

AVIS DE LA COMMISSION

13 octobre 2004

SYNAGIS 50 mg, poudre et solvant injectable
B/1

SYNAGIS 100 mg, poudre et solvant injectable
B/1

Laboratoires ABBOTT FRANCE

palivizumab

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 13 août 1999, 20 octobre 2003

Motifs de la demande :

Inscription collectivités dans l'indication "Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique"

Réévaluation de l'ASMR dans les 2 premières indications - Avis de la Commission de la Transparence du 6 novembre 2002 suite à la Saisine de la Direction Générale de la Santé au regard des recommandations de la Société Française de Pédiatrie 2001

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Palivizumab

1.2. Originalité

Premier traitement indiqué dans la prévention des infections respiratoires basses graves dues au virus respiratoire syncytial (VRS)

1.3. Indications

Synagis est indiqué pour la prévention des infections respiratoires basses graves dues au virus respiratoire syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS :

- Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS.
- Enfants de moins de 2 ans qui ont nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois.
- Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique (AMM du 20 octobre 2003).

1.4. 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.

La plus grande part 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.

1.5. Propriétés pharmacodynamiques

Le palivizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG_{1k}, dirigé contre un épitope du site antigénique A de la protéine de fusion du VRS.

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

Avis de la Commission du 19 janvier 2000

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.

Afin d'éviter le risque de dérive d'utilisation et de dépenses injustifiées, un statut de médicament d'exception est proposé par la Commission de la Transparence. Ce statut permettra le suivi des prescriptions ainsi que la prise en charge à 100% des indications remboursables retenues.

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

Avis de la Commission du 6 novembre 2002

Avis favorable à la prise en charge de la spécialité Synagis 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 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.

La Commission estime médicalement justifiée la prise en charge des enfants 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 consécutives à une autre affection que la dysplasie bronchopulmonaire dont la sévérité est attestée par une oxygène-dépendance supérieure à 28 jours en période néonatale qui ont nécessité un traitement pour cette affection au cours des 6 derniers mois.

Cette population déroge à l'indication de l'AMM et le laboratoire n'a pas déposé de demande d'extension pour les affections autres que la dysplasie bronchopulmonaire. Aussi, la Commission ne peut rendre, dans ce cadre, un avis au sens de l'article R-163-4 du code de la Sécurité Sociale.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2004)

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

4.1. Efficacité

4.1.1 Cardiopathie congénitale - Essai pivot

L'étude de supériorité MedImmune-CP 048, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance d'un traitement préventif de l'infection à VRS par le palivizumab à celles d'un traitement préventif par placebo au cours de quatre saisons hivernales de 1998 à 2002 chez des enfants âgés de moins de 2 ans porteurs d'une cardiopathie congénitale estimée hémodynamiquement significative par l'investigateur, non opérée ou partiellement corrigée.

1287 enfants ont été randomisés avec une stratification selon le type de cardiopathie congénitale cyanogène ou non. 53% des patients étaient cyanosés.

Le palivizumab a été administré à la dose de 15 mg/kg, en une injection intramusculaire par mois pendant la saison épidémique (1^{ère} dose avant le début de la saison).

Le critère principal d'efficacité était l'incidence des hospitalisations liées au VRS (infections primitives ou nosocomiales).

91,8% des enfants ont reçu 5 injections de palivizumab dans le groupe placebo, 93,0% dans le groupe palivizumab.

Résultats en intention de traiter :

Critères d'évaluation	Placebo n = 648	Palivizumab n = 639	p
Incidence des hospitalisations liées au VRS	63 (9,7)	34 (5,3)	0,003
Cardiopathie non cyanogène	11,8 %	5,0 %	0,003
Cardiopathie cyanogène	7,9 %	5,6 %	0,285
Nombre de jours d'hosp. liés au VRS avec oxygénothérapie associée	836 658	367 178	0,003 0,014
Admission en réanimation (%)	24 (3,7)	13 (2,0)	0,094
Recours à la ventilation assistée (%)	14 (2,2)	8 (1,3)	0,282

Les durées moyennes d'hospitalisation ont été de 13,3 jours sous placebo et de 10,8 jours sous palivizumab.

Un événement indésirable lié au traitement a été rapporté chez 6,9% des enfants dans le groupe placebo et chez 7,2% des enfants dans le groupe palivizumab ; aucun protocole thérapeutique n'a été arrêté pour événement indésirable lié au traitement.

Un événement indésirable grave a été rapporté chez 409 enfants (63,1%) dans le groupe placebo et chez 354 enfants (55,4%) dans le groupe palivizumab ; aucun événement grave lié au traitement n'a été rapporté dans le groupe palivizumab. Les événements indésirables graves les plus fréquents ont été d'ordre respiratoire.

Les événements indésirables suivants ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe palivizumab : fièvre (27,1% versus 23,9%), infection (5,6% versus 2,9%), réaction au site d'injection (3,4% versus 2,2%), infection des voies respiratoires supérieures (47,4% versus 46,1%), conjonctivite (11,3% versus 9,3%), arythmie cardiaque (3,1% versus 1,7%) et cyanose (9,1% versus 6,9%).

L'incidence de la chirurgie cardiaque dans le groupe placebo et dans le groupe palivizumab a été respectivement de 28,7% et de 25,7% pour la chirurgie programmée, 5,2% et 5,1% pour la chirurgie programmée anticipée, 2,8% et 3,1% pour la chirurgie urgente.

Quarante huit décès ont été observés au cours de l'étude : 27 décès dans le groupe placebo et 21 dans le groupe palivizumab. 4 décès associés à une infection due au VRS ont été observés sous placebo et 2 sous palivizumab.

Timothy F. Feltes. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease - J Pediatr 2003;143:532-40 - Cardiac Synagis Study Group

Conclusion

Le nombre d'hospitalisations liées à une infection au VRS a été inférieur sous palivizumab (5,3% versus 9,7% sous placebo). La différence entre les deux groupes n'a pas été significative dans la strate des cardiopathies cyanogènes (5,6% versus 7,9%).

Le taux d'admission en soins intensifs et le nombre d'enfants ayant été traités par une ventilation mécanique n'ont pas été différents entre les deux groupes de traitement.

4.1.2 Prématurité et dysplasie broncho-pulmonaire

Les résultats de quatre études observationnelles ont été déposés par les laboratoires Abbott.

Les enfants hospitalisés pour bronchiolite à VRS dans la région de Bourgogne ont été inclus entre le 1^{er} décembre et le 30 avril des années 1999 à 2002 dans une étude observationnelle. Les antécédents néonataux, les caractéristiques de l'épisode de bronchiolite, l'évolution à court terme et l'administration de palivizumab (2^{ème} et 3^{ème} saisons) ont été précisés pour chacun de ces enfants.

Cette étude a porté sur 1346 hospitalisations pour bronchiolite due au VRS au cours des 3 saisons 1999-2000, 2000-2001 et 2001-2002 (respectivement 484, 419, 443 enfants).

1 015 dossiers au cours de ces trois saisons (respectivement 377, 310, 328 dossiers) d'enfants ayant moins de 6 mois au début de la période épidémique ont été analysés (enfants nés entre le 15 avril et le 31 janvier).

Parmi ces enfants, 26, 17 et 26 enfants d'âge gestationnel $\leq$ 32 SA avec antécédents de dysplasie bronchopulmonaire (DBP) ont été recensés au cours des 3 saisons épidémiques. Les taux d'hospitalisation observés chez ces enfants au cours de ces trois saisons ont été de 12/26 (46,2%), 2/17 (11,8%) et 1/26 (3,8%). 16/17 et 23/26 de ces enfants avaient reçu un traitement prophylactique par Synagis au cours des années 2000-2001 et 2001-2002.

Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis : epidemiological variations associated with initiation of prophylaxis using palivizumab in severely premature infants with bronchopulmonary dysplasia. Document confidentiel (en cours d'évaluation à l'ANM).

Les données de deux cohortes espagnoles d'enfants d'âge gestationnel $\leq$ 32 SA, âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique recrutés entre 1998 et 2002 ont été comparées. Une première cohorte a inclus 1 583 enfants au cours de 2 saisons épidémiques (1998-1999 et 1999-2000) avant début de prophylaxie par Synagis. Une deuxième cohorte a inclus 1 919 enfants au cours des 2 saisons suivantes (2000-2001 et 2001-2002) ; ces enfants ont reçu un traitement prophylactique par Synagis.

Le taux moyen d'hospitalisation a été de 13,25% dans la première cohorte (enfants non traités) et de 3,95% dans la deuxième cohorte (enfants traités). Ces taux ont été respectivement de 19,7% et de 5,5% chez les enfants présentant une affection pulmonaire chronique.

Une analyse multivariée prenant en compte les facteurs de confusion entre les deux cohortes (âge gestationnel, poids de naissance, affections pulmonaires chroniques, durée de ventilation à pression positive intermittente, durée de l'apport supplémentaire en oxygène lors de la période néonatale) a montré un risque d'hospitalisation supérieur dans la cohorte 1998-2000 à celui observé dans la cohorte 2000-2002 avec un odds ratio de 3,86 (IC 95% 2,83-5,25).

Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants - Pediatric Infect Dis J. 2003;22:823-7

Il s'agit de comparaisons historiques. D'autres facteurs tels que l'évolution des soins, les critères d'hospitalisations, l'importance de l'épidémie à VRS entre les périodes étudiées ont pu influencer les résultats observés.

Une étude descriptive rétrospective, non comparative, réalisée en Belgique (19 centres de néonatalogie) au cours de la saison 2001-2002 a inclus 479 prématurés à risque ayant reçu un traitement prophylactique par Synagis. 426 enfants (89%) ont reçu 5 injections de palivizumab à la dose de 15 mg/kg. La majorité de ces enfants étaient âgés de moins de 6 mois, avaient un âge gestationnel entre 28 et 32 SA et ne présentaient pas de dysplasie bronchopulmonaire.

Cinquante huit enfants ont été hospitalisés au cours de cette saison. Parmi ces enfants, 37 ont été hospitalisés pour une affection respiratoire. Une infection à VRS a été documentée chez 12 enfants. Quatre enfants ont nécessité des soins intensifs ; un enfant a bénéficié d'une ventilation assistée.

Results of an Observational Program with Synagis during the Winter Season 2001-2002 in Belgium - Poster présenté à l'ESPR, Utrecht, septembre 2002.

L'étude de cohorte longitudinale française PrimeVeReS a inclus 3 636 enfants d'âge gestationnel $\leq$ 32 SA, âgés de moins de 6 mois, recrutés auprès de services de néonatalogie au début de la période épidémique à VRS au cours de la saison 2000-2001.

L'objectif de cette étude observationnelle était d'évaluer l'incidence et les facteurs de risque de réhospitalisation liée à une infection respiratoire basse chez ces enfants prématurés.

Les caractéristiques démographiques des prématurés, la notion de DBP (oxygénéodépendance et/ou assistance ventilatoire à J28 d'âge réel et/ou à 36 semaines d'âge corrigé) et les dates et modalités de sortie ont été recueillies initialement.

Au cours du suivi, les informations recueillies comportaient les facteurs de risque environnementaux, les éventuelles mesures de prévention dispensées, les hospitalisations survenues depuis l'inclusion et les données permettant d'analyser les facteurs de risque d'infection des voies respiratoires inférieures.

La cohorte finale a comporté 2 813 enfants suivis jusqu'en avril 2001. Parmi ces enfants, 376 (13,4%) ont été traités préventivement par une ou plusieurs doses de Synagis pendant la période épidémique.

Il y a eu 275 réhospitalisations chez les enfants traités et 878 chez les enfants non traités.

L'analyse univariée a montré un pourcentage d'enfants réhospitalisés traités par Synagis (43,6%) supérieur à celui des enfants réhospitalisés non traités (27,4%) :

Nombre d'enfants réhospitalisés	Enfants traités par Synagis n=376	Enfants non traités par Synagis n=2370
Nombre total	164 (43,6%)	650 (27,4%)
IVRS* (%)	106/164 (65%)	356/650 (55%)
IVRS documentée à VRS (%)	23/106 (22%)	170/356 (48%)

* Infection des voies respiratoires inférieures

Dans cette analyse, "l'existence d'un traitement" est à considérer comme un marqueur de gravité de l'état de l'enfant à l'inclusion dans la cohorte ; la décision de traitement par Synagis a été prise préférentiellement chez les enfants jugés fragiles et pris en charge dans un contexte clinique sévère :

- âge gestationnel médian : 28 SA versus 31 SA
- poids de naissance moyen : 1 000 g versus 1 400 g
- DBP à J28 : 75% versus 15% ; DBP à 36 SA : 42% versus 4%

Des analyses complémentaires ont été réalisées en utilisant un modèle de Cox (analyse de survie). Une analyse multivariée a pris en compte les variables suivantes : traitement, âge gestationnel, poids de naissance, sexe, grossesse multiple, fratrie, statut de la mère, retard de croissance intra-utérin (RCIU), tabagisme maternel, supplémentation en O₂, DBP 36 SA.

L'estimation du hazard ratio dans le modèle de Cox univarié (n'incluant que la variable traitement) a été de 2,1 (IC 95% 1,702-2,670).

Les résultats de l'analyse multivariée ont été les suivants :

Variables	Hazard ratio	IC 95%
Traitement	1,56	1,16-2,09
Fratrie	2,01	1,62-2,48
Mère seule	1,59	1,12-2,26
RCIU	1,46	1,02-2,09

Variables	Hazard ratio	IC 95%
Poids de naissance < 1000 g	1,41	0,96-2,06
Tabagisme maternel	1,36	1,08-1,70
1000 g Poids de naissance < 1500 g	1,29	0,98-1,68
Sexe	1,28	1,04-1,56
Age gestationnel	1,27	0,98-1,64
Grossesse multiple	0,71	0,56-0,89

Une deuxième analyse multivariée, dans laquelle la variable DBP 36 SA a été forcée, montre des résultats similaires ; les variables âge gestationnel et RCIU, liées à la présence d'une DBP, sont rejetées par le modèle :

Variables	Hazard ratio	IC 95%
Traitement	1,54	1,15-2,06
Fratrie	2,04	1,65-2,51
Poids < 1000 g	1,80	1,34-2,43
DBP 36 SA	1,75	1,25-2,44
Mère seule	1,62	1,14-2,30
1000 g poids < 1500 g	1,46	1,16-1,85
Grossesse multiple	1,44	1,15-1,81
Tabagisme maternel	1,35	1,08-1,70
Sexe	1,29	1,06-1,58

La pratique médicale a privilégié la prescription de palivizumab chez les enfants les plus fragiles : le traitement est un marqueur de la perception du risque infantile par le néonatalogiste. Les enfants traités par Synagis étaient les enfants à risque de réhospitalisation le plus élevé. Les analyses complémentaires effectuées ont confirmé cet effet.

La complexité des relations entre les variables et la survenue de l'hospitalisation rend très partiel l'effet de l'ajustement de l'analyse multivariée.

Cohorte PrimeVeReS - Rapport ABBOTT France daté du 31 mars 2004 : résultats d'analyses complémentaires réalisées à la demande de la DGS

Conclusion

Dans les populations d'enfants actuellement pris en charge, ces données ne permettent pas de préciser le bénéfice d'un traitement prophylactique des infections respiratoires basses graves dues au virus respiratoire syncytial (VRS) par le palivizumab.

4.2. Tolérance

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Service médical rendu dans l'ensemble des indications

Dans les conditions habituelles de prise en charge, et en particulier avec la kinésithérapie respiratoire, l'infection respiratoire basse due au virus respiratoire syncytial (VRS) ne présente pas de caractère habituel de gravité. Dans une population à risque, ces infections peuvent être responsables de détresses respiratoires pouvant nécessiter une hospitalisation, une oxygénothérapie, une ventilation mécanique dans les formes les plus sévères avec un risque de séquelles et de mortalité.

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

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

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

Le fardeau des infections respiratoires basses dues au virus respiratoire syncytial est faible en raison de la prévalence peu élevée des formes graves¹.

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

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

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

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

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

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

5.2. Amélioration du service médical rendu

Synagis apporte une amélioration du service médical rendu de niveau III chez les enfants âgés de moins de deux ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative telle que définie par la filiale de Cardiologie pédiatrique de la Société Française de Cardiologie (cf. paragraphe 5.3 Place dans la stratégie thérapeutique).

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

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

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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

La Commission de la Transparence distingue deux situations :

- les enfants âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique, nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risque particulier du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygène-dépendance supérieure à 28 jours en période néonatale,
- des enfants âgés de moins de 2 ans au début de la période épidémique, anciens prématurés nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risque particulier du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygène-dépendance supérieure à 28 jours en période néonatale qui ont nécessité un traitement pour affection respiratoire prolongée au cours des 6 derniers mois.

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

Concernant les mesures de prévention de cette affection et de sa dissémination, il est recommandé de retarder l'accueil des nourrissons en collectivités au-delà de 6 mois. Il faut insister sur la suppression du tabagisme passif, l'importance du lavage des mains et de la décontamination des surfaces et objets infectés².

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 VRS³ 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.

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

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

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

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

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

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

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

Les enfants exclus de la prophylaxie par le palivizumab

Les enfants atteints d'une cardiopathie mineure ou d'une cardiopathie bien tolérée ne nécessitant pas de traitement médical ou chirurgical au cours des deux premières années : communication inter auriculaire, persistance du canal artériel, communication inter ventriculaire à shunt modéré ou à faible shunt, anomalie valvulaire mineure ou modérée, coarctation aortique non compliquée, etc....

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

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

5.4. Population cible

En France, l'incidence des cardiopathies congénitales est d'environ 0,7 à 0,8 pour 1000 naissances soit 5000 à 6000 nouveaux cas par an.

La proportion d'enfants atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique significatif susceptibles de bénéficier le plus d'un traitement prophylactique est difficile à estimer.

Selon avis d'experts, la population des enfants atteints d'une cardiopathie mineure ou d'une cardiopathie bien tolérée ne nécessitant pas de traitement médical ou chirurgical au cours des deux premières années pourrait être estimée à environ 50% des enfants porteurs de cardiopathies congénitales soit 2500 à 3000.

Dans les deux premières indications, la population des enfants âgés de moins de deux ans anciens prématurés à risque particulier du fait de séquelles respiratoires est estimée à environ 3000 enfants.

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

5.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la population des enfants âgés de moins de deux ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative telle que définie par la filiale de Cardiologie pédiatrique de la Société Française de Cardiologie.

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

Concernant l'étude de cohorte PrimeVeReS, la Commission souhaite disposer des analyses complémentaires suivantes :

- analyses multivariées en testant les facteurs d'interaction et en procédant à des analyses en sous groupes en fonction des interactions significatives ;
- analyses stratifiées sur les facteurs de confusion (notamment l'âge gestationnel) de la relation entre "l'existence d'un traitement par Synagis" et "le risque d'hospitalisation liée à une infection basse due au VRS" (en prenant en compte l'ensemble de l'information disponible puis en procédant à un appariement sur les facteurs de confusion les plus pertinents).

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.

5.5.1 Conditionnement

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