

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 novembre 2014

RELENZA 5 mg/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose
20 récipients unidoses avec système pour inhalation (DISKHALER) (CIP : 34009 351 974 8 1)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

DCI	zanamivir
Code ATC (2014)	J05AH01 (Inhibiteur de la neuraminidase)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« <u>Traitement de la grippe</u> RELENZA est indiqué dans le traitement de la grippe A et B chez l'adulte et l'enfant (≥ 5 ans) présentant les symptômes grippaux typiques, en période de circulation du virus. <u>Prévention de la grippe</u> RELENZA est indiqué dans la prophylaxie post-exposition de la grippe A et B chez l'adulte et l'enfant (≥ 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). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	26 juillet 1999 (procédure de reconnaissance mutuelle) ; Rectificatif du 11 août 2011, variation mineures portant sur les rubriques Mises en gardes, Effets indésirables (Cf 04.02).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I PGR supplémentaire en cas de pandémie

Classement ATC	2014	
	J	: Anti-infectieux généraux pour usage systémique
	J05	: Antiviraux pour usage systémique
	J05A	: Antiviraux à action directe
	J05AH	: Inhibiteurs de la neuraminidase
	J05AH01	: zanamivir

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 11/02/2009 par arrêté du 05/02/2009.

Dans son avis du 26 septembre 2007 la Commission avait estimé que:

- Dans le traitement curatif de la grippe, le SMR est insuffisant.
- Dans le traitement prophylactique après contact chez l'adulte et l'enfant à partir de 5 ans:
 - SMR insuffisant chez les sujets sans co-morbidité.
 - SMR faible dans les populations à risque.
 - SMR modéré 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.

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

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement de la grippe

RELENZA est indiqué dans le traitement de la grippe A et B chez l'adulte et l'enfant (≥ 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 (≥ 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. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire n'a fourni aucun nouvel essai clinique d'efficacité ou de tolérance.

Il a recherché les données bibliographiques concernant zanamivir dans les 2 indications de l'AMM sur les 5 dernières années. Il n'existe que peu de données nouvelles pertinentes concernant le zanamivir seul. Il s'agit principalement de méta-analyses sur les inhibiteurs de la neuraminidase qui ont inclus des données concernant zanamivir.

En 2012, le HCSP a publié un rapport¹ qui fait le point sur les antiviraux en traitement curatif et en post-exposition et les données d'efficacité et de tolérance.

Ce rapport confirme qu'aucun nouvel essai n'a été réalisé avec zanamivir seul. Il présente une méta-analyse² et 2 revues systématiques^{3,4} récentes sur les inhibiteurs de la neuraminidase, parmi lesquels figurent quelques résultats sur zanamivir :

- La méta-analyse Cochrane² n'a retrouvé aucun résultat significatif avec zanamivir, mais le faible nombre de patients inclus ne permettait pas de conclure.
- Hsu³ a recensé 8 études observationnelles comparant l'efficacité de zanamivir et d'oseltamivir. En curatif, il conclut à un effet bénéfique très modéré de zanamivir sur la durée des symptômes de 7h [IC95% : 2-12] par rapport au placebo et pas de différence entre les 2 molécules sur le taux d'hospitalisation et d'admission en USI.

04.1 Tolérance

► Le laboratoire a fourni les rapports de pharmacovigilance bimestriels réalisés depuis août 2006 jusqu'au 31 mars 2013. Aucun nouvel effet indésirable n'a été observé.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées. Les modifications survenues avant 2011 ont déjà été portées à la connaissance de la commission,

¹ HCSP- Utilisation des antiviraux chez les patients en extra-hospitalier pour le traitement en curatif et le traitement en post-exposition en période de circulation des virus de la grippe saisonnière - 9 novembre 2009. www.hcsp.fr

² Jefferson T. Cochrane Acute Respiratory Infections Group, Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis, BMJ 2009;339:b5106.

³ Hsu J. Antivirals for treatment of Influenza. A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. Ann Intern Med 2012;156 : 512-24

⁴ Khazeni N. Systematic review: safety and efficacy of extended-duration antiviral chemoprophylaxis against pandemic and seasonal influenza. Ann Intern Med 2009;151:464-73.

il s'agissait de nouveaux effets indésirables (réactions cutanées sévères, des convulsions et des effets psychiatriques). Le 11 août 2011, seules des modifications mineures ont été réalisées.

▀ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.2 Données d'utilisation

RELENZA n'est pas mis à la disposition des prescripteurs et des patients dans les pharmacies d'officine. Il fait partie des stocks gouvernementaux d'antiviraux destinés à une situation exceptionnelle de pandémie.

En 2009, lors de l'épidémie de grippe A H1N1, d'après les données GERS officine, 44 000 unités ont été vendues.

04.3 Etude post inscription

Une étude post inscription a été demandée par la HAS dans son avis du 26 septembre 2007, avec pour objectif 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...

Le protocole a été validé par la HAS en septembre 2012. En accord avec la HAS, l'étude ne sera mise en place que lors de la mise à disposition du médicament en officine, dans le cadre d'une situation exceptionnelle de pandémie grippale.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 26 septembre 2007, la place des inhibiteurs de la neuraminidase et en particulier de RELENZA dans la stratégie thérapeutique de la grippe a été modifiée.

Traitement prophylactique

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.

Le Haut Conseil de la Santé publique recommande les INA (oseltamivir et zanamivir) en traitement prophylactique post-contact uniquement :

- chez les personnes jugées à risque de complications âgées de 1 an et plus y compris les femmes enceintes, ciblées par la vaccination, après un contact étroit datant de moins de 48 heures avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie typique de grippe,
- en collectivités de personnes à risque. L'indication peut être étendue à l'ensemble de l'unité géographique affectée dans la collectivité dans certaines conditions (voir recommandations du Haut Conseil de la Santé publique⁵).

⁵ Haut Conseil de la Santé Publique. Utilisation des antiviraux chez les patients en extra-hospitalier pour le traitement en curatif et le traitement en post-exposition en période de circulation des virus de la grippe saisonnière. Novembre 2012. www.hcsp.fr

Traitement curatif

En situation épidémique ordinaire

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 INA dans la stratégie thérapeutique du traitement symptomatique de la grippe en situation épidémique ordinaire est limitée.

Le Haut Conseil de la Santé publique recommande un traitement curatif par les INA chez les personnes symptomatiques dans les situations suivantes :

- personnes jugées à risque de complications, âgées de 1 an et plus y compris les femmes enceintes, ciblées par la vaccination,
- personnes présentant une grippe grave d'emblée ou dont l'état général s'aggrave selon l'appréciation du médecin,
- personnes dont l'état justifie une hospitalisation pour grippe⁵.

L'efficacité du traitement étant corrélée à la précocité de son administration, il doit être initié le plus rapidement possible, sans attendre le résultat du test de confirmation virologique du diagnostic s'il a été réalisé.

En période de pandémie

Se référer aux recommandations en vigueur. A ce jour, en l'absence de nouvelle pandémie, les recommandations du comité de lutte contre la grippe sur la prise en charge de la grippe en période de circulation du virus A (H1N1) 2009 n'ont pas été modifiées depuis décembre 2010.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

05.1 Service Médical Rendu :

Chez l'adulte et l'enfant à partir de 5 ans

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.

En période de pandémie, la disponibilité d'un vaccin n'est pas assurée. Un plus grand nombre de cas de grippe est attendu et le potentiel de gravité de l'évolution de la grippe n'est pas connu.

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 complications⁶ et les professionnels de santé.

En cas de grippe déclarée, il existe un autre INA.

⁶ Annexe 1.2. « Populations estimées à risque de complications lors d'infection par le virus grippal et éligibles à un traitement antiviral » de l'avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à l'utilisation des antiviraux en période de circulation du virus A(H1N1)pdm09. Décembre 2011 :

- Personnes âgées de 65 ans et plus ;

- Personnes, y compris enfant de moins de un an et femmes enceintes, atteintes des pathologies suivantes :

- affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;

- insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;

- maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper-réactivité bronchique ;

- dysplasies broncho-pulmonaires ;

- mucoviscidose ;

- cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;

- insuffisances cardiaques graves ;

- valvulopathies graves ;

- troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;

- maladies des coronaires ;

- antécédents d'accident vasculaire cérébral ;

- formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;

- paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;

- néphropathies chroniques graves ;

- syndromes néphrotiques ;

- drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;

- diabètes de type 1 et de type 2 ;

- déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ;

- Prématurés âgés de moins de 12 mois.

- Personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge.

- Femmes enceintes quel que soit le trimestre de grossesse et personnes obèses (IMC≥30).

► Malgré l'absence de démonstration robuste, il semble exister un lien entre la prise précoce d'un INA (moins de 48h) et une moindre sévérité de la grippe par rapport à l'absence de traitement ou à un traitement tardif (débuté plus de 48h après les premiers symptômes de la grippe). La tolérance de RELENZA semble satisfaisante.

Le rapport efficacité /effets indésirables est faible.

► RELENZA est un traitement antiviral à visées curative et préventive.

RELENZA doit être prescrit selon les recommandations des autorités sanitaires.

La prescription d'un traitement antiviral à tous les patients suspects de grippe n'est pas systématique. La mise sous traitement antiviral curatif est recommandée :

- aux sujets dont la forme clinique est jugée sévère par le médecin ou compliquée d'emblée
- s'il existe des facteurs de risque particuliers
- chez la femme enceinte⁷.

Dans le traitement curatif de la grippe, le service médical rendu par RELENZA, lorsqu'il est débuté dans un délai de 48h après l'apparition des symptômes, en période d'épidémie ordinaire de grippe ou en période de pandémie, reste **faible** chez :

- les sujets ayant une forme clinique de grippe jugée sévère par le médecin ou compliquée d'emblée,
- les sujets ayant des facteurs de risque particuliers, dont la femme enceinte⁷

Le service médical rendu dans le traitement curatif de la grippe reste **insuffisant** dans les autres situations.

Dans le traitement prophylactique de la grippe :

- le service médical rendu reste **insuffisant** chez l'enfant et l'adulte sans comorbidités,
- le service médical rendu reste **faible** dans les populations à risque de complication : enfant à partir de 5 ans avec comorbidité, adulte jusqu'à 64 ans avec comorbidité et adulte à partir de 65 ans,
- le service médical rendu reste **modéré** 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.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

► **Conditionnements** : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

⁷ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations des antiviraux en période de circulation du virus A(H1N1)pdm09.

http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20111213_recanviAH1H1pdm09.pdf consulté le 06 juin 2014