

ZANAMIVIR 10 mg/ml, solution pour perfusion IV ATU nominative

Saison 2018-2019

Bilan : Période du 1^{er} mai 2018 au 30 avril 2019

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.

DECTOVA (Zanamivir) a obtenu une autorisation de mise sur le marché sous circonstances exceptionnelles par décision de la Commission Européenne du 26 avril 2019.

Le bilan présenté ici est basé uniquement sur les informations relatives aux patients traités sur la période du **1^{er} mai 2018 au 30 avril 2019**. 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. Entre la date du 30 avril 2019 et du 06 mai 2019, aucun patient n'a été inclus au niveau national.

II. DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DE L'ATU

Sur la période du **1^{er} mai 2018 au 30 avril 2019**, au total 21 ATU dont 2 renouvellements ont été octroyés à 19 patients pour des formes graves de grippe.

Les patients étaient répartis dans les centres ci- dessous :

- CH Vandoeuvre les Nancy (54) - Réanimation médicale
- CH Victor Jousselin, Dreux (28) - Réanimation médicale
- CHI Villeneuve St Georges (94) - Réanimation polyvalente
- Hôpital Henri Mondor, Créteil (94) - Réanimation médicale /Réanimation chirurgicale
- Hôpital Avicenne, Bobigny (93) - Maladies infectieuses
- CHU Rangueil, Toulouse (31) - Réanimation médicale
- Hôpital de Brabois Adultes, Nancy (54) - Réanimation médicale
- Hôpital R. Poincaré, Garches (92) - Maladies infectieuses
- Hôpital Tenon, Paris (75) - Réanimation médicale
- Hôpital Européen, Marseille (13) – Anesthésie/Réanimation chirurgicale
- CH Bretagne Sud, Lorient (56) - Réanimation médicale
- Hôpital Louis Mourier, Colombes (92) – Réanimation médicale
- Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris (75) - Neurologie
- Hôpital Foch, Suresnes (92) - Réanimation médicale

Concernant les 19 patients pour lesquels une ATU a été octroyée :

- Quinze patients ont reçu du Zanamivir 10 mg/ml solution pour perfusion intraveineuse ;
- Un patient n'a pas été traité ;
- L'information n'a pas été communiquée pour 3 patients.

L'analyse portera sur les 15 patients traités pour lesquels le laboratoire dispose à la fois de la fiche d'instauration de traitement et la fiche de fin de traitement.

Caractéristiques des patients lors de la demande d'ATU initiale (N=15) :

La date de diagnostic de la grippe a été communiquée pour 14 patients sur les 15 fiches d'initiation analysées.

Sur la période concernée, l'âge moyen de ces 14 patients au moment du diagnostic était de 57,1 ans (min 21 ans - max 89,3 ans).

Six patients étaient de sexe féminin et neuf de sexe masculin.

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

Quatorze patients présentaient une forme sévère de grippe A et 1 patient présentait une forme sévère de grippe B.

Les facteurs de risques les plus fréquents correspondent à une immunodépression/traitement immunosuppresseur (4 patients), à une maladie chronique respiratoire (8 patients, dont 4 cas de BPCO, 3 cas de tabagisme et 1 cas d'Insuffisance Respiratoire Chronique), à un diabète (3 patients) et à une maladie chronique cardio-vasculaire (3 patients). Seuls 2 patients ne présentent aucun facteur de risque.

Les tableaux cliniques des patients à l'initiation du Zanamivir étaient sévères. Onze patients avaient préalablement été traités par Oseltamivir, 80 % des patients étaient en réanimation (12 patients sur 15), 100% présentaient une défaillance respiratoire et pour 40% d'entre eux (6 patients sur 15) elle était associée à une défaillance multiviscérale.

Traitement par Zanamivir :

Quinze patients ont été traités par Zanamivir IV.

La durée moyenne de traitement par Zanamivir est de 5,1 jours (min 3 jours - max 10 jours). La durée de traitement par Zanamivir est manquante pour 1 patient.

Evolution :

Une amélioration sous Zanamivir IV a été observée pour 8 patients (4 guérisons et 4 sorties de réanimations). Quatre décès ont été rapportés durant la période. Une absence de guérison a été notée pour 2 patients et l'information est manquante pour 1 patient.

III. DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

Synthèse des données de pharmacovigilance en France

1/ 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.

2/ Population exposée

Du 1^{er} mai 2018 au 30 avril 2019, le nombre de patients exposés est de 15 par le biais d'une ATU nominative.

3/ Données générales

Sept cas graves de pharmacovigilance ont été rapportés au cours de la période du 1er mai 2018 au 30 avril 2019.

Cas n°1 : Une femme de 81 ans avec antécédents d'hypertension artérielle, maladie de Behcet, maladie de Horton, polyarthrite rhumatoïde, diabète de type a reçu 3 jours de traitement par zanamivir IV pour une grippe A avec adaptation posologique liée à l'IR. La patiente est décédée après 3 jours de traitement les causes rapportées du décès étant : cétose diabétique, pneumopathie détresse respiratoire et coma. La relation de causalité avec le zanamivir a été rapportée comme exclue. La patiente a présenté une hémorragie intrabuccale pendant le traitement selon le notificateur (relation de causalité non précisée).

Cas n°2 : Un homme de 55 ans avec antécédent de tabagisme (sevré depuis 10 ans) a été traité par zanamivir IV pendant 6 jours pour une grippe. Le patient était en défaillance multiviscérale et sous

ventilation mécanique endotrachéale avant l'initiation du traitement. Le patient a reçu 6 jours de traitement par zanamivir IV pour une grippe A avec adaptation posologique liée à l'IRC. Le patient est décédé (date inconnue). Il n'a pas présenté d'effets indésirables pendant le traitement selon le notificateur.

Cas n°3 : Un homme de 59 ans avec antécédents de tabagisme, immunodépression, myélome multiple et insuffisance rénale chronique a été traité par zanamivir IV pendant 3 jours pour une grippe A, sans adaptation posologique liée à l'IRC. Au cours du traitement, il a présenté une aggravation progressive d'une défaillance multiviscérale préexistante à l'instauration du traitement, évoluant vers le décès.

Cas n°4 : Un homme de 59 ans avec antécédents de tabagisme, BPCO, coronaropathie et obésité morbide a été traité par zanamivir IV pendant 7 jours pour une grippe A. Le patient était en défaillance multiviscérale et détresse respiratoire aiguë sous ventilation mécanique endotrachéale avant l'initiation du traitement. Le patient est décédé suite à un choc septique avec bactériémie, et avec défaillance multiviscérale conduisant au décès. Il n'a pas présenté d'effets indésirables pendant le traitement selon le notificateur.

Cas n°5 : Une femme de 21 ans présentant d'un syndrome d'Alström avec insuffisance hépatique chronique et diabète a été traitée par zanamivir IV pendant 7 jours pour une grippe B avec syndrome de détresse respiratoire aiguë. Pendant le traitement, elle a développé une cytolyse hépatique avec augmentation par 3 des ALAT et ASAT. La relation de causalité entre l'événement et le zanamivir a été jugée « possible » et l'événement a été évalué « non grave » par le notificateur. Le cas a été cependant enregistré comme grave dans la base de données de GSK.

Cas n°6 : Une femme de 56 ans avec antécédents d'obésité, rectocolite hémorragique, hypertension artérielle, troubles bipolaires et épilepsie a été traitée par zanamivir IV pour une grippe H1N1 pendant 3 jours. Avant instauration du traitement la patiente était sous ventilation mécanique endotrachéale. La patiente a présenté une cholestase biologique au cours du traitement par zanamivir. La relation de causalité entre l'événement et le zanamivir a été jugée « possible » et l'événement a été évalué « non grave » par le notificateur. Le cas a été cependant enregistré comme grave dans la base de données de GSK.

Cas n°7 : Un homme âgé de 75 ans avec antécédents de tabagisme (sevré), cardiomyopathie ischémique avec insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique, diabète, a été traitée par zanamivir IV pendant 5 jours pour une grippe A avec adaptation posologique liée à l'IRC. Avant instauration du traitement le patient était sous ventilation mécanique endotrachéale. Il n'a pas présenté d'effets indésirables pendant le traitement selon le notificateur mais il rapporte une acutisation de son insuffisance rénale chronique modérée ayant nécessité une hémodialyse.

Les données de pharmacovigilance pour ce suivi et en cumulatif en France sont rappelées dans le tableau ci-après :

Données France	Saison grippale 2018-2019 (1 an)	Données cumulatives du 26 octobre 2009 au 30/04/2019
Nombre de patients traités	15	127
Nombre de cas graves	7	52
Nombre de décès	4	42

Le taux de décès pour la saison grippale 2018-2019 est de 26,67 % et en cumulatif est de 33 %.

Synthèse des données de pharmacovigilance internationale

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 (favorable).

IV. CONCLUSION SUR LE RAPPORT BENEFICE/RISQUE DE L'ATU ZANAMIVIR IV PENDANT LA PERIODE CONSIDEREE

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