

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE
RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°15**

**ZANAMIVIR® 10 mg/ml, solution pour perfusion IV
Période du 1^{er} mai 2017 au 30 avril 2018**

I. Introduction

Lors de la pandémie grippale A(H1N1) 2009-2010, le laboratoire GlaxoSmithKline a mis à disposition au niveau mondial dans le cadre d'un programme compassionnel et en France, dans le cadre d'une ATU nominative protocolisée : Zanamivir 10 mg/ml, solution pour perfusion IV.

Depuis, au cours des saisons grippales successives, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) a ainsi octroyé des ATU nominatives pour la spécialité Zanamivir 10 mg/ml, solution pour perfusion intraveineuse (IV). Ces ATU sont accompagnées d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) établi en collaboration avec l'ANSM et permettant une surveillance étroite des patients traités.

Le bilan présenté ici est basé uniquement sur les informations relatives aux patients traités sur la période du **1^{er} mai 2017 au 30 avril 2018**. Elles sont issues des fiches de suivi, des fiches de déclaration d'effets indésirables et/ou grossesse ainsi que des informations complémentaires obtenues par téléphone ou mail.

II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU nominative protocolisée

1) Nombre d'ATU octroyées et nombre de patients traités

Sur la période du **1^{er} mai 2017 au 30 avril 2018**, au total 20 ATU initiales ont été octroyées.

Il y a eu un renouvellement de traitement pour 2 patients et 2 renouvellements de traitement pour 1 patient durant cette période.

Lors de la demande d'ATU initiale (n=20), les patients étaient répartis dans les centres ci- dessous :

- CH Bron (69) – Réanimation pédiatrique,
- CH Victor Jousselin, Dreux (28) – Réanimation médicale,
- CHI Villeneuve Saint Georges (94) - Réanimation polyvalente,
- Hôpital Henri Mondor, Créteil (94) – Réanimation médicale et Réanimation chirurgicale,
- CHU Strasbourg (67) – Réanimation polyvalente,
- Hôpital de la Source, Orléans (45) – Réanimation médicale,
- Hôpital de Brabois, Nancy (54) – Réanimation médicale,
- Hôpital Robert Debré, Reims (51) – Réanimation pédiatrique,
- Hôpital Tenon (75) – Réanimation médicale,
- CH André Grégoire, Montreuil (93) – Médecine interne,
- Hôpital Guillaume et René Laënnec, Nantes (44) – Réanimation médicale,
- CH Yves Le Foll, Saint-Brieuc (45) - Néonatalogie

Sur les 20 ATU octroyées pendant la période du suivi :

- 13 patients ont reçu du Zanamivir 10 mg/ml solution pour perfusion intraveineuse ;

- 1 patient a reçu du Zanamivir 10 mg/ml par nébulisation (patient prématuré) ;

- 2 patients n'ont pas été traités ;

et aucune fiche de fin de traitement n'a été reçue pour les 4 autres patients. Ainsi, il n'est pas possible de confirmer la mise en route effective du traitement chez ces 4 patients. Pour un de ces patients, seule une information orale a été obtenue après contact téléphonique permettant de confirmer le décès du patient.

Au total, il y a donc eu 14 patients traités de manière certaine pendant la période de ce suivi.

2) Données cliniques et démographiques des patients traités (n=14)

Données démographiques :

Trois patients étaient de sexe féminin (21%) et 11 de sexe masculin (79%)

L'âge moyen des patients était de 49,8 ans (min 16 jours - max 73,2 ans) avec 12 patients adultes et 2 patients mineurs.

Données cliniques :

Profil des patients / facteurs de risque de complications grippales identifiés :

Les facteurs de risques les plus fréquents correspondaient à une insuffisance rénale (5), une immunosuppression (5), le tabagisme (6), l'obésité (3) et une cardiopathie (3).

Les 14 patients présentaient une forme sévère de grippe A.

Les tableaux cliniques des patients à l'initiation du Zanamivir IV étaient sévères. Ils étaient tous en réanimation et 7 patients présentaient une défaillance multiviscérale.

Les 14 patients avaient préalablement été traités par Oseltamivir par voie orale.

Durée du traitement par Zanamivir :

La durée moyenne de traitement par Zanamivir des 14 patients pour lesquels une fiche de fin de traitement a été reçue était de 7 jours (min 1 jour - max 13 jours).

Evolution :

Une amélioration sous Zanamivir IV a été observée pour 6 patients (3 guérisons et 3 sorties de réanimations). Deux décès ont été rapportés pendant la période de suivi et quatre après la data lock point de ce rapport. Pour deux patients, aucune amélioration n'était rapportée au moment du recueil du suivi.

3) Synthèse des données de pharmacovigilance en France sur la période et en cumulé

Mode de déclaration

Au cours des ATU nominatives de Zanamivir IV, le recueil des données de tolérance est basé sur la déclaration spontanée d'effets indésirables par les professionnels de santé. En conséquence, cette notification ne peut être aussi exhaustive que le recueil systématique et obligatoire des événements indésirables tels que requis au cours d'un essai clinique. Cependant, la nature des effets signalés, leur évolution et la qualité des observations recueillies permettent de contribuer à l'évaluation du profil de tolérance de Zanamivir.

Données générales

Du **1^{er} mai 2017 au 30 avril 2018**, le nombre de patients exposés est de 14 (dont 1 par nébulisation) par le biais d'une ATU nominative.

Trois cas graves de pharmacovigilance ont été rapportés au cours de la période du 1^{er} mai 2017 au 30 avril 2018. Il n'y a pas eu de cas non graves.

Un homme de 49 ans avec grippe H1N1 surinfectée, admis avec syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et choc septique responsable d'une défaillance multiviscérale (insuffisance rénale, thrombopénie) a été traité par zanamivir IV pendant 5 jours. Le traitement par zanamivir n'a pas été poursuivi à cause de l'apparition d'une défaillance hépatique (cholestase anictérique sans insuffisance hépatique) considérée par le notificateur comme possiblement lié au traitement par zanamivir. Le patient est décédé 5 jours après l'arrêt du traitement d'un AVC considéré en lien avec le traitement par propofol.

Un homme de 64 ans, fumeur a reçu zanamivir IV pendant 4 jours pour une grippe H1N1. Avant le début du traitement le patient était en réanimation avec défaillance respiratoire et multiviscérale. Le notificateur a rapporté qu'aucun événement indésirable n'est survenu pendant le traitement. Le patient est décédé le cinquième jour de traitement. La cause du décès rapportée était une pneumopathie hypoxémiante et SDRA sur grippe grave (non liée au traitement par zanamivir).

Un homme de 73 ans avec cardiomyopathie et insuffisance rénale en phase terminale a reçu zanamivir IV pour une grippe A. Le traitement a été interrompu après une seule prise à cause de la poursuite de la dégradation hémodynamique et rénale et l'apparition d'une défaillance hépatique et de troubles de l'hémostase. Le notificateur n'a pas considéré les événements comme étant dus au traitement par zanamivir IV.

Données post-suivi

Les 4 cas de décès suivants ont été reçus en dehors de la période prévue par ce rapport mais correspondent à la même saison grippale 2017-2018 :

Un homme de 58 ans avec des antécédents de tabagisme, transplantation rénale, immunosuppression, coronaropathie, insuffisance rénale chronique, diabète a reçu un traitement par zanamivir IV pour une forme sévère de grippe H1N1. Le patient est décédé le 8ème jour de traitement. Au moment du décès il présentait un SDRA viral multi-complicqué (pneumonie nosocomiale, aspergillose invasive, état de choc, défaillance multiviscérale). Le patient n'a pas présenté des effets indésirables pendant le traitement selon le notificateur.

Un homme de 61 ans avec des antécédents de transplantation rénale, immunosuppression, coronaropathie, insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque, diabète a reçu un traitement par zanamivir IV pour une forme sévère de grippe H1N1. Le patient est décédé le 5ème jour de traitement. Au moment du décès il présentait un SDRA sur infections respiratoires multiples (grippe, herpes, VRS, pneumopathie acquise sous ventilation mécanique à *Klebsiella pneumoniae*). Le patient n'a pas présenté des effets indésirables pendant le traitement selon le notificateur.

Un homme de 67 ans avec des antécédents de tabagisme, insuffisance rénale terminale, transplantation rénale récente, immunosuppression, a reçu 10 jours de traitement par zanamivir IV pour une forme sévère de grippe H1N1. Le patient est décédé dans un tableau de SDRA à évolution fibrosante avec plusieurs complications nosocomiales. Le patient n'a pas présenté des effets indésirables pendant le traitement selon le notificateur.

Un enfant de 1 mois de sexe masculin, grand prématuré (né à 28 SA) avec des antécédents d'entérococolite nécrosante et une encéphalomalacie multikystique a reçu 5 jours de traitement par zanamivir en nébulisation pour une grippe A. L'enfant est décédé 19 jours après la fin du traitement, décès en lien avec des lésions cérébrales sévères dues à sa grande prématurité. Pas de lien avec la grippe ou le traitement, le patient n'a pas présenté des effets indésirables pendant le traitement selon le notificateur.

Enfin, un cinquième décès a été rapporté chez un patient pour lequel aucune feuille de fin de traitement n'a été transmise mais dont la confirmation de décès a été faite par téléphone. Il s'agit d'un enfant de 5 mois de sexe masculin, grand prématuré (né à 29 SA) avec des antécédents d'entérococolite nécrosante ulcérée ayant reçu un traitement par zanamivir IV pour un SDRA sur grippe B. Le patient est décédé à une date inconnue.

Les données de pharmacovigilance pour la période du 1^{er} mai 2017 au 30 avril 2018 et en cumulatif en France sont rappelées dans le tableau ci-après :

Données France	01/05/2017 au 30/04/2018 (1 an)	Données cumulatives au 30/04/2018
Nombre ATU initiale	20	117
Nombre de patients traités	14	112
Nombre de cas graves	3	40
Nombre de décès	2	33

Le taux de décès pour la période du suivi est de 14% et en cumulatif est de 29%.

A titre conservatoire, si on tient compte des 4 décès rapportés après la période de clôture de ce rapport sur les 14 patients traités ainsi que du 5^e décès du patient sans fiche de fin de traitement pour lequel la confirmation de décès a été faite par téléphone (patient considéré ici comme ayant reçu le traitement), le taux de décès est de 46% et en cumulatif de 34%.

4) Synthèse des données de pharmacovigilance internationale

Le programme compassionnel se poursuit dans le monde entier et les données continuent d'être collectées, suivies et évaluées.

A ce jour, il n'a pas été identifié de nouvelles données importantes de sécurité au cours de cette période et l'évaluation du rapport bénéfice/risque du Zanamivir IV dans le programme compassionnel reste inchangée.

Il a été noté un différentiel de taux de décès dans le programme compassionnel en France par rapport à l'international. Des investigations ont été menées pour l'explorer. La raison la plus probable semble être un différentiel de suivi (taux de suivi de 90% pour la France contre 26% à l'international).

Conclusion sur le rapport bénéfice/risque de l'ATU Zanamivir IV pendant la période considérée :

Les données actuelles ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque du Zanamivir IV dans l'utilisation restrictive du programme compassionnel.