



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

26 septembre 2007

**RELENZA 5 mg/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose**  
**20 récipients unidoses avec système pour inhalation (DISKHALER) (CIP : 351 974-8)**

**Laboratoire GLAXOSMITHKLINE**

zanamivir

Liste I

Date de l'AMM : 26 juillet 1999,

Rectificatifs :

- 4 septembre 2001 et 10 novembre 2003 : modification des rubriques « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi », « Effets indésirables » et « Données pharmacodynamiques » en ce qui concerne les populations à risque
- 17 octobre 2005 : modification de la rubrique « Effets indésirables »
- 7 février 2007 : extension d'indication en prévention de la grippe, extension d'indication en traitement curatif chez l'enfant de 5 à 12 ans et modification notamment de la rubrique « Données pharmacodynamiques » (données chez l'enfant)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans les situations suivantes :

- Traitement curatif de la grippe des sujets adultes et enfants à partir de 5 ans à risque\* de complication de grippe pour lesquels la vaccination anti-grippale est recommandée ou vivant ou séjournant en collectivités\*\* et présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus. Le traitement est instauré dans les 36 heures suivant le début des symptômes chez l'enfant et dans les 48 heures chez l'adulte.
- Traitement prophylactique après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus, chez les sujets suivants :
  - sujets à risque adultes et enfants de plus de 5 ans,
  - présentant une contre-indication au vaccin contre la grippe.

RELENZA n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale

\* Sujets à risque de complication de grippe pour lesquels la vaccination anti-grippale est recommandée :

- Adultes de plus de 65 ans (JO vaccins anti-grippaux du 7 septembre 2000)

- Adultes et enfants à partir de 5 ans atteints des affections de longue durée ayant initialement donné droit au remboursement de la vaccination anti-grippale (JO vaccins anti-grippaux du 25 août 1999) : diabète insulino-dépendant, diabète non insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime ; accident vasculaire cérébral invalidant ; néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique pur primitif ; forme grave d'une affection neuro-musculaire (dont myopathie) ; mucoviscidose ; cardiopathie congénitale mal tolérée, insuffisance cardiaque grave et valvulopathie grave ; insuffisance respiratoire chronique grave (dont asthme inscrit sur la liste ALD) ; déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immunodéficience humaine (s'agissant des personnes contaminées par le VIH, les dernières études ont révélé que la vaccination pouvait entraîner un accroissement transitoire de la charge virale et qu'il n'y avait pas lieu de la recommander systématiquement) ; drépanocytose homozygote (anémie hémolytique congénitale par hémoglobinopathie) ; immunodéprimés (notamment sujets greffés, sujets traités par un immunosuppresseur).

- Adultes et enfants à partir de 5 ans pour lesquels il a été très récemment décidé de leur rembourser la vaccination anti-grippale

(JO vaccins anti-grippaux du 10 novembre 2006) : sujets souffrant de broncho-pneumopathies, d'asthme persistant modéré,

- Enfants et adolescents (de 5 ans à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique : essentiellement pour syndrome de Kawasaki compliqué et arthrite chronique juvénile (JO vaccins anti-grippaux du 10 novembre 2006).

\*\* à l'exception des sujets pour lesquels la réglementation prévoit que les frais pharmaceutiques sont pris en charge par les organismes, services ou établissements concernés

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### **1.1 Principe actif**

zanamivir

### **1.2 Indication**

#### Traitement de la grippe

RELENZA est indiqué dans le traitement de la grippe A et B chez l'adulte et l'enfant ( $\geq 5$  ans) présentant les symptômes grippaux typiques, en période de circulation du virus.

#### Prévention de la grippe

RELENZA est indiqué dans la prophylaxie post-exposition de la grippe A et B chez l'adulte et l'enfant ( $\geq 5$  ans) après contact avec un cas cliniquement diagnostiqué dans l'entourage familial. Dans des situations exceptionnelles, RELENZA peut être envisagé dans la prophylaxie saisonnière de la grippe A et B pendant une période épidémique (par exemple dans le cas d'une inadéquation entre les souches virales circulantes et vaccinales et en situation pandémique).

RELENZA n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale. L'utilisation appropriée de RELENZA dans la prévention grippale doit être déterminée au cas par cas selon les circonstances et la population à protéger.

L'utilisation d'antiviraux pour le traitement et la prévention de la grippe doit prendre en considération les recommandations officielles, la variabilité de l'épidémiologie et l'impact de la maladie dans les différentes zones géographiques et populations de patients.

### **1.3 Posologie**

#### Traitement de la grippe

Le traitement doit débuter dès que possible, dans les 48 heures après l'apparition des symptômes chez l'adulte, et dans les 36 heures après l'apparition des symptômes chez l'enfant.

RELENZA doit être administré, uniquement par inhalation orale, à l'aide du système Diskhaler. Un récipient unidose doit être utilisé pour chaque inhalation.

La posologie recommandée pour le traitement de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de l'âge de 5 ans est de deux inhalations (2 x 5 mg) deux fois par jour pendant 5 jours, soit une dose quotidienne totale inhalée de 20 mg.

#### Prévention de la grippe

- Prophylaxie post-exposition

La posologie recommandée pour la prévention de la grippe, après un contact étroit avec une personne infectée, est de deux inhalations (2 x 5 mg) une fois par jour pendant 10 jours. Le traitement doit débuter dès que possible et dans les 36 heures suivant le contact avec un sujet infecté.

- Prophylaxie saisonnière

La posologie recommandée pour la prévention de la grippe, pendant une période épidémique est de 2 inhalations (2 x 5 mg) une fois par jour pour une durée allant jusqu'à 28 jours.

- Insuffisance rénale ou hépatique : aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
- Sujet âgé : aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

## **2. MEDICAMENTS COMPARABLES**

### **2.1 Classement ATC (2007)**

J	:	Anti-infectieux généraux pour usage systémique
J05	:	Antiviraux pour usage systémique
J05A	:	Antiviraux à action directe
J05AH	:	Inhibiteurs de la neuraminidase
J05AH01	:	zanamivir

### **2.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

Inhibiteurs de la neuraminidase : oseltamivir  
TAMIFLU 75 mg, gélule  
TAMIFLU 12 mg/ml, poudre pour suspension buvable

### **2.3 Médicaments à même visée thérapeutique**

Traitements préventifs :

- un autre antiviral, MANTADIX 100 mg capsule (amantadine), est indiqué dans la prophylaxie de la grippe due exclusivement au virus influenza A.
- vaccins grippaux

Traitements symptomatiques non spécifiques : antalgiques et antipyrétiques

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

Avis du 24 novembre 1999 (dans l'indication traitement curatif) :

Compte tenu de l'ensemble des données déposées par la firme, la commission estime que le service médical rendu par RELENZA est insuffisant.

## **4. ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES**

### **4.1 Nouvelles études en traitement curatif de la grippe**

Lors du premier examen de RELENZA par la commission de la transparence, le laboratoire avait fourni 3 études randomisées (voir avis du 24 novembre 1999) versus placebo dans le traitement curatif de la grippe, réalisées dans la population générale sur un total de 1588 patients ayant des symptômes grippaux. Le critère principal était le délai médian d'amélioration significative des symptômes grippaux.

L'analyse des résultats en intention de traiter sur le critère principal de 2 études sur les 3 réalisées, avait montré une différence significative mais modeste de 1,5 jour (extrêmes : 1,0 à 2,5 jours).

Dans sa nouvelle demande, le laboratoire a fourni les résultats de :

- 2 études dans le traitement curatif de la grippe dans les populations à risque (co-morbidité asthme ou BPCO et sujet âgé),
- 1 étude dans le traitement curatif de la grippe chez l'enfant de 5 à 12 ans.

Ces études ont été le support de modifications du RCP :

- 4 septembre 2001 et 10 novembre 2003 : rubriques effets indésirables et propriétés pharmacodynamiques en ce qui concerne les sujets ayant un asthme ou une BPCO et les sujets de plus de 65 ans,
- 7 février 2007 : extension d'indication en curatif chez l'enfant de 5 à 12 ans.

### ▣ Etude NAI 30 008 : co-morbidités asthme et BPCO

Il s'agit d'une étude versus placebo, randomisée, en double-aveugle, ayant évalué l'efficacité de RELENZA à la posologie de 2 inhalations de 5 mg 2 fois par jour pendant 5 jours.

Les patients inclus étaient des adultes et des adolescents de plus de 12 ans ayant un asthme (antécédent d'obstruction des voies aériennes  $\geq 12\%$  ou asthme traité dans l'année précédant l'étude) ou une BPCO (VEMS  $\leq 80\%$ ) et qui avaient un syndrome grippal depuis moins de 48 heures. Après inclusion, le diagnostic de grippe était confirmé virologiquement (culture virale positive et séroconversion).

Le critère principal d'évaluation était le délai médian nécessaire pour observer une amélioration significative des symptômes grippaux. L'amélioration était définie par l'absence de fièvre ( $<37,8^{\circ}\text{C}$ ) ou de sensation fébrile et par l'absence de symptômes (ou symptômes d'intensité légère) tels que céphalées, toux, myalgies et maux de gorge. L'amélioration observée sur l'ensemble de ces critères devait être maintenue pendant plus de 24 heures.

L'analyse du critère principal était prévue sur la population ayant eu une grippe virologiquement confirmée. Cinq cent patients ont été prévus dans cette étude, dont 70% avec une grippe virologiquement confirmée.

#### Résultats :

L'étude a porté sur 525 patients.

La plupart des patients étaient asthmatiques, 16% avaient une BPCO seule et 6% un asthme et une BPCO, 11% des patients avaient une maladie pulmonaire sévère.

La grippe a été confirmée virologiquement pour 60% des patients, 23% de l'ensemble des patients étaient vaccinés contre la grippe (20% des gripes confirmées).

**Tableau 1 : Résultats de l'étude NAI 30 008 en termes de délai médian d'amélioration des symptômes de la grippe (jour)**

Populations analysées	Zanamivir	Placebo	différence zanamivir-placebo	p
Patients avec grippe confirmée (effectif)	5,5 (n=160)	7,0 (n=153)	- 1,5	0,009
ITT (effectif)	6,0 (n=262)	7,0 (n=263)	- 1,0	0,123 (NS)

Dans la population ayant eu une grippe virologiquement confirmée, la différence entre les 2 groupes a été significative (réduction du délai médian d'amélioration de la grippe de 1,5 jour par rapport au placebo).

Ces résultats n'ont pas été confirmés dans la population ITT (tous les patients inclus ayant des symptômes grippaux), mais l'étude n'ayant pas été conçue pour une telle analyse, ces résultats, non significatifs, n'ont d'intérêt qu'à titre indicatif. Cependant, la confirmation virologique ne correspond pas à la réalité de la pratique clinique et il aurait été plus pertinent de concevoir cette étude avec une analyse en ITT.

Parmi les critères secondaires, l'incidence des complications a été analysée sur la population des gripes biologiquement confirmées. Il n'a pas été observé de différence entre zanamivir et placebo, quel que soit le type de complication (complication nécessitant une antibiothérapie, une modification du traitement à visée respiratoire, une antibiothérapie et une modification du traitement à visée respiratoire ou tout type de complication).

#### ▣ **Etude NAI 30 012 : patients de plus de 65 ans**

Il s'agit d'une étude versus placebo, randomisée, en double-aveugle, ayant évalué l'efficacité de RELENZA à la posologie de 2 inhalations de 5 mg 2 fois par jour pendant 5 jours dans une population de patients âgés de 65 ans et plus avec symptômes grippaux.

Le critère principal d'évaluation était le délai nécessaire pour observer une amélioration significative des symptômes grippaux. L'amélioration était définie par l'absence de fièvre (<37,8°C) ou de sensation fébrile et par l'absence de symptôme (ou symptômes d'intensité légère) tels que céphalées, toux, myalgies et maux de gorge. L'amélioration observée sur l'ensemble de ces critères devait être maintenue pendant plus de 24 heures.

#### Résultats :

L'étude a porté sur 358 patients âgés de 64 à 94 ans (moyenne 73 ans), vaccinés contre la grippe dans 46% des cas. La grippe a été confirmée virologiquement dans 65% des cas (culture virale positive et séroconversion).

**Tableau 2 : résultats de l'étude NAI 30 012 en termes de délai médian d'amélioration des symptômes de la grippe (jour)**

Populations analysées	Zanamivir	Placebo	différence zanamivir - placebo	p
Patients avec grippe confirmée (effectif)	7,25 (n=120)	7,5 (n=114)	- 0,25	0,609 (NS)
ITT (effectif)	6,5 (n=191)	7,5 (n=167)	- 1,0	0,159 (NS)

Le délai médian d'amélioration des symptômes grippaux n'a pas été significativement différent entre les deux groupes.

#### ▣ **Etude NAI 30 009 : enfants à partir de 5 ans**

Il s'agit d'une étude versus placebo, randomisée, en double-aveugle, ayant évalué l'efficacité de RELENZA à la posologie de 2 inhalations de 5 mg 2 fois par jour pendant 5 jours, dans une population d'enfants de 5 à 12 ans.

Les enfants inclus avaient un syndrome grippal depuis moins de 36 heures (ITT). Après inclusion, le diagnostic de grippe était confirmé virologiquement (culture virale positive et séroconversion).

Le critère principal d'évaluation était le délai médian nécessaire pour observer une amélioration significative des symptômes grippaux. L'amélioration était définie par l'absence de fièvre (<37,8°C) ou de sensation fébrile et par l'absence de symptôme (ou symptômes d'intensité légère) tels que céphalées, toux, myalgies et maux de gorge. L'amélioration observée sur l'ensemble de ces critères devait être maintenue pendant plus de 24 heures.

L'analyse du critère principal était prévue sur la population ayant eu une grippe virologiquement confirmée.

#### Résultats :

L'étude a inclus 471 enfants, vaccinés contre la grippe dans 2% des cas. La grippe a été confirmée virologiquement dans 73% des cas.

**Tableau 3 : résultats de l'étude NAI 30 009 en termes de délai médian d'amélioration des symptômes de la grippe (jours)**

Populations analysées	Zanamivir	Placebo	différence zanamivir - placebo	p
Patients avec grippe confirmée (effectif)	4,0 (n=164)	5,25 (n=182)	-1,25	<0,001
ITT (effectif)	4,5 (n=224)	5,0 (n=247)	- 0,5	0,011

Le délai médian d'amélioration des symptômes grippaux a été significativement différent entre les deux groupes. La réduction a été de 0,5 jours sur l'ensemble des malades inclus (ITT), la différence a été plus marquée (-1,25 jours) dans le sous-groupe des patients ayant une grippe confirmée.

Parmi les critères secondaires chez les enfants ayant une grippe biologiquement confirmée, l'incidence des complications nécessitant une consultation dans les 28 jours après le début du traitement, n'a pas été significativement différente entre zanamivir et placebo.

#### **4.2 Indication en prophylaxie de la grippe**

Le laboratoire a fourni 4 études dans la nouvelle indication « prophylaxie de la grippe » (AMM obtenue en 2007) :

- 2 en prophylaxie de la grippe en milieu familial.
- 2 en prophylaxie de la grippe en période épidémique, la première sur des sujets sans risque de complication et l'autre sur des sujets à risque de complication de la grippe (âge ≥ 65 ans ou pathologies à risque).

##### **▣ Etudes NAI 30 010 et NAI 30 031 : prophylaxie en milieu familial**

Il s'agit de deux études versus placebo, randomisées, en double-aveugle, ayant évalué RELENZA à la posologie de 2 inhalations de 5 mg 1 fois par jour pendant 10 jours dans une population familiale. Les familles comportaient de 2 à 5 personnes de 5 ans ou plus. Elles étaient randomisées dans les 36 heures suivant l'apparition d'un cas de grippe dans la famille (cas index).

Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de familles ayant au moins un cas de grippe symptomatique supplémentaire dans la famille (cas contact).

Dans l'étude NAI 30 010, les cas index étaient traités par RELENZA à dose curative (2 inhalations par jour pendant 5 jours). Dans l'étude NAI 30 031, les cas index n'étaient pas traités.

Après inclusion, chaque cas de grippe (contact et index) était virologiquement confirmé par culture, séroconversion ou PCR.

##### **➤ Résultats de l'étude NAI 30 010 (cas index traité) :**

L'étude a inclus 337 familles, soit 321 cas index et 837 cas contacts.

Dans 49 % des familles, la grippe du cas index a été confirmée virologiquement.

Le pourcentage de familles avec au moins un cas de grippe supplémentaire a été de 4% (7/169) sous zanamivir versus 19% (32/168) sous placebo ( $p < 0,001$ ,  $RR=0,21$ ,  $IC_{95\%}=[0,11 ; 0,43]$ ), ce qui correspond à une efficacité protectrice de 79 %.

Parmi les critères secondaires, le nombre de sujets ayant eu la grippe (cas individuels) a été de 7/414 (2 %) dans le groupe zanamivir et de 40/423 (9%) dans le groupe placebo (ITT).

##### **➤ Résultats de l'étude NAI 30 031 (cas index non traité) :**

L'étude a inclus 487 familles, soit 321 cas index et 1291 cas contacts.

Dans 58 % des familles, la grippe du cas index a été confirmée virologiquement.

Le pourcentage de familles avec au moins un cas de grippe supplémentaire a été de 10/245 (4%) sous zanamivir versus 46/242 (19%) sous placebo ( $p < 0,001$ ,  $RR=0,19$ ,  $IC_{95\%}=[0,10 ; 0,36]$ ), ce qui correspond à une efficacité protectrice de 81%.

Parmi les critères secondaires :

- le nombre de sujets ayant eu la grippe (cas individuels) a été de 55/630 (9%) dans le groupe zanamivir et de 12/661 (2%) dans le groupe placebo (ITT).
- le nombre de complications secondaires de la grippe (critère secondaire) a été de 3 dans le groupe zanamivir et de 15 dans le groupe placebo. La différence n'est pas significative.

▣ **Etudes NAIA 3 005 et NAI 30 034 : Prophylaxie en période épidémique de grippe**

Il s'agit de deux études versus placebo, randomisées, en double-aveugle, ayant évalué l'efficacité de RELENZA à la posologie de 2 inhalations de 5 mg 1 fois par jour pendant 28 jours en période épidémique.

Les patients inclus étaient randomisés dans les 5 jours suivant les premiers cas de grippe dans la communauté. Ils pouvaient avoir été vaccinés ou non contre la grippe.

Après inclusion, chaque cas de grippe était confirmé virologiquement par culture positive ou séroconversion entre J0 et J28.

▣ **Etude NAIA 3 005 :**

Les patients étaient adultes non institutionnalisés et n'avaient pas de co-morbidité entraînant un risque de complications.

Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de sujets non vaccinés ayant une grippe symptomatique de type A ou B confirmée virologiquement.

▣ **Etude NAI 30 034 :**

Les patients étaient âgés de 12 ans et plus, non institutionnalisés et avaient une co-morbidité entraînant un risque de complications de la grippe (âge de 65 ans et plus, diabète, affections chroniques pulmonaire ou cardiovasculaire).

Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de sujets vaccinés ou non ayant une grippe symptomatique de type A ou B confirmée virologiquement, au cours de la période de prophylaxie (J1 à J28).

➤ **Résultats de l'étude NAI 3 005 chez des patients sans risque de complication :**

L'étude a inclus 1107 sujets, âgés de 18 à 70 ans (âge moyen 28 ans), dont 86 % n'étaient pas vaccinés contre la grippe.

**Tableau 4 : résultats de l'étude NAI 3 005**

	Zanamivir (n=473)	Placebo (n=475)	p
Nombre de cas de grippe confirmée chez les sujets non vaccinés (%)	11 (2)	28 (6)	0,009
Complications de la grippe (confirmée)	2 (<1)	6 (1)	0,293 (NS)

Dans la population non vaccinée, le nombre de cas de grippe confirmée a été plus faible sous zanamivir que sous placebo ( $p=0,009$ ,  $RR=0,40$ ,  $IC_{95\%}=[0,20 ; 0,76]$ , ce qui correspond à une efficacité protectrice de 60 %).

Il n'a pas été observé de différence sur le nombre de complications de la grippe entre zanamivir et placebo (critère secondaire).

➤ **Résultats de l'étude NAI 30 034 chez des patients à risque de complication :**

L'étude a inclus 3 363 sujets âgés de 12 à 94 ans (âge moyen 60 ans), vaccinés contre la grippe dans 67% des cas. Les facteurs de risque de complications de la grippe sont détaillés dans le tableau 5.

**Tableau 5 : facteurs de risque de la population de l'étude NAI 30034**

Groupes à risque	Zanamivir (n=1678)	Placebo (n=1685)
Sujet ≥ 65 ans	946 (56 %)	950 (56 %)
Pathologie respiratoire		
- asthme	564 (34 %)	582 (35 %)
- BPCO	147 (9 %)	139 (8 %)
Pathologie cardiovasculaire	331 (20 %)	307 (18 %)
Diabète		
- insulino-dépendant	127 (35 %)	108 (29 %)
- non insulino-dépendant	232 (65 %)	261 (71 %)

**Tableau 6 : résultats de l'étude NAI 30 034**

Critères de jugement	Zanamivir (n=1678)	Placebo (n=1685)	p
Nombre de cas de grippe confirmée chez les patients vaccinés ou non (%)	4 (0,2 %)	23 (1,4%)	<0,001
Complications de la grippe (critère secondaire)	1 (<0,1)	8 (<1)	0,042

Dans cette population de patients vaccinés ou non, le nombre de cas de grippe confirmée a été plus faible sous zanamivir que sous placebo ( $p < 0,001$ ,  $RR = 0,17$ ,  $IC_{95\%} = [0,07 ; 0,44]$ ), ce qui correspond à une efficacité protectrice de 83%.

Une différence significative a été observée en faveur du zanamivir pour l'incidence des complications de la grippe.

Il faut souligner que dans les deux études effectuées en période épidémique, le nombre de cas de grippe observé au cours de la période étudiée a été très faible. Ceci s'explique probablement par le fait que ces études ont été effectuées au cours d'épidémies de faible amplitude.

#### **4.3 Tolérance**

L'analyse de la tolérance dans les nouvelles études ne modifie pas le profil de tolérance de du zanamivir établi lors du premier examen par la commission de la transparence en 1999.

Depuis le précédent avis de la transparence une nouvelle mention a été ajoutée dans la rubrique effets indésirables du RCP en 2000 : « de très rares cas de bronchospasme aigu ou de diminution grave de la fonction respiratoire ont été rapportés chez des patients ayant des antécédents de maladie respiratoire (asthme/BPCO) après utilisation de RELENZA. De très rares cas ont été également observés chez des patients n'ayant aucun antécédent de maladie respiratoire. »

Les seuls effets indésirables signalés dans le RCP sont très rares (fréquence < 1/10 000).

#### **4.4 Résistances**

Aucune souche virale de sensibilité réduite au zanamivir n'a été détectée à ce jour au cours des essais cliniques. Cependant, sur le modèle des résistances apparues à l'oseltamivir pour lequel il existe un plus grand recul d'utilisation, on peut supposer qu'une plus large utilisation du zanamivir entraînera l'émergence de virus grippaux résistants. L'apparition de résistances doit donc être surveillée.

*In vitro*, une résistance croisée a été observée chez certains virus de la grippe mutants résistants au zanamivir et des virus de la grippe mutants résistants à l'oseltamivir. Il serait nécessaire de rechercher une résistance croisée entre oseltamivir et zanamivir en pratique clinique.

#### **4.5 Conclusion**

##### **Dans l'indication traitement curatif de la grippe :**

Dans cette indication, 3 nouvelles études, postérieures à l'avis du 24 novembre 1999, ont été fournies. Elles concernent des populations à risque de complication (patients avec comorbidité d'asthme ou de BPCO, patients âgés) et les enfants à partir de 5 ans.

Chez les sujets atteints d'asthme ou de BPCO, le zanamivir a montré une réduction de la durée des symptômes de la grippe de façon modeste versus placebo (médiane de 1,5 jour) uniquement dans la population ayant eu une grippe virologiquement confirmée (population retenue pour l'analyse du critère principal de jugement). Cet effet n'a pas été confirmé dans la population ITT, or c'est cette population qui sera traitée dans la pratique. C'est pourquoi une



étude prévoyant une analyse en ITT aurait été plus pertinente. Aucune efficacité n'a été observée sur la réduction des complications.

Chez les sujets âgés de 65 ans et plus, aucune différence significative n'a été observée sur le délai médian d'amélioration des symptômes grippaux.

Chez les enfants de 5 à 12 ans, le zanamivir a réduit de façon modeste la durée des symptômes de la grippe versus placebo. La réduction médiane de la durée des symptômes a été de 0,5 jour en ITT (population traitée en pratique réelle) et de 1,25 jours dans le sous-groupe des patients ayant une grippe confirmée. Aucune efficacité n'a été observée sur la réduction des complications de la grippe chez l'enfant.

Le délai médian d'amélioration des symptômes grippaux a été significativement différent entre les deux groupes. La réduction a été de 0,5 jours sur l'ensemble des malades inclus (ITT).

#### **Dans l'indication prophylaxie de la grippe :**

Au cours de 2 études dans une population familiale de 5 ans et plus sans risque de complication et ayant un cas de grippe dans la famille, l'efficacité protectrice du zanamivir au niveau de la famille a été de 79 % et 81 %. La réduction du nombre de complications de la grippe n'a pas été significative.

Dans une étude de prévention en période épidémique pendant 28 jours chez des patients adultes vaccinés ou non, sans risque de complication, le zanamivir a réduit le nombre de cas de grippe par rapport au placebo (11/473 sous zanamivir versus 28/475 sous placebo versus,  $p = 0,009$ ).

Une deuxième étude en période épidémique de faible amplitude a été effectuée pendant 28 jours chez des patients à risque de complication de la grippe, vaccinés ou non. Elle a montré une réduction du nombre de cas de grippe sous zanamivir par rapport au placebo (4/1678 sous zanamivir versus 23/1685 sous placebo,  $p < 0,001$ ).

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

### **5.1 Service médical rendu**

Définitions préalables :

Les sujets « à risque » sont définis par les sujets de plus de 65 ans ou les sujets faisant partie de l'une des 11 catégories ci dessous (9 ALD et 3 autres catégories) ouvrant droit à la prise en charge pour le vaccin antigrippal :

- diabète insulino-dépendant, diabète non insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime
- accident vasculaire cérébral invalidant
- néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique pur primitif
- forme grave d'une affection neuro-musculaire (dont myopathie)
- mucoviscidose
- cardiopathie congénitale mal tolérée, insuffisance cardiaque grave et valvulopathie grave
- insuffisance respiratoire chronique grave (dont asthme inscrit sur la liste ALD)
- déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immuno-déficience humaine (s'agissant des personnes contaminées par le VIH, les dernières études ont révélé que la vaccination pouvait entraîner un accroissement transitoire de la charge virale et qu'il n'y avait pas lieu de la recommander systématiquement)
- drépanocytose homozygote (anémie hémolytique congénitale par hémoglobinopathie)
- les personnes atteintes d'asthme et de bronchopneumopathie chronique obstructive,
- les personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen et long séjour, quel que soit leur âge,
- les enfants et adolescents (de 1 à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par acide acétylsalicylique,

La grippe est une maladie virale aiguë très contagieuse qui, dans la majorité des cas, ne présente pas de caractère de gravité et est spontanément résolutive en environ 1 semaine. Chez certains sujets, les complications liées à la grippe peuvent cependant être graves et engager le pronostic vital.

Chez l'enfant, l'allure de la grippe est d'autant moins typique que l'enfant est jeune. Les enfants sont les premiers atteints lors d'une épidémie.

Les complications de la grippe sont redoutées chez le nourrisson (RELENZA n'est pas indiqué dans cette population) et chez les enfants ayant une co-morbidité (asthme notamment).

Chez l'enfant sain de plus de 5 ans, les complications ne présentent pas de caractère habituel de gravité. Les plus fréquentes sont respiratoires et ORL, otites notamment. La fréquence de ces complications décroît avec l'âge.

La vaccination contre la grippe est la pierre angulaire de prise en charge de cette pathologie. Elle doit notamment être recommandée chez les sujets à risque de complications et les professionnels de santé.

RELENZA est un traitement antiviral à visée curative et préventive (prophylaxie post-contact).

L'intérêt du traitement par zanamivir est limité :

- par le caractère probabiliste du diagnostic de la grippe, d'autant plus grand que le sujet est jeune,
- par la nécessité d'administrer le traitement dans les 36 heures (ou 48 heures selon les cas) suivant les premiers symptômes, condition de son efficacité,
- par le mode d'administration sous forme inhalée ; le système d'administration risque d'être mal utilisé par certains patients, en particulier parmi les sujets âgés et les enfants.

### **5.1.1 Service médical rendu dans le traitement curatif de la grippe**

Intérêt de santé publique :

La grippe est une maladie fréquente, contagieuse qui peut être grave pour certaines catégories de patients (co-morbidité et/ou âge supérieur à 65 ans notamment). Elle constitue un fardeau de santé publique modéré.

Réduire le taux de morbidité et de mortalité de la grippe lors des épidémies est un besoin de santé publique. Ce besoin est couvert de façon générale par la vaccination. Toutefois, pour les sujets à risque (co-morbidité et/ou âge supérieur à 65 ans notamment) qui malgré la vaccination seraient atteints par la grippe, il peut être intéressant de disposer d'une thérapeutique complémentaire.

Les données des études cliniques ne permettent pas de quantifier l'impact attendu en termes de morbi-mortalité pour cette spécialité en raison de l'absence de données sur la mortalité et de la faiblesse de la taille d'effet sur les critères de morbidité.

De plus, la transposabilité des résultats de ces études n'est pas assurée car ces derniers sont dépendants de l'organisation des soins (couverture vaccinale réelle, délai de mise sous traitement en pratique réelle )

Ainsi, la spécialité RELENZA ne devrait pas apporter de réponse significative au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité RELENZA dans cette indication.

▫ Enfant (5 à 11 ans) n'appartenant pas à une population à risque :

Lorsque le zanamivir a été pris dans les 36 heures suivant le début des symptômes, il a réduit modestement la durée des symptômes (médiane de 0,5 jour en ITT). Aucun bénéfice n'a été montré sur la réduction des complications.

Les effets indésirables sont très rares.

Le rapport efficacité/ effets indésirables est faible.

Le service médical rendu par RELENZA en traitement curatif chez l'enfant de 5 à 11 ans sans co-morbidité est insuffisant.

▫ Adolescent (≥12 ans) et l'adulte (<65 ans) n'appartenant pas à une population à risque :

Les données fournies ne sont pas susceptibles de modifier l'avis précédent de la commission. Le service médical rendu par RELENZA en traitement curatif chez l'adolescent (≥12 ans) et l'adulte (<65 ans) est insuffisant.

▫ Adolescent (≥12 ans) et l'adulte (<65 ans) avec co-morbidité d'asthme ou de BPCO :

Le zanamivir a réduit la durée des symptômes de la grippe de façon modeste (médiane de 1,5 jour) versus placebo dans la population ayant eu une grippe biologiquement confirmée (population retenue pour l'analyse du critère principal de jugement). Cet effet n'a pas été confirmé dans la population ITT. Or c'est cette population qui sera traitée dans la pratique. Aucune efficacité n'a été observée sur la réduction des complications.

Le service médical rendu par RELENZA en traitement curatif chez l'adolescent (≥12 ans) et l'adulte (<65 ans) avec co-morbidité d'asthme ou de BPCO est insuffisant.

▫ Sujet âgé (>65 ans) :

Aucune différence significative n'a été mise en évidence par rapport au placebo.

Le service médical rendu par RELENZA en traitement curatif chez les sujet âgé (>65 ans) est insuffisant.

### **5.1.2 Service médical rendu dans le traitement prophylactique après contact chez l'adulte et l'enfant à partir de 5 ans**

RELENZA peut être utilisé en prophylaxie de la grippe à partir de 5 ans après contact étroit avec un cas cliniquement diagnostiqué dans l'entourage familial. La prévention doit débiter dès que possible, dans les 48 heures après l'apparition des symptômes chez l'adulte, et dans les 36 heures après l'apparition des symptômes chez l'enfant. La protection dure uniquement le temps de la prise du traitement.

#### Intérêt de santé publique :

Le fardeau induit par la grippe chez les enfants de plus de 5 ans et les adultes peut être considéré comme modéré. Toutefois compte tenu de la couverture vaccinale antigrippale et du nombre assez restreint de patients concernés par l'indication (prophylaxie post-exposition à un cas cliniquement diagnostiqué), le fardeau est faible.

Réduire le taux de morbidité et de mortalité de la grippe lors des épidémies, notamment chez les patients à risque, est un besoin de santé publique.

Au vu des données des études cliniques et malgré l'absence de données sur la mortalité, un impact en termes de morbi-mortalité modéré est attendu pour cette spécialité. Toutefois, la transposabilité des résultats de ces études n'est pas assurée car ces derniers sont dépendants de l'organisation des soins (couverture vaccinale réelle, délai de mise sous traitement en pratique réelle...) De plus, un risque d'impact de santé publique négatif sur la morbi-mortalité ne peut être exclu si la mise à disposition de RELENZA entraînait une diminution de la couverture vaccinale).

Ainsi, compte tenu de ces réserves, la spécialité RELENZA devrait être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire (par rapport à la vaccination et aux mesures non médicamenteuses) au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité RELENZA dans cette indication. Cet intérêt est faible.

En situation extraordinaire durant laquelle la protection vaccinale n'est pas assurée par le vaccin (situation de non adéquation entre souche virale vaccinale et souche circulante), les inhibiteurs de la neuraminidase, dont RELENZA, pourraient avoir un intérêt de santé publique particulier.

▫ Population sans risque de complication :

Au cours de 2 études dans une population de familles composées de sujets âgés de 5 ans et plus, sans risque de complication et ayant un cas de grippe dans la famille, le nombre de famille avec au moins 1 cas de grippe post-contact a été plus faible sous zanamivir que sous placebo. L'efficacité protectrice du zanamivir a été de 79 % (cas initial traité) et 81 % (cas initial non traité). La réduction du nombre de complications secondaires à la grippe n'a pas été significative.

Dans une population adulte, en période épidémique, le zanamivir a réduit le nombre de cas de grippe post-contact par rapport au placebo dans le sous-groupe des patients vaccinés (11/473 sous zanamivir versus 28/475 sous placebo,  $p = 0,009$ ). Ces résultats ont été confirmés dans la population ITT.

Compte tenu du fait que la grippe est, dans cette population, habituellement bénigne et l'efficacité vaccinale importante, le service médical rendu par RELENZA en prophylaxie de la grippe chez les sujets sans co-morbidité est insuffisant.

▫ Populations à risque de complication :

Dans une population d'adolescents ( $\geq 12$  ans) et d'adultes, en période épidémique, le zanamivir a réduit le nombre de cas de grippe post-contact par rapport au placebo (4/1678 sous zanamivir versus 23/1685 sous placebo,  $p < 0,001$ ). Ces résultats doivent être pris avec précaution dans la mesure où, dans cette étude, l'épidémie était de faible amplitude.

Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant.

Compte tenu :

- des études présentées dans les populations à risque (65 ans et plus, asthme et BPCO, affection cardio-vasculaire, diabète),
- du risque de complications graves dans ces populations,
- de la moindre efficacité du vaccin chez les adultes de plus de 65 ans,

le service médical rendu par RELENZA en prophylaxie post-contact dans les populations à risque est faible.

Par ailleurs, chez les sujets à risque, dans les cas particuliers suivants :

- sujets vivant en collectivités (patients institutionnalisés)
- sujets présentant une contre-indication au vaccin
- sujets immunodéprimés (notamment sujets ayant un SIDA, greffés, sujets traités par immunosuppresseurs)
- situations où la protection vaccinale est incomplète par rapport à la souche circulante.

le service médical rendu par RELENZA en prophylaxie post-contact est modéré.

Compte tenu du risque de complications potentiellement graves dans ces populations, la commission estime que RELENZA pourrait présenter un intérêt chez ces sujets.

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

RELENZA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement préventif de la grippe par rapport à TAMIFLU.

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

En raison d'arguments épidémiologiques en faveur de la réduction des complications liées à la grippe, des hospitalisations et des décès des sujets vaccinés par rapport aux sujets non vaccinés, la vaccination contre la grippe constitue la stratégie de référence de prise en charge de la grippe pour la protection des groupes à risque.

Chez les patients ayant un syndrome grippal, le traitement symptomatique de référence est non spécifique et basé sur l'association antalgiques / antipyrétiques.

La place des antiviraux grippaux (oseltamivir et zanamivir) dans la stratégie thérapeutique du traitement symptomatique de la grippe en situation épidémique ordinaire est limitée.

En période épidémique, les antiviraux grippaux (oseltamivir et zanamivir) peuvent être utilisés après contact avec un sujet ayant un syndrome grippal. Le traitement doit être débuté le plus précocement possible après le contact et au plus tard dans les 48 heures suivant les premiers

symptômes du sujet ayant un syndrome grippal. L'efficacité protectrice dure le temps du traitement.

Le traitement prophylactique est de courte durée (maximum 6 semaines pour oseltamivir et 4 semaines pour zanamivir). C'est pourquoi, en période épidémique, la vaccination tardive reste conseillée.

Dans cette situation, après contact avec un sujet présentant un syndrome grippal, l'utilisation du zanamivir ou de l'oseltamivir en prophylaxie est particulièrement recommandée chez les sujets à risque de complications pour lesquels la protection vaccinale peut être incertaine ou absente :

- sujets de plus de 65 ans,
- sujets vaccinés depuis moins de 15 jours,
- sujets pour lesquels la vaccination est contre-indiquée,
- situation de non adéquation entre souche virale vaccinale et souche circulante.

Lorsqu'une épidémie se déclare en période de circulation du virus de la grippe et qu'elle a été documentée dans les collectivités recevant des sujets à risque, y compris les établissements de santé recevant des patients à risque, il est recommandé<sup>1</sup> :

- qu'une prophylaxie soit faite en post exposition dans les 48 heures qui suivent un contact avec une personne ayant présenté un syndrome grippal chez toutes les personnes à risque à partir de 1 an, que ces personnes aient été ou non vaccinées,
- que ce traitement soit prescrit jusqu'au 7<sup>ème</sup> jour après le début des symptômes du dernier cas.

Le choix de l'antiviral doit prendre en compte la forme pharmaceutique : gélule ou inhalation à l'aide du dispositif ROTADISK. Le dispositif pour inhalation peut être mal utilisé, les doses inhalées seraient alors insuffisantes. Cet inconvénient est certainement plus fréquent chez les personnes très âgées et les enfants.

#### **5.4 Population cible**

Les populations pour lesquelles le service médical rendu par RELENZA en prophylaxie post-contact a été évalué suffisant par la Commission pour justifier une prise en charge sont les sujets à risque, c'est-à-dire :

- les sujets de plus de 65 ans,
- les sujets de 5 à 65 ans :
  - ayant l'une des 9 ALD ouvrant droit à la prise en charge du vaccin contre la grippe,
  - atteints d'asthme et de bronchopneumopathie chronique obstructive (hors ALD),
  - séjournant dans un établissement de santé de moyen et long séjour,
  - les enfants et adolescents (de 5 à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par acide acétylsalicylique,

Il s'agit donc de quantifier parmi ces sujets, la population des sujets pouvant être, au sein de foyer, contact d'un sujet ayant un syndrome grippal et recevoir un traitement prophylactique par RELENZA dans les 48 heures au maximum suivant l'exposition.

La population cible est estimée à partir des données et hypothèses suivantes :

##### Données démographiques :

- nombre de sujets de plus de 65 ans : 10 111 093 (INED 2007)
- nombre de sujets de 5 à 64 ans avec comorbidité (ALD) : 1,307 millions (CNAMTS 2003)
- nombre de sujets avec asthme et BPCO de 5 à 64 ans :

---

<sup>1</sup> D'après l'avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la prophylaxie chez les personnes à risque lors d'une épidémie de grippe dans une collectivité en période de circulation du virus grippal. Séance du 16 janvier 2004

- prévalence de l'asthme de 5,8% (CREDES 2000), soit environ 2,8 millions de personnes,
  - le nombre de sujets atteints de BPCO avant l'âge de 65 ans et ne bénéficiant pas de l'ALD peut être considéré comme négligeable.
- nombre d'enfants et adolescents (de 1 à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par acide acétylsalicylique : négligeable au regard des populations précédentes.

#### Données épidémiologiques sur la grippe dans ces populations<sup>2</sup> :

- incidence de la grippe :
  - sujets de 5 à 64 ans : environ 4 %
  - sujets de plus de 65 ans : environ 0,3 %

#### Données sur la répartition de ces sujets en termes de foyers : (INSEE 2002)

Parmi les sujets de plus de 65 ans vivant à domicile :

- sujets de plus de 65 ans vivant seuls : 30%
- sujets de plus de 65 ans vivant dans un foyer d'au moins 2 personnes : 70%
  - Dont environ :
    - 70% vivent en couple avec une personne du même âge
    - 15% vivent dans des foyers de 2 personnes avec un adulte de 13 à 64 ans
    - 15% vivent dans des foyers de 3 personnes avec 2 adultes de 13 à 64 ans
- nombre de sujets de 65 ans et plus vivant en collectivités estimé de 500 000 à 550 000

Par ailleurs : sujets avec comorbidité de 5 à 64 ans :

- hypothèse d'une répartition homogène de ces sujets parmi les foyers français
- taille moyenne du foyer de 3 personnes (donc 2 cas contact)

#### Données sur le délai pour débuter le traitement après contact (48 heures) :

Ce paramètre est issu des données recueillies pour le traitement symptomatique.

Il apparaît que de 50 à 80% des sujets consultant pour syndrome grippal, le font dans les 48 heures. L'hypothèse faite est que ces pourcentages peuvent être extrapolés au traitement prophylactique des sujets non institutionnalisés.

En revanche pour les sujets institutionnalisés, il est considéré que le traitement prophylactique pouvait être administré à 100% des sujets dans les 48 heures.

Résultats :

Après calculs intermédiaires réalisés avec ces hypothèses, il résulte que :

- le nombre de cas contacts potentiels parmi les sujets de plus de 65 ans non institutionnalisés serait compris entre 90 000 et 150 000.
- le nombre de cas contacts potentiels parmi les sujets de 13 à 64 ans avec comorbidité serait compris entre 160 000 et 260 000.
- le nombre de cas contacts potentiels parmi les sujets en moyen et long séjour est estimé supérieur à 550 000.

Dans les cas particuliers cités supra dans lesquels le SMR a été évalué modéré, le nombre de cas contact potentiels apparaît limité au regard des autres populations.

Sujets immunodéprimés :

- Prévalence des cas de SIDA en 2005 : entre 26 000 et 28 500 sujets<sup>3</sup>
- Prévalence des sujets greffés : 4428 greffes d'organes et 4 326 patients ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques en 2006 (bilan 2006 de l'Agence de biomédecine)

Contre-indication à la vaccination : population extrêmement faible.

<sup>2</sup> Données du réseau Sentinelles (moyenne sur les années 2003 à 2006).

<sup>3</sup> Population déjà incluse dans la population totale des cas contact des sujets ayant l'une des 9 comorbidités.

## **5.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis défavorable à l'inscription de RELENZA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication du traitement de la grippe.

Avis favorable à l'inscription de RELENZA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication prophylaxie de la grippe post-contact pour les sujets à risque, à la posologie de l'AMM :

- personnes de plus de 65 ans
- personnes de 5 à 65 ans ayant l'une des 9 ALD ouvrant droit à la prise en charge du vaccin contre la grippe
- personnes à partir de 5 ans atteints d'asthme et de bronchopneumopathie chronique obstructive
- les enfants et adolescents (de 5 ans à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique : essentiellement pour syndrome de Kawasaki compliqué et arthrite chronique juvénile
- les personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen et long séjour, quel que soit leur âge.

La Commission souhaite la mise en place d'une étude de suivi des patients pour lesquels un traitement prophylactique par RELENZA est institué. Elle aura pour objectifs de documenter en pratique réelle :

- le profil des patients traités (données socio-démographiques, antécédents médicaux, statut vaccinal..)
- la transposabilité des modalités d'utilisation de RELENZA, notamment le contexte de la mise sous traitement (post-exposition à un cas familial, en période d'épidémie...), le délai de mise sous traitement après contact et l'utilisation correcte de ce système d'administration (DISKHALER), en particulier chez les sujets âgés.
- l'impact sur l'évolution clinique des patients : survenue de la grippe (avec précision sur la confirmation virologique ou non), survenue de complications, mortalité...

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant.

**5.5.1 Conditionnement** : il est adapté aux conditions de prescription

**5.5.2 Taux de remboursement** : 35 %