



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

08 novembre 2006

**SYNAGIS 50 mg, poudre et solvant injectable**

**B/1 (CIP : 352 314-1)**

**SYNAGIS 100 mg, poudre et solvant injectable**

**B/1 (CIP : 352 155-0)**

**Laboratoires ABBOTT FRANCE**

palivizumab

Liste I

Médicament soumis à prescription médicale

Date de la première AMM : 13/08/1999

Date de l'AMM dans l'indication examinée : 20 /10/ 2003

Date du dernier rectificatif clinique d' AMM : 25/07/2006

Motif de la demande :Inscription Sécurité Sociale dans l'indication "Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique"

Rappel :

- Avis favorable inscription Coll. dans cette indication (Avis du 13 oct. 2004)
- Avis favorable inscription Sécu. et Coll. dans les deux premières indications (Avis du 19 janvier 2000)

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif : palivizumab

### 1.2. Indications :

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 âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS.
- Enfants de moins de 2 ans qui ont 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 (AMM du 20 octobre 2003).**

### 1.3. Posologie

La posologie de palivizumab recommandée est de 15 mg/kg, administrée une fois par mois pendant les périodes à risque d'infections communautaires à VRS. Lorsque c'est possible la première dose doit être administrée avant le début de la saison de l'épidémie à VRS et les doses suivantes, chaque mois pendant toute la durée de la saison.

La majorité de l'expérience, études cliniques pivots de phase III comprises, a été obtenue avec 5 injections de palivizumab pendant une saison. Les données disponibles au delà de 5 injections étant limitées, le bénéfice en termes de protection au delà de 5 doses n'est pas établi.

Chez les enfants hospitalisés avec une infection à VRS et traités par le palivizumab, il est recommandé, pour réduire le risque de réhospitalisation, de poursuivre l'administration mensuelle des doses de palivizumab pendant toute la durée de l'épidémie à VRS.

Chez les enfants ayant eu une chirurgie cardiaque avec circulation extra corporelle, il est recommandé d'administrer une dose de 15 mg/kg dès que l'enfant est stabilisé après l'intervention chirurgicale, afin d'assurer des taux sériques adéquats. Les doses suivantes doivent être administrées mensuellement au cours de la saison épidémique aux enfants qui continuent à être à haut risque d'infection à VRS.

## 2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

### Avis de la Commission du 13 octobre 2004

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la population 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.

La Commission souhaite que la prescription de Synagis soit hospitalière et réservée au pédiatre qui suit l'enfant.

Le niveau de service médical rendu de cette spécialité est modéré.

ASMR : Synagis apporte une amélioration du service médical rendu de niveau III chez les 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 (cf. paragraphe 5.3 Place dans la stratégie thérapeutique).

Dans les autres indications prises en charge, les données présentées ne permettent pas de modifier le niveau III d'ASMR attribué à Synagis par la Commission le 19 janvier 2000.

### 3. MEDICAMENTS COMPARABLES

#### 3.1. Classement ATC 2006 :

J : Antiinfectieux généraux à usage systémique  
06 : Immunsérums et immunoglobulines  
B : Immunoglobulines  
B : Immunoglobulines spécifiques  
16 : palivizumab

#### 3.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse.

### 4. ACTUALISATION DES DONNÉES DISPONIBLES DEPUIS LE PRÉCÉDENT AVIS (13 octobre 2004)

Aucune nouvelle donnée n'a été déposée par le laboratoire.  
L'avis de transparence du 13 octobre 2004 décrit et analyse une étude pivot réalisée chez des enfants avec cardiopathie congénitale.

### 5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### 5.1. Service médical rendu dans l'ensemble des indications

Dans les conditions habituelles de prise en charge, et en particulier avec la kinésithérapie respiratoire, l'infection respiratoire basse due au virus respiratoire syncytial (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.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Chez les enfants nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risque particulier du fait de séquelles respiratoires et les enfants âgés de moins de deux ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative telle que définie dans le paragraphe 5.3. "Place dans la stratégie thérapeutique", le rapport efficacité/effets indésirables, défini en termes de réduction du nombre d'hospitalisations est modéré. Ce rapport n'est pas établi en termes de diminution des complications et de la mortalité dues à l'infection respiratoire basse liée au VRS.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à cette spécialité.

Le fardeau des infections respiratoires basses dues au virus respiratoire syncytial est faible en raison de la prévalence peu élevée des formes graves<sup>1</sup>.

En revanche, dans la mesure où il n'existe pas d'autre thérapeutique disponible dans la prévention des infections à VRS et compte tenu de la gravité des infections à VRS dans les populations fragiles, on peut considérer qu'un besoin thérapeutique non couvert est à prendre en considération d'un point de vue de santé publique.

L'effet attendu de Synagis sur la morbidité, évalué sur des critères indirects potentiellement en rapport avec la morbidité (taux d'hospitalisations pour infection à VRS), est faible.

Les données sont insuffisantes pour estimer l'effet à attendre sur la mortalité.

Le repérage des enfants qui peuvent bénéficier du traitement n'est pas assuré.

En conséquence, la spécialité Synagis a un impact de santé publique attendu. Mais cet impact est faible dans la population pour laquelle elle est déjà pris en charge, ainsi que dans la population des enfants porteurs de cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique (extension d'indication).

Le service médical rendu par les spécialités SYNAGIS dans cette indication est modéré.

## **5.2. Amélioration du service médical rendu**

SYNAGIS apporte une amélioration du service médical rendu de niveau III chez les 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 (cf. paragraphe 5.3 Place dans la stratégie thérapeutique).

## **5.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

La Commission de la Transparence estime que la prescription de Synagis ne doit pas être considérée comme systématique; elle doit résulter d'une analyse clinique au cas par cas. Elle recommande que la décision de prescription soit prise après consultation des néonatalogistes ou des spécialistes qui suivent l'enfant.

La Commission de la Transparence distingue deux situations :

- les 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 risque particulier du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygène-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 risque particulier du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygène-dépendance supérieure à 28 jours en période néonatale qui ont nécessité un traitement pour affection respiratoire prolongée au cours des 6 derniers mois.

Les facteurs liés à l'environnement socio-familial (fratrie scolarisée ou en crèche, tabagisme parental important, lieu de résidence en milieu urbain ou en région Nord de la France) ne constituent pas en soi des indications, mais sont des facteurs à prendre en considération lors de l'analyse au cas par cas.

Concernant les mesures de prévention de cette affection et de sa dissémination, il est recommandé de retarder l'accueil des nourrissons en collectivités au-delà de 6 mois. Il faut insister sur la suppression du tabagisme passif, l'importance du lavage des mains et de la décontamination des surfaces et objets infectés<sup>2</sup>.

---

1 D'après les données du laboratoire, environ 5000 enfants seraient concernés.

2 Conférence de consensus - Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson, 21 septembre 2002

La filiale de Cardiologie pédiatrique de la Société Française de Cardiologie estime que la décision de prévention des infections à VRS par le palivizumab chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale doit être effectuée en collaboration avec le cardiopédiatre qui prend en charge l'enfant, après évaluation objective des conséquences hémodynamiques et respiratoires de la cardiopathie. Elle réserve ce traitement aux enfants à risque de complications respiratoires élevé en cas d'infection à VRS<sup>3</sup> et distingue deux situations :

Les enfants pour lesquels le bénéfice attendu de la prophylaxie par le palivizumab est le plus important

*Les enfants âgés de moins de un an atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative non opérée, traitée de façon palliative ou partiellement réparée :*

- . Cardiopathies donnant un shunt gauche-droite exclusif avec débit pulmonaire élevé responsable d'une insuffisance cardiaque et/ou d'une hypertension artérielle pulmonaire : large communication interventriculaire, forme complète de canal atrioventriculaire, ventricule unique, autres cardiopathies complexes.
- . Cardiopathies donnant un shunt droite-gauche avec débit pulmonaire diminué responsable de cyanose franche (saturation en oxygène transcutanée inférieure à 80% au repos): tétralogie de Fallot, atrésie pulmonaire avec communication inter ventriculaire, atrésie pulmonaire à septum intact, anomalie d'Ebstein, ventricule unique et autres cardiopathies apparentées.
- . Cardiopathies avec shunts mixtes responsables de cyanose, d'insuffisance cardiaque et d'hypertension pulmonaire : transpositions complexes des gros vaisseaux, tronc artériel commun, ventricule unique et autres cardiopathies non réparables.
- . Cardiopathies valvulaires : rétrécissement aortique ou pulmonaire serré avec dysfonction ventriculaire, fuite valvulaire avec dilatation ventriculaire et insuffisance cardiaque.
- . La prophylaxie est particulièrement recommandée chez les enfants à haut risque respiratoire en cas d'infection par le VRS : cardiopathie mal tolérée chez les nourrissons de moins de 6 mois au début de la période épidémique, insuffisance cardiaque persistante malgré le traitement médical, gêne respiratoire, hypotrophie, dilatation et hypertension artérielle pulmonaire importante, hypoxémie franche au repos ( saturation transcutanée < 80%).

*Les enfants de moins d'un an atteints de myocardiopathie responsables d'insuffisance cardiaque quel que soit le type : dilatée ou hypertrophique et la cause : ischémique, métabolique, mécanique, génétique, infectieuse.*

*Les enfants de moins de un an atteints d'hypertension artérielle pulmonaire majeure quelle que soit sa cause : primitive ou secondaire.*

*Les enfants de moins d'un an qui risquent d'être hospitalisés pendant la saison épidémique pour intervention chirurgicale ou pour cathétérisme cardiaque.*

*Certains enfants âgés de plus d'un an atteints de cardiopathie complexe mal tolérée, y compris ceux déjà traités la saison précédente.*

Les enfants exclus de la prophylaxie par le palivizumab

Les 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 : communication inter auriculaire, persistance du canal artériel, communication inter

---

3 Prévention des infections à VRS par le palivizumab (Synagis) chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale. Recommandations de la Filiale de Cardiologie Pédiatrique de la SFC. Avril 2004.

ventriculaire à shunt modéré ou à faible shunt, anomalie valvulaire mineure ou modérée, coarctation aortique non compliquée, etc....

Les enfants atteints de malformation cardiaque traitée par chirurgie ou par cathétérisme interventionnel avec un résultat satisfaisant.

La prescription de palivizumab ne doit, en aucun cas, être considérée comme systématique chez les enfants atteints de cardiopathie "hémodynamiquement significative". En effet, cette définition recouvre des situations dont la gravité est très variable. Il importe de réserver ce traitement aux patients à risque respiratoire élevé en cas d'infection à VRS, tels que définis précédemment. Il revient au cardiologue pédiatre de préciser ce risque grâce à des éléments cliniques et paracliniques objectifs évaluant les conséquences hémodynamiques et respiratoires de la cardiopathie. Les anomalies associées et les facteurs liés à l'environnement social, familial et culturel doivent aussi être pris en compte.

#### **5.4. Population cible**

En France, l'incidence des cardiopathies congénitales est d'environ 0,7 à 0,8 pour 1000 naissances soit 5000 à 6000 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 pourrait être estimée à environ 50% des enfants porteurs de cardiopathies congénitales soit 2500 à 3000.

La prescription de Synagis 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.

#### **5.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans la population 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 », dans l'attente d'une réévaluation de la population cible de cette indication.

La Commission souhaite que la prescription de SYNAGIS soit hospitalière et réservée au pédiatre qui suit l'enfant (Cf. Art. 128 de la loi du 9 août 2004)

La Commission souhaite être tenue informée des résultats de l'étude de suivi mise en place pour les spécialités SYNAGIS, portant sur les modalités d'utilisation, la tolérance et le risque de survenue d'une hospitalisation liée à une infection par le VRS.

##### **5.5.1 Conditionnement**

Un conditionnement complémentaire de 25 mg n'est actuellement pas disponible

##### **5.5.2 Taux de remboursement : 35%**