

Le CHMP recommande l'approbation de Beyfortus® (nirsevimab) pour la prévention des infections par le VRS chez le nourrisson

- Recommandation fondée sur les résultats du programme d'essais cliniques qui ont démontré qu'une seule dose de Beyfortus protège contre les infections des voies respiratoires inférieures causées par le virus respiratoire syncytial (VRS) qui nécessitent une prise en charge médicale, pendant la saison de circulation du virus.
- S'il est approuvé, Beyfortus devrait être la première option de nature à conférer une protection étendue aux nouveau-nés et aux nourrissons.

Paris, le 16 septembre 2022. Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP, *Medicinal Products for Human Use*) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a rendu un avis favorable et recommandé l'approbation de Beyfortus® (nirsevimab) pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS chez le nouveau-né et le nourrisson, pendant la première saison de circulation du virus à laquelle ils sont confrontés. S'il est approuvé, Beyfortus deviendra le premier et le seul agent d'immunisation passive à dose unique indiqué pour tous les nourrissons, notamment ceux en bonne santé, nés à terme ou prématurément, ou ceux qui présentent certains problèmes de santé. Beyfortus est développé conjointement par Sanofi et AstraZeneca.

Jean-François Toussaint

Responsable Monde, Recherche et Développement Vaccins, Sanofi

« L'avis favorable que le CHMP a rendu aujourd'hui constitue l'une des avancées les plus importantes en termes de santé publique et de lutte contre le VRS depuis plusieurs dizaines d'années et a le potentiel d'alléger considérablement le lourd fardeau physique et psychologique que ce virus fait peser sur les familles et les systèmes de santé. Grâce à cet avis, nous sommes en bonne voie d'atteindre notre objectif et de protéger tous les nourrissons contre les infections par le VRS, au moyen d'une seule dose. »

Iskra Reic

Vice Présidente Exécutive, Vaccins et Immunothérapies, AstraZeneca

« L'avis favorable du CHMP témoigne du potentiel de Beyfortus et de sa capacité à devenir le premier agent d'immunisation passive innovant de sa catégorie qui soit de nature à transformer la prévention des infections par le VRS du nourrisson. »

Le CHMP a fondé son avis sur les résultats du programme de développement clinique du Beyfortus et, en particulier, sur les données des essais cliniques MELODY de phase III, MEDLEY de phase II/III et des essais de phase IIb¹⁻⁸. Les essais MELODY et de phase IIb ont atteint leur critère d'évaluation primaire et montré qu'une seule dose de Beyfortus permet de réduire l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS nécessitant une prise en charge médicale, pendant la saison de circulation du virus, comparativement à un placebo¹⁻⁶. Le profil de sécurité de Beyfortus a été similaire à celui du placebo. Dans le cadre de l'essai MEDLEY de phase II/III, Beyfortus a également présenté un profil de sécurité et de tolérance comparable à celui du palivizumab⁷⁻⁹.

Le VRS est la cause la plus fréquente d'infections des voies respiratoires inférieures des nourrissons et l'une des premières causes de leur hospitalisation. La plupart de ces hospitalisations concernent des nourrissons nés à terme par ailleurs en bonne santé¹⁰⁻¹⁴. À l'échelle mondiale, les dépenses médicales directes liées aux infections causées par le VRS —

incluant les hospitalisations, les consultations externes et les soins de suite — se seraient établies à 4,82 milliards d’euros en 2017, selon les estimations¹⁵. Il n’existe pour l’heure aucune option de prévention universelle et le traitement se limite à une prise en charge symptomatique^{16,17}.

À propos de Beyfortus

Beyfortus® (nirsevimab), 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 leur première saison virale VRS au moyen d’une seule dose, est développé conjointement par Sanofi et AstraZeneca.

Beyfortus 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 causées par le VRS. Les anticorps monoclonaux ne nécessitent pas l’activation du système immunitaire pour conférer une protection directe et rapide contre les infections¹⁸.

En mars 2017, AstraZeneca et Sanofi ont annoncé la conclusion d’un [accord](#) de développement et de commercialisation du Beyfortus. 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 des ventes réalisées. Les deux entreprises partagent l’ensemble des coûts et bénéfices. Les revenus issus de cet accord sont indiqués comme revenus de collaboration dans les états financiers de l’entreprise.

Beyfortus a obtenu plusieurs 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 Food and Drug Administration des États-Unis et son inscription au programme de soutien aux médicaments prioritaires [PRIME](#) de l’Agence européenne des médicaments. Il a également obtenu la désignation de « médicament innovant prometteur » de la *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* du Royaume-Uni 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). Les profils de sécurité et d’efficacité de Beyfortus ont fait l’objet d’une procédure d’évaluation accélérée de la part de l’EMA. Aucun organisme de réglementation n’a encore approuvé Beyfortus.

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 de Beyfortus® (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 ont été randomisés (selon un rapport 2/1) pour recevoir une injection intramusculaire unique de 50 mg de Beyfortus ou de placebo. Le critère d’évaluation primaire a été atteint et l’incidence des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS nécessitant une prise en charge médicale a diminué de 70,1 % (IC à 95 % : 52,3, 81,2), comparativement au placebo. Entre novembre 2016 et décembre 2017, 1 447 nourrissons ont été randomisés (Beyfortus, n=969 ; placebo, n=484) au début de la saison de circulation du VRS. L’essai s’est déroulé dans 164 sites répartis dans 23 pays des hémisphères nord et sud^{3,4}. Les données de cet essai ont été publiées dans le *New England Journal of Medicine (NEJM)* en juillet 2020. Le schéma posologique recommandé a été établi à la suite d’une analyse approfondie des données de phase IIb et a été retenu pour la conduite de l’essai MELODY de phase III^{2,5}.

MELODY était un essai de phase III, randomisé, contrôlé par placebo, mené dans 21 pays pour déterminer l’efficacité du Beyfortus contre les infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS (confirmées par réaction en chaîne par polymérase après transcription

inverse) 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 de leur vie^{1,2}. Le critère d'évaluation primaire a été atteint et l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures (comme les bronchiolites ou les pneumonies) causées par le VRS et nécessitant une prise en charge médicale a diminué de 74,5 % (IC à 95 % : 49,6, 87,1 ; $P < 0,001$), comparativement au placebo. 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 Beyfortus ou de placebo, par voie intramusculaire. Entre juillet 2019 et mars 2020, 1 490 nourrissons ont été randomisés soit dans le groupe Beyfortus, soit dans le groupe placebo, au début de la saison de circulation du VRS^{1,2}. Les taux sériques de nirsevimab après l'administration (au jour 151) dans cet essai étaient comparables à ceux observés dans l'essai de phase 3 MELODY, ce qui indique qu'une protection similaire à celle observée chez les enfants sains nés à terme ou peu prématurés est probable dans cette population⁷. Les données de l'analyse primaire de cet essai ont été publiées dans le *NEJM* en mars 2022.

Les résultats du programme d'essais cliniques consacrés au Beyfortus englobent une analyse groupée pré-spécifiée des données de l'essai MELODY de phase III, 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. L'analyse groupée a porté sur les données des nourrissons nés à terme et prématurés en bonne santé qui ont reçu la dose recommandée de Beyfortus en fonction de leur poids, comparativement au placebo, jusqu'au jour 151 et a montré une efficacité 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.

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 Beyfortus 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 Beyfortus ou de palivizumab, par voie intramusculaire. La sécurité a été évaluée en faisant le suivi des événements indésirables et réactions indésirables graves liés à son administration pendant une durée de 360 jours post-dose^{7,8}. Les données de cet essai ont été publiées dans le *NEJM* en mars 2022.

Les résultats des essais MELODY, MEDLEY de phase II/III et de phase IIb montrent qu'une dose unique de Beyfortus contribue à protéger les nourrissons contre les infections par le VRS pendant la première saison de circulation du VRS de leur vie¹⁻⁸. Ces essais ont été menés auprès d'une population constituée exclusivement de nourrissons qui englobait des nourrissons prématurés, des nourrissons en bonne santé nés à terme ou peu prématurés, ainsi que des nourrissons présentant certaines pathologies.

Les données de ces essais forment la base des soumissions réglementaires dont le dépôt a débuté en 2022.

À propos du VRS

Le virus respiratoire syncytial ou VRS est la cause la plus fréquente des infections des voies respiratoires inférieures du nourrisson, comme la bronchiolite et la pneumonie¹⁰. Les infections causées par ce virus sont également l'une des premières causes d'hospitalisation chez tous les nourrissons, la plupart d'entre elles concernant des nourrissons nés à terme par ailleurs en bonne santé¹¹⁻¹⁴. En 2019, environ 33 millions de cas d'infections aiguës des voies respiratoires

inférieures ont été recensés dans le monde. Celles-ci ont nécessité plus de trois millions d'hospitalisation et ont causé, selon les estimations, 26 300 décès en milieu hospitalier d'enfants de moins de cinq ans¹⁹. À l'échelle mondiale, les dépenses médicales directement liées au VRS — incluant les hospitalisations, les consultations externes et les soins de suite — se sont établies à 4,82 milliards d'euros en 2017, selon les estimations¹⁵.

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.quendoul@sanofi.com

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

Nicolas Obrist | + 33 6 77 21 27 55 | nicolas.obrist@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 | + 1 617 764 641 | 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.

Références

1. Hammitt 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 September 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 September 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. Domachowski 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 Track Infection (LRTI) in High-risk Children. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03959488> (MEDLEY). Accessed September 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 September 2022.
10. R K. Respiratory Syncytial Virus Vaccines. Plotkin SA, Orenstein WA, Offitt PA, Edwards KM, eds Plotkin's Vaccines 7th ed Philadelphia. 2018;7th ed. Philadelphia:943-9.
11. Leader S, Kohlhase K. Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalizations, 1997 to 1999. *The Pediatric infectious disease journal.* 2002;21(7):629-32.
12. McLaurin KK, Farr AM, Wade SW, Diakun DR, Stewart DL. Respiratory syncytial virus hospitalization outcomes and costs of full-term and preterm infants. *Journal of Perinatology: official journal of the California Perinatal Association.* 2016;36(11):990-6.
13. Rha B, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Young Children: 2015-2016. *Pediatrics.* 2020;146:e20193611.
14. Arriola CS, et al. Estimated Burden of Community-Onset Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Children Aged <2 Years in the United States, 2014-15. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9:587-595
15. Zhang S, et al. Cost of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Infection Management in Young Children at the Regional and Global Level: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 2020;222(Suppl 7):S680-687.
16. Villafana T, et al. Passive and active immunization against respiratory syncytial virus for the young and old. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16:1-39.
17. Respiratory Syncytial Virus Infection (RSV): Infants and Young Children. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/infants-young-children.html>. Accessed September 2022.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines & Immunizations. August 18, 2017. <https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/immunity-types.htm>. Accessed September 2022.
19. Li Y, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399:92047-64.