

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

clesrovimab

ENFLONSIA 105 mg,

solution pour injection en seringue préremplie

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 24 juin 2026

- Virus respiratoire syncytial
- Nouveau-né et nourrisson
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement d'ENFLONSIA (clesrovimab) dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS.

ENFLONSIA (clesrovimab) doit être utilisé conformément aux recommandations officielles en vigueur.

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

→ Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab)

La Commission considère que ENFLONSIA (clesrovimab) est une option thérapeutique de première intention, au même titre que BEYFORTUS (nirsévimab), dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS. Les facteurs associés à un risque d'hospitalisation plus élevé comprennent des critères de vulnérabilité et environnementaux tels que définis par les recommandations nationales.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

→ Population éligible au SYNAGIS (palivizumab) selon l'AMM

La Commission considère que ENFLONSIA (clesrovimab) est une option thérapeutique de première intention, au même titre que BEYFORTUS (nirsévimab), en alternative au SYNAGIS (palivizumab) dans la prévention des **infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab**, au cours de leur première saison de circulation du VRS :

- Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS ;

	– Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ; – Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative. Le RCP et le PGR doivent être respectés.
Service médical rendu (SMR)	➔ Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab) IMPORTANT dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque tels que définis par les recommandations nationales, et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS. ➔ Population éligible au SYNAGIS (palivizumab) selon l'AMM IMPORTANT dans l'indication de l'AMM dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS : – Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS ; – Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ; – Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	➔ Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab) Compte tenu : – du besoin médical de prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS (IVRI-VRS) chez les nouveau-nés et nourrissons, notamment en termes de réduction des hospitalisations et des complications associées ; – de la quantité d'effet de ENFLONSIA (clesrovimab) en termes de réduction de l'incidence des IVRI-VRS dans les 150 jours suivant l'administration chez des nouveau-nés et nourrissons à faible risque d'infection grave à VRS (absence de comorbidités telles que les déficits immunitaires et non-éligibilité au palivizumab, critères de non-inclusion des études cliniques) qui a été statistiquement significative dans l'étude CLEVER : 2,5 % (60 des 2 398) des nourrissons du groupe clesrovimab contre 6,2 % (74 des 1 201) des nourrissons du groupe placebo, soit une réduction du risque relatif de 60,4 % (IC95 % [44, ; 71,9]) ; – de la quantité d'effet en termes de réduction de l'incidence des hospitalisations liées à une IVRI VRS dans l'étude CLEVER (critère secondaire hiérarchisé) : 0,38 % (9 des 2 398) nourrissons contre 2,33 % (28 des 1 201) nourrissons du groupe placebo au cours des 150 jours suivant l'administration, soit une réduction du risque relatif de 84,2 % (IC95 % [66,6 ; 92,6]) ; – de l'absence de données robustes sur des critères de gravité (durée d'hospitalisation, recours aux soins intensifs, mortalité) ; – d'un profil de tolérance d'ENFLONSIA (clesrovimab) marqué par des EI majoritairement de grade 1 (légers) ou 2 (modérés) de type infections des voies respiratoires supérieures (14,8 % versus 15,7 %), irritabilité (21,5 % versus 23,1%), somnolence (13,1 % versus 14,8 %) dans l'étude CLEVER et des EI d'intérêt particulier tels que des éruptions cutanées rapportés dans les études cliniques et en cohérence avec les mentions figurant dans le RCP, ainsi que

de l'absence de risque important identifié ou potentiel dans le cadre de son PGR européen à ce jour ;

- de l'utilisation en monothérapie et de la longue demi-vie du clesrovimab pouvant faire craindre la sélection de variants résistants (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacologiques du RCP) ;
- de la simplicité de son utilisation par une administration intramusculaire en dose unique (demi-vie longue du clesrovimab) ;
- du manque de recul sur l'impact à long terme (sur plusieurs saisons) concernant l'évolution des infections des voies respiratoires dans les populations traitées lors de leurs premières années de vie, et la réduction des complications liées au VRS ;

la Commission considère que ENFLONISIA (clesrovimab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS.

→ Population éligible au SYNAGIS (palivizumab) selon l'AMM

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert dans la prévention IVRI-VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons ;
- de l'absence de démonstration d'une supériorité ou d'une non-infériorité du clesrovimab par rapport au palivizumab (comparateur cliniquement pertinent chez les nourrissons à risque élevé de forme grave) en termes d'efficacité clinique alors que cette comparaison est possible ;
- des données cliniques limitées chez les patients éligibles au palivizumab reposant sur l'étude SMART dont l'objectif était de déterminer le profil de sécurité et de pharmacocinétique du clesrovimab par rapport au palivizumab chez les nourrissons à haut risque (prématurés ou ayant une maladie pulmonaire chronique ou une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative) :
 - l'efficacité du clesrovimab chez les nourrissons à plus haut risque d'infection sévère par le VRS est extrapolée à partir de l'efficacité du clesrovimab dans l'étude CLEVER sur la base de l'exposition pharmacocinétique,
 - le profil de tolérance du clesrovimab semble comparable à celui du palivizumab. L'incidence des EI graves a été comparable (22,2 % versus 24,4 %), les décès ont été plus fréquents (1,8 % versus 0,9 %), mais aucun EIG et décès n'a été considéré comme lié au traitement ;
- de l'absence de données robustes sur des critères de gravité (durée d'hospitalisation, recours aux soins intensifs, mortalité) ;
- de l'utilisation en monothérapie et de la longue demi-vie du clesrovimab pouvant faire craindre la sélection de variants résistants (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacologiques du RCP), comme le nirsévimab ;
- de la simplicité de son utilisation par une administration intramusculaire en dose unique (demi-vie longue du clesrovimab) ;

la Commission considère que ENFLONISIA (clesrovimab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS.

Population cible	→ Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab) La population cible de ENFLONISIA (clesrovimab) ne peut être déterminée avec précision mais elle peut être estimée de l'ordre de 660 000 nouveau-
-------------------------	---

nés ou nourrissons chaque année au maximum ; toutefois, cette estimation évolue en fonction du nombre de naissances chaque année.

→ **Population éligible au SYNAGIS (palivizumab) selon l'AMM**

La population cible de ENFLONSIA (clesrovimab) est estimée à 6 000 nouveau-nés ou nourrissons chaque année ; toutefois, cette estimation évolue en fonction du nombre de naissance chaque année.

Demande de données

La Commission est favorable à la mise en place dès la prochaine saison épidémique au VRS d'une documentation des échecs d'ENFLONSIA (clesrovimab) notamment chez les enfants ayant reçu cette prophylaxie et admis dans les services d'urgences en raison d'une infection des voies respiratoires inférieures, ainsi qu'une surveillance virologique des VRS circulants en France (détection de nouvelles souches virales résistantes) par l'intermédiaire du réseau sentinelle des bronchiolites, telles que relayées par les sociétés savantes de pédiatrie.

La Commission envisagera la révision de ses avis selon les résultats de ces études.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	10
2.3 Couverture du besoin médical	15
3. Synthèse des données	15
3.1 Données disponibles	15
3.2 Synthèse des données d'efficacité	16
3.3 Profil de tolérance	23
3.4 Synthèse des données d'utilisation	27
3.5 Modification du parcours de soins	27
3.6 Programme d'études	28
4. Discussion	28
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	29
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	29
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	30
5.3 Service Médical Rendu	31
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	33
5.5 Population cible	35
5.6 Demande de données	36
5.7 Autres recommandations de la Commission	36

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juin 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « ENFLONSIA (clesrovimab) est indiqué pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS. ENFLONSIA (clesrovimab) doit être utilisé conformément aux recommandations officielles en vigueur. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	clesrovimab (J06BD10) ENFLONSIA 105 mg, solution pour injection en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 0,7 mL (CIP : 34009 303 286 0 6) – 1 seringue préremplie en verre de 0,7 mL + 1 aiguille (CIP : 34009 303 286 1 3)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	MSD France
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 15/04/2026
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	Nouveau-nés et nourrissons : première saison de circulation du VRS La dose recommandée est de 105 mg administrés en une seule injection intramusculaire (IM) de 0,7 mL. Chez les nouveau-nés et nourrissons nés au cours de la saison de circulation du VRS, Enflonsia doit être administré dès la naissance. Chez les nourrissons nés en dehors de la saison de circulation du VRS, il doit être administré une fois avant le début de leur première saison de circulation du VRS (voir rubrique 5.1 du RCP). Le dosage chez les nourrissons dont le poids corporel est compris entre 0,5 kg et 1,1 kg est basé sur une extrapolation ; aucune donnée clinique n'est disponible. L'administration du traitement chez les nourrissons de moins de 1,1 kg est susceptible d'entraîner des expositions plus élevées que chez ceux dont le poids est supérieur. Les bénéfices et les risques de clesrovimab chez les nourrissons de moins de 1,1 kg doivent être soigneusement évalués. Les données cliniques disponibles sont limitées chez les nourrissons très grands prématurés (âge gestationnel (AG) < 29 semaines) dont l'âge chronologique est inférieur à 8 semaines. Il n'y a pas de données cliniques disponibles chez les nourrissons dont l'âge post-ménstruel (AG + âge chronologique) est inférieur à 32 semaines (voir rubrique 5.1 du RCP). Nourrissons subissant une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle Chez les nourrissons subissant une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle au cours de la saison de circulation du VRS, une dose

	supplémentaire de 105 mg est recommandée dès que le nourrisson est stable après l'intervention afin de garantir des taux sériques adéquats de clesrovimab. Enfants de 1 à 18 ans La sécurité et l'efficacité du clesrovimab chez les enfants âgés de 1 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal neutralisant entièrement humain de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) avec une triple substitution d'acides aminés (YTE) dans la région Fc, ce qui augmente la liaison au récepteur Fc néonatal et prolonge ainsi la demi-vie sérique.
Mécanisme d'action	Le clesrovimab procure une immunité passive en ciblant la protéine de fusion (F) de la membrane externe du VRS afin d'empêcher l'entrée du virus dans les cellules. Il se lie à un épitope conservé sur le site antigénique IV de la protéine de fusion F. Le clesrovimab se lie à la glycoprotéine F en pré-fusion et à la glycoprotéine F en post-fusion du VRS avec des constantes de dissociation à l'équilibre (KD) de 71 pM et 480 pM, respectivement. <i>In vitro</i> , les isolats de VRS A et B ont été neutralisés de manière équipotente par le clesrovimab.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour l'Europe : en cours Pour les Etats-Unis : Depuis le 9 juin 2025, ENFLONSIA (clesrovimab) est autorisé aux Etats-Unis par la U.S. Food and Drug Administration (FDA). Le libellé de l'AMM est le suivant : "Prevention of respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract disease in neonates (newborns) and infants who are born during or entering their first RSV season".
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 3 juin 2026. • Date d'adoption : 24 juin 2026. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie Erreur ! Signet non défini.

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est un virus de la famille des Paramyxoviridae (genre *Orthopneumovirus*) avec un tropisme pulmonaire et des voies respiratoires. C'est un virus à ARN monocaténaire de polarité négative, à capsid à symétrie hélicoïdale et enveloppé. Il s'agit d'un virus saisonnier avec deux sérotypes (VRS A et VRS B) qui peuvent être présents au cours d'une même saison épidémique ou en alternance. Ce virus est constitué de 11 glycoprotéines virales dont les glycoprotéines de l'enveloppe virale G (protéine d'attachement) et F (protéine de fusion) qui sont nécessaires à la liaison du virus à l'épithélium respiratoire et à l'infection des cellules respiratoires. La variabilité de la protéine G détermine le sérotype A ou B du VRS, alors que la protéine F est largement conservée entre les sérotypes.

L'infection à VRS touche principalement les enfants âgés de moins de 2 ans et peut se traduire par une bronchiolite (induite à hauteur de 80 % par le VRS). Son évolution est en général spontanément

favorable. Chez l'adulte, l'infection à VRS est rare, bénigne (sauf chez le sujet âgé), elle est responsable d'une rhinite ou d'un syndrome pseudo-grippal.

Le VRS est très contagieux et se transmet par la salive, les éternuements, la toux et par les mains. Ce virus se retrouve aussi sur des objets souillés tels que les jouets, les tétines, les "doudous". Le délai d'incubation du virus est généralement de 2 à 8 jours.

Les symptômes fréquemment retrouvés chez les enfants atteints du VRS sont communs à ceux d'un rhume et peuvent comprendre la toux, l'écoulement nasal, la fièvre, une diminution de l'appétit et l'irritabilité.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Une des complications survenant chez les jeunes nourrissons et les nouveau-nés est une bronchiolite aiguë. En cas de bronchiolite, la principale mesure à prendre à domicile est la surveillance du nourrisson (notamment durant les 48 premières heures suivant le début des symptômes respiratoires) par l'entourage pour détecter d'éventuels signes de gravité qui nécessiteraient une hospitalisation.

Les signes et symptômes débutants de la bronchiolite sont ceux d'une infection des voies respiratoires supérieures : toux, rhinorrhée, fièvre légère, fatigue, baisse de l'alimentation. Puis survient une atteinte des voies respiratoires inférieures avec une toux creuse, une respiration sifflante (couramment appelée *wheezing*), une augmentation de la fréquence respiratoire, une tachypnée, une tachycardie, un tirage intercostal et des battements des ailes du nez. De plus, des sibilants peuvent être entendus à l'auscultation pulmonaire. Les symptômes s'atténuent en quelques jours et l'enfant guérit en 8-10 jours, mais une toux résiduelle peut persister une quinzaine de jours avant de disparaître. Malgré des symptômes souvent impressionnants, la bronchiolite est une maladie le plus souvent bénigne. Cependant, certains enfants sont susceptibles de contracter une bronchiolite grave justifiant une hospitalisation, en particulier les enfants âgés de moins de deux ans et qui présentent une condition de santé particulière, telle qu'une cardiopathie congénitale, un déficit immunitaire ou une maladie pulmonaire, ainsi que les enfants âgés de moins d'un an, nés prématurément.

Dans de rares cas, une surinfection bactérienne peut survenir. Elle se manifeste par l'apparition ou la reprise d'une fièvre ou par une aggravation de l'état général ou respiratoire.

Si le VRS est bien connu en tant qu'agent étiologique majeur dans les bronchiolites de l'enfant, il faut souligner qu'il n'entraîne néanmoins pas nécessairement un tableau de bronchiolite chez l'enfant, et qu'il peut être présent sans caractère de gravité en se manifestant notamment par une otite ou laryngite.

L'immunité conférée lors d'une première infection par le VRS est faible et les réinfections lors d'une nouvelle épidémie sont fréquentes.

Épidémiologie

En France, le VRS circule de façon élevée et la bronchiolite touche chaque hiver près de 30 % des nourrissons de moins de 2 ans, soit environ 480 000 cas par an.

Dans la très grande majorité des cas, la bronchiolite est bénigne et évolue de manière favorable, spontanément. Dans de rares cas, la bronchiolite impose l'hospitalisation, voire une admission en réanimation. Les décès imputables à la bronchiolite aiguë sont très rares (inférieurs à 1 %).

Les épidémies de bronchiolite représentent la première cause d'hospitalisation en pédiatrie, déséquilibrant le fonctionnement des urgences et des services de pédiatrie. Au cours des saisons épidémiques de 2015 à 2020, la part de la bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans était en moyenne de 8,2 % (étendue : 7,8-8,9) des actes de SOS Médecins, de 12,6 % (étendue : 11,7-14,8) des passages aux urgences et de 29,6 % (étendue : 27,3-33,0) des hospitalisations après passage aux urgences. Les valeurs de la saison 2023-2024 sont restées dans des valeurs comparables ou

légèrement supérieures pour les passages aux urgences autour du pic épidémique, et inférieures à celles de la saison 2022-2023.

Avant l'émergence du SARS-CoV-2, l'épidémie commençait habituellement en France hexagonale à la mi-novembre, atteignait le pic épidémique en décembre et s'achevait à la fin du mois de janvier. Depuis l'émergence de la COVID-19, les épidémies de bronchiolites ont été très perturbées. L'épidémie de la saison 2023-2024 a démarré mi-octobre, soit précocement en comparaison aux saisons précédant l'émergence de la COVID-19, avec un début d'épidémie 4 semaines plus tôt qu'en moyenne sur les saisons 2010-2020 mais 2 semaines plus tardivement que les deux saisons précédentes. Des différences importantes de saisonnalité des épidémies à bronchiolites sont observées dans les territoires ultra-marins, en particulier depuis l'épidémie de COVID-19.

La mise en place en 2023-2024 d'une surveillance pilote des cas de bronchiolite (tous virus confondus) admis dans des services de réanimation pédiatrique volontaires a permis de montrer l'importance des infections dues au virus respiratoire syncytial (VRS) dans cette population : le VRS a été impliqué dans 73 % des cas admis en réanimation (seul ou en co-infection) et était le seul pathogène identifié dans 63 % des cas admis en réanimation (soit respectivement 381 et 328 cas). Les cas étaient majoritairement âgés de moins de 6 mois (79 %) et 28 % des cas avaient au moins une comorbidité identifiée ou étaient prématurés. Aucun décès n'a été signalé parmi les cas.

D'après Santé Publique France, pour la saison la saison 2024-2025, l'épidémie de bronchiolite a débuté en semaine 47 (mi-novembre 2024), avec une dynamique comparable aux saisons antérieures. Le pic d'activité a été observé mi-décembre. La circulation du virus respiratoire syncytial (VRS) a été dominante, malgré les campagnes d'immunisation. L'épidémie s'est achevée en semaine 02 (mi-janvier 2025).

En Médecine de ville (SOS Médecins), la bronchiolite a représenté une part importante des actes chez les moins de 2 ans, avec notamment 7,5% des actes médicaux de SOS Médecins réalisés en semaine 47 (mi-novembre 2024) au début de l'épidémie, 8,8% en semaine 50 (mi-décembre 2024) au pic de l'épidémie et 4,7% en semaine 02 (mi-janvier 2025) pour la dernière semaine de cette épidémie. La part des actes liés à la bronchiolite a suivi une temporalité classique, avec un pic marqué.

Concernant les urgences et hospitalisations, la part des passages aux urgences pour bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans est restée élevée mais inférieure à celle des saisons précédentes, avec notamment 13,7% en semaine 47 (mi-novembre 2024) des passages aux urgences pour bronchiolite, 15,7% en semaine 50 (mi-décembre 2024) au pic de l'épidémie, et 8,5% en semaine 02 (mi-janvier 2025) lors de la dernière semaine d'épidémie.

Les hospitalisations après passage aux urgences ont suivi une dynamique similaire. La part des hospitalisations pour bronchiolite après passage aux urgences parmi l'ensemble des hospitalisations pour les enfants de moins de 2 ans, était de 27,0% en semaine 47, de 31,8% en semaine 50 et de 19,3% en semaine 02 (mi-janvier 2025). Chez les nourrissons de 3 mois et plus, les hospitalisations sont restées dans les valeurs basses observées avant la pandémie du SARS-Cov-2.

En ce qui concerne les cas graves et en réanimation, 572 cas graves de bronchiolite ont été signalés entre septembre 2024 et avril 2025. Parmi eux, le VRS et les rhinovirus/entérovirus étaient les principaux agents identifiés. Une surveillance spécifique des cas graves chez les moins de 2 ans a été mise en place. Les nourrissons admis en réanimation étaient souvent prématurés ou avec des comorbidités. Le traitement préventif contre le VRS (vaccination maternelle ou anticorps monoclonal) a été partiellement documenté, avec 36 % des cas qui avaient reçu un traitement préventif contre les infections à VRS, en l'occurrence ici le nirsévimab. Par ailleurs, au moins 9 % des mères avaient été vaccinées contre les infections à VRS pendant leur grossesse.

Selon Santé Publique France, la dynamique de l'épidémie au cours de la saison 2024-2025 était globalement comparable à celle observée lors des saisons précédant la pandémie de COVID-

19 (saisons 2015-2016 à 2019-2020)¹. En termes d'intensité en médecine de ville et en milieu hospitalier, l'épidémie de bronchiolite est restée cette saison 2025-2026 à des niveaux faibles et inférieurs à ceux des épidémies des saisons historiques (saison 2020-2021 exclue), que soient pris en comparaison les saisons précédant la pandémie due à la COVID-19 (2015-2020) ou celles suivant la saison d'émergence de la COVID-19 (2021-2024).

Tableau 1. Parts de la bronchiolite parmi les passages aux urgences et les d'hospitalisations après passages aux urgences, saisons 2022-2023 à 2024-2025^{2,3} - Données du réseau OSCOUR, bilans des saisons 2022-2023, 2023-2024, 2024-2025, publiés par Santé Publique France

	Début de la saison		Pic épidémique		Fin de la saison	
	Part (%)	Temporalité (semaine)	Part (%)	Temporalité (semaine)	Part (%)	Temporalité (semaine)
Passages aux urgences attribuables à la bronchiolite						
Saison 2022-2023	20 % (S40-2022 – S03-2023)					
Saison 2023-2024	10,1 %	S42-2023	23,6 %	S48-2023	12,1 %	S01-2024
Saison 2024-2025	13,7 %	S47-2024	15,7 %	S50-2024	8,5 %	S02-2025
Hospitalisations après passages aux urgences attribuables à la bronchiolite						
Saison 2022-2023	43 % (S40-2022 – S03-2023)					
Saison 2023-2024	24,3 %	S42-2023	44,3 %	S48-2023	25,8 %	S01-2024
Saison 2024-2025	27,0 %	S47-2024	31,8 %	S50-2024	19,3 %	S02-2025

2.2 Prise en charge actuelle

La bronchiolite aiguë du nourrisson de moins de 12 mois est une pathologie fréquente qui n'impose que rarement l'hospitalisation.

La prise en charge de la bronchiolite aiguë se fonde sur l'évaluation initiale de l'état général et l'examen clinique du nourrisson. Lors de l'examen du nourrisson, le médecin procède d'abord à la libération des voies supérieures (ex : désobstruction rhinopharyngée (DRP)), puis il évalue son état général et recherche des modifications du comportement.

Trois niveaux de gravité (légère, modérée, grave) sont définis afin d'orienter la prise en charge du nourrisson et le besoin d'un recours hospitalier (Tableau 2).

Les critères à évaluer pour déterminer le niveau de gravité sont :

- ➔ l'altération de l'état général (dont le comportement anormal, hypotonie, geignement),
- ➔ la fréquence respiratoire (mesure recommandée sur 1 minute), le rythme respiratoire (pauses), la fréquence cardiaque,
- ➔ l'utilisation des muscles accessoires (signes de lutte),
- ➔ la prise alimentaire (à évaluer par rapport aux apports habituels (allaitement maternel et/ou artificiel et/ou diversification)),

¹ Santé Publique France. Infections respiratoires aiguës (grippe, bronchiolite, COVID-19). Bilan de la saison 2024-2025. (2025). Disponible en ligne: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/infections-respiratoires-aigues-grippe-bronchiolite-covid-19-.bilan-de-la-saison-2024-2025>.

² Santé Publique France. Bulletin épidémiologique bronchiolite. Bilan de la surveillance 2022-2023. (2023). Disponible en ligne: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-bronchiolite-.bilan-de-la-surveillance-2022-2023>.

³ Santé Publique France. Infections respiratoires aiguës (grippe, bronchiolite, COVID-19). Bilan de la saison 2023-2024. (2024). Disponible en ligne: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/infections-respiratoires-aigues-grippe-bronchiolite-covid-19-.bilan-de-la-saison-2023-2024>.

→ si disponible, la saturation en oxygène (SpO₂) mesurée par oxymètre de pouls en air ambiant.

Tableau 2. Niveaux de gravité d'un premier épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois

Forme clinique	Légère	Modérée	Grave
Etat général altéré (dont comportement)	Non	Non	Oui
Fréquence respiratoire (mesure recommandée sur 1 minute)	< 60 respirations/min	60-69 respirations/min	≥ 70 respirations/min ou < 30 respirations/min ou respiration superficielle ou bradypnée (< 30 respirations/min) ou apnée
Fréquence cardiaque (> 180 /min ou < 80 /min)	Non	Non	Oui
Utilisation des muscles accessoires*	Absente ou légère	Modérée	Intense
SpO ₂ à l'éveil en air ambiant	> 92 %	90 % < SpO ₂ % ≤ 92 %	≤ 90 % ou cyanose
Alimentation**	> 50 %	< 50 % sur 3 prises consécutives	Réduction importante ou refus
Interprétation	Les formes légères sont définies par la présence de tous les critères	Les formes modérées sont définies par la présence d' au moins un des critères (non retrouvés dans les formes graves)	Les formes graves sont définies par la présence d' au moins un des critères de gravité

* Les signes de luttas sont définis par la mise en jeu des muscles accessoires intercostaux inférieurs, sterno-cléido-mastoïdiens et un asynchronisme thoraco abdominal.

** A évaluer par rapport aux apports habituels : allaitement maternel et/ou artificiel et/ou diversification.

Il existe des critères de vulnérabilité et des critères environnementaux nécessitant une vigilance accrue lors de l'évaluation de l'épisode de bronchiolite aiguë du nourrisson car ceux-ci apparaissent comme des facteurs associés à un risque d'hospitalisation plus élevé. Il en est de même de la date de début de la gêne respiratoire (< 48 heures ou non).

→ **Les critères de vulnérabilité sont (Grade B) :**

- Prématurité < 36 semaines d'aménorrhée (SA) ;
- Age < 2 mois en tenant compte de l'âge corrigé (risque d'apnées) ;
- Des comorbidités :
 - Dysplasie broncho-pulmonaire,
 - Ventilation néonatale prolongée,
 - Cardiopathie congénitale avec shunt non opérée (hémodynamiquement significative),
 - Déficits immunitaires,
 - Pathologies avec risque accru de toux inefficace et fatigabilité musculaire (maladies neuro musculaires, polyhandicaps, trisomie 21, etc.),
 - Enfants présentant une indication de traitement par palivizumab (SYNAGIS) ;

→ **Les critères environnementaux sont :**

- Des contextes sociaux ou économiques défavorables, des difficultés d'accès aux soins ne permettant pas un retour à domicile (Grade C) ;
- Pour les prématures ≤ 35 SA (Grade B) :
 - Tabagisme pendant la grossesse (Grade A),
 - Tabagisme passif (Grade A),
 - Naissance dans la période autour de l'épidémie à VRS (Grade B),

- Fratrie (Grade C),
- Crèche (Grade A),
- Absence d'allaitement maternel (Grade A) ;
- Tabagisme passif (augmente le risque de recours de soins (Grade A) ou d'hospitalisation en réanimation (Grade C).

Prise en charge des formes cliniques légères

La prise en charge en soins primaires (retour au domicile avec conseils de surveillance) est la règle. Le recours hospitalier se justifie au cas par cas après l'évaluation clinique par le médecin de premier recours (Grade C).

Prise en charge des formes cliniques modérées

Dans le cas des formes modérées, les signes cliniques et l'évolution sont variables.

L'hospitalisation doit être discutée au cas par cas après l'évaluation clinique par le médecin de 1er recours en prenant en compte les critères de vulnérabilité et d'environnement (cf. ci-dessus).

Les cas à hospitaliser (UHCD ou unité conventionnelle) sont :

- ➔ Les formes modérées relevant d'une oxygénothérapie ($SpO_2 < 92\%$) et/ou nécessitant un support nutritionnel (diminution d'au moins 50 % des apports habituels sur 3 prises successives) ;
- ➔ Les formes modérées associées à un des critères de vulnérabilité suivants :
 - âge < 2 mois en tenant compte de l'âge corrigé (risque d'apnées) (grade B),
 - cardiopathie congénitale avec shunt, pathologie neuromusculaire, polyhandicap, déficit immunitaire,
 - contexte médico-socio-économique ou de recours aux soins ne permettant pas un retour à domicile.

Prise en charge des formes cliniques graves

Les formes graves relèvent d'une hospitalisation systématique (Grade B).

Les hospitalisations en réanimation ou en unité de soins intensifs reposent sur (Grade avis d'expert) :

- ➔ la constatation d'apnée(s) ;
- ➔ l'épuisement respiratoire évalué sur la clinique, la capnie ($\geq 46-50$ mm Hg) et le pH ($\leq 7,34$) ;
- ➔ une augmentation rapide des besoins en oxygène.

Prise en charge préventive

La prévention des infections à VRS repose en premier lieu sur des mesures barrière de prévention non médicamenteuses, propres à toutes les maladies virales respiratoires, à adopter par tous les adultes et jeunes enfants entourant les nourrissons afin de limiter la transmission du VRS en période épidémique :

- Se laver les mains avant et après contact avec le bébé (notamment au moment du change, de la tétée, du biberon ou du repas) ;
- Limiter les visites au cercle des adultes très proches et non malades, pas de bisous, ni de passage de bras en bras, pas de visite de jeunes enfants avant l'âge de 3 mois ;

- Eviter les lieux très fréquentés et clos (comme les supermarchés, les restaurants ou les transports en commun, surtout si l'enfant a moins de 3 mois) ;
- Aérer quotidiennement au moins 10 minutes par jour le lieu de vie de l'enfant, en particulier dans la chambre où il dort et éviter de fumer à l'intérieur du domicile, en particulier dans la chambre de l'enfant ;
- Porter un masque pour un adulte porteur d'une maladie virale respiratoire.

Chez les nourrissons avec des facteurs de risque, la prise en charge médicale d'une infection à VRS repose principalement sur l'administration d'anticorps monoclonaux : SYNAGIS (palivizumab) et BEYFORTUS (nirsévimab).

Depuis septembre 2023, la stratégie de prévention par BEYFORTUS (nirsévimab) a été étendue aux nourrissons sans facteur de risque dans le cadre d'une campagne d'immunisation passive organisée par les pouvoirs publics pour l'ensemble des nourrissons nés à partir du 6 février 2023 en métropole.

Depuis 2024, deux stratégies de prévention contre les bronchiolites à VRS chez les nouveau-nés et nourrissons sont actuellement disponibles en France : l'immunisation passive par anticorps monoclonaux BEYFORTUS (nirsévimab) et la vaccination maternelle ABRYSCO (RSVpreF).

Tableau 3. Différences entre les deux stratégies d'immunisation passive selon la fiche d'information « Bronchiolite : Comment protéger votre futur bébé d'une forme grave ? » publiée par la HAS en août 2024 (mise à jour octobre 2024)³⁸

Immunisation passive par anticorps monoclonaux	Vaccination maternelle
Cette stratégie d'immunisation consiste en l'administration d'un anticorps monoclonal ciblant la protéine de fusion (F) du VRS. En se fixant à cette protéine, l'anticorps inhibe la fusion membranaire, empêchant l'entrée du VRS dans les cellules. Le nourrisson ne fabrique pas d'anticorps mais reste protégé contre le VRS pour une durée minimale de 5 mois, grâce à la longue demi-vie sanguine des anticorps monoclonaux.	Cette stratégie d'immunisation consiste en l'administration à la mère d'une souche inactivée contenant l'antigène de la protéine F du VRS, entre la 32ème et la 36ème semaine d'aménorrhée d'après les recommandations vaccinales en vigueur. Le vaccin permet à la mère de déclencher sa réponse immunitaire et de fabriquer des anticorps ciblant la protéine F du VRS qui seront transmis au nourrisson par voie transplacentaire. La protection du nouveau-né est maximale au moment de la naissance puis diminue entre 3 et 6 mois.
SYNAGIS (palivizumab) est le premier anticorps monoclonal développé pour la prévention des infections à VRS. Il est recommandé uniquement chez les nouveau-nés et nourrissons à risque accru d'infection sévère à VRS, pendant leur première saison de VRS. BEYFORTUS (nirsévimab) est le deuxième anticorps monoclonal développé dans cette indication. Il est recommandé pour tous les nouveau-nés et nourrissons pendant leur première saison de VRS, ainsi que chez les enfants jusqu'à l'âge de 24 mois qui demeurent vulnérables à une infection sévère due au VRS au cours de leur deuxième saison de circulation du VRS.	ABRYSCO (vaccin du virus respiratoire syncytial, bivalent, recombinant) est à ce jour le seul vaccin maternel, développé pour la prévention des infections à VRS. Il permet la protection de tous les nouveau-nés et nourrissons pendant leur première saison de VRS.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 4. Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Vaccin				
ABRYSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) Pfizer	ABRYSVO est indiqué pour : – La protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse.	Inscription : 10/07/2024	Modéré (ISP)	ASMR IV dans la protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse uniquement entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée.
Anticorps monoclonal				
SYNAGIS (palivizumab) AstraZeneca AB	SYNAGIS est indiqué pour la prévention des infections respiratoires basses graves, dues au virus respiratoire syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS : – Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS, – Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois, – Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.	Réévaluation : 19/12/2007	Faible (ISP)	ASMR IV dans la stratégie de prise en charge : – des enfants âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique, nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risques particuliers du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygéno-dépendance supérieure à 28 jours en période néonatale ; – des enfants âgés de moins de 2 ans au début de la période épidémique, anciens prématurés nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risques particuliers du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygéno-dépendance supérieure à 28 jours en période néonatale qui ont nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ; – des enfants âgés de moins de deux ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative telle que définie par la filiale de Cardiologie pédiatrique de la Société Française de Cardiologie.
BEYFORTUS (nirsévimab) Sanofi Pasteur Europe	BEYFORTUS est indiqué pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS.	19/07/2023 Inscription	SMR faible ISP	ASMR V par rapport à SYNAGIS (palivizumab) dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS. ASMR IV dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque et non éligibles au palivizumab, au

			cours de leur première saison de circulation du VRS.
	23/10/2024 Réévaluation et extension d'indication	SMR modéré ISP	ASMR IV par rapport à SYNAGIS (palivizumab) dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur première et deuxième saison de circulation du VRS. ASMR IV dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS.

➔ Traitements non-médicamenteux

Des mesures préventives telles que des mesures d'hygiène simples sont envisageables pour réduire le fardeau de cette maladie (gestes barrières, lavage des mains fréquent, port du masque, aération des locaux, lavage des jouets et objets autour de l'enfant, ...)⁴. Ces mesures ont pour objectif de diminuer le risque de transmission et donc d'infection des nourrissons les plus jeunes et les plus fragiles.

2.3 Couverture du besoin médical

Compte tenu du caractère parfois grave du VRS, de sa contagiosité, de l'impact sur l'organisation des soins, en particulier sur les unités de soins intensifs, il existe un besoin médical important à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS.

A ce jour, le besoin médical est partiellement couvert par les alternatives disponibles.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'ENFLONISIA (clesrovimab) repose sur deux études cliniques :

- **L'étude CLEVER de phase IIb/III (MK-1654-004 ; NCT04767373)**, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer la supériorité du clesrovimab en termes de réduction de l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures associées au VRS nécessitant une prise en charge médicale chez 3 632 nourrissons en bonne santé, nés prématurément ou à terme, âgés de 1 an ou moins et entrant dans leur première saison de circulation du VRS.

⁴ Santé Publique France. Épidémie de bronchiolite en France : rappel des recommandations de prévention et de prise en charge. Disponible en ligne : [Épidémie de bronchiolite en France : rappel des recommandations de prévention et de prise en charge \(santepubliquefrance.fr\)](https://www.santepubliquefrance.fr/fr/Épidémie-de-bronchiolite-en-France-rappel-des-recommandations-de-prévention-et-de-prise-en-charge) [Consulté le 26/07/2024].

- **L'étude SMART de phase III (MK-1654-007 ; NCT04938830), comparative versus palivizumab, randomisée, partiellement en aveugle (jusque J60), multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance du clesrovimab chez 901 nourrissons éligibles à un traitement par palivizumab (en raison de leur prématurité, de la présence d'une maladie pulmonaire chronique ou de la présence d'une cardiopathie congénitale), et entrant dans leur première saison de circulation du VRS (saison 1).**

Compte-tenu du développement concomitant avec BEYFORTUS, aucune comparaison directe entre ces deux anticorps monoclonaux n'a pu être conduite.

Le laboratoire a également fourni les résultats de deux comparaisons indirectes (non publiées) dont l'objectif était de comparer l'efficacité du clesrovimab versus nirsévimab, via :

- une méta-analyse en réseau (NMA), par approche bayésienne puis via,
- une comparaison ajustée par appariement (MAIC).

Cependant, les hypothèses sous-jacentes nécessaires à la validité de la NMA ne sont pas toutes respectées (que ce soit l'absence d'hétérogénéité entre essais, notamment en termes de modificateurs d'effet répartis de façon homogène en essais assurant la transitivité, l'absence d'incohérences) et la faible taille du réseau basé sur 2 seuls essais qui ajoute une incertitude aux estimations. En conséquence, les résultats ne sont détaillés qu'à titre indicatif.

ENFLONSIA (clesrovimab) est indiqué pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS donc seuls les résultats de la première saison seront retenus dans cet avis.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude CLEVER chez les nourrissons sans facteur de risque⁵

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IIb/III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique (192 sites), internationale (22 pays dont la France) dont l'objectif était de démontrer la supériorité du clesrovimab (105 mg en injection intra-musculaire) en termes de réduction de l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures nécessitant une prise en charge médicale associées au VRS jusqu'à 150 jours après son administration chez les nourrissons, prématurés et nés à terme, sans facteur de risque.

Les principaux critères d'inclusion étaient des nourrissons en bonne santé, âgés de ≤ 12 mois (cohorte de la phase 2b : de > 2 semaines à 1 an ; cohorte de la phase 3 : de la naissance à 1 an), nés prématurés précoces/modérés (≥ 29 à 34 semaines et 6 jours d'âge gestationnel) ou nés prématurés tardifs/à terme (≥ 35 semaines d'âge gestationnel), et entrant dans leur première saison de circulation du VRS.

Pour les nourrissons recrutés dans les pays de l'Union Européenne ou du Royaume-Uni, les conditions d'âge étaient les suivantes : nourrissons âgés de la naissance à 8 mois et 29 jours (cohorte de la phase 2b : de >2 semaines à 8 mois et 29 jours ; cohorte de la phase 3 : de la naissance à 8 mois et 29 jours).

Les enfants devant recevoir palivizumab ne pouvaient être inclus (mais pouvaient participer à l'essai SMART).

⁵ Heather J. Zar, et al. Clesrovimab for Prevention of RSV Disease in Healthy Infants. New England Journal of Medicine; (2025).

Les prématurés devaient constituer environ 600 inclus et les enfants de moins de 8 mois $\geq 90\%$ de l'effectif.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 150 jours avec un suivi jusqu'à 365 jours.

L'étude a débuté le 7 avril 2021 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 4 mars 2024.

Un total de 3 300 participants inclus permettait d'obtenir une puissance de 95 % pour détecter une réduction relative du risque (RRR) d'au moins 25 % dans la survenue d'IVRI nécessitant une prise en charge médicale au risque alpha unilatéral de 2,5 %, supposant une efficacité de 70 % dans le groupe placebo.

Dans l'analyse sur la population randomisée, traitée et sans déviation protocolaire (donc ITT modifiée), l'estimation de l'EV utilisait un modèle de Poisson ajusté sur âge gestationnel, hémisphère géographique, âge à l'inclusion.

Traitements reçus

Un total de 3 632 patients (192 sites dans 22 pays dont 10 nourrissons inclus en France) a été randomisé (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir :

- **Groupe clesrovimab** : dose unique de 105 mg de clesrovimab par voie intramusculaire
- **Groupe placebo** : dose unique d'un volume équivalent de solution saline stérile de chlorure de sodium 0,9 % pour injection par voie intramusculaire

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- l'hémisphère géographique (nord/sud),
- l'âge gestationnel : prématurés précoces et modérés (≥ 29 à < 35 semaines d'âge gestationnel) ou prématurés tardifs ou nés à terme (≥ 35 semaines d'âge gestationnel),
- l'âge à l'inclusion (< 6 ou ≥ 6 mois).

Population de l'étude

Les caractéristiques des nourrissons étaient comparables entre les groupes clesrovimab et placebo.

Tableau 5. Etude CLEVER (P004) - Caractéristiques des nourrissons et de la maladie à l'inclusion (population FAS)

	Placebo (N= 1 203)	Clesrovimab (N = 2 411)	Total (N = 3 614)
Age à la randomisation, mois			
< 6 mois, n (%)	964 (80,1)	1 923 (79,8)	2 887 (79,9)
≥ 6 à < 9 mois, n (%)	192 (16,0)	383 (15,9)	575 (15,9)
≥ 9 mois, n (%)	47 (3,9)	105 (4,4)	152 (4,2)
Moyenne	3,7	3,7	3,7
Médiane	3,1	3,0	3,1
(Min ; Max)	(0 ; 12)	(0 ; 12)	(0 ; 12)
Genre, n (%)			
Garçons	617 (51,3)	1 228 (50,9)	1 845 (51,1)
Filles	586 (48,7)	1 183 (49,1)	1 769 (48,9)

Poids, kg

Moyenne	5,9	5,8	5,8
Médiane	5,8	5,8	5,8
(Min ; Max)	(1,6 ; 11,6)	(1,6 ; 11,9)	(1,6 ; 11,9)
Age gestationnel, semaines			
≥ 29 et < 35 semaines, n (%)	209 (17,4)	422 (17,5)	631 (17,5)
≥ 35 semaines, n (%)	994 (82,6)	1 989 (82,5)	2 983 (82,5)
Région à l'inclusion, n (%)			
Hémisphère Nord	814 (67,7)	1 650 (68,4)	2 464 (68,2)
Hémisphère Sud	389 (32,3)	761 (31,6)	1 150 (31,8)

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'incidence jusqu'à 150 jours des infections des voies respiratoires inférieures associée au VRS et nécessitant une prise en charge médicale, avec au moins 1 signe clinique (IVRI-PCM).

Le critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha était l'hospitalisation pour IVRI associée au VRS. Ce critère ne devait être testé que si l'effet sur le critère principal était significatif.

Résultats sur le critère de jugement principal (rapport intermédiaire)

Au cours des 150 jours suivant le traitement, pendant leur première saison de circulation du VRS, 2,5 % (60 des 2 398) des nourrissons du groupe clesrovimab ont eu une IVRI-PCM associée au VRS (taux d'incidence sur 5 mois = 0,026) contre 6,2 % (74 des 1 201) des nourrissons du groupe placebo (taux d'incidence sur 5 mois = 0,065), soit une réduction relative du risque de 60,4 % (IC95 % [44,1 ; 71,9]) ; $p < 0,001$.

La supériorité du clesrovimab par rapport au placebo a été démontrée dans la mesure où la limite inférieure de l'IC95 % est > 25 %, comme défini dans le protocole.

Résultats sur le critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha (rapport intermédiaire)

Dans le groupe clesrovimab, 0,38 % (9 des 2 398) nourrissons ont rapporté une hospitalisation associée au VRS (taux d'incidence sur 5 mois = 0,004) contre 2,33 % (28 des 1 201) nourrissons du groupe placebo (taux d'incidence sur 5 mois = 0,024) au cours des 150 jours suivant l'administration, soit une réduction relative du risque de 84,2 % (IC95 % [66,6 ; 92,6]) ; $p < 0,001$.

La supériorité du clesrovimab par rapport au placebo a été démontrée dans la mesure où la limite inférieure de l'IC95 % est > 0 %, comme défini dans le protocole.

3.2.2 Étude SMART (P007) chez les nourrissons avec facteurs de risque (analyse intermédiaire)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et la tolérance du clesrovimab par rapport au palivizumab chez des nourrissons et enfants ayant un risque accru de maladie sévère à VRS, éligibles au palivizumab et entrant dans leur première saison de circulation du VRS

Pour la Saison 1 : l'étude était comparative versus palivizumab, randomisée, partiellement en aveugle (partie 1 en double-aveugle et partie 2 en ouvert), en 2 groupes parallèles, multicentrique (109 centres dans 27 pays (dont 3 centres en France ayant inclus 11 nourrissons)), stratifiée par hémisphère géographique (nord ou sud) et selon les pathologies du nourrissons (maladie pulmonaire chronique (CLD) ou cardiopathie congénitale (CHD) ou ni CLD, ni CHD et âge gestationnel < 29 semaines ou ni CLD, ni CHD et âge gestationnel ≥ 29 semaines).

Pour la Saison 2 : elle était non comparative (indication hors AMM).

Les principaux critères d'inclusion étaient :

Pour la Saison 1 :

- Nourrissons âgés de ≤ 12 mois, éligibles au palivizumab conformément aux recommandations nationales, locales ou des sociétés savantes, entrant dans leur première saison de circulation du VRS et répondant à un ou plusieurs des critères suivants :
 - enfants nés prématurés précoces ou modérés (excluant les nourrissons avec une CLD ou CHD) : âge gestationnel ≤ 35 semaines et 0 jour ;
 - enfants présentant une pathologie concomitante (CLD ou CHD) d'origine prématurée (dysplasie bronchopulmonaire), ou CHD hémodynamiquement significative,

L'administration d'un vaccin ou d'un anticorps monoclonal pour la prévention du VRS, y compris la vaccination maternelle contre le VRS pendant la grossesse était un critère de non-inclusion.

L'étude a débuté le 30 novembre 2021 (1er patient inclus) et l'analyse principale est en cours. L'analyse intermédiaire a eu lieu le 5 février 2024.

Un total de 1 000 sujets devait être randomisé (ratio 1:1) sur la saison 1. Une analyse intermédiaire (AI) était prévue, après inclusion d'une première cohorte de participant et un suivi de 42 jours ; en dehors de cette AI, un suivi de la tolérance et de l'incidence des infections à VRS était prévu tous les 6 mois pour le DSMB. L'analyse d'efficacité reposait sur un modèle de Poisson. Aucune hypothèse n'était testée dans cette étude.

Traitements reçus

Saison 1 :

Les nourrissons ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- **Groupe clesrovimab** : une dose unique de 105 mg de clesrovimab par voie intramusculaire au jour 1 et une dose de placebo au jour 28 ;
- **Groupe palivizumab** : 3 à 5 doses mensuelles de 15 mg/kg de palivizumab par voie intramusculaire.

La randomisation était stratifiée selon l'hémisphère géographique (nord ou sud) et les conditions du nourrisson (CLD ou CHD ou ni CLD, ni CHD et âge gestationnel < 29 semaines ou ni CLD, ni CHD et âge gestationnel ≥ 29 semaines).

A noter que les nourrissons âgés de 0 à 8 mois devaient représenter environ 90 % des participants à l'étude.

Population de l'étude

Au total, 901 participants ont été randomisés, dont 117 randomisés également en saison 2 (60 clesrovimab et 57 palivizumab) ; un sujet a été exclu de l'analyse d'efficacité mais non de l'analyse de tolérance (sur la base d'un consentement avec date erronée) et un sujet a été exclu de toutes les analyses (sur la base d'une erreur de dose n°2 en saison 1).

Première saison

Tableau 6. Etude SMART (P007) - Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion, en saison 1 (population FAS)

	Palivizumab (N = 450)	Clesrovimab (N = 446)	Total (N = 896)
Age à la randomisation, mois			
< 6 mois, n (%)	390 (86,7)	409 (91,7)	799 (89,2)
≥ 6 à < 9 mois, n (%)	51 (11,3)	33 (7,4)	84 (9,4)
≥ 9 mois, n (%)	9 (2,0)	4 (0,9)	13 (1,5)
Moyenne	3,0	3,0	3,0
Médiane	2,3	2,7	2,5
(Min ; Max)	(0 ; 12)	(0 ; 11)	(0 ; 12)
Genre, n (%)			
Garçons	221 (49,1)	225 (50,4)	446 (49,8)
Filles	229 (50,9)	221 (49,6)	450 (50,2)
Poids, kg			
Moyenne	3,6	3,8	3,7
Médiane	3,2	3,5	3,3
(Min ; Max)	(1,5 ; 9,1)	(1,1 ; 9,6)	(1,1 ; 9,6)
Pathologies des nourrissons à l'inclusion, n (%)			
CLD	126 (28,0)	124 (27,8)	250 (27,9)
CHD	49 (10,9)	52 (11,7)	101 (11,3)
Ni CLD ni CHD et < 29 semaines de gestation	24 (5,3)	26 (5,8)	50 (5,6)
Ni CLD ni CHD et ≥ 29 semaines de gestation	251 (55,8)	244 (54,7)	495 (55,2)
Région à l'inclusion, n (%)			
Hémisphère Nord	323 (71,8)	318 (71,3)	641 (71,5)
Hémisphère Sud	127 (28,2)	128 (28,7)	255 (28,5)

CLD : Maladie pulmonaire chronique ; CHD : Cardiomyopathie congénitale

Critères de jugement

Le critère de jugement principal de cette étude évaluait la tolérance du clesrovimab et du palivizumab ; les résultats correspondants seront présentés dans la partie 3.3 Tolérance de l'étude SMART (P007).

Une analyse intermédiaire a été réalisée après qu'au moins 600 nourrissons aient été suivis pendant au moins 180 jours au cours de la première saison de circulation du VRS, comme spécifié dans le protocole (date de cut-off du 5 février 2024).

Le recrutement dans cette étude était toujours en cours au moment de cette analyse. Les données présentées ci-dessous concernent les nourrissons qui avaient été suivis pendant au moins 42 jours pour la tolérance (sauf si abandon précoce de l'étude) à la date de cut-off.

Les résultats d'efficacité portant sur la deuxième saison de circulation du VRS n'étaient pas disponibles à la date de cut-off du CSR intermédiaire.

Le critère de jugement secondaire (non hiérarchisé) descriptif et EXPLORATOIRE : Incidence des IVRI-PCM associées au VRS (nécessitant au moins 1 indicateur d'IVRI ou de gravité) au cours des 150 et 180 jours suivant l'administration (saison 1 de circulation du VRS).

Tableau 7. Etude SMART (P007) – Analyse de l’incidence des IVRI-PCM associées au VRS au cours des 150 et 180 jours suivant l’administration (population FAS)

	Palivizumab (N = 450)				Clesrovimab (N = 446)				Réduction du risque relatif (IC 95 %)
	n	Nombre de cas	Temps de suivi (mois)	Taux d'inci- dence	n	Nombre de cas	Temps de suivi (mois)	Taux d'inci- dence	
IVRI-PCM associées au VRS									
J150 (5 mois)	437	12	1 969,5	0,030	443	14	1 946,9	0,036	-18,0 % (-155,5 ; 45,5)
J180 (6 mois)	437	12	2291,2	0,031	443	15	2259,8	0,040	-26,7% (171,5 ; 40,8)

3.2.3 Comparaisons indirectes versus BEYFORTUS (à titre indicatif)

Les développements concomitants entre ENFLONSIA (clesrovimab) et BEYFORTUS (nirsévimab) justifient l’absence de comparaison directe entre ces spécialités. Deux comparaisons indirectes ont été réalisées, permettant de comparer l’efficacité de ces deux anticorps monoclonaux :

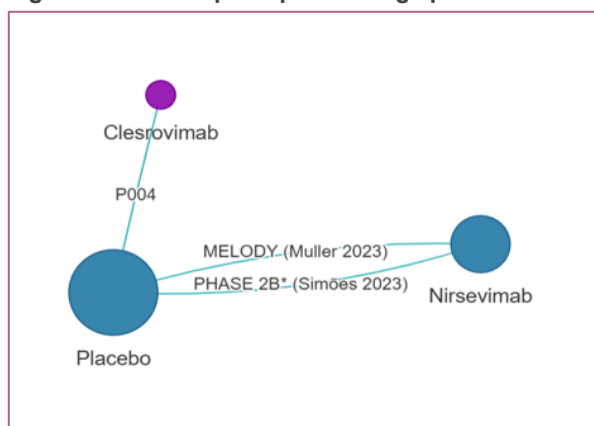
- Méta-analyse en réseau bayésienne sur données agrégées
- et comparaison indirecte ajustée par appariement (matching adjusted indirect comparison, MAIC).

Les données sont issues pour le nirsévimab du regroupement des données de 2 essais (Simoes 2023), Essai MELODY (NCT03979313 ; Hammitt 2022) : étude de phase III conduite chez des nourrissons nés à terme et prématurés (AG ≥ 35 semaines) à faible risque d’infection grave à VRS et une étude de phase IIb (D5290C00003, NCT02878330) conduite chez des nourrissons, prématurés (AG ≥ 29 et < 35 semaines) ; pour clesrovimab, les données sont issues de l’essai CLEVER.

Tableau 8. Types de comparaisons indirectes réalisées, données et critères de jugement utilisés pour les comparai-
sons

Comparaison par paires	Clesrovimab vs Nirsévimab
Méta-analyse en réseau par approche bayésienne (NMA)	Essai pivotal de phase 2b/3 CLEVER (P004, clesrovimab vs. Placebo), Zar 202464 versus les essais pivotaux de phase 3 MELODY (nirsévimab vs. Placebo) et de phase 2b D5290C00003 (nirsévimab vs. placebo), Muller 2023 and Simões 2023 Incidence des IVRI-PCM associées au VRS Infection des voies respiratoires inférieures (IVRI) avec hospitalisation, associées au VRS
Comparaison ajustée par appariement (MAIC)	Essai pivotal de phase 2b/3 CLEVER (P004, clesrovimab vs. Placebo), Zar 202464 versus les essais pivotaux de phase 3 MELODY (nirsévimab vs. Placebo) et de phase 2b D5290C00003 (nirsévimab vs. placebo), Muller 202365 et Simões 202366, Erreur ! Signet non défini. Incidence des IVRI-PCM associées au VRS Incidence des infections des voies respiratoires inférieures (IVRI) avec hospitalisation, associées au VRS

Figure 1 : Réseau principal envisagé pour l'évaluation de faisabilité des comparaisons



→ Méta-analyse en réseau par approche bayésienne (NMA)

L'estimation de l'effet du nirsévimab a été obtenue par une méta-analyse à effets aléatoires

Résultats sur l'incidence des IVRI-PCM associées au VRS (nécessitant au moins 2 indicateurs d'IVRI ou de gravité) au cours des 150 jours suivant l'administration

La médiane de la réduction relative du risque (RRR) avec clesrovimab par rapport au nirsévimab était de 38,40 % (IC à 95 % [-34,56 % ; 73,69 %]), au cours des 150 jours suivant l'administration selon un modèle à effets fixes. La RRR a été estimée à 34,93% (-892,43 à 95,27 %) selon un modèle à effets aléatoires.

Résultats sur l'incidence des IVRI avec hospitalisation, associées au VRS, au cours des 150 jours suivant l'administration

La médiane de la réduction relative du risque (RRR) avec clesrovimab par rapport au nirsévimab était de 44,93 % (IC à 95 % [-86,94 % ; 86,51 %]), au cours des 150 jours suivant l'administration selon un modèle à effets fixes. La RRR était estimée à 41,40 % (-1079,82 à 96,82) selon un modèle à effets aléatoires.

Les limites de la méta-analyse en réseau sont liées aux hypothèses qu'elle requiert (que ce soit sur l'absence d'hétérogénéité entre essais, notamment en termes de modificateurs d'effet répartis de façon homogène entre essais, assurant la transitivité, et l'absence d'incohérence), dont la validité ne peut être assurée ; la faible taille du réseau basé sur 2 seuls essais (puisque les 2 essais Nirsévimab vs placebo ont été regroupés) est enfin sa dernière limite, assurant sa grande incertitude.

Comparaison ajustée par appariement (MAIC)

Les poids ont été estimés par la méthode des moments, à partir des données individuelles de patients de l'essai CLEVER et des données regroupées (obtenues par méthode de Bucher) des 2 essais du Nirsévimab. Les effets relatifs du Clesrovimab vs Nirsévimab ont ensuite été estimés, selon une méthode appropriée, et les tailles d'échantillon effectives (effective sample size, ESS) calculées comme mesure indirecte de non support commun, tout comme la distribution des poids.

Aucun contrôle de la multiplicité des tests n'a été planifié ni réalisé.

Résultats sur l'incidence des IVRI-PCM associées au VRS (nécessitant au moins 2 indicateurs d'IVRI ou de gravité)

La réduction relative du risque (RRR) de développer une IVRI-PCM associée au VRS au cours des 150 jours suivant l'administration avant appariement était de 0,37 [IC à 95 % (-0,40 ; 0,72)] et après appariement, de 0,39 (IC à 95 % [-0,41 ; 0,74]).

Résultats sur l'incidence des IVRI avec hospitalisation, associées au VRS

La réduction relative du risque (RRR) de développer une IVRI avec hospitalisation dans les 150 jours suivant l'administration avant appariement était de 0,42 [IC à 95 % (-1,04 ; 0,84)] et après appariement de 0,54 (IC à 95 % [-0,78 ; 0,88]).

Les limites principales de la MAIC ancrée sur le placebo sont la prise en compte de 3 seules variables considérées comme les seuls modificateurs d'effet. Un biais de confusion résiduel ne peut donc être écarté.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.3 Profil de tolérance

Données des études cliniques

Dans la population effectivement traitée⁶ de l'étude clinique SMART, parmi les 895 nourrissons de la population de tolérance, 445 ont reçu du clesrovimab et 450 ont reçu du palivizumab.

Tableau 9. Etude SMART (P007) - Résumé des événements indésirables rapportés au cours de la saison 1 (population de tolérance)

	Palivizumab (N = 450), n (%)	Clesrovimab (N = 445), n (%)	Différence estimée en % versus palivizumab (IC95%)
≥ 1 EI	344 (76,4)	323 (72,6)	-3,9 (-9,6 ; 1,9)
site d'injection	50 (11,1)	60 (13,5)	2,4 (-2,0 ; 6,7)
systémique	344 (76,4)	314 (70,6)	-5,9 (-11,6 ; -0,1)
Sans EI	106 (23,6)	122 (27,4)	3,9 (-1,9 ; 9,6)
≥ 1 EI considéré comme relié au traitement	127 (28,2)	120 (27,0)	-1,3 (-7,1 ; 4,6)
site d'injection	50 (11,1)	60 (13,5)	2,4 (-2,0 ; 6,7)
systémique	104 (23,1)	92 (20,7)	-2,4 (-7,9 ; 3,0)
EI non grave	321 (71,3)	303 (68,1)	-3,2 (-9,3 ; 2,8)
≥ 1 EI grave	110 (24,4)	99 (22,2)	-2,2 (-7,7 ; 3,4)
≥ 1 EI grave considéré comme relié au traitement	2 (0,4)	0 (0,0)	-0,4 (-1,6 ; 0,4)
Décès	4 (0,9)	8 (1,8)	0,9 (-0,7 ; 2,7)
≥ 1 EI ayant entraîné l'arrêt du traitement I	0 (0,0)	0 (0,0)	0,0 (-0,8 ; 0,9)
Toxicité des EI			
Grade 1	168 (37,3)	181 (40,7)	-
Grade 2	87 (19,3)	63 (14,2)	-
Grade 3	76 (16,9)	56 (12,6)	-

⁶ La population effectivement traitée correspond aux sujets randomisés qui ont reçu un traitement à l'étude au cours de la saison concernée (population de tolérance).

Grade 4	9 (2,0)	15 (3,4)	-
Grade 5	4 (0,9)	8 (1,8)	-

Les EI les plus fréquents (> 10 % des nourrissons dans l'un ou l'autre groupe) ont été une irritabilité chez 27,0 % du groupe clesrovimab et 28,9 % du groupe palivizumab, une somnolence chez 16,9 % du groupe clesrovimab et 16,0 % du groupe palivizumab, une infection des voies respiratoires supérieures chez 12,6 % du groupe clesrovimab et 17,6 % du groupe palivizumab, et une diminution de l'appétit chez 11,7 % du groupe clesrovimab et 11,3 % du groupe palivizumab.

Tableau 10. Etude SMART (P007) - Evénements indésirables par fréquence de survenue décroissante (fréquence ≥ 5 %), au cours de la première saison (population de tolérance)

	Palivizumab (N = 450)		Clesrovimab 105mg (N = 445)		Différence en% ver- sus palivizumab es- timé à (95% IC)
	n	(%)	n	(%)	
≥ 1 EI	344	(76,4)	323	(72,6)	
Sans EI	106	(23,6)	122	(27,4)	
Troubles gastro-intestinaux	61	(13,6)	57	(12,8)	-0,7 (-5,2 ; 3,7)
Troubles généraux et affec- tions du site d'administration	72	(16,0)	75	(16,9)	0,9 (-4,0 ; 5,7)
Erythème au site d'injection	20	(4,4)	29	(6,5)	2,1 (-0,9 ; 5,2)
Douleur au site d'injection	32	(7,1)	26	(5,8)	-1,3 (-4,6 ; 2,0)
Gonflement au site d'inject- tion	12	(2,7)	27	(6,1)	3,4 (0,8 ; 6,3)
Infections et infestations	219	(48,7)	153	(34,4)	-14,3 (-20,6 ; -7,8)
Bronchiolite	30	(6,7)	28	(6,3)	-0,4 (-3,7 ; 2,9)
Nasopharyngite	32	(7,1)	13	(2,9)	-4,2 (-7,2 ; -1,4)
Infection des voies respira- toires supérieures	79	(17,6)	56	(12,6)	-5,0 (-9,7 ; -0,3)
Investigations	52	(11,6)	30	(6,7)	-4,8 (-8,7 ; -1,1)
Augmentation de la tempéra- ture corporelle	43	(9,6)	27	(6,1)	-3,5 (-7,1 ; 0,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	54	(12,0)	60	(13,5)	1,5 (-2,9 ; 5,9)
Diminution de l'appétit	51	(11,3)	52	(11,7)	0,4 (-3,9 ; 4,6)
Troubles du système ner- veux	81	(18,0)	81	(18,2)	0,2 (-4,9 ; 5,3)
Somnolence	72	(16,0)	75	(16,9)	0,9 (-4,0 ; 5,7)
Troubles psychiatriques	131	(29,1)	121	(27,2)	-1,9 (-7,8 ; 4,0)
Irritabilité	130	(28,9)	120	(27,0)	-1,9 (-7,8 ; 4,0)
Troubles respiratoires, thora- ciques et médiastinaux	77	(17,1)	59	(13,3)	-3,9 (-8,6 ; 0,9)
Rhinorrhée	28	(6,2)	14	(3,1)	-3,1 (-6,0 ; -0,3)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	64	(14,2)	40	(9,0)	-5,2 (-9,5 ; -1,0)

Au total, 38,7 % (172/445) des sujets du groupe clesrovimab et 37,6 % (169/450) des sujets du groupe palivizumab ont rapporté au moins un EI sollicité (systémique ou au site d'injection) dans les 5 jours suivant l'administration. Les EI sollicités les plus fréquemment rapportés (fréquence > à 10 %) dans les groupes clesrovimab et palivizumab étaient des EI sollicités systémiques : irritabilité (respectivement 26,1 % (116/445) et 27,8 % (125/450)), somnolence (respectivement 16,6 % (74/445) et 16,0 % (72/450)) et diminution de l'appétit (respectivement 11,7 % (52/445) et 10,9 % (49/450)).

Le type et la fréquence des EI jugés liés au traitement par l'investigateur étaient comparables entre le groupe clesrovimab et le groupe palivizumab. Au total, 27,0 % des sujets du groupe clesrovimab et 28,2 % des sujets du groupe palivizumab ont rapporté au moins un EI lié au traitement. Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés (fréquence > à 5 %) dans les groupes clesrovimab et palivizumab étaient une douleur au site d'injection (respectivement 5,8 % et 7,1 %), une diminution de l'appétit (respectivement 6,1 % et 5,3 %), une somnolence (respectivement 7,0 % et 8,7 %), et une irritabilité (respectivement 15,5 % et 15,6 %), qui étaient également des EI sollicités. Un érythème au site d'injection et un gonflement au site d'injection ont également été rapportés avec une fréquence > 5 % dans le groupe clesrovimab (avec des fréquences respectives de 6,5 % et 6,1 %).

Tous les EI liés au site d'injection ont été considérés liés au médicament de l'étude par l'investigateur.

Des EI graves ont été rapportés chez 22,2 % des nourrissons du groupe clesrovimab et chez 24,4 % des nourrissons du groupe palivizumab. Aucun nourrisson traité par clesrovimab n'a présenté d'EI grave considéré lié au traitement par l'investigateur, contre 2 nourrissons du groupe palivizumab ayant présenté chacun un EI grave d'apnée considéré lié au traitement.

Douze décès ont été rapportés au cours de la première saison de l'étude : 8 (1,8 %) dans le groupe clesrovimab et 4 (0,9 %) dans le groupe palivizumab.

Sur les 12 décès, 10 étaient des nourrissons âgés de moins de 6 mois et pesaient moins de 5 kg au moment de la randomisation.

Sept étaient des nourrissons atteints de cardiomyopathie congénitale (5 dans le groupe clesrovimab et 2 dans le groupe palivizumab), et 5 des nourrissons sans maladie pulmonaire chronique, sans cardiomyopathie congénitale et avec un âge gestationnel ≥ 29 semaines (3 dans le groupe clesrovimab et 2 dans le groupe palivizumab).

Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement d'après le laboratoire.

Dans l'étude CLEVER, parmi les 3 611 nourrissons de la population de tolérance, 2 409 ont reçu une dose unique de clesrovimab et 1 202 ont reçu une dose de placebo.

Tableau 11. Etude CLEVER (P004) - Résumé des événements indésirables rapportés par les patients effectivement traités (population de tolérance)

Sujets présentant	Placebo (N = 1202) n (%)	Clesrovimab (N = 2409) n (%)	Différence estimée en % versus placebo (IC95%)
≥ 1 EI	920 (76,5)	1 818 (75,5)	-1,1 (-4,0 ; 1,9)
au site d'injection	120 (10,0)	231 (9,6)	-0,4 (-2,5 ; 1,6)
systémique	911 (75,8)	1 794 (74,5)	-1,3 (-4,3 ; 1,7)
Sans EI	282 (23,5)	591 (24,5)	1,1 (-1,9 ; 4,0)
≥ 1 EI considéré comme relié au traitement	296 (24,6)	587 (24,4)	-0,3 (-3,3 ; 2,7)
au site d'injection	120 (10,0)	231 (9,6)	-0,4 (-2,5 ; 1,6)

systémique	239 (19,9)	480 (19,9)	0,0 (-2,8 ; 2,8)
EI non grave	892 (74,2)	1 754 (72,8)	-1,4 (-4,4 ; 1,7)
≥ 1 EI grave	151 (12,6)	282 (11,7)	-0,9 (-3,2 ; 1,4)
≥ 1 EI grave considéré lié au traitement	1 (0,1)	1 (0,0)	-0,0 (-0,4 ; 0,2)
Décès	3 (0,2)	7 (0,3)	0,0 (-0,5 ; 0,4)
Toxicité des EI			
Grade 1	475 (39,5)	982 (40,8)	-
Grade 2	328 (27,3)	614 (25,5)	-
Grade 3	101 (8,4)	200 (8,3)	-
Grade 4	13 (1,1)	15 (0,6)	-
Grade 5	3 (0,2)	7 (0,3)	-

Les principaux EI observés dans les groupes clesrovimab et placebo comprenaient notamment une irritabilité (respectivement 21,5 % (517/2 409) et 23,1% (278/1 202)), une infection des voies respiratoires supérieures (respectivement 14,8 % (357/2 409) et 15,7 % (189/1 202)) et une somnolence (respectivement 13,1 % (316/2 409) et 14,8 % (178/1 202))

Des EI graves ont été rapportés chez 11,7 % des nourrissons du groupe clesrovimab et chez 12,6 % de nourrissons du groupe placebo. Seul un nourrisson de chaque groupe a signalé un EI grave considéré lié au médicament à l'étude par l'investigateur : une augmentation résolue de la température corporelle dans le groupe clesrovimab et un événement de leucémie aiguë de type précurseur B non résolue dans le groupe placebo. Aucun EI grave n'a été considéré lié au traitement entre les jours 365 et 515 post-administration.

Dix décès ont été rapportés sur la durée totale de l'étude : 7 (0,3 %) dans le groupe clesrovimab et 3 (0,2 %) dans le groupe placebo.

Sur les 10 décès, 9 sont survenus au cours des 365 jours post-administration (saison 1 du VRS) et 1 (dans le groupe clesrovimab) est survenu le jour 487, en dehors de l'étude, chez un nourrisson ayant quitté l'étude au jour 85.

Tous les nourrissons étaient âgés de moins de 6 mois au moment de la randomisation ; 8 des 10 décès ont été rapportés chez des participants en Afrique du Sud.

Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement d'après le laboratoire.

Données du PGR

Le résumé des risques du PGR d'ENFLONISIA (clesrovimab) (version 1.0, septembre 2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	-
Risques importants potentiels	-
Informations manquantes	-

Données du RCP

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents étaient une douleur au site d'injection (6,5 %), l'érythème au site d'injection (4,4 %), le gonflement au site d'injection (3,2 %) et les éruptions cutanées (2,3 %). La majorité (> 96 %) des effets indésirables était d'intensité légère à modérée.

Liste tabulée des effets indésirables

La sécurité a été évaluée chez 2 854 nourrissons ayant reçu le clesrovimab lors des études cliniques de phase 2b/3 et phase 3 (Etude 004 et Etude 007, respectivement) (voir rubrique 5.1 du RCP).

Le tableau présente les effets indésirables rapportés chez 2 409 nourrissons prématurés et nés à terme (AG ≥ 29 semaines) ayant reçu du clesrovimab.

Les effets indésirables rapportés avec le clesrovimab sont répertoriés par classe de système d'organes selon la terminologie MedDRA et par ordre décroissant de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Tableau 12. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruptions cutanées*	Fréquent
	Urticaire	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection	Fréquent
	Érythème au site d'injection	Fréquent
	Gonflement au site d'injection	Fréquent

Le profil de tolérance du clesrovimab chez 445 nourrissons présentant un risque accru d'infection sévère au VRS entrant dans leur première saison (Etude 007, voir rubrique 5.1) était similaire à celui du palivizumab (450 nourrissons) et cohérent avec le profil de tolérance du clesrovimab chez les nourrissons dans l'Etude 004.

Les effets indésirables graves signalés chez les nourrissons grands prématurés (AG < 29 semaines) étaient similaires en nombre et en nature entre les receveurs du clesrovimab (21/97 participants) et du palivizumab (31/108 participants). Les analyses par sous-groupes selon les tranches d'âge lors de la randomisation (< 3 mois ; ≥ 3 à ≤ 6 mois et > 6 mois) dans l'Etude 004 et l'Etude 007 ont montré des résultats de sécurité similaires dans les groupes clesrovimab et les groupes témoins (voir rubrique 5.1) pour chaque tranche d'âge dans chaque étude.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

ENFLONSIA (clesrovimab) est susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin au regard de ses propriétés pharmacocinétiques (demi-vie terminale prolongée d'environ 44 jours) lui

conférant la possibilité d'une seule administration pour offrir une durée de protection d'au moins 5 mois chez le nouveau-né et le nourrisson à risque d'infection respiratoire sévère au VRS.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, il n'y a pas d'études en cours.

4. Discussion

Au total, ENFLONSIA (clesrovimab) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle (étude CLEVER) conduite chez 3 632 nourrissons nés à terme ou prématurés (≥ 29 semaines d'aménorrhée), sans facteur de risque, entrant dans leur première saison de circulation du virus respiratoire syncytial (VRS) :

- sur l'incidence des infections respiratoires basses associées au VRS nécessitant une prise en charge médicale avec au moins 1 signe clinique (IVRI-PCM), critère de jugement principal, jusqu'à 150 jours post-administration, avec 60/2 398 (2,5 %) cas sous clesrovimab versus 74/1 201 (6,2 %) sous placebo, soit une réduction relative du risque de 60,4 % (IC95 % : 44,1 ; 71,9 ; $p < 0,001$) ;
- sur l'incidence des hospitalisations associées au VRS (critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha) ; avec 9/2 398 (0,4 %) cas sous clesrovimab versus 28/1 201 (2,3 %) sous placebo, soit une réduction relative du risque de 84,2 % (IC95 % : 66,6 ; 92,6 ; $p < 0,001$).

Dans une seconde étude contrôlée versus palivizumab, randomisée, partiellement en aveugle (étude MK-1654-007_ SMART), réalisée chez 901 nourrissons à risque élevé de forme sévère de bronchiolite (prématurité ≤ 35 SA, cardiopathie congénitale ou dysplasie bronchopulmonaire), à titre exploratoire, les incidences de IVRI-PCM associée au VRS (nécessitant au moins 1 indicateur d'IVRI ou de gravité) ont été de 3,2 % sous clesrovimab versus 2,8 % sous palivizumab, et d'hospitalisations ont été de 1,1 % versus 1,4 % à 150 jours ; ces résultats doivent être interprétés avec prudence, cette étude n'ayant pas été planifiée pour démontrer une non-infériorité ni une supériorité.

Deux comparaisons indirectes du clesrovimab *versus* nirsévimab ont été réalisées chez des enfants sains nés prématurés (29-34 semaines) ou nés à terme, en bonne santé : la première est une méta-analyse en réseau dont les limites ne permettent pas de considérer ses résultats ; la seconde est une comparaison indirecte ajustée par appariement, ancree sur le placebo, qui ne montre pas de différence entre les groupes, sous réserve que les trois seuls modificateurs d'effet qui interviennent dans cette population soient la prématurité (29-34, ≥ 35), les groupes d'âge : 0-3, 3-6, > 6 mois) et le poids de l'enfant ($<$, ≥ 5 kg).

Concernant la tolérance, le profil de sécurité apparaît globalement comparable à celui du placebo et du palivizumab, sans signal nouveau identifié à ce jour, avec un recul encore limité dans certaines sous-populations. Il est à noter cependant que dans l'étude SMART, les décès ont été plus fréquents (1,8% versus 0,9%), mais aucun EIG ni décès n'a été considéré comme lié au traitement.

Cependant, la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'absence de comparaison méthodologiquement robuste versus un comparateur actif pertinent dans la population à risque, l'efficacité reposant en partie sur une extrapolation pharmacocinétique de l'étude SMART à partir de l'étude CLEVER (PK bridging) ;
- le faible nombre d'événements, notamment pour les formes sévères et les hospitalisations, limitant la précision des estimations ;

- des incertitudes sur la durée de protection au-delà de 5 mois en raison d'un faible nombre de cas tardifs et d'une saisonnalité du VRS perturbée pendant les études ;
- des données limitées chez les nourrissons les plus prématurés et/ou de très faible poids.

Au total, compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées par l'inclusion de nouveau-nés et nourrissons n'ayant pas ou peu de facteurs de risque et non éligibles au palivizumab (sauf l'étude de tolérance SMART), ENFLONSIA (clesrovimab) est une nouvelle option thérapeutique dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons pendant leur première saison de VRS. Il est attendu un impact supplémentaire sur la morbidité et/ou sur le parcours de soins et de vie des patients traités (la longue demi-vie du clesrovimab permettant une durée de protection d'au moins 5 mois, avec une administration avant le début de la saison d'épidémie à VRS, à l'aide d'une dose unique par voie intramusculaire). L'impact sur la réduction de la durée d'hospitalisation, de transfert en unité de soins intensifs ou en réanimation et de la mortalité reste à ce jour à démontrer dans les études cliniques. En conséquence, ENFLONSIA (clesrovimab) apporte une réponse au besoin médical identifié.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

La bronchiolite aiguë du nourrisson est une pathologie fréquente qui n'impose que rarement l'hospitalisation.

La prévention des infections à VRS repose en premier lieu sur des mesures barrière de prévention non médicamenteuses, propres à toutes les maladies virales respiratoires, à adopter par tous les adultes et jeunes enfants entourant les nourrissons afin de limiter la transmission du VRS en période épidémique :

- Se laver les mains avant et après contact avec le bébé (notamment au moment du change, de la tétée, du biberon ou du repas) ;
- Limiter les visites au cercle des adultes très proches et non malades, pas de bisous, ni de passage de bras en bras, pas de visite de jeunes enfants avant l'âge de 3 mois ;
- Eviter les lieux très fréquentés et clos (comme les supermarchés, les restaurants ou les transports en commun, surtout si l'enfant a moins de 3 mois) ;
- Aérer quotidiennement au moins 10 minutes par jour le lieu de vie de l'enfant, en particulier dans la chambre où il dort et éviter de fumer à l'intérieur du domicile, en particulier dans la chambre de l'enfant ;
- Porter un masque pour un adulte porteur d'une maladie virale respiratoire.

Chez les nourrissons avec des facteurs de risque, la prise en charge médicale d'une infection à VRS repose principalement sur l'administration d'anticorps monoclonaux : SYNAGIS (palivizumab) et BEYFORTUS (nirsévimab).

Depuis septembre 2023, la stratégie de prévention a été étendue aux nourrissons sans facteur de risque par BEYFORTUS (nirsévimab) dans le cadre d'une campagne d'immunisation passive organisée par les pouvoirs publics pour l'ensemble des nourrissons nés à partir du 6 février 2023 en métropole.

Depuis 2024, deux stratégies de prévention contre les bronchiolites à VRS chez les nouveau-nés et nourrissons sont actuellement disponibles en France : l'immunisation passive par anticorps monoclonaux et la vaccination maternelle.

➔ Dans le périmètre du remboursement :

5.1.1 Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab)

La Commission considère que ENFLONSIA (clesrovimab) est une option thérapeutique de première intention, au même titre que BEYFORTUS (nirsévimab), dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS. Les facteurs associés à un risque d'hospitalisation plus élevé comprennent des critères de vulnérabilité et environnementaux tels que définis par les recommandations nationales.

Le RCP et le PGR doivent être respectés.

5.1.2 Population éligible au SYNAGIS (palivizumab) selon l'AMM

La Commission considère que ENFLONSIA (clesrovimab) est une option thérapeutique de première intention en alternative au SYNAGIS (palivizumab), au même titre que BEYFORTUS (nirsévimab) dans la prévention des **infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab**, au cours de leur première saison de circulation du VRS :

- ➔ Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS ;
- ➔ Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ;
- ➔ Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

5.2.1 Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab) selon l'AMM

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) et BEYFORTUS (nirsévimab).

5.2.2 Population éligible au SYNAGIS (palivizumab) selon l'AMM

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont SYNAGIS (palivizumab) et BEYFORTUS (nirsévimab).

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab)

- Dans les conditions habituelles de prise en charge, l'infection des voies respiratoires inférieures due au VRS ne présente pas de caractère habituel de gravité. Dans une population à risque, ces infections peuvent être responsables de détresses respiratoires pouvant nécessiter une hospitalisation, une oxygénothérapie, une ventilation mécanique dans les formes les plus sévères avec un risque de séquelles et de mortalité.
- La spécialité ENFLONISIA (clesrovimab) est un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important en termes de réduction des hospitalisations liées aux infections associées au VRS.
- Il existe une alternative thérapeutique : BEYFORTUS et ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) chez l'ensemble des nourrissons quel que soit la présence ou non de facteurs de risque.
- Il s'agit d'un traitement de première intention au regard des thérapies disponibles.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère de gravité, de contagiosité, de l'impact sur l'organisation des soins, notamment chez les nouveau-nés et les nourrissons ayant des facteurs de risque (consultations, passages aux urgences, hospitalisations et admissions en réanimation ou soins intensifs) ;
- du besoin médical insuffisamment couvert dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures associées au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons, au cours de leur première saison de circulation du VRS ;
- du fait que ENFLONISIA (clesrovimab) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié, en particulier chez les nouveau-nés et les nourrissons nés avec ou sans facteurs de risque et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS en raison :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité (réduction de l'incidence des IVRI VRS PCM confirmés par RT-PCR dans les 150 jours suivant l'administration ; réduction des hospitalisations liées à une IVRI VRS dans les 150 jours suivant l'administration), mais non démontré sur la mortalité,
 - d'un impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et de vie des sujets traités (propriété pharmacocinétique permettant une seule injection intramusculaire conférant une durée de protection d'au moins 5 mois) et sur l'organisation des soins (réduction des admissions en unité de soins intensives et réduction du recours à une supplémentation en oxygène) ;

ENFLONISIA (clesrovimab) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ENFLONISIA (clesrovimab) est important dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque tels que définis par les recommandations nationales, et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de ENFLONISIA (clesrovimab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités

agréées à l'usage des collectivités aux posologies de l'AMM et dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque tels que définis par les recommandations nationales, et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS.

5.3.2 Population éligible au SYNAGIS (palivizumab) selon l'AMM

- ➔ Dans les conditions habituelles de prise en charge, l'infection des voies respiratoires inférieures due au VRS ne présente pas de caractère habituel de gravité. Dans une population à risque, ces infections peuvent être responsables de détresses respiratoires pouvant nécessiter une hospitalisation, une oxygénothérapie, une ventilation mécanique dans les formes les plus sévères avec un risque de séquelles et de mortalité.
- ➔ La spécialité ENFLONIA (clesrovimab) est un médicament à visée préventive.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important en termes de réduction des hospitalisations liées aux infections associées au VRS.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques : SYNAGIS (palivizumab) chez les nourrissons avec des facteurs de risque, BEYFORTUS et ABRYVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) chez l'ensemble des nourrissons quel que soit la présence ou non de facteurs de risque.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de première intention au regard des thérapies disponibles.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère de gravité, de contagiosité, de l'impact sur l'organisation des soins, notamment chez les nouveau-nés et les nourrissons ayant des facteurs de risque (consultations, passages aux urgences, hospitalisations et admissions en réanimation ou soins intensifs) ;
- du besoin médical insuffisamment couvert dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons, au cours de leur première saison de circulation du VRS ;
- du fait que ENFLONIA (clesrovimab) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié, en particulier chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS en raison :
 - d'un impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et de vie des sujets traités (propriété pharmacocinétique permettant une seule injection intramusculaire conférant une durée de protection d'au moins 5 mois),
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité (réduction de l'incidence des IVRI VRS PCM confirmés par RT-PCR et des hospitalisations liées à une IVRI VRS dans les 150 jours suivant l'administration, ainsi que sur la réduction de la mortalité) et sur l'organisation des soins (réduction des admissions en unité de soins intensifs et réduction du recours à une supplémentation en oxygène) ;

ENFLONIA (clesrovimab) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ENFLONIA (clesrovimab) est important dans l'indication de l'AMM dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant

une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS :

- Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS ;
- Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ;
- Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie hémodynamiquement significative.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de ENFLONSIA (clesrovimab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS :

- Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS ;
- Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ;
- Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

5.4.1 Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab)

Compte tenu :

- du besoin médical de prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS (IVRI-VRS) chez les nouveau-nés et nourrissons, notamment en termes de réduction des hospitalisations et des complications associées ;
- de la quantité d'effet de ENFLONSIA (clesrovimab) en termes de réduction de l'incidence des IVRI-VRS dans les 150 jours suivant l'administration chez des nouveau-nés et nourrissons à faible risque d'infection grave à VRS (absence de comorbidités telles que les déficits immunitaires et non-éligibilité au palivizumab, critères de non-inclusion des études cliniques) qui a été statistiquement significative dans l'étude CLEVER : 2,5 % (60 des 2 398) des nourrissons du groupe clesrovimab contre 6,2 % (74 des 1 201) des nourrissons du groupe placebo, soit une réduction du risque relatif de 60,4 % (IC95 % [44, ; 71,9]) ;
- de la quantité d'effet en termes de réduction de l'incidence des hospitalisations liées à une IVRI VRS dans l'étude CLEVER (critère secondaire hiérarchisé) : 0,38 % (9 des 2 398) nourrissons contre 2,33 % (28 des 1 201) nourrissons du groupe placebo au cours des 150 jours suivant l'administration, soit une réduction du risque relatif de 84,2 % (IC95 % [66,6 ; 92,6]) ;
- de l'absence de données robustes sur des critères de gravité (durée d'hospitalisation, recours aux soins intensifs, mortalité) ;

- d'un profil de tolérance d'ENFLONIA (clesrovimab) marqué par des EI majoritairement de grade 1 (légers) ou 2 (modérés) de type infections des voies respiratoires supérieures (14,8 % versus 15,7 %), irritabilité (21,5 % versus 23,1%), somnolence (13,1 % versus 14,8 %) dans l'étude CLEVER et des EI d'intérêt particulier tels que des éruptions cutanées rapportés dans les études cliniques et en cohérence avec les mentions figurant dans le RCP, ainsi que de l'absence de risque important identifié ou potentiel dans le cadre de son PGR européen à ce jour ;
- de l'utilisation en monothérapie et de la longue demi-vie du clesrovimab pouvant faire craindre la sélection de variants résistants (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacologiques du RCP) ;
- de la simplicité de son utilisation par une administration intramusculaire en dose unique (demi-vie longue du clesrovimab) ;
- du manque de recul sur l'impact à long terme (sur plusieurs saisons) concernant l'évolution des infections des voies respiratoires dans les populations traitées lors de leurs premières années de vie, et la réduction des complications liées au VRS ;

la Commission considère que ENFLONIA (clesrovimab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS.

5.4.2 Population éligible au SYNAGIS (palivizumab)

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert dans la prévention IVRI-VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons ;
- de l'absence de démonstration d'une supériorité ou d'une non-infériorité du clesrovimab par rapport au palivizumab (comparateur cliniquement pertinent chez les nourrissons à risque élevé de forme grave) en termes d'efficacité clinique alors que cette comparaison est possible ;
- des données cliniques limitées chez les patients éligibles au palivizumab reposant sur l'étude SMART dont l'objectif était de déterminer le profil de sécurité et de pharmacocinétique du clesrovimab par rapport au palivizumab chez les nourrissons à haut risque (prématurés ou ayant une maladie pulmonaire chronique ou une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative) ;
- l'efficacité du clesrovimab chez les nourrissons à plus haut risque d'infection sévère par le VRS est extrapolée à partir de l'efficacité du clesrovimab dans l'étude CLEVER sur la base de l'exposition pharmacocinétique ;
- le profil de tolérance du clesrovimab semble comparable à celui du palivizumab. L'incidence des EI graves a été comparable (22,2 % versus 24,4 %), les décès ont été plus fréquents (1,8 % versus 0,9 %), mais aucun EI grave et décès n'a été considéré comme lié au traitement ;
- de l'absence de données robustes sur des critères de gravité (durée d'hospitalisation, recours aux soins intensifs, mortalité) ;
- de l'utilisation en monothérapie et de la longue demi-vie du clesrovimab pouvant faire craindre la sélection de variants résistants (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacologiques du RCP), comme le nirsévimab ;

- de la simplicité de son utilisation par une administration intramusculaire en dose unique (demi-vie longue du clesrovimab) ;

la Commission considère que ENFLONSIA (clesrovimab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS.

5.5 Population cible

5.5.1 Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab)

La population cible de ENFLONSIA (clesrovimab) est constituée dans la stratégie de prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS. Les facteurs associés à un risque d'hospitalisation plus élevé comprennent des critères de vulnérabilité et environnementaux tels que définis par les recommandations nationales^{Erreur ! Signet non défini.} (cf. rubrique 2.2 Prise en charge actuelle).

A partir des données de l'INSEE, le nombre de naissances vivantes en France est de 663 000 en 2024.

La prescription de ENFLONSIA (clesrovimab) résulte d'une analyse clinique singulière, au cas par cas, prenant notamment en compte les facteurs liés à l'environnement socio-familial. Cette démarche rend approximative la définition de la population cible.

Dans ce périmètre, la population cible de ENFLONSIA (clesrovimab) ne peut être déterminée avec précision mais elle peut être estimée de l'ordre de 660 000 nouveau-nés ou nourrissons chaque année au maximum ; toutefois, cette estimation évolue en fonction du nombre de naissances chaque année.

5.5.2 Population éligible au SYNAGIS (palivizumab)

La population cible de ENFLONSIA (clesrovimab) est constituée dans la stratégie de prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation, des nouveau-nés et des nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS :

- Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS ;
- Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ;
- Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.

En France, l'incidence des cardiopathies congénitales est d'environ 0,7 à 0,8 pour 1 000 naissances soit 5 000 à 6 000 nouveaux cas par an. La proportion d'enfants atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique significatif susceptibles de bénéficier le plus d'un traitement prophylactique est difficile à estimer.

Selon avis d'experts, la population des enfants atteints d'une cardiopathie mineure ou d'une cardiopathie bien tolérée ne nécessitant pas de traitement médical ou chirurgical au cours des deux premières années peut être estimée à environ 50 % des enfants porteurs de cardiopathies congénitales soit 2 500 à 3 000.

Dans les deux premières indications, la population des enfants âgés de moins de deux ans anciens prématurés à risque particulier du fait de séquelles respiratoires est estimée à environ 3 000 enfants.

La prescription de ENFLONSIA (clesrovimab) résulte d'une analyse clinique singulière, au cas par cas, prenant notamment en compte les facteurs liés à l'environnement socio-familial. Cette démarche rend approximative la définition de la population cible.

Dans ce périmètre restreint, la population cible de ENFLONSIA (clesrovimab) est estimée à 6 000 nouveau-nés ou nourrissons chaque année ; toutefois, cette estimation évolue en fonction du nombre de naissances chaque année.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Demande de données

La Commission est favorable à la mise en place dès la prochaine saison épidémique au VRS d'une documentation des échecs liés au ENFLONSIA (clesrovimab) notamment chez les enfants ayant reçu cette prophylaxie et admis dans les services d'urgences en raison d'une infection des voies respiratoires inférieures, ainsi qu'une surveillance virologique des VRS circulants en France (détection de nouvelles souches virales résistantes) par l'intermédiaire du réseau sentinelle des bronchiolites, telles que relayées par les sociétés savantes de pédiatrie.

La Commission envisagera la révision de ses avis selon les résultats de ces études.