab a également présenté un profil de sécurité et de tolérance comparable à celui du palivizumab dans le cadre de l'essai MEDLEY de phase II/III⁷⁻⁹.

À propos du nirsevimab

Aux États-Unis, le nirsevimab est un anticorps expérimental à longue durée d'action conçu pour protéger tous les nourrissons contre les infections par le VRS, de la naissance jusqu'à la première saison de circulation du virus à laquelle ils sont exposés, au moyen d'une seule dose, ainsi que les enfants jusqu'à 24 mois qui restent vulnérables à une infection sévère par ce virus pendant leur deuxième saison d'exposition au virus.

Le nirsevimab a été développé pour conférer une protection directe aux nouveau-nés et nourrissons au moyen d'un anticorps et les prémunir contre les infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS. Les anticorps monoclonaux ne nécessitent pas l'activation du système immunitaire pour conférer une protection directe et rapide contre les infections¹⁵.

En mars 2017, AstraZeneca et Sanofi ont annoncé la conclusion d'un [accord](#) de développement et de commercialisation du nirsevimab. Aux termes de cet accord, AstraZeneca dirige l'ensemble des activités de développement et de fabrication, tandis que Sanofi est chargé des activités de commercialisation et de la comptabilisation des revenus. Aux termes de l'accord global, Sanofi a procédé à un paiement initial de 120 millions d'euros, à un paiement d'étape de 30 millions d'euros et à des paiements d'étape pouvant atteindre 465 millions d'euros, sous réserve de la réalisation d'un certain nombre d'objectifs de développement et selon les ventes réalisées. Les deux entreprises partagent l'ensemble des coûts et bénéfices.

Le nirsevimab a obtenu diverses désignations d'organismes réglementaires pour faciliter et accélérer son développement. Il a notamment obtenu la désignation de médicament innovant du Centre d'évaluation des médicaments de l'Agence chinoise des produits médicaux, la désignation de « Médicament innovant » ([Breakthrough Therapy](#)) de la FDA et son inscription au programme de soutien aux médicaments prioritaires [PRIME](#) de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Il a également obtenu la désignation de « médicament innovant prometteur » de l'Agence de réglementation des médicaments et produits de santé du Royaume-Uni (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) et a été retenu comme « médicament devant bénéficier d'un développement prioritaire » dans le cadre du Projet de sélection de médicaments pour la promotion du développement de nouveaux médicaments en pédiatrie de l'Agence japonaise de la recherche et du développement (AMED). En octobre 2022, le nirsevimab a été approuvé par la Commission européenne et par l'Agence de réglementation des médicaments et produits de santé du Royaume-Uni^{16,17}.

À propos des essais cliniques

L'essai de phase IIb était un essai randomisé, contrôlé par placebo, dont l'objectif était de mesurer l'efficacité du nirsevimab contre les infections des voies respiratoires inférieures nécessitant une prise en charge médicale pendant 150 jours post-dose. Des nourrissons prématurés en bonne santé de 29 à 35 semaines de gestation (n= 1 453) ont été randomisés (selon un rapport 2/1) pour recevoir une injection intramusculaire unique de 50 mg de nirsevimab (n= 969) ou de placebo (n= 484) au début de la saison de circulation du VRS^{3,4}. Le critère d'évaluation primaire a été atteint et une réduction significative de 70,1 % (IC à 95 % : 52,3, 81,2) de l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures nécessitant une prise en charge médicale, causées par le VRS, a été observée, comparativement au placebo^{3,4}. Le schéma posologique proposé a été recommandé à la suite d'une autre analyse des données de phase IIb³. Si l'on tient compte de la dose recommandée dans le cadre de cette étude, qui correspond à celle figurant dans la demande d'approbation, le nirsevimab a permis de réduire de 86,2 % (IC à 95 % ; 68,0, 94,0) l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures nécessitant une prise en charge médicale causées par le VRS, chez les nourrissons dont l'âge gestationnel était supérieur ou égal à 29 semaines et inférieur à 35 semaines. Ce schéma posologique a été retenu pour la conduite de l'essai MELODY de phase III^{1,2}.

MELODY (cohorte primaire) était un essai de phase III, randomisé, contrôlé par placebo, mené dans 21 pays pour déterminer l'efficacité du nirsevimab contre les infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS (confirmées par réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse) et nécessitant une prise en charge médicale, pendant 150 jours post-dose, comparativement à un placebo, chez des nourrissons en bonne santé nés à terme ou peu prématurés (35 semaines de gestation ou plus), au début de la première saison de circulation du VRS à laquelle ils étaient exposés^{1,2}. Le critère d'évaluation primaire a été atteint et l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS (comme les bronchiolites ou les pneumonies) et nécessitant une prise en charge médicale a significativement diminué comparativement au placebo^{1,2}. Les nourrissons ont été randomisés (selon un rapport 2/1) pour recevoir une dose unique de 50 mg (pour les nourrissons de moins de 5 kg) ou de 100 mg (pour les nourrissons de 5 kg et plus) de nirsevimab ou de placebo, par voie intramusculaire^{1,2}.

Après l'analyse des résultats obtenus chez les 1 490 nourrissons initialement inclus dans la cohorte primaire de l'essai MELODY, l'inclusion d'autres nourrissons s'est poursuivie. Au total, 3 012 nourrissons peu prématurés et nés à terme en bonne santé (âge gestationnel de 35 semaines ou plus) au début de leur première saison d'exposition au VRS ont été randomisés

pour recevoir le nirsevimab (n=2 009) ou le placebo (n=1 003). Selon les résultats de l'analyse exploratoire, une dose unique de 50 mg (pour les nourrissons pesant moins de 5 kg) ou de 100 mg (pour les nourrissons 5 kg ou plus) de nirsevimab administrée par voie intramusculaire a permis de réduire de 76,4 % (IC à 95 % : 62,3, 85,2) l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS et nécessitant une prise en charge médicale, pendant 150 post-dose, comparativement au placebo, avec un profil de sécurité acceptable. En outre, le nirsevimab a permis d'observer une diminution de 76,8 % (IC à 95 % : 49,4, 89,4) du risque d'infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS et nécessitant une hospitalisation pendant 150 jours post-dose, comparativement au placebo.

MEDLEY était un essai de phase II/III, randomisé, en double aveugle, contrôlé par le palivizumab dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité et la tolérance du nirsevimab chez des nourrissons prématurés et des nourrissons présentant une maladie cardiaque congénitale ou une pneumopathie chronique liée à leur prématurité, ou les deux, qui étaient candidats à une prophylaxie par palivizumab^{7,8}. Entre juillet 2019 et mai 2021, environ 918 nourrissons ont été randomisés au début de la première saison de circulation du VRS de leur vie pour recevoir une dose unique de 50 mg (pour les nourrissons de moins de 5 kg) ou de 100 mg (pour les nourrissons de 5 kg et plus) de nirsevimab ou de palivizumab, par voie intramusculaire. La sécurité a été évaluée en faisant le suivi des événements indésirables et des événements indésirables graves liés à son administration pendant une durée de 360 jours post-dose^{7,8}. Dans cet essai, les taux sériques de nirsevimab observés au jour 151 post-dose étaient comparables à ceux observés dans l'essai MELODY de phase III, ce qui indique qu'une protection similaire à celle observée chez les enfants nés à terme ou peu prématurés en bonne santé est probable dans cette population⁷.

Dans le cadre de l'essai MEDLEY de phase II/III, le profil de sécurité du nirsevimab a été comparable à celui du palivizumab et cohérent avec le profil de sécurité observé chez les nourrissons nés à terme et prématurés inclus dans l'essai MELODY de phase III, comparativement au placebo^{1-4,7,8}. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées ont été les suivantes : éruptions cutanées 14 jours après l'administration (dont la majorité ont été légères à modérées), pyrexie (fièvre) dans les sept jours suivant l'administration et réactions sans gravité au site d'injection dans les sept jours suivant l'administration¹⁶.

Les résultats du programme d'essais cliniques consacrés au nirsevimab englobent ceux d'une analyse groupée pré-spécifiée des données de l'essai MELODY de phase III (cohorte primaire), dans le cadre duquel la dose recommandée établie à la suite à l'essai de phase IIb a été administrée et qui a permis d'observer une efficacité (réduction du risque relatif comparativement au placebo) de 79,5 % (IC à 95 % : 65,9, 87,7 ; $p < 0,0001$) contre les infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS nécessitant une prise en charge médicale, comme les bronchiolites ou les pneumonies, chez les nourrissons nés à terme ou prématurés au début de la première saison VRS de leur vie⁵. Cette analyse groupée a montré une réduction du risque relatif de 77,3 % (IC à 95 % : 50,3, 89,7 ; $p < 0,001$) contre les hospitalisations pour infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS⁵.

À propos du virus respiratoire syncytial

Selon les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), le virus respiratoire syncytial ou VRS est un virus très contagieux qui peut provoquer de graves maladies respiratoires chez les nourrissons¹⁰. Aux États-Unis, les infections dues à ce virus sont également l'une des premières causes d'hospitalisation des nourrissons de moins Environ 75 % des nourrissons hospitalisés pour une infection par le VRS sont nés à terme et ne présentent pas de pathologie sous-jacente¹²⁻¹⁴. Les symptômes d'une infection par le VRS peuvent inclure ce qui suit : écoulement nasal, toux, éternuements fièvre, perte d'appétit et

respiration sifflante¹⁰. Selon les CDC, les infections par le VRS entraînent chaque année 500 000 consultations aux urgences parmi les enfants de moins de cinq ans, soit une consultation médicale sur quatre en lien avec ce virus¹⁸.

À propos de Sanofi

Nous sommes une entreprise mondiale de santé, innovante et animée par une vocation : poursuivre les miracles de la science pour améliorer la vie des gens. Nos équipes, présentes dans une centaine de pays, s'emploient à transformer la pratique de la médecine pour rendre possible l'impossible. Nous apportons des solutions thérapeutiques qui peuvent changer la vie des patients et des vaccins qui protègent des millions de personnes dans le monde, guidés par l'ambition d'un développement durable et notre responsabilité sociétale. Sanofi est cotée sur Euronext : SAN et Nasdaq : SNY.

Relations médias

Sandrine Guendoul | + 33 6 25 09 14 25 | sandrine.guendoul@sanofi.com

Sally Bain | + 1 617 834 6026 | sally.bain@sanofi.com

Evan Berland | + 1 215 432 0234 | evan.berland@sanofi.com

Kate Conway | + 1 508 364 4931 | kate.conway@sanofi.com

Relations investisseurs

Eva Schaefer-Jansen | + 33 7 86 80 56 39 | eva.schaefer-jansen@sanofi.com

Arnaud Delépine | + 33 6 73 69 36 93 | arnaud.delepine@sanofi.com

Corentine Driancourt | + 33 6 40 56 92 21 | corentine.driancourt@sanofi.com

Felix Lauscher | + 1 908 612 7239 | felix.lauscher@sanofi.com

Priya Nanduri | +1 617 764 6418 | priya.nanduri@sanofi.com

Nathalie Pham | + 33 7 85 93 30 17 | nathalie.pham@sanofi.com

Déclarations prospectives

Ce communiqué contient des déclarations prospectives. Ces déclarations ne constituent pas des faits historiques. Ces déclarations comprennent des projections et des estimations ainsi que les hypothèses sur lesquelles celles-ci reposent, des déclarations portant sur des projets, des objectifs, des intentions et des attentes concernant des résultats financiers, des événements, des opérations, des services futurs, le développement de produits et leur potentiel ou les performances futures. Ces déclarations prospectives peuvent souvent être identifiées par les mots « s'attendre à », « anticiper », « croire », « avoir l'intention de », « estimer » ou « planifier », ainsi que par d'autres termes similaires. Bien que la direction de Sanofi estime que ces déclarations prospectives sont raisonnables, les investisseurs sont alertés sur le fait que ces déclarations prospectives sont soumises à de nombreux risques et incertitudes, difficilement prévisibles et généralement en dehors du contrôle de Sanofi, qui peuvent impliquer que les résultats et événements effectifs réalisés diffèrent significativement de ceux qui sont exprimés, induits ou prévus dans les informations et déclarations prospectives. Ces risques et incertitudes comprennent notamment les incertitudes inhérentes à la recherche et développement, les futures données cliniques et analyses, y compris postérieures à la mise sur le marché, les décisions des autorités réglementaires, telles que la FDA ou l'EMA, d'approbation ou non, et à quelle date, de la demande de dépôt d'un médicament, d'un procédé ou d'un produit biologique pour l'un de ces produits candidats, ainsi que leurs décisions relatives à l'étiquetage et d'autres facteurs qui peuvent affecter la disponibilité ou le potentiel commercial de ces produits candidats, le fait que les produits candidats s'ils sont approuvés pourraient ne pas rencontrer un succès commercial, l'approbation future et le succès commercial d'alternatives thérapeutiques, la capacité de Sanofi à saisir des opportunités de croissance externe et à finaliser les transactions y relatives, l'évolution des cours de change et des taux d'intérêt, l'instabilité des conditions économiques et de marché, des initiatives de maîtrise des coûts et leur évolution, l'impact que le COVID-19 aura sur Sanofi, ses clients, fournisseurs et partenaires et leur situation financière, ainsi que sur ses employés et sur l'économie mondiale. Tout impact significatif sur ces derniers pourrait négativement impacter Sanofi. La situation évolue rapidement et d'autres conséquences que nous ignorons pourraient apparaître et exacerber les risques précédemment identifiés. Ces risques et incertitudes incluent aussi ceux qui sont développés ou identifiés dans les documents publics déposés par Sanofi auprès de l'AMF et de la SEC, y compris ceux énumérés dans les rubriques « Facteurs de risque » et « Déclarations prospectives » du Document d'enregistrement universel 2021 de Sanofi, qui a été déposé auprès de l'AMF ainsi que dans les rubriques « Risk Factors » et « Cautionary Statement Concerning Forward-Looking Statements » du rapport annuel 2021 sur Form 20-F de Sanofi, qui a été déposé auprès de la SEC. Sanofi ne prend aucun engagement de mettre à jour les informations et déclarations prospectives sous réserve de la réglementation applicable notamment les articles 223-1 et suivants du règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

1. Hammit LL, MD et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 2022;386 (9): 837-846. doi: 10.1056/NEJMoa2110275.

2. Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897 for the Prevention of Medically Attended RSV LRTI in Healthy Late Preterm and Term Infants (MELODY). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03979313>. Accessed December 2022.

3. Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MEDI8897 for the Prevention of Medically Attended RSV LRTI in Healthy Preterm Infants. (MEDI8897 Ph2b). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02878330>. Accessed December 2022.

4. Griffin P, MD et al. (2020). Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *NEJM* 2020; 383: 415-425. DOI: 10.1056/NEJMoa1913556.
5. Simões, E, et al. Pooled efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection in preterm and term infants. *ESPID 2022 Congress*; 2022 May 9-13. Hybrid Congress.
6. Wilkins, D, et al. Nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus infection: neutralizing antibody levels following a single dose. *ESPID 2022 Congress*; 2022 May 9-13. Hybrid Congress.
7. Domachowske J, MD et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med*. 2022; 386 (9).
8. *Clinicaltrials.gov*. A Study to Evaluate the Safety of MEDI8897 for the Prevention of Medically Attended Respiratory Syncytial Virus (RSV) Lower Respiratory Tract Infection (LRTI) in High-risk Children. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03959488> (MEDLEY). Accessed December 2022.
9. Synagis - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (eMC) [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-information_en.pdf Accessed December 2022.
10. Centers for Disease Control and Prevention. RSV in Infants and Young Children. Centers for Disease Control and Prevention. December 18, 2020. <https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/infants-young-children.html> Accessed December 2022.
11. Leader S, Kohlhasse K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr*. 2003;143(5 Suppl):S127-S132. doi:10.1067/s0022-3476(03)00510-9.
12. Arriola CS, Kim L, Langley G, et al. Estimated burden of community-onset respiratory virus-associated hospitalizations among children aged <2 years in the United States, 2014-15. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(5):587-595.
13. Hall, C. B. et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics* 132, e341-8 (2013).
14. Gantenberg, J. R. et al. Medically Attended Illness due to Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants Born in the United States Between 2016 and 2020.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines & Immunizations. August 18, 2017. <https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/immunity-types.htm>. Accessed December 2022.
16. European Commission. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_en.pdf. Accessed December 2022.
17. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1119040/Marketing_authorisations_granted_1_-_14_November_2022.pdf. Accessed December 2022.
18. Hall, C. B. et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *New Engl J Medicine* 360, 588-98 (2009).