



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

19 décembre 2007

**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

Date de la première AMM : 13/08/1999

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

Agréé à l'usage des collectivités

Motif de la demande :examen de l'étude de cohorte pédiatrique des enfants traités par Synagis (demande d'étude de la Commission de la Transparence – avis du 13 octobre 2004 et du 8 novembre 2006)

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.

### 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 19 janvier 2000

Le niveau de service médical rendu est modéré.

L'amélioration du service médical rendu est modeste (niveau III) en termes d'efficacité.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la prévention des infections respiratoires basses graves dues au virus respiratoire syncytial chez les enfants à haut risque d'hospitalisation :

- les enfants de moins de six mois au début de l'épidémie, nés prématurés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines, avec antécédents de dysplasie bronchopulmonaire

- les enfants de moins de 2 ans, anciens prématurés à un terme inférieur ou égal à 35 semaines, porteurs d'une dysplasie bronchopulmonaire et traités au long cours au début de la période de l'épidémie.

La dysplasie bronchopulmonaire se définit chez un enfant né prématuré par une oxygénodépendance au vingt-huitième jour de vie.

#### Avis de la Commission du 13 octobre 2004

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.

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.

### **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 (8 novembre 2006)**

#### Contexte

La Commission a souhaité, dans son avis du 13/10/2004, que soit réalisée « une étude de suivi des enfants traités par Synagis portant sur les modalités d'utilisation de Synagis, sa tolérance et le risque de survenue d'une hospitalisation liée à une infection par le VRS ».

Le laboratoire a mis en place, en décembre 2005, une étude longitudinale, avec un suivi d'une année d'une cohorte d'enfants traités par Synagis pendant la saison épidémique 2005-2006, dans des centres hospitaliers de néonatalogie. Le rapport final de cette étude a été déposé par le laboratoire le 26 juillet 2007.

## Etude post-inscription (Cf. annexe)

Le protocole prévoyait d'inclure entre 3 500 à 4 000 enfants (sur un total de 5 000 enfants traités par Synagis), recrutés auprès de 135 centres de néonatalogie, et suivis un an après l'instauration du traitement par Synagis. *In fine*, 1 420 enfants ont été inclus par 64 centres (1 394 en néonatalogie et 26 en cardio-pneumologie pédiatrique)

L'âge moyen des enfants lors de la première injection de Synagis a été de 5 mois (IC 95=[ 4,8 ; 5,3]). Les enfants inclus dans l'étude étaient le plus souvent des garçons (54,2%). Les enfants avaient un poids de naissance moyen de 1 428 grammes (IC 95=[ 1 388 ; 1 468]), un âge gestationnel moyen de 30,2 semaines (IC 95=[ 30 ; 30,4]) étaient issus d'une grossesse multiple dans 30,1% des cas. Enfin, 39,2% des enfants ont reçu de l'oxygène au delà du 28<sup>ème</sup> jour.

Synagis a été administré à la dose moyenne de 15 mg/kg et le nombre moyen d'injections a été de 4.5 (médiane à 5) par enfant.

L'information sur les motifs et critères de prescription de Synagis, permettant d'étudier l'adéquation aux indications de l'AMM et aux indications remboursables était disponible pour 1 378 enfants (97% des enfants inclus) :

- 1 162 (84,3 %) des enfants ont reçu Synagis dans le cadre des indications de l'AMM
- 589 (42,7 %) des enfants ont reçu Synagis dans le cadre des indications remboursables.

La durée moyenne de suivi dans l'étude est de 10,9 mois.

Sur les 1394 enfants recrutés en centre de néonatalogie, 1 215 (87%) ont eu un suivi complet d'une année (quelque soit le respect des indications AMM et/ou remboursables).

Parmi ces enfants, 367 (30.2%) ont été hospitalisés au moins une fois et de façon non programmée.

Cette hospitalisation a été due :

- à une Infection des Voies Respiratoires Inférieures (IVRI) non à VRS chez 125 enfants (10.3% des enfants suivis)
- à une IVRI à VRS chez 38 enfants (3.1%)
- à une IVRI d'origine non recherchée ou inconnue chez 58 enfants (4.8%)
- à un motif inconnu ou autre qu'une IVRI chez 146 enfants (12%)

Sur les 26 enfants recrutés en centres de cardio-pneumologie pédiatrique, 25 ont eu un suivi complet d'une année et 14 ont été hospitalisés au moins une fois et de façon non programmée.

Cette hospitalisation a été due :

- à une IVRI non à VRS chez 1 enfant
- à une Infection des Voies Respiratoires Inférieures (IVRI) à VRS chez 5 enfants
- à une IVRI d'origine non recherchée chez 2 enfants
- à un motif inconnu ou autre qu'une IVRI chez 6 enfants

Six décès sont survenus durant la période de suivi. Aucun des décès n'a été lié par les investigateurs à Synagis.

Par ailleurs, 30 événements indésirables graves ont été rapportés par 4 centres investigateurs durant la période de suivi comme ayant un lien « probable » avec Synagis. Un de ces centres en a rapporté 24. Ces événements ont concerné majoritairement la sphère respiratoire ou ORL. L'évolution de tous ces événements a été favorable avec amélioration ou guérison.

## Conclusion :

La représentativité des centres et des enfants inclus dans l'étude observationnelle n'est pas garantie.

Sur les résultats présentés, on note en particulier les éléments suivants :

- les indications de l'AMM sont le plus souvent respectées (84,3 %)
- en revanche, seuls 42,7 % des enfants ont reçu Synagis dans le cadre des indications remboursables.
- les modalités d'utilisation de Synagis (dose, nombre d'injections, délai entre deux injections) sont conformes au RCP
- le taux de 3.1% d'enfants hospitalisés pour une IVRI avec recherche de VRS positive documentée dans les centres de néonatalogie est probablement sous-estimé (pour 4.8% des enfants, l'origine de l'IVRI n'a pas été recherchée ou était inconnue et pouvait donc être due au VRS)
- durant la période de suivi d'une année, six décès sont survenus (non liés au produit selon les investigateurs) et 30 événements indésirables graves ont été rapportés par 4 centres investigateurs.

En conséquence, le déroulement et les données de cette étude ne permettent pas de conclure quant au risque de survenue d'une hospitalisation liée à une infection par le VRS et à la tolérance de Synagis en pratique courante mais apportent des éléments descriptifs sur son utilisation.

## **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.

L'efficacité de Synagis a été démontrée versus placebo sur le taux d'hospitalisation (une étude chez l'enfant prématuré et une étude chez l'enfant avec une cardiopathie congénitale). Elle ne l'a pas été en termes de diminution des complications (hormis sur le taux d'admission en soins intensifs et le nombre de jours avec oxynothérapie) et de la mortalité dues à l'infection respiratoire basse liée au VRS.

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, ce rapport efficacité/effets indésirables est faible.

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

L'étude observationnelle apporte des données descriptives sur les taux d'hospitalisation observés lors d'une saison épidémique à VRS. Au vu des résultats, Synagis est largement utilisé hors des conditions de prise en charge.

Elle ne permet pas de confirmer la réduction du taux d'hospitalisation avec un niveau de preuve suffisant.

Globalement il n'apparaît pas possible de quantifier l'effet de ce médicament sur des critères cliniques à distance de sa mise à disposition.

Le service médical rendu de cette spécialité doit donc être considéré comme faible.

## 5.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu du choix du critère de jugement principal des études cliniques et après prise en compte des données descriptives de l'étude observationnelle, la commission de la Transparence estime que SYNAGIS n'apporte qu'une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV) dans la stratégie de prise en charge :

- des enfants âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique, nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risques particuliers du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une 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 risques particuliers 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 dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ;
- des enfants âgés de moins de deux ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative telle que définie par la filiale de Cardiologie pédiatrique de la Société Française de Cardiologie.

## 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 mais 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.

### A - Enfants sans cardiopathie

En 2007, la Société Française de Néonatalogie préconise l'emploi de Synagis dans les cas suivants :

1. Les enfants âgés de moins de 2 ans au moment du début de l'épidémie et ayant une dysplasie bronchopulmonaire traitée au cours des 6 mois précédant le début de l'épidémie d'infections à VRS, par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes ; bronchodilatateurs ; diurétiques).
2. Les prématurés d'âge gestationnel < 32 semaines d'aménorrhée :
  - a. d'âge gestationnel  $\leq$  28 semaines d'aménorrhée et 6 jours, et âgés de moins d'un an au début de l'épidémie à VRS.
  - b. d'âge gestationnel compris entre 29 semaines d'aménorrhée et 31 semaines d'aménorrhée et 6 jours, et âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie à VRS.

En l'absence de données cliniques spécifiques dans ces populations, la Commission de la Transparence distingue à nouveau les deux situations suivantes pour l'emploi de Synagis:

- 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 dysplasie bronchopulmonaire 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>1</sup>.

## **B - Enfants avec cardiopathie**

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>2</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%).

---

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

2 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.

Les enfants de moins d'un an atteints de myocardopathie 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 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. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable au maintien de l'inscription de SYNAGIS sur la liste des produits agréés aux collectivités dans les populations:

- des enfants âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique, nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risques particuliers du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une 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 risques particuliers 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 dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ;
- des enfants âgés de moins de deux ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative telle que définie par la filiale de Cardiologie pédiatrique de la Société Française de Cardiologie.

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)

## **ANNEXE**

<b>AVIS DU GROUPE IMPACT DE SANTE PUBLIQUE SUR LES RESULTATS DEFINITIFS (juillet 2007) DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION SYNAGIS®</b>
---

PROTOCOLE : Observatoire de l'utilisation de SYNAGIS (Saison 2005-2006)  
VERSION : Rapport définitif de juillet 2007  
SPECIALITE : Synagis®  
LABORATOIRE : Abbott France  
DATE AVIS : 04/09/2007

<b>I. DONNEES GENERALES</b>
-----------------------------

Synagis (palivizumab) est un anticorps monoclonal qui 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 (AMM du 13 août 1999).
- Enfants de moins de 2 ans qui ont nécessité un traitement pour dysplasie broncho-pulmonaire au cours des 6 derniers mois (AMM du 13 août 1999).
- Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique (AMM du 20 octobre 2003).

Cette indication est prise en charge par l'assurance maladie dans les seules indications précisées ci-après :

- enfants âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique, né 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 ;
- enfants âgés de moins de 2 ans 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 qui ont nécessité un traitement pour dysplasie broncho-pulmonaire au cours des 6 derniers mois ;
- enfants âgés de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative telle que définie par la filiale de cardiologie pédiatrique de la Société française de cardiologie.

La prescription est réservée aux pédiatres hospitaliers qui suivent les enfants concernés.

<b>II. RAPPEL DE LA DEMANDE</b>
---------------------------------

La demande d'étude émane de la DGS et a été reprise dans la convention CEPS du 21/03/2003 puis dans les avis de la Commission de la transparence.

Le dernier libellé de l'étude (octobre 2004) était le suivant :

« La Commission souhaite que soit réalisée une étude de suivi des enfants traités par Synagis portant sur les modalités d'utilisation de Synagis, sa tolérance et le risque de survenue d'une hospitalisation liée à une infection par le VRS ».

Le protocole de cette étude a été validé le 17/05/2005 par le groupe ISP. L'étude a débuté en décembre 2005. Il s'agissait d'une étude longitudinale, avec un suivi d'une année d'une cohorte d'enfants traités par Synagis pendant la saison épidémique 2005-2006, dans des centres hospitaliers de néonatalogie et de cardiologie ou de pneumologie pédiatriques. Le protocole prévoyait d'inclure entre 3 500 à 4 000 enfants (sur un total de 5 000 enfants traités par Synagis), recrutés auprès de 135 centres de néonatalogie, et suivis un an après l'instauration du traitement par Synagis.

### III. COMMENTAIRES METHODOLOGIQUES

#### **Recrutement des centres**

Parmi les 135 centres contactés, 81 centres (60%) ont accepté de participer et 64 centres ont finalement été actifs (ont inclus des patients).

Le motif de non participation de 15 centres pour raisons « administratives » est un peu vague et aurait pu être mieux explicité. La représentativité des centres au niveau national n'est pas entièrement garantie. Il existe notamment des différences selon le type de centres entre les centres ayant participé et ceux n'ayant pas participé à l'étude. En effet, 57.8% des centres ayant participé sont des centres de néonatalogie de niveau 3, alors que cette proportion n'est que de 39.4% parmi ceux n'ayant pas participé. Inversement, la proportion de centres de niveau 2 est de 35.9% parmi les centres participants contre 52.1% parmi les centres n'ayant pas participé.

#### **Recrutement des enfants**

Les enfants débutant un traitement étaient identifiés au niveau des registres de délivrance des pharmacies des centres. La liste était transmise au médecin coordinateur local qui incluait les enfants.

Il n'est pas très facile de comprendre à partir de quelle date de délivrance un enfant était potentiellement éligible. Il est rapporté qu'un total de 2156 enfants ont eu une délivrance, mais on ne sait pas entre quelle date et quelle date.

L'étude a été proposée à seulement 1555 parents d'enfants, les 601 autres enfants ont été considérés comme non-éligibles « en raison d'un décalage du début de l'étude en décembre 2005 et le début de la saison épidémique ». Cette non-inclusion pourrait éventuellement créer un biais de sélection en incluant les enfants traités en milieu de saison épidémique.

Par ailleurs, la représentativité des enfants inclus n'est pas complètement garantie : sur la base des données du registre des enfants ayant reçu du Synagis, 8.8% de ces enfants ont été pris en charge par des centres de cardio-pneumopédiatrie, 22.4% par des centres de néonatalogie de niveau 2 et 68.8% par des centres de néonatalogie de niveau 3. Ces proportions sont respectivement de 0.7%, 26.1% et 73.2% chez les enfants effectivement inclus ( $p < 0.001$ ). La répartition des enfants inclus par rapport à ceux du registre diffère également en fonction de la région ; l'Île de France (19.1% des enfants inclus dans l'étude versus 26.5% des enfants du registre) étant sous-représentée au détriment des régions nord-ouest, sud-ouest et sud-est ( $p < 0.001$ ).

Après contact des parents, 1367 enfants ont été inclus et 53 autres enfants suivis par les centres mais ayant eu une délivrance dans une autre pharmacie ont été également inclus, soit un total de 1420 enfants (1394 en néonatalogie et 26 en cardio-pneumopédiatrie).

## **IV. COMMENTAIRES SUR LES RESULTATS PRESENTES EN REPONSE A LA DEMANDE D'ETUDE**

### **Caractéristiques des enfants inclus et modalités de prescription**

Le rapport de l'étude ne présente pas systématiquement les caractéristiques des enfants traités avec les critères d'admission au remboursement.

L'âge moyen des enfants lors de la première injection de Synagis est de 5 mois en néonatalogie et de 8.6 mois en cardio-pneumologie. Les enfants inclus dans l'étude étaient le plus souvent des garçons (54,2%). Les enfants avaient un poids de naissance moyen de 1 428 grammes, un âge gestationnel moyen de 30,2 semaines et étaient issus d'une grossesse multiple dans 30,1% des cas. Enfin, 39,2% des enfants ont reçu de l'oxygène au delà du 28<sup>ème</sup> jour.

L'information sur les motifs et critères de prescription de Synagis, permettant d'étudier l'adéquation aux indications de l'AMM et aux indications remboursables était disponible pour 1 378 enfants (97% des enfants inclus) :

- 1162 (84,3 %) des enfants ont reçu Synagis dans le cadre des indications de l'AMM.
- 589 (42,7 %) des enfants ont reçu Synagis dans le cadre des indications remboursables.

Synagis a été administré à la dose moyenne de 15 mg/kg et le nombre moyen d'injections a été de 4.5 (médiane à 5) par enfant. Néanmoins, 15% des enfants en néonatalogie et 12% en cardio-pneumologie ont eu plus de 5 injections.

### **Tolérance**

Six décès sont survenus durant la période de suivi. Aucun des décès n'était lié par les investigateurs à Synagis.

Par ailleurs, 30 événements indésirables graves ont été rapportés par 4 centres investigateurs durant la période de suivi comme ayant un lien « probable » avec Synagis. Un de ces centres en a rapporté 24. Ces événements concernent majoritairement à la sphère respiratoire ou ORL. L'évolution de tous ces événements a été favorable avec amélioration ou guérison.

Ces résultats mériteraient d'être confrontés avec les données de pharmacovigilance.

### **Risque de survenue d'hospitalisation liée à une infection à VRS**

La durée moyenne de suivi dans l'étude est de 10.9 mois.

Sur les 1394 enfants recrutés en centre de néonatalogie, 1 215 (87%) ont eu un suivi complet d'une année (quelque soit le respect des indications AMM et/ou remboursables).

Parmi ces enfants, 367 (30.2%) ont été hospitalisés au moins une fois et de façon non programmée.

Cette hospitalisation était due :

- à une Infection des Voies Respiratoires Inférieures (IVRI) non à VRS chez 125 enfants (10.3%)
- à une IVRI à VRS chez 38 enfants (3.1%)
- à une IVRI d'origine non recherchée ou inconnue chez 58 enfants (4.8%)
- pour un motif inconnu ou autre qu'une IVRI chez 146 enfants (12%)

Les résultats présentés pour la cardio-pneumologie concernent trop peu d'enfants pour être interprétables.

Sur les 26 enfants recrutés en centres de cardio-pneumopédiatrie, 25 ont eu un suivi complet d'une année et 14 ont été hospitalisés au moins une fois et de façon non programmée.

Cette hospitalisation était due :

- à une IVRI non à VRS chez 1 enfant
- à une IVRI à VRS chez 5 enfants
- à une IVRI d'origine non recherchée chez 2 enfants
- pour un motif inconnu ou autre qu'une IVRI chez 6 enfants

Il était prévu de présenter les incidences d'hospitalisation en taux de densité d'incidence. Dans le présent rapport, seules des proportions sont présentées. L'analyse descriptive aurait pu faire appel aux courbes de survie de type Kaplan-Meier qui auraient pu mieux montrer l'évolution des hospitalisations en fonction du début des traitements.

La comparabilité des résultats de cette étude observationnelle et des essais cliniques, est un élément intéressant de l'analyse. Ses résultats doivent néanmoins être considérés avec prudence : ce sont des données agrégées, la prise en compte des différences entre les groupes n'est pas possible.

## V. RAPPORT DETAILLE

In fine, 1 420 enfants ont été inclus par 64 centres actifs.

### Caractéristiques à l'inclusion

#### Caractéristiques des centres

Sur les 135 centres auprès desquels l'étude a été proposée, 64 ont été actifs. Ils se répartissent en 37 centres de niveau 3 (taux de participation de 57%), 23 centres de niveau 2 (taux de participation de 38%) et 4 centres de cardio-pneumopédiatrie (taux de participation de 40%). Il n'existe pas de différence statistiquement significative selon la région d'implantation entre les centres participants et ceux n'ayant pas participé à l'étude.

#### Caractéristiques des enfants à l'inclusion

Le registre de tous les enfants traités par Synagis était disponible dans 59 des 64 centres actifs. Parmi les 2 156 enfants à qui Synagis a été délivré par la pharmacie hospitalière, 1 555 (72.1%) ont vu l'étude proposée à leurs parents par le médecin coordinateur local et l'accord de participation a été obtenu pour 1 367 enfants (63.4%).

601 enfants (27.9%) n'ont pas été invités à participer à l'étude du fait du décalage du démarrage de l'étude (décembre 2005) par rapport au début de la saison épidémique (octobre 2005).

La majorité des enfants ont été inclus par des centres de néonatalogie de niveau 2 et 3 (1 394) alors que seulement 26 enfants l'ont été par des centres de cardiologie ou de pneumo-pédiatrie.

L'âge moyen des enfants lors de la première injection de Synagis est de 5 ans. Les enfants inclus dans l'étude étaient plus souvent des garçons (54.2%), d'un poids de naissance moyen de 1428 grammes, d'âge gestationnel moyen de 30.2 semaines et issus d'une grossesse multiple dans 30.1% des cas.

---

3 Niveau de maternité : le décret périnatalité du 9 octobre 1998 a posé un cadre d'organisation des soins en réseaux, afin de garantir une meilleure adéquation entre niveau de risque de la patiente et du nouveau-né, et niveau de la maternité d'accueil. Trois niveaux de maternités sont ainsi définis : un établissement est dit « de niveau 3 » s'il dispose sur le même site que le service d'obstétrique, d'un service de réanimation néonatale et d'un service de néonatalogie ; un établissement est dit « de niveau 2 » s'il dispose d'un service de néonatalogie sur le même site que le service d'obstétrique ; un établissement est dit « de niveau 1 » s'il dispose d'un service d'obstétrique.

Il existe des différences statistiquement significatives entre les caractéristiques des enfants provenant des centres de néonatalogie et celles des enfants provenant des centres de cardiologie ou de pneumologie pédiatriques :

- l'âge moyen des enfants lors de la première injection de Synagis est de 5 mois en néonatalogie contre 8.6 mois en cardiologie ou en pneumo-pédiatrie ;
- 30.6% des enfants sont issus de grossesses multiples en néonatalogie contre 4% en cardio ou pneumo-pédiatrie ;
- les enfants inclus dans les centres de néonatalogie ont un âge gestationnel inférieur à celui des autres enfants inclus dans les services de pédiatrie (30.1 semaines contre 37 semaines) et leur poids de naissance moyen est de 1 406 g contre 2 672 en pédiatrie ;
- enfin, 41.5% des enfants de néonatalogie contre 24% des enfants de pédiatrie ont reçu de l'oxygène au delà du 28<sup>ème</sup> jour.

En revanche, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les enfants issus des centres à faible recrutement (moins de 10 enfants) et les autres centres.

### **Modalités pratiques du traitement par Synagis**

Synagis a été administré à la dose moyenne de 15 mg/kg et le nombre moyen d'injections a été de 4.5 (médiane à 5) par enfant.

Des informations sur le mode d'administration sont disponibles pour 1 383 enfants (99.2%) des centres de néonatalogie. La plupart (44.9%) ont reçu 5 injections, 13.2% 6 injections et 1.7% 7 injections (les autres enfants ont reçu de 1 à 4 injections). L'intervalle moyen entre deux injections est de 1 mois.

Pour les centres de pédiatrie, 14 enfants sur 25 (56%) ont reçu 5 injections, 2 enfants ont reçu 6 injections et 1 enfant a reçu 7 injections.

### **Analyse des prescriptions de Synagis par rapport aux indications de l'AMM ou aux indications remboursables**

L'information était disponible pour 1 378 enfants (97% des enfants inclus).

Parmi ces derniers, 84.3% des enfants (n=1162) ont reçu Synagis dans le cadre des indications de l'AMM :

- 895 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.
- 104 enfants de moins de 2 ans qui ont nécessité un traitement pour dysplasie broncho-pulmonaire au cours des 6 derniers mois (AMM du 13 août 1999).
- 163 enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique (AMM du 20 octobre 2003).

Pour les 216 autres enfants (15.5% des cas), Synagis a été administré en dehors des indications de l'AMM. Le motif de prescription était alors renseigné pour 73 enfants seulement (34.3% des cas) et faisait cas le plus souvent d'une dysplasie broncho-pulmonaire pour 19 des 174 enfants de plus de 6 mois (10.9%) ou d'une hernie diaphragmatique chez les 8 des 39 enfants de moins de 6 mois (20.5%).

Parmi les 1 378 enfants, 589 (42.7%) ont reçu Synagis dans le cadre des indications remboursables :

- 331 enfants étaient âgés de moins de 6 mois et avaient un âge gestationnel de 32 semaines ou moins et présentaient une dysplasie broncho-pulmonaire définie par une oxygène-dépendance à J28
- 95 enfants étaient âgés de moins de 2 ans et avaient un âge gestationnel de 32 semaines ou moins et présentaient un 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 dysplasie broncho-pulmonaire au cours des 6 derniers mois

- 163 enfants étaient âgés de moins de 2 ans et présentaient une cardiopathie congénitale (JO précise + hémodynamiquement significative telle que définie par la filiale de cardiologie pédiatrique de la Société française de cardiologie).

Pour les 789 autres enfants (57.3% des cas), Synagis a été administré en dehors des indications remboursables :

642 enfants étaient âgés de moins de 6 mois :

- 529 enfants avaient un âge gestationnel inférieur à 32 semaines mais ne présentaient pas de dysplasie broncho-pulmonaire
- 32 enfants avaient un âge gestationnel supérieur à 32 semaines et ne présentaient pas de dysplasie broncho-pulmonaire
- 3 enfants présentaient une dysplasie broncho-pulmonaire avec oxygène-dépendance supérieure à 28 jours, mais leur l'âge gestationnel était supérieur à 32 semaines (et inférieur à 35 semaines)
- pour 39 enfants un autre diagnostic a été porté, le plus souvent, lorsqu'il était renseigné, il s'agissait d'une hernie diaphragmatique.
- 183 enfants étaient âgés de 6 mois à 2 ans et ne présentaient ni cardiopathie, ni dysplasie broncho-pulmonaire nécessitant une oxygénothérapie supérieure à 28 jours
- enfin, 3 enfants étaient âgés de plus de 2 ans.

### **Données de suivi**

#### **Données générales**

La durée moyenne de suivi dans l'étude est de 10.9 mois.

Parmi les 1 420 enfants inclus, il n'y a pas de données de suivi téléphonique pour 96 (6.8%) d'entre-deux, mais les questionnaires médicaux étaient disponibles pour 94 de ces enfants.

Pour 84 autres enfants, le suivi téléphonique est incomplet (6 enfants sont décédés et 78 enfants ont déménagé en cours d'étude).

Au total, seulement 2 enfants n'ont ni questionnaire médical, ni entretien téléphonique des parents (soit 0.1% des enfants inclus).

Sur les 1394 enfants recrutés en centre de néonatalogie, 1 215 (87%) ont eu un suivi complet d'une année. Parmi ces derniers, 658 (54.2%) ont consulté leur médecin traitant pour un problème respiratoire. Le nombre moyen de consultations sur la période est de 2.6. 191 (30%) de ces enfants ont eu plus de deux épisodes de bronchite ou de bronchiolite durant la période de suivi.

Sur les 26 enfants recrutés en centres de cardio-pneumologie pédiatrique, 25 ont eu un suivi complet et 9 entre-deux (36%) ont consulté leur médecin traitant pour un problème respiratoire ; le nombre moyen de consultations sur la période est de 1.9.

#### **Nombre d'enfants hospitalisés**

##### **- Enfants hospitalisés sur la période de suivi d'une année après la première injection de Synagis**

Parmi les 1 215 enfants des centres de néonatalogie et ayant eu un suivi complet d'une année, 367 (30.2%) ont été hospitalisés au moins une fois et de façon non programmée :

- 38 (3.1%) ont été hospitalisés pour une IVRI avec recherche de VRS positive documentée ;
- 125 enfants (10.3%) ont été hospitalisés pour une IVRI non à VRS ;
- 58 enfants (4.8%) pour une IVRI d'origine non recherchée ou inconnue ;
- 146 enfants (12%) pour un motif inconnu ou autre qu'une IVRI.

Parmi les 25 enfants des centres de pédiatrie, 14 (56%) ont été hospitalisés au moins une fois et de façon non programmée :

- 5 enfants ont été hospitalisés pour une IVRI avec recherche de VRS positive documentée ;
- 1 enfant a été hospitalisé pour une IVRI non à VRS ;
- 2 enfants pour une IVRI d'origine non recherchée ou inconnue ;
- 6 enfants pour un motif inconnu ou autre qu'une IVRI.

Par ailleurs, 4 enfants parmi les 43 enfants hospitalisés (quel que soit le type de centre) pour IVRI avec recherche de VRS positive documentée ont nécessité un transfert en réanimation pédiatrique avec ventilation. Ils avaient reçu 1 (n=3) ou 2 (n=1) injections de Synagis avant cette hospitalisation.

#### **- Enfants hospitalisés sur la période allant du 7<sup>ème</sup> jour après la première injection à 30 jours après la dernière injection de Synagis**

Parmi les 1 215 enfants de centres de néonatalogie suivis sur une période correspondant à la période de protection conférée par Synagis, 235 (19.3%) ont été hospitalisés au moins une fois et de façon non programmée durant cette période, dont 29 (2.4%) pour une IVRI avec recherche de VRS positive documentée.

#### Enfants hospitalisés en tenant compte des modalités de prescription de Synagis

##### **- Enfants hospitalisés ages de moins de 2 ans et ayant reçu Synagis dans le cadre de ses indications remboursables (AG<=32 SA avec une dysplasie broncho-pulmonaire)**

Dans cette population, 373 enfants sur 426 (87.6%) ont eu un suivi d'un an.

33% des enfants nés entre 28 et 32 semaines d'aménorrhée et 36.5% des enfants nés à moins de 28 SA ont été hospitalisés au moins une fois de manière non planifiée.

Pour 5.7% des enfants nés entre 28 et 32 SA et 3.6% des enfants nés avant 28 SA, il s'agissait d'un IVRI avec recherche positive de VRS documentée.

##### **- Enfants hospitalisés ages de moins de 6 mois, d'âge gestationnel <=32 SA mais sans dysplasie broncho-pulmonaire (hors du cadre des indications remboursables)**

Dans cette population, 458 enfants sur 529 (86.6%) ont eu un suivi d'un an.

25.4% des enfants nés entre 28 et 32 semaines d'aménorrhée et 21.2% des enfants nés à moins de 28 SA ont été hospitalisés au moins une fois de manière non planifiée.

Pour 2.5% des enfants nés entre 28 et 32 SA, il s'agissait d'un IVRI avec recherche positive de VRS documentée. Aucun cas d'IVRI avec recherche de VRS positive documentée n'a été rapporté chez les enfants nés avant 28 SA.

##### **- Enfants hospitalisés ages de moins de 2 ans et ayant reçu Synagis hors du cadre de l'AMM**

Dans cette population, 191 enfants sur 213 (89.7%) ont eu un suivi d'un an.

24.1% de ces enfants ont été hospitalisés au moins une fois de manière non planifiée.

Pour 2.6%, il s'agissait d'un IVRI avec recherche positive de VRS documentée.

#### Nombre total d'hospitalisations

Le nombre total d'hospitalisations enregistrées pour les 1 394 enfants des centres de néonatalogie durant la période de suivi d'une année après la première injection de Synagis est de 902, soit un taux de 0.65 hospitalisations par enfant. Parmi ces hospitalisations, 47 (5.2%) étaient dues à une IVRI avec recherche positive de VRS.

Pour les 26 enfants des services de pédiatrie, 59 hospitalisations ont été enregistrées (taux de 2.7). Parmi les hospitalisations, 5 (8.4%) étaient dues à une IVRI avec recherche positive de VRS.

### Décès et événements indésirables graves

Six décès sont survenus durant la période de suivi d'une année : cardiopathie sous-jacente (2 cas), agénésie pulmonaire (1 cas), entérocolite nécrosante (1 cas). Dans 1 cas, le médecin n'a pas pu connaître la cause exacte du décès qu'il a rapporté comme étant non lié. Le dernier cas n'a pu être documenté car l'investigateur s'est retiré de l'étude. Aucun des 5 décès n'était relié par les investigateurs à Synagis.

30 événements indésirables graves ont été rapportés par 4 centres investigateurs durant la période de suivi comme ayant un lien « probable » avec Synagis. Un de ces centres en a rapporté 24. Les diagnostics se rapportent majoritairement à la sphère respiratoire ou ORL : asthme, bronchiolite, rhinite, pneumopathie, infection à VRS avec détresse respiratoire.

L'évolution de tous ces événements a été favorable avec amélioration ou guérison.

Ces événements ont été revus par un « comité indépendant d'événements cliniques » qui a conclu à l'absence de relation avec Synagis.

### **Comparaison des résultats de l'étude observationnelle avec les résultats des essais cliniques**

L'étude pivot Impact-VRS est résumée dans l'avis du 19 janvier 2000. Un taux d'enfants hospitalisés pour IVRI de 4.8% est rapporté dans le groupe traité par Synagis (n=1002), contre 10.6% dans le groupe placebo (n=500).

Au sein de l'étude observationnelle actuelle, un sous-groupe comparable de 919 enfants (mêmes critères d'inclusion, exclusion des enfants avec cardiopathie congénitale, enfants pour lesquels une visite de suivi 1 mois après la dernière injection de Synagis est disponible), a été sélectionné. Le taux d'enfants hospitalisés pour IVRI est de 3.2% (n=29) dans ce sous-groupe.

## **VI. CONCLUSION**

Ce rapport répond en partie aux demandes des autorités sanitaires en termes de modalités de prescription et de tolérance. Un biais de sélection peut cependant être discuté du fait de la participation modérée des centres et du retard de début de l'étude 2 mois après le début de la saison épidémique.

Ces résultats ne peuvent s'appliquer qu'aux enfants traités en néonatalogie. L'effectif des enfants traités en cardio-pneumologie est trop faible pour être valablement interprétable.

Ils montrent que les enfants sont traités en dehors des indications remboursables dans 57,3% des cas (dont 15,7% en dehors des indications de l'AMM).

Environ 15% des enfants ont eu plus de 5 injections, et pour les enfants ayant eu moins de 5 injections, il aurait été intéressant de motiver l'arrêt des injections. Le croisement des critères à respecter aurait pu permettre de mieux juger ces écarts.

L'étude de la tolérance ne met pas en évidence d'effet non attendu. Il faut néanmoins faire remarquer que la taille de la cohorte est faible pour la détection des effets indésirables. Des données complémentaires de pharmacovigilance pourraient être présentées.

En ce qui concerne le risque d'hospitalisation à VRS, le taux présenté est celui retrouvé dans les essais. Il n'en reste pas moins qu'un certain nombre d'enfants n'ont pas été investigués pour le VRS. La proportion d'hospitalisation peut également être biaisée par le traitement d'enfants à moindre risque d'infection à VRS et donc a fortiori à moindre risque d'hospitalisation pour VRS. L'analyse du risque aurait pu être plus informative par une analyse de risque type Kaplan-Meier.