

Le nirsevimab protège significativement les nourrissons contre les infections à VRS selon un essai de phase III

- * Le nirsevimab a permis d'obtenir une réduction de 74,5 % des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS et nécessitant une prise en charge médicale, chez les nourrissons en bonne santé^{1,2}.
- * Le nirsevimab est le premier agent d'immunisation expérimental conçu pour protéger tous les nourrissons pendant toute la durée de la saison du VRS, à raison d'une seule dose.
- * Publication des résultats de phase III dans *The New England Journal of Medicine*.

Paris, le 3 mars 2022. Le [*New England Journal of Medicine \(NEJM\)*](#) publie aujourd'hui les résultats détaillés d'un essai de phase III consacré au nirsevimab, premier anticorps expérimental à longue durée d'action conçu pour protéger tous les nourrissons pendant toute la durée de la saison de circulation du virus respiratoire syncytial (VRS), à raison d'une dose unique. Cet essai a inclus des nourrissons en bonne santé nés à terme ou peu prématurés (âge gestationnel de 35 semaines ou plus) au début de leur première saison du VRS et a atteint son critère d'évaluation principal, c'est-à-dire une réduction de 74,5 % (IC à 95 % 49,6 à 87,1 ; $p < 0,001$) de l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS et nécessitant une prise en charge médicale, comme la bronchiolite ou la pneumonie, comparativement au placebo^{1,2}.

Une analyse groupée pré-spécifiée des hospitalisations liées au VRS recensées dans le cadre des essais de phase III et de phase IIb a également été réalisée. Pour les nourrissons à terme et prématurés (âge gestationnel supérieur à 28 semaines), la dose proposée de nirsevimab a permis d'obtenir une efficacité de 77,3 % (IC à 95% 50,3 à 89,7, $p < 0,001$) en termes de prévention des hospitalisations associées au VRS¹⁻³. Dans le cadre de l'essai MELODY de phase III seulement, une réduction numérique du risque d'hospitalisation associée au VRS a été observée, bien que non statistiquement significative (62,1 %, IC à 95 % : -8,6 à 86,8 ; $p = 0,07$)^{1,2}. Dans le groupe nirsevimab, six des 994 nourrissons ont été hospitalisés pour une infection des voies respiratoires inférieures causée par le VRS, contre huit des 496 enfants du groupe placebo^{1,2}. Le nirsevimab est développé par Sanofi et AstraZeneca.

Dr William Muller

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

« Avec le relâchement des mesures de santé publique liées à la COVID-19, nous observons une résurgence du VRS. Cela montre qu'une immunisation étendue est nécessaire pour atténuer la charge globale importante que le VRS fait peser sur la santé des nourrissons, ainsi que sur leurs familles et les services de santé. Ces données sont enthousiasmantes et montrent que le nirsevimab a le potentiel de protéger tous les nourrissons contre le VRS, ce qui pourrait constituer un changement de paradigme face à cette maladie. »

Les résultats des essais cliniques de phase III et de phase II/III, combinés à ceux de l'essai de phase IIb, qui ont été menés dans différentes populations, montrent que le nirsevimab a

le potentiel de protéger tous les nourrissons pendant toute la durée de la saison du VRS, à raison d'une seule dose¹⁻⁶.

Jean-François Toussaint

Responsable Monde, Recherche et Développement Vaccins, Sanofi

« Avec ces trois essais pivots de phase III, nous avons centré nos recherches sur le développement d'un moyen de prévention contre le VRS qui soit le premier de sa catégorie et convienne à tous les nourrissons. Les résultats de l'essai MELODY de phase III, mené chez des nourrissons peu prématurés et à terme en bonne santé, nous ont fait franchir une étape importante en vue de la réalisation de cet objectif. Nous nous félicitons de ce que le nirsevimab ait le potentiel de devenir le premier agent d'immunisation pour protéger l'ensemble des nourrissons pendant toute la durée de la saison du VRS, à raison d'une seule dose. »

Le potentiel de conférer une protection rapide

Le nirsevimab est le premier anticorps expérimental à longue durée d'action conçu pour protéger tous les nourrissons pendant leur première saison du VRS. Avec le nirsevimab, l'objectif est de fournir une protection rapide et directe aux nourrissons grâce à une seule immunisation. Il s'agit du premier agent d'immunisation potentiel à avoir donné la preuve qu'il protégeait les nourrissons contre le VRS dans le cadre d'un essai de phase III^{1,2}. Le VRS est la cause la plus fréquente d'infections des voies respiratoires inférieures, et en particulier de bronchiolite et de pneumonie, et l'une des premières causes d'hospitalisation chez tous les nourrissons⁷⁻⁹.

Mene Pangalos

Vice-Président Exécutif, R&D Biopharmaceutique, AstraZeneca

« Le virus respiratoire syncytial est l'une des premières causes d'infections des voies respiratoires inférieures, comme la bronchiolite ou la pneumonie, ainsi que des hospitalisations chez le nourrisson. Ces données montrent, pour la première fois, que cet agent a le potentiel de protéger significativement tous les nourrissons pendant toute la durée de leur première saison du VRS, grâce à une seule immunisation. Nous sommes impatients de collaborer avec les autorités de santé pour pouvoir mettre le nirsevimab à la disposition de tous les nourrissons le plus rapidement possible. »

La sécurité et la tolérance du nirsevimab comparées à celle du palivizumab ont été évaluées dans le cadre d'un essai de phase II/III qui a démontré que le nirsevimab présentait le même profil de sécurité et de tolérance que le palivizumab lorsqu'il était administré à des nourrissons présentant une cardiopathie congénitale, une pneumopathie chronique ou nés prématurément (âge gestationnel de 35 semaines ou moins), au début de leur première saison du VRS^{5,6}. La sécurité a été évaluée en faisant le suivi de la survenue de tous les événements indésirables liés au traitement et événements indésirables graves liés au traitement pendant 360 jours post-dose. Dans le cadre de cet essai, les taux sériques de nirsevimab 151 jours après son administration ont été comparables à ceux observés dans le cadre de l'essai de phase III, ce qui indique qu'il confère une protection similaire dans cette population à celle observée chez les nourrissons à terme ou peu prématurés en bonne santé^{1,2,5,6}. Les résultats détaillés de l'essai de phase II/III ont également été publiés dans le [NEJM](#). Cette étude se poursuit et les premiers résultats ont été présentés dans le cadre du RSVVW'21.

Les soumissions réglementaires ont débuté au premier semestre de 2022.

À propos de l'essai de phase III

MELODY est un essai de phase III, randomisé, contrôlé par placebo, mené dans 21 pays, visant à déterminer l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures nécessitant une prise en charge médicale causées par le VRS (confirmées par réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse) pendant 150 jours post-dose, comparativement à un placebo, chez des nourrissons en bonne santé au début de la première saison de circulation du VRS de leur vie^{1,2}. Des nourrissons peu prématurés et à terme en bonne santé (âge gestationnel de 35 semaines ou plus) 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 injection intramusculaire. Entre juillet 2019 et février 2021, 1 490 nourrissons ont été vaccinés soit par nirsevimab, soit par placebo au début de la saison de circulation du VRS^{1,2}. Les analyses groupées du critère d'évaluation (hospitalisation pour cause d'infection des voies respiratoires inférieures causée par le VRS) des essais MELODY et de phase I Ib étaient pré-spécifiées selon une méthode séquentielle hiérarchique pour éviter la multiplicité des tests. Le profil de sécurité global du nirsevimab dans le cadre de l'essai est resté cohérent avec les résultats rapportés antérieurement. Aucune différence cliniquement significative dans les résultats de sécurité n'a été observée entre les groupes nirsevimab et placebo dans le cadre des essais MELODY et de phase I Ib¹⁻³.

L'évaluation du [critère principal](#) de l'essai MELODY a été réalisée plus tôt que prévu. Les mesures de santé publique globales mises en place pour contrôler la pandémie de COVID-19 avaient réduit la circulation de tous les virus respiratoires, dont le VRS, au moment du recrutement des sujets dans l'essai. Un nombre suffisant de cas avaient été comptabilisés avant la pandémie pour évaluer la capacité du nirsevimab à prévenir les infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS, comparativement au placebo. Mille cinq cents (1 500) nourrissons supplémentaires ont été recrutés dans les hémisphères nord et sud pour pouvoir recueillir des données de sécurité complémentaires^{1,2}.

À propos de l'essai de phase II/III

MEDLEY est un essai de phase II/III, randomisé, en double aveugle, contrôlé par le palivizumab, dont l'objectif principal est d'évaluer la sécurité et la tolérance du nirsevimab chez des nourrissons prématurés et des nourrissons porteurs d'une cardiopathie congénitale et/ou d'une pneumopathie chronique due à leur prématurité, éligibles à un traitement par le palivizumab^{5,6}. Entre juillet 2019 et mai 2021, environ 918 enfants nourrissons ont reçu une dose soit de nirsevimab, soit de palivizumab au début de la première saison du VRS de leur vie. La sécurité est évaluée en faisant le suivi de la survenue des événements indésirables liés au traitement et des événements indésirables graves liés au traitement pendant 360 jours post-dose^{5,6}.

L'évaluation des données de sécurité et de tolérance du nirsevimab, dans le cadre de l'essai MEDLEY, a été réalisée plus tôt que prévu. Une analyse primaire a été réalisée pour permettre l'évaluation précoce de la sécurité et de la tolérance du nirsevimab comparativement au palivizumab, sur la base d'un nombre suffisant de nourrissons recrutés et suivis pendant leur première saison du VRS.

Les résultats de MEDLEY, de MELODY et de l'essai de phase I Ib montrent que le nirsevimab confère une protection contre le VRS à tous les nourrissons au moyen d'une seule dose¹⁻⁶. Cette population constituée exclusivement de nourrissons se compose de nourrissons prématurés, peu prématurés en bonne santé et à terme en bonne santé, ainsi que des nourrissons porteurs d'une cardiopathie congénitale et d'une pneumopathie chronique.

Les résultats de ces essais forment la base des soumissions réglementaires qui ont débuté au premier semestre de 2022.

À propos du VRS

Le virus respiratoire syncytial ou VRS est un virus courant et contagieux qui provoque des épidémies saisonnières d'infections des voies respiratoires inférieures occasionnant des bronchiolites et des pneumonies chez les nourrissons¹⁰⁻¹². Il est également l'une des premières causes d'hospitalisations chez l'ensemble des nourrissons^{8,9}. En 2015 dans le monde, environ 30 millions de cas d'infections des voies respiratoires inférieures aiguës ayant nécessité plus de trois millions d'hospitalisations ont été recensés et l'on estime qu'il y a eu 60 000 décès à l'hôpital d'enfants de moins de cinq ans^{12,13}. Au cours des récents mois, une résurgence du VRS a été observée avec le relâchement des mesures de santé publique mises en place pour faire face à la COVID-19^{14,15}. La plupart des hospitalisations causées par le VRS concernent des nourrissons nés à terme par ailleurs en bonne santé^{16,17}. En outre, les infections des voies respiratoires inférieures nécessitant une prise en charge médicale sont associées à une augmentation des dépenses de santé¹⁸.

À propos du nirsevimab

Le nirsevimab est un anticorps monoclonal anti-VRS à demi-vie prolongée, développé pour protéger tous les nourrissons pendant toute la durée de leur première saison virale VRS, à raison d'une seule dose. Du fait de sa demi-vie prolongée, le nirsevimab est développé en dose unique pour tous les nourrissons lors de leur première saison virale VRS, ainsi que pour les enfants présentant certaines affections, comme des cardiopathies congénitales ou des pneumopathies chroniques, lors de leur première et deuxième saisons du VRS^{2,6,19}.

Le nirsevimab est un agent prophylactique conçu pour conférer une protection directe à tous les nourrissons au moyen d'un anticorps afin de 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 la maladie²⁰.

En mars 2017, AstraZeneca et Sanofi ont annoncé la conclusion d'un [accord](#) pour développer et commercialiser conjointement le nirsevimab. Aux termes de cet accord, AstraZeneca dirige l'ensemble des activités de développement jusqu'aux approbations initiales et prend en charge les activités de fabrication, tandis que Sanofi sera 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.

Le nirsevimab 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 la désignation [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). Le nirsevimab fait actuellement l'objet d'études cliniques et aucun organisme de réglementation n'a encore évalué ses profils de sécurité et d'efficacité.

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
Chrystel Baude | + 33 6 70 98 70 59 | chrystel.baude@sanofi.com
Nicolas Obrist | + 33 6 77 21 27 55 | nicolas.obrist@sanofi.com
Victor Rouault | + 33 6 70 93 71 40 | victor.rouault@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 | 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. 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 March 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 March 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. Accessed March 2022.
5. 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).
6. 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>. Accessed March 2022.
7. 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.
8. Leader S, Kohlhase K. Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalizations, 1997 to 1999. *The Pediatric infectious disease journal.* 2002;21(7):629-32.
9. 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.
10. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev.* 2014;35:519-53.
11. Oymar K, et al. Acute bronchiolitis in infants, a review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2014;22:23.
12. Shi T, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* 2017; 390: 946–58.
13. Oxford Vaccines Group. What is RSV? <https://vk.ovg.ox.ac.uk/vk/rsv>. Accessed March 2022.
14. Ujiie M, Tsuzuki S, Nakamoto T, et al. Resurgence of Respiratory Syncytial Virus Infections during COVID-19 Pandemic, Tokyo, Japan. *Emerging Infectious Diseases.* 2021;27(11):2969-2970. doi:10.3201/eid2711.211565.
15. CDC Health Alert Network. Increased Interseasonal Respiratory Syncytial Virus (RSV) Activity in Parts of the Southern United States. Centers for Disease Control and Prevention. June 10 2021. <https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00443.asp> Accessed March 2022.
16. Rha B et al. Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalizations Among Young Children: 2015–2016. *Pediatrics.* 2020;146(1):e20193611.
17. Arriola CS, Kim L, Langley G, Anderson EJ, Openo K, Martin AM, et al. Estimated Burden of Community-Onset Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations Among Children Aged <2 Years in the United States, 2014-15. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* 2020;9(5):587-95.
18. Leistner R, et al. "Attributable Costs of Ventilator-Associated Lower Respiratory Tract Infection (LRTI) Acquired on Intensive Care Units: a Retrospectively Matched Cohort Study." *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, vol. 2, no. 1, 4 Apr. 2013, p. 13., doi:10.1186/2047-2994-2-13
19. Zhu Q, et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. *Sci Transl Med.* 2017;9:pil: eaaj1928
20. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines & Immunizations. August 18, 2017. <https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/immunity-types.htm>. Accessed March 2022.