

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique [Effets indésirables](#) pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

ENFLONSIA 105 mg solution injectable en seringue préremplie



FORMES et PRÉSENTATIONS

Solution injectable IM (limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune, avec un pH de 5,5-6,5, et une osmolalité de 320-420 mOsm/kg).

Boîte contenant : 1 seringue préremplie de 0,7 mL de solution, avec piston et capuchon + 1 aiguille.

COMPOSITION

Chaque seringue préremplie contient 105 mg de clesrovimab dans 0,7 mL.

Le clesrovimab est un anticorps monoclonal entièrement humain de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient 0,14 mg de polysorbate 80 pour chaque dose de 105 mg (0,7 mL).

Excipients :

Histidine, chlorhydrate d'histidine monohydraté, chlorhydrate d'arginine, saccharose, polysorbate 80 (E433), eau pour préparations injectables.

DC INDICATIONS

Enflonsia 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 doit être utilisé conformément aux recommandations officielles en vigueur.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie

Nouveau-nés et nourrissons : première saison de circulation du VRS

La dose recommandée est de 105 mg administrée 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 Pharmacodynamie).

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 l'utilisation 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-menstruel (AG + âge chronologique) est inférieur à 32 semaines (voir rubrique Pharmacodynamie).

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.

Mode d'administration

Enflonsia doit être administré uniquement par voie intramusculaire.

Le médicament doit être administré par voie intramusculaire par un professionnel de santé, dans la partie antérolatérale de la cuisse. Il ne doit pas être injecté dans la zone du muscle fessier ni dans des zones où il pourrait y avoir un tronc nerveux important et/ou un vaisseau sanguin.

Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique Elimination/Manipulation.

DC CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité, notamment l'anaphylaxie

En cas d'apparition de signes et symptômes d'une réaction cliniquement significative d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie, un traitement approprié et/ou des soins de soutien doivent être initiés.

Personnes atteintes de thrombocytopénie et de troubles de la coagulation

Comme pour toute autre injection intramusculaire, le clesrovimab doit être administré avec prudence chez les nourrissons atteints de thrombocytopénie ou de tout trouble de la coagulation, car des saignements ou des ecchymoses peuvent survenir après une administration intramusculaire chez ces individus.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 0,14 mg de polysorbate 80 par dose. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

DC INTERACTIONS

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Les anticorps monoclonaux n'ont généralement pas un potentiel d'interaction significatif, car ils n'ont pas d'effet direct sur la famille d'enzymes des cytochromes P450 et ne sont pas des substrats de transporteurs hépatiques ou rénaux. Des effets indirects sur la famille d'enzymes des cytochromes P450 sont peu probables étant donné que la cible du clesrovimab est un virus exogène.

Le clesrovimab n'interfère pas avec la réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) ou avec les tests de diagnostic rapide de détection d'antigènes du VRS qui utilisent des anticorps commercialisés ciblant le site antigénique 0, I, II, III ou V sur la protéine de fusion (F) du VRS. En cas de résultats négatifs aux tests de diagnostic rapide de détection d'antigènes du VRS et lorsque les observations cliniques sont cohérentes avec une infection au VRS, il est recommandé de confirmer les résultats par un test RT-PCR.

Administration concomitante avec les vaccins de l'enfance

Du fait que le clesrovimab est un anticorps monoclonal, un agent d'immunisation passive spécifique au VRS, il ne devrait pas interférer avec la réponse immunitaire active induite par les vaccins coadministrés.

L'expérience en matière d'administration concomitante avec des vaccins est limitée. Au cours des études cliniques, lorsque le clesrovimab a été administré en concomitance avec des vaccins usuels de l'enfance, le profil de tolérance du schéma coadministré était similaire au profil de tolérance du clesrovimab et des vaccins usuels de l'enfance administrés seuls. Le clesrovimab peut être coadministré avec les vaccins de l'enfance.

Lorsque le clesrovimab est coadministré avec des vaccins injectables, il doit être administré à l'aide d'une seringue différente et à un site d'injection distinct. Il ne doit pas être mélangé avec des vaccins ou des médicaments dans une même seringue ou un même flacon (voir rubrique Incompatibilités).

Il n'existe pas de données concernant la substitution du clesrovimab par le palivizumab une fois que le traitement prophylactique a été initié avec le palivizumab lors de la saison de circulation du VRS.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

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 de phase 3 (Etude 004 et Etude 007, respectivement) (voir rubrique Pharmacodynamie).

Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés chez 2 409 nourrissons prématurés ou nés à terme (AG $\geq$ 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruptions 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

* L'éruption cutanée était définie par les termes préférentiels groupés survenant dans les 14 jours après l'administration : éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption papuleuse, éruption maculo-papuleuse, éruption vésiculaire, dermatite allergique et éruption d'origine médicamenteuse

† Sollicité du jour 1 au jour 5 après l'administration

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 Pharmacodynamie) 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 Pharmacodynamie) pour chaque tranche d'âge dans chaque étude.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

DC SURDOSAGE

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage avec du clesrovimab. En cas de surdosage, il convient de surveiller la survenue d'effets indésirables chez le patient et de lui administrer un traitement symptomatique approprié.

PP PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Sérums immunisants et immunoglobulines, anticorps monoclonaux antiviraux, code ATC : J06BD10

Mécanisme d'action

Le clesrovimab est un anticorps monoclonal neutralisant entièrement humain de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1 κ) 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. 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.

Le clesrovimab 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 (K_D) de 71 pM et 480 pM, respectivement.

In vitro, les isolats de VRS A et B ont été neutralisés de manière équipotente par le clesrovimab.

Effets pharmacodynamiques

Activité antivirale

Un test *in vitro* de neutralisation de l'infection a été utilisé pour déterminer l'activité du clesrovimab contre les souches A et B du VRS en utilisant des cellules HEp-2. En laboratoire, le clesrovimab a neutralisé les souches A et B du VRS avec une $CI_{50} \pm ET$ de $6,0 \pm 4,3$ et $3,0 \pm 2,0$ ng/mL, respectivement. La capacité du clesrovimab à neutraliser 47 isolats cliniques de VRS a été évaluée en utilisant un test similaire *in vitro*, avec des valeurs de CI_{50} allant de 0,18 ng/mL à 11,11 ng/mL pour le VRS A et de 0,58 ng/mL à 29,65 ng/mL pour le VRS B. Le panel d'isolats cliniques comprenait une large gamme de VRS cliniques isolés entre les années 1987 et 2016. Les isolats cliniques récents (VRS A et VRS B) de 2016 à 2021 ont été neutralisés de manière équipotente par le clesrovimab par rapport aux souches de référence du VRS. Le clesrovimab neutralise le virus sans nécessiter la fonction effectrice médiée par le Fc.

Résistance antivirale

En culture cellulaire

Des mutants viraux résistants aux anticorps monoclonaux (MARMs) ont été identifiés après des infections en série en culture cellulaire de VRS A ou VRS B. Quatre MARMs de la souche VRS A pour le clesrovimab ont été générés après 6 cycles d'infection en série. Les 4 virus MARMs ont été soumis à 3 cycles supplémentaires d'infection en série avant d'être traités pour caractérisation. Les 4 MARMs du VRS A ont été séquencés et ont révélé des substitutions situées dans la région de l'épitope de liaison rapportée pour le clesrovimab : G446E, S443P et K445N, S443P et G446E, ou S443P. Un test *in vitro* a confirmé que le clesrovimab n'était pas capable de neutraliser les 4 MARMs. Un MARM du VRS B a été identifié après 9 cycles d'infection en série. Le MARM du VRS B présentait une substitution située dans la région de l'épitope de liaison rapportée pour le clesrovimab : S443P.

Dans des études de surveillance

Dans les séquences disponibles dans la base de données GenBank, l'épitope de liaison du VRS pour le clesrovimab était hautement conservé (99,8 %). Treize variants de l'épitope du clesrovimab ont été identifiés, dont un variant, I432T, identifié dans 5 échantillons du VRS A et 1 échantillon du VRS B (0,04 %). Il a été démontré que ce variant réduisait l'activité neutralisante du clesrovimab de 4 fois (VRS A) et 1,6 fois (VRS B). Le variant I432T a démontré une capacité répliquative (fitness) réduite par rapport au virus sauvage. Deux MARMs du VRS A ont été identifiés avec une substitution en position 446 (G446E). Cette substitution a été identifiée dans 3 séquences du variant VRS A F (0,02 %) dans la base de données GenBank. Les données *in vitro* pour les MARM du VRS A avec la substitution G446E suggèrent une capacité répliquative (fitness) virale réduite par rapport à la souche A du VRS sauvage et sont moins susceptibles de prédominer dans la circulation au cours des saisons suivantes comparativement au type sauvage.

Dans une étude de surveillance mondiale menée entre 2019 et 2023 dans 8 pays, incluant les deux hémisphères Nord et Sud, le site de liaison du clesrovimab était hautement conservé (100 %).

652 échantillons cliniques positifs au VRS ont été prélevés auprès de personnes d'âges divers. Parmi ceux-ci, les 555 échantillons cliniques séquencés positifs au VRS comprenaient 300 VRS A (54 %) et 255 VRS B (46 %). Aucune séquence variante n'a été identifiée dans le site de liaison du clesrovimab.

Dans des études cliniques

Les substitutions entraînant des résistances n'étaient pas associées au développement d'une maladie associée au VRS dans l'Etude 004 et l'Etude 007. Le test génotypique viral des prélèvements nasaux positifs au VRS a montré que la majorité des substitutions au site (IV) de liaison du clesrovimab affectaient le résidu G446, entraînant les substitutions suivantes : G446E, G446R ou G446W (VRS A) et G446E ou G446R (VRS B). La substitution G446E a été précédemment identifiée dans la base de données GenBank et l'étude des MARM du VRS. Dans l'Etude 004, un cas d'hospitalisation lié au VRS (VRS A) avec la substitution G446W a été rapporté. Aucun cas d'infection des voies respiratoires inférieures nécessitant une prise en charge médicale associée au VRS (IVRI-PCM VRS) n'a été associée à une substitution G446. Dans l'Etude 007, 1 cas d'IVRI-PCM VRS (VRS A) et 1 cas d'IVRI-PCM VRS sévère (VRS B) ont été rapportés chez des participants porteurs de la substitution G446R dans les 2 semaines suivant l'administration de clesrovimab. Aucune substitution G446 n'a été trouvée dans le groupe placebo ou dans le groupe traité par palivizumab.

Résistance croisée

Le clesrovimab a neutralisé à la fois les isolats résistants au palivizumab et au nirsevimab. Le clesrovimab était 5,2 fois et 1,7 fois plus puissant sur les souches cliniques isolées, N262Y VRS A et VRS B résistantes au palivizumab, par rapport aux souches de référence de VRS A et B respectivement. Les mutants résistants au nirsevimab des souches de VRS B (N208S, I64T + K68E, I64T + K68E + I206M + Q209R), observés en clinique, ont été neutralisés de manière équivalente par le clesrovimab en comparaison au virus témoin VRS B de type sauvage. L'activité (la puissance) contre le mutant L204S + I206M + Q209R + S211N du VRS B n'a pas pu être déterminée en raison d'une croissance insuffisante du virus.

Immunogénicité

Dans l'Etude 004 et l'Etude 007, 12,0 % (124/1 033) et 13,0 % (34/261) respectivement des participants ayant reçu le clesrovimab étaient positifs aux anticorps anti-médicament (ADA) jusqu'au jour 240.

Aucun impact des ADA n'a été identifié sur la pharmacocinétique, sur l'activité sérique neutralisante du VRS ou sur la sécurité du clesrovimab pendant la première saison de circulation du VRS. L'impact des ADA sur l'efficacité n'a pas pu être établi.

Efficacité clinique

L'efficacité et la sécurité du clesrovimab ont été évaluées chez des nourrissons prématurés ou nés à terme dans les études cliniques 004 et 007.

Efficacité contre les IVRI-PCM VRS, les hospitalisations VRS et les IVRI-PCM VRS sévères chez les nouveau-nés et nourrissons entrant dans leur première saison de circulation du VRS (Etude 004)

L'Etude 004 était une étude de phase 2b/3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, multicentrique, menée dans 22 pays des hémisphères Nord et Sud pour évaluer l'efficacité du clesrovimab chez des nourrissons grands prématurés et prématurés moyens en bonne santé (≥ 29 à < 35 semaines AG) et des nourrissons prématurés tardifs et nés à terme (≥ 35 semaines AG). Les participants ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir une dose de 105 mg de clesrovimab (n = 2 412, dont 422 nourrissons grands prématurés et prématurés moyens) ou un placebo salin (n = 1 202, dont 209 nourrissons grands prématurés et prématurés moyens) par injection intramusculaire.

Parmi les participants ayant reçu le clesrovimab ou le placebo salin, l'âge médian des nourrissons était de 3,1 mois (intervalle : 0 à 12 mois) ; 14,9 % étaient âgés ≤ 1 mois ; 34,5 % étaient âgés > 1 à ≤ 3 mois ; 30,6 % étaient âgés > 3 à ≤ 6 mois ; 20,1 % étaient âgés > 6 mois ; et 51,1 % étaient de sexe masculin. Parmi ces participants, 17,5 % avaient un AG ≥ 29 à < 35 semaines et 82,5 % avaient un AG ≥ 35 semaines. Le poids corporel médian était de 5,8 kg (intervalle : 1,6 à 11,9 kg). La répartition ethnique était la suivante : 45,2 % étaient de type caucasien ; 26,6 % étaient de type asiatique ; 13,8 % étaient de type africain ou afro-américain ; 12,2 % étaient multiraciaux et 1,9 % étaient d'origine amérindienne ou natifs d'Alaska ; 28,1 % étaient de type hispanique ou latino.

Le critère principal d'évaluation était l'incidence des IVRI-PCM VRS, caractérisées par une toux ou des difficultés à respirer et nécessitant ≥ 1 indicateur de IVRI (sifflements, râles sibilants/crépitants) ou de gravité (tirage intercostal/rétractions de la paroi thoracique, hypoxémie, tachypnée, déshydratation due à des symptômes respiratoires) pendant les 150 jours suivant l'administration. La Prise en Charge Médicale (PCM) inclut toutes les visites chez un professionnel de santé dans des lieux tels que les cliniques ambulatoires, les sites d'études cliniques, les services d'urgence, les centres de soins urgents et/ou les hôpitaux. Le critère statistique de réussite exigeait que la limite inférieure de l'IC 95 % soit supérieure à 25 %.

L'hospitalisation associée au VRS pendant les 150 jours suivant l'administration et les IVRI-PCM VRS jusqu'à 180 jours suivant l'administration ont également été évaluées comme critères secondaires. L'hospitalisation associée au VRS était définie comme une hospitalisation pour des symptômes respiratoires avec un test positif au VRS. Pour l'hospitalisation associée au VRS jusqu'à 150 jours, le critère statistique de réussite exigeait que la limite inférieure de l'IC 95 % de l'efficacité soit supérieure à 0 %.

Les IVRI-PCM VRS sévères, un critère d'évaluation exploratoire prédéfini, caractérisées par 1) une toux ou des difficultés à respirer et 2) une hypoxémie sévère ou nécessité d'une supplémentation en oxygène ou d'une assistance ventilatoire mécanique, ont été évaluées pendant les 150 jours suivant l'administration.

Tous les critères d'efficacité évalués nécessitaient un échantillon nasopharyngé (NP) positif au VRS par RT-PCR.

Le tableau 2 présente les résultats d'efficacité pour les critères des maladies associées au VRS par ordre de gravité croissante, chez les nourrissons prématurés et nés à terme, du jour 1 au jour 150 après l'administration.

Tableau 2 : Incidence des maladies associées au VRS chez les nourrissons prématurés et nés à terme du jour 1 au jour 150 après l'administration (Etude 004)

Critère d'évaluation associé au VRS	Clesrovimab (n = 2 398)		Placebo (n = 1 201)		Efficacité (IC 95 %)*
	Nombre de cas	Taux d'incidence sur 5 mois	Nombre de cas	Taux d'incidence sur 5 mois	
IVRI-PCM VRS (nécessitant ≥ 1 indicateur d'IVRI ou de gravité)	60	0,026	74	0,065	60,4 % (44,1 ; 71,9) [†]
Hospitalisation [‡]	9	0,004	28	0,024	84,2 % (66,6 ; 92,6) [†]
IVRI-PCM VRS sévère [§]	2	0,001	12	0,01	91,7 % (62,9 ; 98,1)

n = Nombre de participants éligibles pour inclusion dans l'ensemble de la population d'analyse.

* Basé sur une réduction du risque relatif par rapport au placebo. L'estimation et l'IC95 % de l'efficacité ont été estimés à partir de la régression de Poisson modifiée avec méthode de variance robuste.

[†] Multiplicité pré-spécifiée contrôlée ; valeur p < 0,001

[‡] Une analyse exploratoire a évalué l'hospitalisation pour IVRI associée au VRS caractérisée par une toux ou des difficultés à respirer et nécessitant ≥ 1 indicateur d'IVRI ou de sévérité chez des nourrissons hospitalisés avec un échantillon NP positif au VRS par RT-PCR (5 cas/2 398 dans le groupe clesrovimab et 27 cas/1 201 dans le groupe placebo ; critère non contrôlé pour la multiplicité). L'efficacité estimée était de 90,9 % (IC 95 % : 76,2, 96,5).

[§] Critère d'efficacité exploratoire, pas de contrôle de la multiplicité.

Les résultats des analyses par sous-groupe du critère d'évaluation principal de l'efficacité des IVRI-PCM VRS selon l'âge gestationnel, l'âge chronologique, le poids corporel, le sexe, l'origine ethnique et la région ont montré des résultats cohérents avec ceux de la population générale.

Lors de l'analyse sur une période de 180 jours après l'administration, l'estimation de l'efficacité sur les IVRI-PCM VRS (nécessitant ≥ 1 indicateur d'IVRI ou de gravité) était de 59,5 % (IC 95 % : 43,3, 71,1).

Les taux d'incidence des IVRI-PCM VRS (nécessitant ≥ 1 indicateur d'IVRI ou de sévérité) au cours de la deuxième saison en l'absence de prophylaxie supplémentaire (du Jour 365 au Jour 515 après l'administration) étaient similaires entre le groupe clesrovimab (53 événements/1 008 participants, incidence = 0,055 sur 5 mois) et le groupe placebo (26 événements/501 participants, incidence = 0,054 sur 5 mois).

Efficacité contre les IVRI-PCM VRS et les hospitalisations VRS chez les nourrissons à risque accru de maladie à VRS sévère entrant dans leur première saison de circulation du VRS (Etude 007)

L'Etude 007 est une étude de phase 3, randomisée, partiellement en aveugle, contrôlée par palivizumab, multicentrique, menée dans 27 pays des hémisphères Nord et Sud pour évaluer la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du clesrovimab chez les nourrissons grands prématurés (AG < 29 semaines) ou prématurés moyens (AG ≥ 29 à ≤ 35 semaines), ainsi que chez les nourrissons porteurs d'une maladie pulmonaire chronique du prématuré ou d'une cardiopathie congénitale, quel que soit leur âge gestationnel, qui présentent un risque accru de développer une forme sévère de maladie à VRS lors de leur première saison de circulation du VRS. Les participants ont été randomisés pour recevoir soit le clesrovimab (n = 446, incluant 176 nourrissons atteints de maladie pulmonaire chronique du prématuré ou de cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative, et 270 nourrissons grands prématurés ou prématurés moyens (AG ≤ 35 semaines) sans maladie pulmonaire chronique du prématuré ni cardiopathie congénitale), soit le palivizumab (n = 450, incluant 175 nourrissons atteints de maladie pulmonaire chronique du prématuré ou de cardiopathie congénitale, et 275 nourrissons grands prématurés ou prématurés moyens (AG ≤ 35 semaines) sans maladie pulmonaire chronique du prématuré ni cardiopathie congénitale) par injection intramusculaire. Les participants randomisés dans le groupe clesrovimab ont reçu une dose unique de 105 mg le jour 1, suivie d'une dose de placebo un mois plus tard ; le palivizumab a été administré le jour 1, puis chaque mois par la suite, pour un total de 3 à 5 doses de 15 mg/kg.

Parmi les participants ayant reçu le clesrovimab ou le palivizumab, l'âge médian des nourrissons était de 2,5 mois (intervalle : 0 à 12 mois) ; 14,3 % avaient ≤ 1 mois ; 44,3 % avaient > 1 à ≤ 3 mois ; 30,6 % avaient > 3 à ≤ 6 mois ; 10,8 % avaient > 6 mois ; et 49,8 % étaient de sexe masculin. Parmi ces participants, 27,9 % présentaient une maladie pulmonaire chronique, 11,3 % une cardiopathie congénitale, 5,6 % avaient un âge gestationnel inférieur à 29 semaines sans maladie pulmonaire chronique ni cardiopathie congénitale, et 55,2 % avaient un âge gestationnel supérieur ou égal à 29 semaines sans maladie pulmonaire chronique ni cardiopathie congénitale. Le poids médian était de 3,3 kg (intervalle : 1,1 à 9,6 kg). La répartition ethnique était la suivante : 52,2 % étaient de type caucasien ; 18,1 % de type asiatique ; 15,4 % de type africain ou afro-américain ; 12,2 % d'origine multiethnique, et 1,3 % d'origine amérindienne ou natifs d'Alaska ; 31,7 % étaient de type hispanique ou latino.

L'efficacité du clesrovimab chez les nourrissons présentant un risque accru de maladie sévère au VRS a été établie par extrapolation de l'efficacité du clesrovimab de l'Etude 004 à l'Etude 007, sur la base de l'exposition pharmacocinétique (voir rubrique [Pharmacocinétique](#)). Dans l'Etude 007, le taux d'incidence des IVRI-PCM VRS (nécessitant ≥ 1 indicateur d'IVRI ou de sévérité) sur une période de 150 jours après administration était de 3,6 % (IC 95 % : 2,0, 6,0 ; 14 cas/443 dans le groupe analysé) dans le groupe clesrovimab et de 3,0 % (IC 95 % : 1,6, 5,3 ; 12 cas/437 dans le groupe analysé) dans le groupe palivizumab. Le taux d'incidence des hospitalisations associées au VRS sur une période de 150 jours après administration était de 1,3 % (IC 95 % : 0,4, 3,0 ; 5 cas/443 dans le groupe analysé) dans le groupe clesrovimab et de 1,5 % (IC 95 % : 0,6, 3,3 ; 6 cas/437 dans le groupe analysé) dans le groupe palivizumab.

Durée de la protection

D'après les données d'efficacité clinique de l'Etude 004, la durée de protection offerte par une seule dose de clesrovimab pourrait s'étendre sur une période de 6 mois, mais cette observation est limitée par une faible incidence des événements survenus après 5 mois suivant l'administration de la dose.

PP PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique (PK) du clesrovimab est approximativement proportionnelle à la dose après une administration intramusculaire unique de doses allant de 20 mg à 210 mg chez les nourrissons.

Absorption

La biodisponibilité absolue estimée du clesrovimab est de 77,8 % et le temps médian (intervalle) pour atteindre la concentration maximale est de 6,5 jours (4,7 ; 11,0).

Distribution

Le volume apparent de distribution estimé pour le clesrovimab est de 830 mL, pour un nourrisson type pesant 5 kg.

Biotransformation

Le clesrovimab est dégradé en petits peptides par des voies cataboliques.

Élimination

La demi-vie terminale du clesrovimab est d'environ 44,0 jours et la clairance apparente estimée est de 19,7 mL/jour pour un nourrisson type pesant 5 kg. Comme pour d'autres anticorps monoclonaux, la clairance du clesrovimab est plus faible chez les nourrissons plus jeunes et/ou ceux ayant un poids corporel inférieur.

Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du clesrovimab n'a été observée en fonction de l'origine ethnique ou de la vulnérabilité à une forme sévère de maladie à VRS (c'est-à-dire, maladie pulmonaire chronique, cardiopathie congénitale ou AG < 29 semaines). Aucune étude clinique n'a été menée pour étudier l'effet d'une atteinte rénale ou hépatique. L'impact d'une atteinte rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique du clesrovimab n'est pas attendu.

Relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques

Le titre d'anticorps sériques neutralisants contre le VRS est corrélé à la concentration sérique de clesrovimab. Après une administration intramusculaire de clesrovimab chez des nourrissons, les titres d'anticorps sériques neutralisants contre le VRS étaient estimés être

environ 7 fois supérieurs au niveau initial 4 heures après l'injection de clesrovimab, et les titres maximaux ont été atteints au Jour 7, pour un nourrisson type pesant 5 kg. Aux jours 150 et 180 après l'administration de clesrovimab, les titres d'anticorps sériques neutralisants contre le VRS ont été estimés être environ 11 fois et 7 fois supérieurs au niveau initial.

En raison de la relation linéaire entre l'efficacité de l'exposition sur l'éventail des expositions étudiées dans l'Etude 004, aucun seuil d'exposition ou de titre d'anticorps sériques neutralisants n'a pu être identifié comme conférant une protection contre la maladie à VRS.

PP SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études de tolérance à dose unique, de toxicité à doses répétées et de réactivité tissulaire croisée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DP INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

DP DURÉE DE CONSERVATION

3 ans

Enflonsia peut être conservé à température ambiante (20 °C-25 °C) pendant 48 heures au maximum. Après avoir été sorti du réfrigérateur, il doit être utilisé dans les 48 heures ou jeté.

DP PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur (2 °C-8 °C). Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

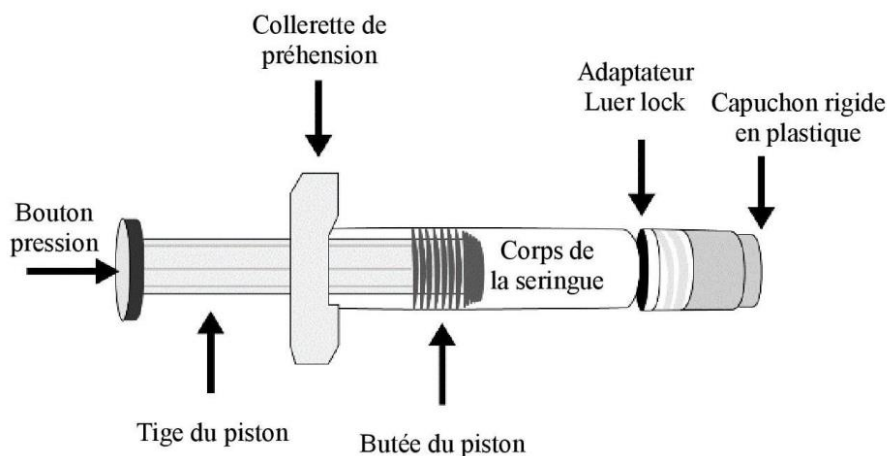
Ne pas secouer.

DP PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION ET DE MANIPULATION

Avant l'injection, sortez la boîte du réfrigérateur et laissez la seringue préremplie atteindre la température ambiante pendant environ 15 minutes. Les médicaments parentéraux doivent être inspectés visuellement pour détecter la présence de particules ou une décoloration avant l'administration. Enflonsia ne doit pas être utilisé en cas de présence de particules ou d'une décoloration. Ne pas utiliser Enflonsia si la seringue préremplie est tombée ou est endommagée ou si le dispositif de sécurité sur la boîte a été brisé ou si la date de péremption est dépassée.

Reportez-vous à la Figure 1 pour les composants de la seringue préremplie.

Figure 1 : Composants de la seringue préremplie



Étape 1 : Tenir le corps de la seringue d'une main et dévisser le capuchon en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre avec l'autre main. Ne pas retirer l'adaptateur Luer lock ni la collerette de préhension.

Étape 2 : Fixer l'aiguille Luer lock stérile en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit solidement attachée à la seringue.

Étape 3 : Injecter tout le contenu de la seringue préremplie par voie intramusculaire, dans la partie antérolatérale de la cuisse. Le médicament ne doit pas être injecté dans la zone du muscle fessier ni dans des zones où il pourrait y avoir un tronc nerveux important et/ou un vaisseau sanguin.

Enflonsia est à usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

Liste I

AMM EU/1/25/1984/002 ; CIP 3400930328613 (Ser/0,7ml+1Aig).

Prix : 401,80 euros (Ser/0,7ml+1Aig).

Remb Séc soc à 65 % et agréé Collect dans les indications :

- 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 ;
- Prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au virus respiratoire syncytial (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.

Titulaire de l'AMM : Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Pays-Bas.

MSD France

10-12, cours Michelet. 92800 Puteaux

Information médicale, Pharmacovigilance,
Réclamations qualité, Qualité de l'information promotionnelle :
Tél : 01 80 46 40 40

Sites web :

<https://www.msconnect.fr/information-medicale>

<https://www.msd-france.com>