

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
7 juin 2017***Date d'examen par la Commission : 17 mai 2017***oseltamivir****TAMIFLU 30 mg, gélules**

B/10 gélules (CIP : 34009 382 015 2 9)

TAMIFLU 45 mg, gélules

B/10 gélules (CIP : 34009 382 016 9 7)

TAMIFLU 75 mg, gélules

B/10 gélules (CIP : 34009 359 962 9 9)

TAMIFLU 6 mg/ml, poudre pour suspension buvable

B/1 flacon (CIP : 34009 220 690 6 7)

Laboratoire ROCHE SAS

Code ATC	J05AH02 (Antiviraux à action directe, inhibiteur de la neuraminidase)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de la grippe des nouveau-nés à terme jusqu'à l'âge de un an, présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus ».

SMR	Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale, en tant que traitement curatif de la grippe chez les nouveau-nés à terme et enfants de moins de un an, présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus.
Place dans la stratégie thérapeutique	En conséquence, sur la base de ces données et du fait de l'absence d'efficacité démontrée, de la fréquence des effets indésirables observés et des incertitudes sur le risque de toxicité et de résistance à l'oseltamivir chez les nourrissons de moins d'un an, notamment ceux âgés de moins de 2 semaines, la commission de la Transparence ne peut recommander l'utilisation de TAMIFLU dans le traitement curatif des nouveau-nés à terme et enfants de moins d'un an, présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus.
Recommandations de la Commission	<p>► Autres demandes</p> <p>La Commission souhaite réévaluer les inhibiteurs de la neuraminidase (TAMIFLU et RELENZA) dans le traitement préventif et curatif de la grippe saisonnière.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure centralisée) : TAMIFLU 30 mg et 45 mg, gélules : 19/09/2007 TAMIFLU 75 mg, gélules : 20/06/2002 TAMIFLU 6 mg/ml, poudre pour suspension buvable : 28/11/2011 Extension d'indication chez les enfants de moins de un an <u>en</u> <u>période d'épidémie ordinaire de grippe</u> : 05/05/2015 TAMIFLU fait l'objet d'un PGR européen (cf. rubrique 08.2 de l'avis).
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	J Anti-infectieux généraux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AH Inhibiteur de la neuraminidase J05AH02 oseltamivir

02 CONTEXTE

En réponse à la pandémie de grippe A (H1N1) déclarée par l'OMS en 2009, bien que les données pédiatriques soient limitées (essais en cours, absence de données avant l'âge de 3 mois), les autorités sanitaires ont émis des directives et autorisations d'utilisation en urgence du TAMIFLU chez les nourrissons âgés de moins d'un an^{1,2}. Dans ce contexte, elles ont recommandé de traiter les nourrissons de moins d'un an présentant un facteur de risque de grippe grave à la posologie de 2-3 mg/kg, 2 fois par jour pendant 5 jours selon l'âge du nourrisson. Ces recommandations étaient basées sur des données provisoires de pharmacocinétique et de sécurité issues de l'étude CASG114.

En octobre 2009, l'indication de TAMIFLU a été étendue au traitement et à la prophylaxie post-exposition des nourrissons de moins d'un an en cas de pandémie grippale.

Le plan d'investigation pédiatrique mis en place en 2011 suite à cette extension d'indication a été modifié, décalant son échéance à mai 2017³. Six études cliniques pédiatriques étaient prévues, dont deux sont encore en cours chez des enfants immunodéprimés.

Dans le cadre des mesures post-autorisation, le CHMP a demandé au laboratoire de finaliser et d'analyser les études pédiatriques CASG114 et WP22849 (prévues dans le plan d'investigation pédiatrique) afin de déterminer la dose optimale de TAMIFLU à administrer chez les nourrissons de moins d'un an.

Sur la base de ces nouvelles données pédiatriques, une extension d'indication dans le traitement curatif des nourrissons de moins d'un an en période d'épidémie ordinaire de grippe a été octroyée en mai 2015.

Il s'agit donc de la demande d'inscription des spécialités TAMIFLU sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans l'extension d'indication chez les nouveau-nés à terme et enfants de moins d'un an en période de circulation du virus.

¹ EMA. Assessment report for TAMIFLU-Procedure No. EMEA/H/C/000402/II/0068. July 2009

² ANSM. Recommandations sur l'utilisation de TAMIFLU (oseltamivir) chez les nourrissons de moins de 1 an pour la préparation d'une solution buvable à partir des gélules de TAMIFLU. Décembre 2009

³ EMA. European Medicines Agency decision P/0267/2015. November 2015

En rappels, dans le traitement curatif de la grippe, TAMIFLU était jusqu'à présent indiqué :

- Chez les patients âgés d'un an et plus présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus ;
- Chez les nourrissons âgés de moins d'un an lors d'une pandémie grippale.

Dans son avis de novembre 2011⁴, la commission de la Transparence avait considéré que le SMR de TAMIFLU dans le traitement curatif de la grippe des :

- patients âgés d'un an et plus présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus était :
 - faible chez les sujets ayant une forme clinique de grippe jugée sévère par le médecin ou compliquée d'emblée,
 - faible chez les sujets ayant des facteurs de risque particuliers, dont les femmes enceintes,
 - insuffisant dans les autres situations;
- nourrissons âgés de moins d'un an lors d'une pandémie grippale était faible.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement de la grippe »

TAMIFLU est indiqué chez les adultes **et les enfants, y compris les nouveau-nés à terme, présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus.** L'efficacité a été démontrée quand le traitement est instauré dans les 2 jours suivant le début des symptômes.

Prévention de la grippe

- En prophylaxie post-exposition : chez les sujets âgés d'un an ou plus après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus.
- L'utilisation appropriée de TAMIFLU dans la prophylaxie de la grippe doit être déterminée au cas par cas selon les circonstances et la population à protéger. Dans des situations exceptionnelles (par exemple, dans le cas d'une inadéquation antigénique entre les souches de virus en circulation et celles contenues dans le vaccin, ou une situation pandémique) une prophylaxie saisonnière pourrait être envisagée chez les sujets âgés d'un an ou plus.
- TAMIFLU est indiqué en prophylaxie post-exposition de la grippe chez les nourrissons âgés de moins d'un an lors d'une pandémie grippale.

TAMIFLU n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale.

L'utilisation d'antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de la grippe doit être déterminée sur la base des recommandations officielles. Les décisions relatives à l'utilisation de l'oseltamivir pour le traitement et la prophylaxie doivent prendre en compte les données sur les caractéristiques des virus de la grippe circulants, l'information disponible sur le profil de sensibilité au médicament antigrippal à chaque saison et l'impact de la maladie dans les différentes zones géographiques et populations de patients ».

⁴ Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la Transparence du 11 novembre 2011 relatif à TAMIFLU. Disponible sur www.has-sante.fr

04 POSOLOGIE

« Posologie

Les formulations de la gélule et de la suspension buvable de TAMIFLU sont bioéquivalentes, les doses de 75 mg peuvent être administrées soit en prenant

- une gélule de 75 mg ou
- une gélule de 30 mg plus une gélule de 45 mg ou
- une dose de 30 mg plus une dose de 45 mg de suspension.

La forme commercialisée de TAMIFLU en poudre pour suspension buvable (6 mg/ml) est la forme privilégiée pour les enfants et les adultes qui ont des difficultés à avaler les gélules ou lorsque des doses inférieures sont nécessaires.

Traitement de la grippe

Le traitement doit débuter dès que possible dans les deux premiers jours suivant le début des symptômes grippaux.

Pour les nourrissons âgés de moins d'un an : la posologie recommandée chez les nourrissons de 0 à 12 mois est de 3 mg/kg deux fois par jour. Ceci est basé sur des données de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi montrant que cette posologie chez les nourrissons de 0 à 12 mois, permet d'obtenir des concentrations plasmatiques en pro-drogue et en métabolite actif pour lesquelles on s'attend à une efficacité clinique et un profil de tolérance comparables à ceux observés chez les enfants plus âgés et les adultes.

Cette recommandation posologique n'est pas destinée aux nourrissons nés prématurés, c'est-à-dire aux nourrissons ayant un âge post-conceptionnel inférieur à 36 semaines. Les données disponibles sont insuffisantes chez ces patients pour lesquels des posologies différentes peuvent être nécessaires en raison d'une immaturité de leurs fonctions physiologiques.

TAMIFLU 30 mg, 45 mg, 75 mg, gélules

Les posologies suivantes sont recommandées pour le traitement des nourrissons âgés de 0 à 12 mois :

Poids corporel*	Dose recommandée pendant <u>5 jours</u>
3 kg	9 mg deux fois par jour
4 kg	12 mg deux fois par jour
5 kg	15 mg deux fois par jour
6 kg	18 mg deux fois par jour
7 kg	21 mg deux fois par jour
8 kg	24 mg deux fois par jour
9 kg	27 mg deux fois par jour
10 kg	30 mg deux fois par jour

* Ce tableau ne contient pas tous les poids corporels possibles dans cette population. Pour tous les patients âgés de moins d'un an, la posologie de 3 mg/kg doit être utilisée pour déterminer la dose quel que soit le poids du patient.

TAMIFLU 6 mg/ml, poudre pour suspension buvable

Une seringue de 3 ml pour administration orale (graduée tous les 0,1 ml) devra être utilisée pour l'administration aux nourrissons de 0 à 12 mois ayant besoin de 1 ml à 3 ml de TAMIFLU 6 mg/ml suspension buvable. Pour des doses plus élevées, la seringue de 10 ml doit être utilisée. Les posologies suivantes sont recommandées pour le traitement des nourrissons de moins d'un an :

Tableau de posologies d'oseltamivir chez les nourrissons âgés de moins d'un an : 3 mg/kg deux fois par jour

Poids corporel*	Dose recommandée pendant <u>5 jours</u>	Quantité de suspension buvable à prélever	Taille de la seringue à utiliser
3 kg	9 mg deux fois par jour	1,5 ml deux fois par jour	3 ml
3,5 kg	10,5 mg deux fois par jour	1,8 ml deux fois par jour	3 ml
4 kg	12 mg deux fois par jour	2,0 ml deux fois par jour	3 ml
4,5 kg	13, 5 mg deux fois par jour	2,3 ml deux fois par jour	3 ml
5 kg	15 mg deux fois par jour	2,5 ml deux fois par jour	3 ml
5,5 kg	16,5 mg deux fois par jour	2,8 ml deux fois par jour	3 ml
6 kg	18 mg deux fois par jour	3,0 ml deux fois par jour	3 ml
> 6 - 7 kg	21 mg deux fois par jour	3,5 ml deux fois par jour	10 ml
> 7 - 8 kg	24 mg deux fois par jour	4,0 ml deux fois par jour	10 ml
> 8 - 9 kg	27 mg deux fois par jour	4,5 ml deux fois par jour	10 ml
> 9 - 10 kg	30 mg deux fois par jour	5,0 ml deux fois par jour	10 ml

* Ce tableau ne contient pas tous les poids corporels possibles dans cette population. »

05 BESOIN MEDICAL

La grippe est une maladie virale aiguë, fréquente et très contagieuse qui, dans la majorité des cas, ne présente pas de caractère de gravité et est spontanément résolutive en environ une semaine. Chez certains sujets à risque, des complications liées à la grippe peuvent cependant être graves et engager le pronostic vital. Chez l'enfant la symptomatologie de la grippe est d'autant moins typique que l'enfant est jeune. Les complications de la grippe sont redoutées chez le nourrisson de moins de 1 an et chez les enfants ayant une comorbidité (asthme notamment). Les enfants sont les premiers atteints lors d'une épidémie ordinaire de grippe et constitue le réservoir principal du virus.

D'après le bilan de la saison grippale 2014-2015 de l'InVS⁵, environ 2,9 millions de personnes ont consultés en médecine générale pour syndrome grippal, avec un taux d'incidence de 7 233/100 000 chez les moins de 5 ans.

La vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risques. Par ailleurs, les mesures d'hygiène (port de masques chirurgicaux et lavage fréquent des mains) permettent de limiter le risque de transmission et de contamination, en particulier des très jeunes enfants et des personnes ayant des facteurs de risques particuliers.

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 inhibiteurs de la neuraminidase (INA) dans la stratégie thérapeutique du traitement symptomatique de la grippe en période d'épidémie est limitée.

Le traitement par antiviral ne remplace pas la vaccination contre la grippe.

Deux INA sont actuellement disponibles en France dans le traitement de la grippe : TAMIFLU (oseltamivir par voie orale) et RELENZA (zanamivir par inhalation endobuccale, indiqué chez les enfants à partir de 5 ans). A ce jour, seul le TAMIFLU est indiqué chez les nourrissons de moins d'un an.

Dans le cadre d'une épidémie ordinaire de grippe, bien que la vaccination soit l'outil de prévention le plus efficace contre l'infection et les complications associées, il persiste un besoin thérapeutique de disposer d'un traitement antiviral curatif efficace et bien toléré pour les nourrissons de moins d'un an.

⁵ Institut de Veille Sanitaire (InVS). Grippe : bilan de la saison 2014-2015. Mai 2015

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe pas d'autre médicament indiqué dans le traitement curatif des nourrissons de moins d'un an présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	Oui/Non	Périmètre
Europe	Oui (05/05/2015)	Indication de l'AMM
Australie	Oui (14/10/2014)	-
Canada	Non	-
Japon	En cours	-
Etats Unis	Oui (21/12/2012)	Enfants de plus de deux semaines
Suisse	Non	-

L'évaluation pour la prise en charge de TAMIFLU est actuellement en cours dans les pays européens.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Les évaluations antérieures de la Commission concernant l'indication « traitement de la grippe » sont rappelées ci-dessous.

Date de l'avis (motif de la demande)	11 février 2004 Inscription Sécurité Sociale et Collectivités de TAMIFLU 75 mg et TAMIFLU 12mg/ml
Indication	<u>Traitement de la grippe</u> : Chez l'adulte et l'enfant âgé d'un an ou plus présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus.
SMR (libellé)	<u>Traitement de la grippe</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Dans la population des enfants âgés de 1 à 13 ans, le niveau de SMR par TAMIFLU est insuffisant pour justifier sa prise en charge. • Dans la population des adolescents et adultes de 13 à 64 ans, le niveau de SMR par TAMIFLU est insuffisant pour justifier sa prise en charge. • Dans la population des sujets de plus de 65 ans, le niveau de SMR par TAMIFLU est insuffisant pour justifier sa prise en charge.
ASMR (libellé)	Sans objet

Date de l'avis (motif de la demande)	21 juin 2006 Réévaluation du SMR et de l'ASMR dans les indications
Indications	<u>Traitement de la grippe</u> : Chez l'adulte et l'enfant âgé d'un an ou plus présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus.
SMR (libellé)	<u>Traitement de la grippe</u> : Les données fournies par la firme ne sont pas susceptibles de modifier le précédent avis de la commission de la transparence sur TAMIFLU dans cette indication. Le SMR par TAMIFLU est insuffisant pour justifier sa prise en charge
ASMR (libellé)	Sans objet

Date de l'avis (motif de la demande)	16 avril 2008 Réévaluation du SMR à la demande de la Direction Générale de la Santé et de la Direction de la Sécurité Sociale
Indications	<u>Traitement de la grippe</u> : Chez l'adulte et l'enfant âgé d'un an ou plus présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus.
SMR (libellé)	<u>Traitement de la grippe</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Le SMR par TAMIFLU chez l'enfant (≥ 1 an) et l'adulte (< 65 ans) reste insuffisant. • Le SMR par TAMIFLU chez l'enfant (≥ 1 an) et l'adulte (< 65 ans) avec comorbidité reste insuffisant. • Le SMR par TAMIFLU chez les sujets âgés (> 65 ans) reste insuffisant.
ASMR (libellé)	Sans objet

Date de l'avis (motif de la demande)	21 octobre 2009 Renouvellement d'inscription
Indications	<u>Traitement de la grippe</u> : Chez l'adulte et l'enfant âgé d'un an ou plus présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus.
SMR (libellé)	<u>Traitement de la grippe</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Le SMR par TAMIFLU chez l'enfant (≥ 1 an) et l'adulte (< 65 ans) reste insuffisant. • Le SMR par TAMIFLU chez l'enfant (≥ 1 an) et l'adulte (< 65 ans) avec comorbidité reste insuffisant. • Le SMR par TAMIFLU chez les sujets âgés (> 65 ans) reste insuffisant.
ASMR (libellé)	Sans objet

Date de l'avis (motif de la demande)	2 novembre 2011 – Réévaluation du SMR en traitement curatif de la grippe en période de circulation des virus et lors d'une pandémie grippale, conformément à l'article R 163-12 du code de la
--	---

	sécurité sociale. – Extension d'indication à l'enfant de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale en traitement curatif et en traitement prophylactique de la grippe
Indications	<u>Traitement de la grippe</u> : Chez l'adulte et l'enfant âgé d'un an ou plus présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus. TAMIFLU est indiqué dans le traitement des nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale.
SMR (libellé)	<u>Traitement de la grippe chez l'adulte et l'enfant de plus d'un an</u> : Le SMR rendu par TAMIFLU dans le traitement curatif de la grippe, 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 est faible chez : <ul style="list-style-type: none"> • 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 enceinte. Le SMR dans le traitement curatif de la grippe est insuffisant dans les autres situations.
ASMR (libellé)	<u>Traitement de la grippe chez l'enfant de moins de 12 mois</u> : Le SMR dans le traitement curatif en période de pandémie est faible . Sans objet

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

► Rappel des évaluations précédentes des données dans le traitement curatif de la grippe

Les données et les conclusions suivantes portent sur l'effet du TAMIFLU en traitement curatif de la grippe en période d'épidémie ordinaire de grippe, excepté celles de l'évaluation de 2011 qui portent également sur l'effet du TAMIFLU en période de pandémie.

• Evaluation initiale de 2004 (avis du 11 février 2004)

« Efficacité sur les symptômes de la grippe :

L'effet du TAMIFLU dans le traitement curatif de la grippe a été montré sur un critère symptomatique. Cet effet a été limité (réduction d'environ 1 jour de la durée de la grippe) et n'a pas été constamment retrouvé dans les études, notamment celles incluant les populations à risque de complications (adultes avec co-morbidité, sujets de plus de 65 ans ou enfants asthmatiques).

Efficacité sur les complications liées à la grippe :

- *Dans les populations à risque de complications étudiées (enfants asthmatiques, adultes avec co-morbidité et sujets de plus de 65 ans), les preuves concrètes de réduction de la morbi-mortalité liée à la grippe sont limitées.*

- *Chez les enfants sains, un effet modeste sur la réduction des complications nécessitant une antibiothérapie a été mis en évidence. La réduction n'a pas été significative sur la population traitée en situation pratique, mais reste en faveur de l'oseltamivir (18 % versus 22 %, NS, ITT).*

Dans la sous-population des enfants de 1 à 5 ans, le traitement, débuté sous 48 heures, par oseltamivir a permis de réduire de 6 % (23 % versus 29 %), l'incidence des OMA par rapport au groupe placebo .

Chez l'enfant asthmatique, la réduction des complications n'a pas été démontrée.

- *Chez le sujet âgé de plus de 65 ans, dans des analyses poolées, l'oseltamivir a réduit l'incidence des complications des voies respiratoires basses de 7 % (19 % versus 12 %, pop ITTi, p = 0,0156). Les données portant sur la réduction de l'hospitalisation, issues de résultats d'études poolées non détaillées, ne permettent pas de conclure.*

Dans la population des adolescents et adultes de 13 à 64 ans, des analyses poolées ont permis de mettre en évidence :

- une réduction de l'incidence des pneumonies (6/1547 (0,4 %) versus 16/1099 (1,5 %)) en faveur de l'oseltamivir ($p < 0,05$, ITT)
- une réduction du nombre de patients ayant des complications respiratoires basses traitées par antibiotiques : 12,7 % (135/1063) dans le groupe placebo versus 8,6 % (116/1350) dans le groupe oseltamivir ($p < 0,0012$, ITTi)

Effets indésirables :

Des nausées et vomissements ont été plus fréquemment observés chez les patients ayant reçu de l'oseltamivir que chez les patients du groupe placebo (de l'ordre de 8 à 10 % des patients traités par oseltamivir). Ces effets indésirables digestifs ont été la plupart des cas d'intensité légère à modérée.

Par ailleurs, l'efficacité symptomatique de l'oseltamivir est apparue identique chez les sujets vaccinés et non vaccinés.

L'efficacité du TAMIFLU dans le traitement de la grippe a été démontrée essentiellement chez les patients sans comorbidité. L'effet symptomatique est modeste et sans intérêt de santé publique notable dans ces populations.

Chez le sujet âgé de plus de 65 ans et les sujets à risque, TAMIFLU a un impact de santé publique attendu modéré. »

- **Réévaluation du SMR de 2006 (avis du 21 juin 2006)**

A l'appui de sa demande, le laboratoire avait fourni une étude de cohorte rétrospective américaine (NORDSTROM2), comparative (patients traités par TAMIFLU / non traités) dont l'objectif était d'évaluer l'incidence de survenue de pneumonies ayant nécessité une prescription d'antibiotique ou une hospitalisation dans les 30 jours suivant l'apparition du syndrome grippal.

La Commission avait conclu « *cette étude de cohorte rétrospective, réalisée uniquement aux Etats Unis et dans laquelle la comparabilité des groupes n'est pas établie (moyenne d'âge différente entre les 2 groupes, gravité initiale du syndrome grippal non déterminée), ne peut être prise en compte pour évaluer la réduction des complications ou des hospitalisations liées à la grippe.* »

Ces données n'ont pas conduit la Commission à modifier sa conclusion : SMR insuffisant.

- **Réévaluation du SMR de 2008 (avis du 16 avril 2008)**

« *En traitement curatif, dans une étude de cohorte rétrospective à Hong Kong, la prise d'oseltamivir dans les 48 heures suivant le début des symptômes a été associée à une diminution de la durée d'hospitalisation. Cette étude présente des limites méthodologiques et confirme les données déjà examinées par la Commission de la transparence.* »

Ces données n'ont pas conduit la Commission à modifier sa conclusion : SMR insuffisant.

- **Renouvellement d'inscription de 2009 (avis du 21 octobre 2009)**

« *Dans le cadre d'un traitement curatif, des études de cohorte rétrospectives, ont permis d'observer l'association d'une réduction de certaines complications de la grippe chez des patients à risque traités par oseltamivir. Cependant, ces études, de faible niveau de preuve, réalisées uniquement aux Etats-Unis dans des populations sélectionnées, ne peuvent être prise en compte pour évaluer la réduction des complications et/ou des hospitalisations liées à la grippe saisonnière en France dans des populations à risque.* »

- **Réévaluation du SMR de 2011 et extension d'indication chez enfants < 1 an (avis du 2 novembre 2011)**

Chez l'enfant de plus d'un an et adulte en période de circulation du virus

« *Les données de l'évaluation initiale avaient montré en traitement curatif de la grippe une efficacité minimale (réduction de 1 jour de la durée de la grippe) sur une population sans facteur particulier de gravité. Dans ce contexte, la Commission souhaitait obtenir des données de l'efficacité de TAMIFLU dans les populations de patients ayant des facteurs de risque particuliers et en termes de diminution des complications graves de la grippe.*

Au cours de la pandémie grippale A H1N1 de 2009 aucun essai clinique n'a évalué l'efficacité du TAMIFLU en traitement curatif de la grippe et seules des études observationnelles de faible niveau de preuve (non randomisées, biais d'indication) sont disponibles. Cependant, ces études sont nombreuses et ont montré dans différents pays un lien entre la prise précoce de TAMIFLU (moins de 48h après le début des symptômes) 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).

Le Haut conseil de santé publique a estimé le 4 mars 2011, qu'il existait « de nombreux arguments indirects, tous consistants, en faveur de l'efficacité d'un traitement curatif précoce (<48 heures) pour la prévention des formes graves et la réduction des complications et des décès. Cette efficacité est retrouvée chez la femme enceinte et chez le sujet immunodéprimé. Chez des sujets sans facteur de risque, du fait de la survenue possible de formes graves, un traitement systématique précoce est justifié d'un point de vue du bénéfice de santé publique. »

Les données recueillies au cours de la pandémie n'ont pas modifié le profil de tolérance connu de TAMIFLU. »

Ces données ont conduit la Commission à modifier ses conclusions précédentes (cf. section 08).

Chez les nourrissons de moins d'un an lors d'une pandémie grippale

« Un plan d'investigation pédiatrique a été publié par l'EMA le 28 janvier 2011, celui-ci prévoit la réalisation de 4 études cliniques dont le laboratoire doit présenter les résultats en juillet 2012. Il s'agit d'une étude spécifique chez l'enfant de moins de 1 an (étude ouverte de doses et de tolérance), d'une étude pharmacocinétique ouverte sur les enfants de moins de 2 ans, d'une étude randomisée double aveugle d'efficacité et de tolérance chez l'enfant de 1 à 18 ans et d'une étude de dose chez l'enfant immunodéprimé de la naissance à 18 ans.

Ces études sont en cours et le laboratoire n'a pas fourni de donnée spécifique dans la population de moins de 1 an à l'appui de sa demande.

En termes de tolérance, il est mentionné dans le RCP que « Les informations disponibles sur la sécurité d'emploi de l'oseltamivir administré dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de moins d'un an proviennent d'études observationnelles prospectives et rétrospectives (comprenant dans leur ensemble plus de 2400 nourrissons de cette classe d'âge), de données épidémiologiques, ainsi que des cas rapportés depuis la commercialisation. Ces informations suggèrent que le profil de sécurité d'emploi chez les nourrissons de moins d'un an est similaire au profil de sécurité d'emploi établi chez les enfants âgés d'un an et plus ».

L'efficacité de TAMIFLU en traitement curatif de la grippe n'a pas été démontrée à ce jour, elle est extrapolée à partir des données chez l'enfant de plus de 1 an. La tolérance a été évaluée sur un petit nombre d'enfants de moins de 1 an.

Durant la pandémie grippale, les autorités sanitaires ont recommandé de traiter les nourrissons grippés de moins de 1 an ayant un facteur de risque de grippe grave et les nourrissons non grippés en traitement post exposition s'il existe chez le nourrisson un facteur de risque de grippe grave. Le service médical rendu dans le traitement curatif en période de pandémie est faible chez l'enfant de moins de 12 mois. ».

▸ Nouvelles données disponibles

La demande d'extension d'indication de TAMIFLU dans le traitement curatif des nourrissons de moins d'un an en période d'épidémie ordinaire de grippe repose sur :

- Deux études cliniques de phase I/II non randomisées, ouvertes (CASG114 et WP22849) ayant évalué la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la tolérance de TAMIFLU ;
- Une modélisation PK/PD et des simulations de données de pharmacocinétiques réalisées à partir des deux études cliniques précédentes ;
- Une étude observationnelle européenne comparative (étude NV25182) dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance d'un traitement curatif ou prophylactique par TAMIFLU.

09.1 Modélisation PK/PD

Une modélisation PK/PD a été réalisée à partir de deux études cliniques de phase I/II non randomisées, ouvertes et stratifiées sur l'âge : l'étude CASG114⁶ et WP22849⁷.

► Etudes cliniques CASG114 et WP22849

Leur objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la tolérance de TAMIFLU chez des nourrissons atteints d'une grippe confirmée et présentant des symptômes ≤ 96 heures. La première étude a été réalisée aux Etats-Unis entre 2006 et 2010 et la seconde en Europe entre 2010 et 2012. Au total, 65 nourrissons âgés de moins d'un an ont été inclus dans l'étude WP22849 et 87 nourrissons âgés de moins de 2 ans, dont 72 de moins d'un an, dans l'étude CASG114.

Aucune des deux études n'a été réalisée pour évaluer l'efficacité de TAMIFLU chez les nourrissons de moins d'un an.

A titre exploratoire, les résultats virologiques de pharmacodynamie chez les nourrissons de moins d'un an de l'étude CASG114 ont été résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Résultats virologiques de pharmacodynamie dans l'étude CASG114

	Délai médian pour la résolution des symptômes de la grippe (jours)	Délai médian de l'excrétion virale définie par une charge virale < 50 copies/ml (jours)
Nourrissons de 0 à 2 mois traités à une dose de 3 mg/kg	10	5
Nourrissons de 5 à 3 mois traités à une dose de 3 mg/kg	7,5	3
Nourrissons de 6 à 8 mois traités à une dose de 3 mg/kg	10	4
Nourrissons âgés de 9 à 11 mois traités à une dose de 3 mg/kg traités à une dose de 3,5 mg/kg	10 30 et plus	4 4

Concernant l'étude WP22849, le délai médian de l'excrétion virale a été d'environ 5 jours et similaire entre les cohortes d'âge. Parmi les 58 nourrissons qui avaient une culture virale positive, celle-ci a été négative pour 60% au 6^{ème} jour (soit après 5 jours de traitement) et pour la quasi-totalité au 11^{ème} jour (n=57/58).

► Modélisation PK/PD et simulations de pharmacocinétique⁸

L'objectif de la modélisation PK/PD était de déterminer la dose à administrer aux nourrissons de moins d'un an dans le cadre d'un traitement curatif de la grippe par TAMIFLU.

Les relations potentielles entre les paramètres de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ont été explorées à partir des données groupées des 133 nourrissons de moins de un an issus des deux études cliniques précédemment décrites. Des simulations ont été effectuées selon différents sous-groupes d'âge et différentes posologies. Aucune relation entre l'exposition à l'oseltamivir et l'effet clinique (durée des symptômes et délai de l'excrétion virale) n'a été établie sur la base de ces données.

Compte tenu des limites de la modélisation PK/PD, l'approche ultérieure a été d'extrapoler l'efficacité observée chez les adultes et les enfants plus âgés aux nourrissons de moins d'un an sur la base des données de pharmacocinétique, en se fondant sur le fait que des niveaux

⁶ Kimberlin DW, Acosta EP, Prichard M.N et al. Oseltamivir Pharmacokinetics, Dosing, and Resistance Among Children Aged <2 Years With Influenza. The Journal of Infectious Diseases 2013;207:709–20

⁷ Rath BA, Brzostek J, Guillén S et al. Safety, virology and pharmacokinetics of oseltamivir in infants with laboratory-confirmed influenza: a Phase I/II, prospective, open-label, multicentre clinical trial. Antivir Ther 2015;20(8):815-25

⁸ Données présentées dans le rapport d'évaluation européen de TAMIFLU par l'EMA, disponible en ligne : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000402/WC500191273.pdf

similaires d'exposition peuvent induire des niveaux similaires d'efficacité dans différents groupes d'âge.

Les différentes simulations de pharmacocinétique ont conduit à recommander TAMIFLU dans le traitement de la grippe à une posologie de 3 mg/kg, 2 fois par jour pour tous les nourrissons de moins d'un an. Cette posologie permettrait d'obtenir des concentrations plasmatiques comprises dans l'intervalle cible d'exposition chez la majorité des nourrissons, pour lequel il est attendu une efficacité clinique et un profil de tolérance similaire à celui observé chez les enfants plus âgés et les adultes.

Néanmoins, aucune donnée n'est disponible chez les nouveau-nés âgés de moins de 2 semaines et une grande variabilité interindividuelle de l'exposition est observée chez les jeunes nourrissons (< 1 mois).

Par ailleurs, le CHMP mentionne que le modèle PK/PD ne peut être utilisé pour prédire, avec une précision acceptable, la dose spécifique chez le nouveau-né et que les données issues des simulations de pharmacocinétique ne donnent qu'une certaine assurance que le schéma posologique proposé de 3 mg/kg, 2 fois par jour ne soit pas associé à un risque d'émergence de résistance et de transmission subséquente du virus résistant.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

9.2.1.1 Analyse poolée⁸ des études CASG114 et WP22849

L'analyse groupée des données de tolérance a porté sur les 124 nourrissons âgés de moins d'un an traités par TAMIFLU : 70 patients issus de l'étude CASG114 et 54 de l'étude WP22849.

Onze patients ont été inclus dans l'étude WP22849 durant la saison grippale 2011-2012, soit après la réalisation de l'analyse groupée, et seront de ce fait décrit à part.

L'âge moyen à l'inclusion était de 167 ± 104 jours, la moitié des patients étant âgés de plus de 6 mois. Le plus jeune enfant était âgé de 13 jours. La majorité des nourrissons (74%) avait atteint le plein terme (> 37 semaines) et près de 65% présentaient des symptômes \leq 48 heures avant le début du traitement. Plus de la moitié des nourrissons étaient hospitalisés (60%) dont 9% en unités de soins intensifs. La proportion d'hospitalisation hors unités de soins intensifs a été plus élevée chez les nourrissons \leq 3 mois. Près de 90% des nourrissons ont reçu entre 9 et 10 doses de TAMIFLU, avec plus de 95% ayant complété au moins 5 jours de traitement biquotidien.

Au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté par 61 nourrissons (49%), dont la majorité d'intensité légère à modérée (97%). Les EI les plus fréquents ont été : vomissements, diarrhées, érythème fessier et pyrexie (cf. Tableau 3 ci-dessous).

Sur les 11 nourrissons supplémentaires inclus dans l'étude WP22849, 5 (45%) ont rapporté un total de 7 EI, dont aucun n'a été classé comme grave : vomissements (n=3), irritabilité (n=2), pyrexie (n=1) et dermatite séborrhéique (n=1).

Les principaux EI considérés comme liés au traitement ont été vomissements (4 patients), diarrhée (2 patients) et pyrexie (2 patients) qui ont été signalés chez plus d'un patient.

Un EI grave a été rapporté chez 8 nourrissons (6%), dont aucun âgé de moins de 30 jours. Le virus respiratoire syncytial a été le seul EI grave à avoir été signalé chez plus d'un nourrisson (2 issus de l'étude WP22849).

Un nourrisson \geq 9 mois d'âge a arrêté prématurément le traitement en raison de la survenue d'une réaction sévère d'hypersensibilité, jugée liée au traitement par TAMIFLU par l'investigateur.

Aucun décès n'a été signalé dans ces deux études (y compris chez les 11 nourrissons supplémentaires) et aucune tendance n'a été observée entre les groupes d'âge.

Tableau 2. Nombre de nourrissons avec un événement indésirable et EI avec une incidence $\geq 2\%$ des nourrissons (population combinée de tolérance).

	Age des cohortes (jours)					Total N=124
	≤ 30 N=13	31 à 90 N=27	91 à 180 N=22	181 à 270 N=35	≥ 271 N=27	
Nombre de nourrissons avec au moins un EI (%) <i>dont EI grave</i>	6 (46) -	14 (52) 1 (4)	7 (32) 2 (9)	19 (54) 2 (6)	15 (56) 3 (11)	61 (49) 8 (6)
Troubles gastro-intestinaux						
Vomissements	-	2 (7)	1 (5)	5 (14)	3 (11)	11 (9)
Diarrhée	1 (8)	3 (11)	3 (14)	-	2 (7)	9 (7)
Régurgitation	1 (8)	1 (4)	-	-	1 (4)	3 (2)
Troubles cutanées						
Erythème fessier	3 (23)	1 (4)	1 (5)	2 (6)	2 (7)	9 (7)
Rash cutané	-	1 (4)	-	2 (6)	-	3 (2)
Eruption maculaire	-	-	-	2 (6)	-	2 (2)
Infections et infestations						
Otite moyenne	-	1 (4)	-	2 (6)	-	3 (2)
Bronchiolite (VSR)	-	1 (4)	-	-	2 (7)	3 (2)
Candidose buccale	1 (8)	1 (4)	-	-	-	2 (2)
Infection à rotavirus	-	1 (4)	-	1 (3)	-	2 (2)
Troubles généraux et dû au site d'administration						
Pyrexie	-	-	-	2 (6)	2 (7)	4 (3)
Troubles oculaires						
Conjonctivites	1 (8)	-	1 (5)	1 (3)	-	3 (2)
Troubles sanguins et du système lymphatique						
Neutropénie	-	-	-	2 (6)	-	2 (2)

9.2.1.2 Etude NV25182

Le laboratoire a présenté les données de l'étude observationnelle NV25182 de tolérance publiée en 2015⁹.

► Méthodologie

Objectif de l'étude	Evaluer le profil de tolérance du TAMIFLU chez les enfants de moins de 24 mois lors d'un traitement curatif ou prophylactique de la grippe, et de le comparer à celui des enfants non traités par antiviral dans la pratique réelle.
Méthode	Etude observationnelle, prospective, ouverte, comparative, multicentrique.
Date et lieux de l'étude	Etude réalisée en Europe (hors France) entre décembre 2009 et mai 2011.
Critères d'inclusion	Grippe cliniquement présumée avec présence d'une fièvre (documentée par le clinicien ou rapportée par les parents) et au moins un symptôme respiratoire (toux, congestion nasale, maux de gorge).
Groupes de traitement	Les patients étaient traités ou non selon le jugement du médecin et regroupés en trois groupes (traités en curatif, traités en prophylaxie ou non traités par antiviral). Les patients étaient suivis pendant 30 jours.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Pour chaque groupe, 300 patients devaient être inclus afin d'observer avec un intervalle de confiance à 95% des effets indésirables ayant une fréquence $\leq 1\%$.
Analyses statistiques	Analyses descriptives. La comparaison entre les groupes traités et non traités sur la fréquence des événements indésirables a été effectuée post-hoc en utilisant le test exact de Fisher.

► Résultats

Cette étude observationnelle a inclus un total de 1 065 nourrissons âgés de moins de 24 mois : 340 traités par TAMIFLU en traitement curatif de la grippe, 14 traités en prophylaxie et 711 non traités par antiviral. Les nourrissons de moins d'un an constituaient 50% de la population (n=530). Parmi eux, 161 ont été traités par TAMIFLU en traitement curatif, 9 en traitement prophylactique et 360 n'ont pas été traités par antiviral.

L'âge médian était de 12 mois dans le groupe traité par TAMIFLU et de 11 mois dans le groupe non traité. Chez les nourrissons de moins d'un an, l'âge médian était de 5 et 7 mois respectivement. La majorité des nourrissons (95%) n'étaient pas vaccinés contre la grippe saisonnière et 6 du groupe traité avaient déjà reçu du TAMIFLU au cours de cette saison. Le diagnostic de la grippe a été confirmé par PCR ou test rapide chez 42% des nourrissons traités en curatif et 9% des nourrissons non traités par antiviral.

Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et l'initiation du traitement par TAMIFLU a été de $3,4 \pm 5$ jours (0 à 38) et la dose médiane de TAMIFLU prescrite par administration a été de 30 mg (4,6 à 66,5).

Près de 5% des patients (n=58) ont arrêté l'étude avant la fin de leur période de suivi (4,7% du groupe non traité contre 0,8% du groupe traité par TAMIFLU), pour les raisons suivantes : perdus de vue (n=52), retrait du consentement (n=5) et survenue d'un événement indésirable (défectuosité de la cloison ventriculaire chez un nourrisson traité par TAMIFLU).

Parmi les 340 nourrissons traités par TAMIFLU en curatif : 271 (78%) ont suivi le traitement prescrit ; 24 (7%) ont subi une modification de leur posologie (aucune pour cause d'événement indésirable) et 45 (13%) ont interrompu le traitement dont 11 d'entre eux pour survenue d'un événement indésirable. Les autres raisons de l'interruption du traitement ont été l'inefficacité, la résolution des symptômes et un test viral négatif.

Il est à noter que la comparabilité des groupes n'est pas établie, ils se différencient sur la moyenne d'âge, le nombre de comorbidité (supérieur dans le groupe non traité), les signes cliniques définissant un syndrome grippal sévère et sur l'utilisation concomitante de d'autres

⁹ Rath BA, Blumentals WA, Miller MK et al. A prospective observational study of oseltamivir safety and tolerability in infants and young children ≤ 24 months. *Pharmacology and Drug Safety* 2015;24:286-96

traitements (plus fréquente chez les non traités). Un biais d'indication ne peut être exclu, en effet la présence de facteur de risque, d'un syndrome grippal grave ou d'un test viral positif a pu être un facteur d'indication du TAMIFLU.

Événements indésirables (EI)

Population globale

Un total de 1 258 EI ont été signalés par 557 nourrissons (52%), dont la majorité ont été d'intensité légère à modérée (92%). Au moins un EI a été rapporté par 55% des nourrissons non traités par antiviral, 49% des nourrissons traités par TAMIFLU en curatif et 43% des nourrissons traités en prophylaxie. Près de 6% des nourrissons (n=59) ont rapporté un EI grave (2% du groupe traité et 4% du groupe non traité). Les EI les plus fréquents ont été : toux, rhinite, pyrexie, diarrhée et vomissements.

Les congestions nasales, bronchites et infections des voies respiratoires supérieures ont été plus fréquemment rapportés chez les nourrissons traités par TAMIFLU (4%, 6% et 2%) que chez ceux non traités par antiviral (1%, 3% et 0,1%). En revanche, les toux, rhinites, pyrexies et otites moyennes ont été moins fréquemment rapportés chez les nourrissons traités par TAMIFLU (13%, 10%, 12% et 1% contre 23%, 20%, 17% et 4% respectivement). Les diarrhées et vomissements ont été signalés à des fréquences similaires entre les deux groupes.

Quatorze EI relatifs au système organe classe « système nerveux » de la classification MedDRA ont été rapportés chez 14 nourrissons (6 traités et 8 non traités), tous ont été classés comme non graves (convulsion fébrile, convulsion, fontanelle bombée, céphalée, léthargie, somnolence, mauvaise qualité du sommeil).

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Dans le groupe traité par TAMIFLU, la fréquence des EI a été généralement similaire entre les nourrissons <12 mois et ceux ≥12 mois, avec toutefois une différence observée sur les congestions nasale (5% contre 2%) et les diarrhées (11% contre 6%), plus fréquentes chez les <12 mois. Les EI considérés comme liés au traitement ont été signalés chez 11% des nourrissons traités (13% chez les ≥12 mois et 9% chez les <12 mois) et ont été les suivants : vomissements (6%), diarrhée (2%), éruption cutanée (2%) et irritabilité (1%). Dans ce groupe, les EI graves les plus fréquents ont été : pyrexie, bronchite et pneumonie. Le traitement a été interrompu chez 11 nourrissons en raison de la survenue d'un total de 12 EI : vomissement (n=8), irritabilité (n=2), diarrhée (n=1), granulocytopenie sévère et éruption cutanée modérée (n=1).

Patients âgés de moins de 12 mois

La proportion de nourrissons ayant présenté au moins un EI a été similaire entre le groupe traité au TAMIFLU (53%) et le groupe non traité par antiviral (54%).

Dans ce groupe d'âge, les toux et rhinites ont été les EI les plus fréquents. Elles ont été plus fréquemment rapportées chez les nourrissons non traités (22% et 19%) que chez ceux traités par TAMIFLU (12% et 9%). En revanche, les congestions nasales ont été plus fréquentes chez les nourrissons traités par TAMIFLU (5% contre 0%).

Dans le groupe traité par TAMIFLU, 9% ont présenté un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur, notamment les vomissements (6%) et l'irritabilité (1%).

Il est à noter que le cadre de l'étude NV25182 ne permettait pas de différencier les symptômes de la maladie traitée et les événements indésirables liés au traitement par TAMIFLU.

9.2.2 Autres données du RCP

► Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« TAMIFLU n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale. L'utilisation de TAMIFLU ne doit pas influencer sur la décision de vaccination annuelle contre la grippe. La protection contre la grippe ne dure que pendant la période de traitement par TAMIFLU. TAMIFLU doit être utilisé en traitement et prophylaxie de la grippe seulement si des données épidémiologiques fiables confirment la circulation du virus. Il a été montré que la sensibilité à l'oseltamivir des souches virales grippales en circulation était très variable. Par conséquent, les prescripteurs doivent prendre en compte l'information la plus récente disponible sur le profil de sensibilité à l'oseltamivir des virus en circulation avant de décider de l'utilisation de TAMIFLU.

Événements neuropsychiatriques

Des événements neuropsychiatriques ont été rapportés durant l'administration de TAMIFLU chez des patients atteints de grippe, notamment chez des enfants et des adolescents. Ces événements ont également été observés chez des patients atteints de grippe n'ayant pas reçu d'oseltamivir. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des changements de comportement, et les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement doivent être évalués attentivement pour chaque patient. »

► Effets indésirables

Traitement et prophylaxie de la grippe chez les enfants

« *Affections psychiatriques et affections du système nerveux*

La grippe peut être associée à une variété de symptômes neurologiques et comportementaux qui peuvent inclure des événements tels que des hallucinations, un délire, un comportement anormal, conduisant dans certains cas au décès. Ces événements peuvent survenir dans un contexte d'encéphalite ou d'encéphalopathie mais également en dehors de toute pathologie sévère.

Chez les patients atteints de grippe et traités par Tamiflu, des cas de convulsions et de délire ont été rapportés depuis la commercialisation (incluant des symptômes tels qu'une altération de la conscience, une confusion, un comportement anormal, des visions, des hallucinations, une agitation, une anxiété, des cauchemars), conduisant dans de très rares cas à une blessure volontaire ou au décès. Ces événements ont été principalement rapportés chez les enfants et les adolescents et sont souvent de survenue brutale et de résolution rapide. La contribution de Tamiflu à ces événements est inconnue. Ces événements neuropsychiatriques ont également été rapportés chez des patients grippés mais qui n'avaient pas été traités par Tamiflu. »

Population pédiatrique (nourrissons âgés de moins d'un an)

« Dans deux études cliniques visant à déterminer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et le profil de sécurité d'emploi d'un traitement par oseltamivir chez 135 nourrissons de moins d'un an infectés par le virus de la grippe, le profil de sécurité d'emploi était similaire entre les différentes tranches d'âge.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient vomissements, diarrhées et érythème fessier. Les données disponibles sont insuffisantes chez les nourrissons ayant un âge post-conceptionnel inférieur à 36 semaines.

Les informations disponibles sur la sécurité d'emploi de l'oseltamivir administré dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de moins d'un an proviennent d'études observationnelles prospectives et rétrospectives (comprenant dans leur ensemble plus de 2 400 nourrissons de cette classe d'âge), de données épidémiologiques, ainsi que des cas rapportés depuis la commercialisation. Ces informations suggèrent que le profil de sécurité d'emploi chez les nourrissons de moins d'un an est similaire au profil de sécurité d'emploi établi chez les enfants âgés d'un an et plus. ».

► Surdosage

Population pédiatrique

Les cas de surdosage ont été plus fréquemment rapportés chez les enfants que chez les adultes et les adolescents. Des précautions doivent être prises lors de la préparation de la suspension buvable TAMIFLU et lors de l'administration de TAMIFLU à des enfants. »

9.2.3 Données issues des PBRER

TAMIFLU est commercialisé dans le traitement et la prophylaxie de la grippe en Suisse et aux Etats-Unis depuis septembre 1999 et dans l'Union européenne depuis 2002.

Le dernier PBRER disponible (couvrant la période du 21 septembre 2012 au 20 septembre 2015) estime l'exposition post-commercialisation cumulée à TAMIFLU à 155,5 millions de patients (39 millions de patients sur la période couverte par ce PBRER).

Durant cette période, les événements indésirables suivants ont fait l'objet d'une surveillance particulière : hyperglycémie, posologie chez les femmes enceintes, hypothermie, grossesse/allaitement et issue de la grossesse, troubles rénaux. L'analyse de ces données a conduit à clôturer ces signaux sans faire l'objet de modifications du RCP ou du PGR.

9.2.4 Plan de gestion des risques

Les principaux risques identifiés ou potentiels ainsi que les informations manquantes intégrés dans le PGR sont les suivants :

- **Risques importants identifiés :**
 - Evènements neuropsychiatriques ;
 - Affections cutanées (rash cutané, urticaire, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) ;
 - Hémorragie gastro-intestinale et colite hémorragique ;
 - Affections hépatobiliaires (élévations des enzymes hépatiques, hépatite fulminante/insuffisance hépatique) ;
 - Intolérance au fructose (enfants) ;
 - Arythmie cardiaque ;
 - Troubles visuels ;
 - Développement d'une résistance virale induite par oseltamivir.
- **Risques importants potentiels :**
 - Exposition durant la grossesse ;
 - Exposition des nourrissons durant l'allaitement ;
 - Interactions médicamenteuses potentielles (probénécide, chlorpropamide, méthotrexate, phénylbutazone, clopidogrel) ;
 - Risque potentiel d'erreurs médicamenteuses liées à la modification de la formulation de TAMIFLU pour suspension buvable – modifications de la concentration de 12mg/ml à 6mg/ml et de la seringue pour administration orale de mg en ml.
- **Informations manquantes importantes :**
 - Insuffisance hépatique et rénale chez les enfants ;
 - Patients dialysés ;
 - Traitement de la grippe chez les patients immunodéprimés.

09.3 Résistance à l'oseltamivir

Les données de résistance au TAMIFLU ont été décrites dans les deux études cliniques (CASG114 et WP22849) avec les résultats de pharmacodynamie. Néanmoins, aucune analyse spécifique distincte n'a été réalisée.

Dans la première étude, les échantillons des nourrissons ont été analysés selon le virus isolé : grippe A (H1N1) saisonnière (n=8), grippe A(H1N1)pdm09 (n=37), grippe A (H3N2) (n=18) et grippe B (n=5). Trois nourrissons, tous infectés au virus A (H1N1)pdm09 et sensibles avant traitement, ont développé une résistance au cours du traitement par TAMIFLU.

Dans la seconde étude, 7 patients (11%) ont développé une résistance au cours du traitement suite à des mutations du gène de la neuraminidase, tous de type A. La durée de traitement ainsi que l'évolution de la maladie ont été celles habituellement observées.

Les données issues des modélisations et simulations PK/PD n'ont pas fournies avec certitude que le schéma posologique proposé de 3 mg/kg, 2 fois par jour ne soit pas associé à un risque d'émergence de résistance et de transmission subséquente du virus résistant.

Compte tenu de l'absence d'analyse spécifique sur la résistance à l'oseltamivir dans les deux études cliniques CASG114 et WP22849, le CHMP a demandé au laboratoire de soumettre un rapport de sécurité consolidé sur la résistance dans ces deux études ainsi que toutes les données actualisées du programme de surveillance de la résistance, et de discuter dans les prochains PSUR de l'apparition de mutations résistantes et de tout risque potentiel de transmission de virus résistants dans l'environnement qui serait associé au schéma posologique approuvé chez les nourrissons de moins d'un an. Cette demande devra être traitée par un engagement post-autorisation.

09.4 Données de prescription

D'après les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2016) ; TAMIFLU a fait l'objet de 90 500 prescriptions dont 586 chez les enfants de moins de 24 mois (0,6%). TAMIFLU est prescrit par des médecins généralistes (95,2%), des pédiatres (3,4%) et des pneumologues (1,4%).

09.5 Résumé & discussion

L'extension d'indication de TAMIFLU dans le traitement curatif de la grippe en période d'épidémie chez les nourrissons de moins d'un an repose sur les données de pharmacocinétique, de pharmacodynamie et de tolérance issues de deux études cliniques ouvertes non-randomisées (CASG114 et WP22849) et sur des analyses ultérieures de modélisation PK/PD et de simulation de pharmacocinétique. La modélisation PK/PD avait pour objectif principal d'élaborer des recommandations de dose plus précises dans cette tranche d'âge.

Aucune des études fournies n'a été réalisée pour évaluer l'efficacité de TAMIFLU chez les nourrissons de moins d'un an.

L'approche a été d'extrapoler l'efficacité observée chez les adultes et les enfants plus âgés aux nourrissons de moins d'un an sur la base des données de pharmacocinétique, en se fondant sur le fait que des niveaux similaires d'exposition peuvent induire des niveaux similaires d'efficacité dans différents groupes d'âge. Les différentes simulations de pharmacocinétique ont conduit à recommander TAMIFLU dans le traitement de la grippe à une posologie de 3 mg/kg, 2 fois par jour pour tous les nourrissons de moins d'un an.

Néanmoins, aucune donnée n'est disponible chez les nouveaux nés âgés de moins de 2 semaines et une grande variabilité interindividuelle de l'exposition est observée chez les nouveaux nés (< 1 mois). Il a également été mentionné par le CHMP que le modèle PK/PD ne permet pas de déterminer, avec une précision acceptable, la dose chez le nouveau-né.

Le profil de tolérance observé dans les deux études cliniques CASG114 et WP22849 et dans l'étude observationnelle NV25182 a été globalement similaire au profil établi chez les enfants plus âgés. Des diarrhées et un érythème fessier ont toutefois été plus rapportés chez les nourrissons de moins d'un an. Ces études ont rapporté des événements indésirables fréquents (chez près de la moitié des nourrissons), essentiellement d'ordre digestif et respiratoire.

Des préoccupations persistent concernant l'émergence de la résistance à l'oseltamivir chez les nourrissons de moins d'un an et conduisent au maintien de la surveillance renforcée associée à une demande d'analyses complémentaires spécifiques à cette tranche d'âge.

Il est à noter que les données obtenues par la seule extrapolation des données observées chez l'adulte ou l'enfant de plus de 1 an permettent d'évaluer l'efficacité de l'oseltamivir chez les nourrissons de moins de un an et laissent présager une toxicité supérieure chez les nouveaux nés, pour lesquels de fortes variabilités interindividuelles ont été observées.

Deux études sont actuellement en cours dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique chez des enfants immunodéprimés : une étude de dose randomisée en ouvert chez des enfants de moins de 13 ans (étude NV25719) et une étude observationnelle prospective évaluant la tolérance et

l'activité anti-vitale du traitement curatif par oseltamivir chez des enfants âgés de 37 semaines à moins de 18 ans.

En période d'épidémie ordinaire de grippe

En période d'épidémie ordinaire de grippe, comme en période de pandémie⁴, l'efficacité de TAMIFLU en traitement curatif de la grippe chez les nourrissons de moins d'un an n'a pas été démontrée à ce jour ; elle a été extrapolée à partir des données observées chez les enfants plus âgés et les adultes. La Commission rappelle que l'effet observé de l'oseltamivir en traitement curatif de la grippe chez les enfants à partir de un an et les adultes était minime (réduction d'environ 1 jour de la durée de la grippe) et avait été démontré sur un critère symptomatique.

Compte tenu de l'absence de données d'efficacité et de la fréquence des effets indésirables, l'impact favorable de TAMIFLU sur la morbi-mortalité chez les nourrissons de moins d'un an en période d'épidémie ordinaire de grippe n'est à ce jour pas démontré. Par ailleurs, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer son impact sur l'organisation des soins. Enfin, la Commission souligne une incertitude sur le risque de toxicité ou d'apparition de résistance avec la posologie recommandée de l'oseltamivir chez les enfants âgés de moins d'un an, notamment chez les jeunes nourrissons (âgés de moins de 2 semaines).

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En période d'épidémie ordinaire de grippe

Compte tenu des données disponibles et de la réduction des complications, des hospitalisations et des décès liés à la grippe chez les sujets vaccinés par rapport aux sujets non vaccinés, la vaccination contre la grippe représente l'outil de prévention le plus efficace contre l'infection et ses complications, notamment chez les personnes à risque ciblées par les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur. Ainsi, conformément aux recommandations du Haut Conseil de Santé Publique^{Erreur ! Signet non défini.}, elle doit être réalisée chez les adultes et enfants, dont les enfants de moins d'un an, à risque de complications et les professionnels de santé. Par ailleurs, les mesures d'hygiène (port de masques chirurgicaux et lavage fréquent des mains) permettent de limiter le risque de transmission et de contamination, en particulier des très jeunes enfants et des personnes ayant des facteurs de risques particuliers

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 inhibiteurs de la neuraminidase (INA) dans la stratégie thérapeutique du traitement symptomatique de la grippe en situation épidémique ordinaire est limitée. Le traitement par antiviral ne remplace pas la vaccination contre la grippe.

Dans son avis de novembre 2015¹⁰, le HCSP recommande une utilisation ciblée des INA en traitement curatif : chez les personnes symptomatiques jugées à risque de complications, dont les enfants âgés de moins de un an éligibles à la vaccination, les personnes qui présentent une grippe grave d'emblée ou dont l'état justifie une hospitalisation, en privilégiant un traitement précoce dans les 48h suivant le début des signes cliniques.

Dans ces situations, le traitement est recommandé quel que soit le statut vaccinal des patients et il doit être débuté le plus rapidement possible, sans attendre les résultats des examens virologiques. La prescription d'un traitement antiviral à tous les patients suspectés de grippe n'est pas systématique.

¹⁰ Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la fiche de recommandations pour la prescription d'antiviraux en période d'épidémie de grippe saisonnière. Novembre 2015

Place de TAMIFLU dans la stratégie thérapeutique

Chez les nourrissons à risque, la vaccination antigrippale, recommandée dans cette population, demeure la meilleure méthode de prévention des complications et de contrôle de l'infection grippale. L'intérêt du traitement par oseltamivir est limité d'une part, du fait du caractère probabiliste du diagnostic de la grippe, d'autant plus grand que le sujet est jeune, et d'autre part du fait de la nécessité d'administrer le traitement dans les 48 heures suivant les premiers symptômes, condition de son efficacité. Or, des données avaient montré les difficultés pratiques liées au délai d'instauration du traitement et les difficultés de repérage des patients graves en pratique courante. TAMIFLU a donc une place marginale dans le traitement symptomatique de la grippe chez les nourrissons âgés de moins d'un an.

En conséquence, sur la base de ces données et du fait de l'absence d'efficacité démontrée, de la fréquence des effets indésirables observés et des incertitudes sur le risque de toxicité et de résistance à l'oseltamivir chez les nourrissons de moins d'un an, notamment chez ceux âgés de moins de 2 semaines, la commission de la Transparence ne peut recommander l'utilisation de TAMIFLU dans le traitement curatif des nouveau-nés à terme et enfants de moins d'un an, présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus.

Comme le HCSP, la Commission recommande la vaccination antigrippale pour tous les nourrissons à risque¹¹. Elle souligne que la couverture vaccinale est à ce jour insuffisante chez les sujets à risque et le personnel soignant et doit être renforcée.

¹¹ HCSP. Annexe 1 « Liste des personnes ciblées par la vaccination grippale » de l'avis relatif à la fiche de recommandations pour la prescription d'antiviraux en période d'épidémie de grippe saisonnière. Mars 2015

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

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 En période d'épidémie ordinaire de grippe

▮ 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 une semaine. Chez les nourrissons de moins de un an ayant des facteurs de risques particuliers, les complications liées à la grippe peuvent être graves et engager le pronostic vital.

▮ La vaccination contre la grippe représente l'outil de prévention le plus efficace contre l'infection et ses complications. Elle est recommandée chez les adultes et enfants, dont les nouveau-nés à terme, à risque de complications^{Erreur ! Signet non défini.} et les professionnels de santé.

▮ TAMIFLU entre dans le cadre d'un traitement curatif de la grippe.

▮ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique curative chez les nourrissons de moins d'un an.

▮ L'efficacité de TAMIFLU n'a pas été démontrée à ce jour chez les nourrissons de moins de un an, elle est extrapolée à partir des données chez l'enfant de plus d'un an et de l'adulte. Cette extrapolation ne permet pas d'estimer l'efficacité chez l'enfant de moins de 1 an.

La tolérance de TAMIFLU a été évaluée sur un faible nombre d'enfants de moins de un an. Les données obtenues par la seule extrapolation des données observées chez l'adulte ou l'enfant de plus de 1 an ne permettent pas d'évaluer la tolérance mais laissent présager une tolérance moins bonne dans cette tranche d'âge. En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables de TAMIFLU dans cette population ne peut être estimé mais est à risque d'être insuffisant.

▮ En raison de l'absence d'efficacité démontrée en période de circulation du virus, de la fréquence des effets indésirables observés et des incertitudes sur le risque de toxicité et de résistance à l'oseltamivir chez les nourrissons de moins d'un an, notamment chez ceux âgés de moins de 2 semaines, TAMIFLU n'a pas de place dans le traitement symptomatique de la grippe chez les nourrissons âgés de moins d'un an.

▮ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du profil de gravité de la grippe qui peut entraîner des complications graves chez les nourrissons ayant des facteurs de risques particuliers,
 - du besoin de santé publique de réduire la morbidité et la mortalité, qui en situation d'épidémie ordinaire de grippe, sont prévenues par une vaccination adéquate,
 - de l'intérêt de disposer d'un traitement antiviral curatif efficace et bien toléré pour les nourrissons à risque qui malgré la vaccination seraient atteints par la grippe,
 - de l'absence d'impact démontré de l'oseltamivir sur la morbi-mortalité chez le nourrisson de moins d'un an en l'absence de données d'efficacité dans cette tranche d'âge,
 - de l'incertitude sur le risque de toxicité et de résistance à l'oseltamivir avec la posologie recommandée, notamment chez le jeune nourrisson,
 - des difficultés rencontrées en pratique pour instaurer le traitement précocement,
- les spécialités TAMIFLU ne sont pas susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique des nourrissons de moins d'un an en période d'épidémie ordinaire de grippe.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TAMIFLU est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale, en tant

que traitement curatif de la grippe chez les nouveau-nés à terme et enfants de moins de un an, présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription des spécialités TAMIFLU sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « Traitement de la grippe des nouveau-nés à terme jusqu'à l'âge de un an, présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus ».

► Autres demandes

La Commission souhaite réévaluer les inhibiteurs de la neuraminidase (TAMIFLU et RELENZA) dans le traitement préventif et curatif de la grippe saisonnière.