



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

21 octobre 2009

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 5 octobre 2004 (JO du 29 octobre 2004)

**TAMIFLU 12 mg/ml, poudre pour suspension buvable**  
**1 flacon de 30 g (CIP: 359 963-5)**

**TAMIFLU 75 mg, gélule**  
**Boîte de 10 gélules (CIP: 359 962-9)**

**TAMIFLU 30 mg, gélule**  
**Boîte de 10 (CIP : 382 015-2)**

**TAMIFLU 45 mg, gélule**  
**Boîte de 10 (CIP : 382 016-9)**

**Laboratoire ROCHE REGISTRATION LTD**

phosphate d'oseltamivir

liste I

Code ATC : J05AH02

Date des AMM :

TAMIFLU 12 mg/ml poudre pour suspension buvable et 75 mg gélule : 20/06/2002

TAMIFLU 75 mg et 45mg gélule : 19 septembre 2007

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

phosphate d'oseltamivir

## 1.2. Indication

« *Traitement de la grippe* 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. L'efficacité a été démontrée quand le traitement est instauré dans les 2 jours suivant le début des symptômes. Cette indication est fondée sur des études cliniques de la grippe contractée naturellement dans lesquelles l'infection par un virus influenza de type A était prédominante.

### *Prophylaxie de la grippe*

- En prévention post exposition : chez l'adulte et l'enfant âgé 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 l'adulte et l'enfant âgé d'un an ou plus.

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 prenant en compte l'épidémiologie et l'impact de la maladie dans les différentes zones géographiques et populations de patients. »

## 1.3. Posologie

### « Traitement de la grippe :

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

Pour les adultes et adolescents âgés de 13 ans ou plus, la posologie d'oseltamivir recommandée est de 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours par voie orale.

Pour les nourrissons âgés de plus de 1 an et pour les enfants âgés de 2 à 12 ans, TAMIFLU 30 mg et 45 mg gélules et la suspension buvable sont disponibles.

Les posologies suivantes adaptées en fonction du poids sont recommandées :

Poids corporel	Dose recommandée pendant 5 jours
≤ 15 kg	30 mg deux fois par jour
> 15 kg à 23 kg	45 mg deux fois par jour
> 23 kg à 40 kg	60 mg deux fois par jour
> 40 kg	75 mg deux fois par jour

Les enfants de plus de 40 kg et capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement au dosage adulte de 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours comme alternative à la posologie recommandée de TAMIFLU suspension.

### Prévention de la grippe :

Prophylaxie post exposition : la posologie recommandée chez les adultes et adolescents âgés de 13 ou plus, pour la prophylaxie de la grippe après un contact étroit avec une personne infectée, est de 75 mg d'oseltamivir une fois par jour pendant 10 jours. Le traitement doit débuter dès que possible dans les deux jours suivant le contact avec un sujet infecté.

Pour les nourrissons âgés de plus de 1 an et pour les enfants âgés de 2 à 12 ans, TAMIFLU 30 mg et 45 mg gélules et la suspension buvable sont disponibles. La posologie recommandée de TAMIFLU en post exposition est :

<b>Poids corporel</b>	<b>Dose recommandée pendant 10 jours</b>
≤ 15 kg	30 mg une fois par jour
> 15 kg à 23 kg	45 mg une fois par jour
> 23 kg à 40 kg	60 mg une fois par jour
> 40 kg	75 mg une fois par jour

Les enfants de plus de 40 kg et capables d'avaler les gélules peuvent bénéficier d'un traitement préventif, à raison d'une gélule de 75 mg une fois par jour pendant 10 jours comme alternative à la posologie recommandée de TAMIFLU suspension.

Prophylaxie en période épidémique : la posologie recommandée pour la prophylaxie de la grippe en période épidémique est 75 mg d'oseltamivir une fois par jour pour une durée de traitement allant jusqu'à 6 semaines.

### Populations particulières :

- Insuffisance hépatique : aucune adaptation posologique n'est requise pour le traitement ou la prophylaxie des patients présentant des anomalies fonctionnelles hépatiques.
- Insuffisance rénale : adapter à partir d'une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30ml/min. Non recommandé pour une clairance de moins de 10 ml/min et pour les patients dialysés.
- Sujet âgé : aucune adaptation de posologie n'est nécessaire, sauf en cas d'insuffisance rénale sévère.

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

### **Prophylaxie de la grippe post exposition**

#### **Avis du 11 février 2004**

Chez les sujets de 13 à 64 ans sans comorbidité, le service médical rendu est insuffisant pour justifier sa prise en charge.

Dans les populations à risque : adolescents et adultes de 13 à 64 ans avec comorbidité, adultes de plus de 65 ans, la Commission considère le service médical rendu comme non important. Elle le qualifie de faible.

Dans le cas particulier de sujets à risque (patients institutionnalisés, contre-indication au vaccin, sujets immunodéprimés (notamment sujets ayant un SIDA, greffés, sujets traités par immunosuppresseurs), protection vaccinale incomplète par rapport à la souche circulante) : la Commission considère le service médical rendu comme modéré.

ASMR III par rapport à Mantadix

### **Avis du 21 juin 2006 (extension d'indication à l'enfant à partir de 1 an)**

Même formulation du SMR que le 11 février 2004, dans l'extension d'indication aux enfants à partir de 1 an.

ASMR V dans la prise en charge prophylactique post contact de la grippe chez l'enfant de 1 à 12 ans.

### **Avis du 3 janvier 2007 (extension de la prise en charge)**

SMR faible chez les populations suivantes ne pouvant bénéficier de la vaccination grippale pour des raisons médicales :

- les personnes atteintes d'asthme et de broncho-pneumopathie chronique obstructive,
- les personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen et long séjour, quel que soit leur âge,
- les enfants et adolescents (de 1 à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par acide acétylsalicylique.

### **Avis du 5 décembre 2007 (inscription gélules 30 mg et 45mg)**

*Chez l'enfant et l'adulte*

Chez les sujets sans comorbidité, le service médical rendu est insuffisant pour justifier sa prise en charge.

Dans les populations à risque : enfants de plus de 1 an et adultes de 13 à 64 ans avec comorbidité, adultes de plus de 65 ans, le service médical rendu est faible.

Dans le cas particulier des sujets à risque :

- sujets vivant en collectivité (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 : le service médical rendu est modéré.

### **Avis du 16 avril 2008 (réévaluation du SMR)**

Population sans risque de complication : le service médical rendu en prophylaxie de la grippe chez les sujets sans comorbidité est insuffisant.

Populations à risque de complication : le service médical rendu en prophylaxie de la grippe dans les populations à risque est faible.

Par ailleurs, le service médical rendu par TAMIFLU en prophylaxie post-contact est 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.

## **Traitement curatif de la grippe**

### **Avis du 11 février 2004, confirmé le 21 juin 2006 et le 16 avril 2008**

#### **Enfants**

Le service médical rendu par TAMIFLU est insuffisant pour justifier sa prise en charge.

#### **Adulte de 13 à 64 ans avec ou sans comorbidité :**

Le service médical rendu par TAMIFLU est insuffisant pour justifier sa prise en charge.

#### **Sujets de plus de 65 ans**

Le service médical rendu par TAMIFLU est insuffisant pour justifier sa prise en charge.

## 5 décembre 2007 (inscription gélules 30 mg et 45mg)

Le Service Médical Rendu par TAMIFLU est insuffisant pour justifier sa prise en charge.

### 3 MEDICAMENTS COMPARABLES

#### 3.1. Classement ATC (2009)

J	: anti-infectieux généraux a usage systémique
J05	: antiviraux à usage systémique
J05A	: antiviraux à action directe
J05AH	: inhibiteurs de la neuraminidase
J05AH02	: oseltamivir

#### 3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

##### Médicaments de comparaison

Antiviraux inhibiteurs de la neuraminidase :

RELENZA 5 mg/dose (zanamivir), poudre pour inhalation en récipient unidose

#### 3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

En prévention de la grippe :

- vaccins anti-grippaux
- un autre antiviral, MANTADIX 100 mg capsule (amantadine), est indiqué dans la prophylaxie de la grippe due exclusivement au virus influenza A.

En traitement de la grippe :

Traitements symptomatiques non spécifiques : antalgiques et antipyrétiques.

### 4 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

D'après les données issues de la base IMS/Dorema (CMA mai 09), il a été observé 130.000 prescriptions de TAMIFLU de juin 2008 à mai 2009. Dans 93% des cas, le motif de prescription est « la grippe ». La durée moyenne de prescription est de 5,3 jours, la posologie moyenne de 2,0 comprimés par jour. Ces données sont en faveur d'une prescription très majoritairement en traitement curatif.

### 5 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Le laboratoire a fourni 6 nouvelles études :

- Deux études observationnelles de la prise en charge d'une épidémie de grippe survenue en collectivité.
- Quatre études américaines rétrospectives sur des populations à risque dans lesquelles TAMIFLU a été utilisée en traitement curatif de la grippe.

## 5.1. Prophylaxie post exposition et traitement curatif

- Etude de Gaillat<sup>1</sup> en maison de retraite à Annecy

Il s'agit d'une étude observationnelle réalisée à l'occasion d'une épidémie de grippe survenue au mois d'août 2005 dans une maison de retraite. La propagation du virus avait été facilitée par le confinement en espace climatisé pendant une période de canicule. L'âge des résidents était de 88 ans en moyenne. Un syndrome grippal a été rapporté chez 32/81 résidents et 6/48 membres du personnel. Après identification du virus par un test de diagnostic rapide, les mesures ont été : isolement, port de masques, traitement curatif par TAMIFLU pour 19 résidents symptomatiques sur 32, et 5 membres du personnel symptomatiques sur 6.

Un traitement prophylactique a été administré à 47 résidents et 42 membres du personnel non symptomatiques. L'épidémie a été terminée en 48 heures, cinq décès sont survenus, dont 2 personnes traités par oseltamivir.

## 5.2. Prophylaxie post exposition

- Etude de Vu<sup>2</sup> : suivi de tolérance lors d'une épidémie dans une résidence de patients transplantés

Il s'agit d'une étude rétrospective décrivant une cohorte de patients ayant bénéficié ou en attente d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques séjournant dans une résidence spécialisée aux Etats-Unis et ayant reçu un traitement prophylactique par TAMIFLU au cours de l'épidémie de grippe de l'hiver 2002.

L'épidémie a été déclarée après 4 cas de grippe confirmés virologiquement. Les 45 patients présents ont été mis sous traitement prophylactique. Aucun nouveau cas de grippe n'a été diagnostiqué, aucun décès n'a été observé.

La comparaison des événements indésirables entre les patients ayant reçu TAMIFLU et un groupe contrôle non traité lors des épidémies de grippe des années antérieures n'a pas permis d'identifier de différence.

## 5.3. Traitement curatif

- Enfants à risque<sup>3</sup>

Dans la base de données américaine Thomson Reuters MarketScan, au cours de 6 saisons grippales successives, TAMIFLU a été prescrit à 1.634 enfants à risque de complications (diabète, cancers, asthme, maladies neurologiques et neuromusculaires, insuffisance rénale, transplantation d'organe, VIH, etc...) ayant la grippe. Ces enfants ont été comparés à 3.721 enfants à risque des mêmes complications ayant eu la grippe sans avoir été traités par un antiviral.

TAMIFLU a été associé à une réduction significative à 14 jours, du risque de maladies respiratoires autres que pneumonie, d'hospitalisations et d'otites moyennes.

---

<sup>1</sup> Gaillat J, Denetière G, Raffin-Bru E, Valette M, and Blanc M.C. Summer influenza outbreak in a home for the elderly: application of preventive measures. *Journal Hospital Infection* 2008 ; 70 : 272-277

<sup>2</sup> Vu D, Peck A.J, Nichols W.G, Varley C, Englund J.A, L. Corey, and Boeckh M. Safety and tolerability of oseltamivir prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective case-control study. *Infectious Diseases Society of America* 2007; 45:187-93.

<sup>3</sup> Pedro A et al. Effects of Oseltamivir on Influenza-Related Complications in Children With Chronic Medical Conditions. *Pediatrics* 2009 ; 124 : 170-178.

Réduction du risque relatif de survenue de complications et d'hospitalisations liées à la grippe avec TAMIFLU chez des patients et des adolescents à risque

Complications	HR à 14 jours [IC 95%]	HR à 30 jours [IC 95%]
Maladies respiratoires autres que pneumonie	0,74 [0,63 ; 0,87]	0,87 [0,77 ; 0,97]
Otitites moyennes et leurs complications	0,69 [0,48 ; 0,99]	0,70 [0,53 ; 0,92]
Toutes causes d'hospitalisation	0,33 [0,13 ; 0,83]	0,49 [0,27 ; 0,89]

- Personnes âgées de plus de 65 ans non institutionnalisées<sup>4</sup>

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée aux Etats-Unis qui a évalué l'impact de TAMIFLU en traitement curatif sur la survenue d'un accident vasculaire cérébral, constitué ou transitoire.

TAMIFLU a été prescrit chez 1.190 patients grippés âgés de plus de 65 ans. Ils ont été comparés à 7.392 patients grippés de plus de 65 ans non traités par antiviral. TAMIFLU a été associé à une réduction significative du risque relatif d'accident vasculaire cérébral de 51% à 1 mois (RR=0,49 - IC95% : 0,27 ; 0,91).

- Patients avec antécédents de maladies cardiovasculaires<sup>5</sup>

Cette étude réalisée aux Etats-Unis a évalué l'incidence d'événements cardiovasculaires chez des patients grippés ayant des antécédents de pathologies cardiaques chroniques. Il s'agissait de données de la base « US military health system data base » au sein d'une population militaire.

TAMIFLU a été prescrit à 6.771 patients adulte grippés. Ils ont été comparés à 30.711 patients grippés non traités par antiviral. Le taux de survenue d'événement cardiovasculaire a été significativement plus faible (8,5%) dans le groupe TAMIFLU que dans le groupe contrôle (21,2%) (p<0,005).

- Patients diabétiques<sup>6</sup>

Cette étude réalisée aux Etats-Unis chez des patients diabétiques adultes ayant la grippe a évalué l'incidence de complications liées à la grippe.

Les données étaient issues de la base de données Thomson Reuters MarketScan au cours de 6 saisons grippales successives. TAMIFLU a été prescrit à 2.919 patients et 6.171 patients à risque de complications.

14 jours après le début du traitement, TAMIFLU a été associé à une réduction significative du risque d'infections respiratoires autres que pneumonie (RR 0,83 ; IC95% : 0,73 ; 0,93) et d'hospitalisations (toutes causes excepté la pneumonie) (RR 0,70 ; IC95% : 0,52 ; 0,94).

#### 5.4. Tolérance

D'après les nouvelles données de pharmacovigilance fournies, la teneur des données de tolérance n'a pas été modifiée depuis la précédente évaluation de la Commission.

Le RCP a été modifié le 31 octobre 2008, cette modification a déjà été portée à la connaissance de la Commission.

Par ailleurs, l'oseltamivir ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si le bénéfice pour la mère justifie le risque potentiel encouru par le fœtus.

<sup>4</sup> Madjid M, Curkendall S, and Blumentals W.A. The influence of oseltamivir treatment on the risk of stroke after influenza infection. *Cardiology* 2009;113:98–107

<sup>5</sup> Ward Casscells S, Granger E, Kress A.M, Linton A, Madjid M and Cottrell L. Use of Oseltamivir After Influenza Infection Is Associated With Reduced Incidence of Recurrent Adverse Cardiovascular Outcomes Among Military Health System Beneficiaries With Prior Cardiovascular Diseases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:108-115.

<sup>6</sup> E.A. Orzeck, N. Shi, and W.A. Blumentals. Oseltamivir and the Risk of Influenza-Related Complications and hospitalizations in patients with diabetes. *Clinical Therapeutics*. 2007, 29,

### 5.5. Résistance à l'oseltamivir chez l'homme

Comme la Commission de la transparence l'a déjà noté dans son avis du 13 mai 2009, le RCP signale que « le niveau de réduction de la sensibilité à l'oseltamivir et la prévalence de ces virus semblent varier de manière saisonnière et géographique ».

### 5.6. Conclusion

En prophylaxie, l'étude observationnelle de Gaillat<sup>1</sup> a montré l'intérêt d'une prise en charge globale de la grippe lors d'une épidémie de grippe survenue au mois d'août dans une maison de retraite. Il n'est pas possible de préciser la part prise par l'oseltamivir parmi les autres mesures telles que l'isolement et le port de masques.

L'étude de Vu<sup>2</sup> dans une population à risque de complications n'a pas identifié d'effet indésirable grave de l'oseltamivir chez 45 patients traités.

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.

## 6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1. Réévaluation du SMR

Le niveau de Service médical rendu par TAMIFLU n'est pas modifié par les nouvelles données fournies par le laboratoire.

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.

Chez l'enfant, l'allure de la grippe est d'autant moins typique que l'enfant est jeune. Les enfants sont les premiers atteints lors d'une épidémie.

Les complications de la grippe sont redoutées chez le nourrisson de moins de 1 an et chez les enfants ayant une comorbidité (asthme notamment).

Chez l'enfant sain de plus d'un an, les complications ne présentent pas de caractère habituel de gravité. Les plus fréquentes sont respiratoires et ORL, otites notamment. La fréquence de ces complications décroît avec l'âge.

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<sup>7</sup> de complications et les professionnels de santé.

<sup>7</sup> Les sujets « à risque » sont définis par les sujets de plus de 65 ans ou les sujets faisant partie de l'une des 11 catégories ci dessous (9 ALD et 3 autres catégories) ouvrant droit à la prise en charge pour le vaccin antigrippal :

- diabète insulino-dépendant, diabète non insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime
- accident vasculaire cérébral invalidant
- néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique pur primitif
- forme grave d'une affection neuro-musculaire (dont myopathie)
- mucoviscidose
- cardiopathie congénitale mal tolérée, insuffisance cardiaque grave et valvulopathie grave
- insuffisance respiratoire chronique grave (dont asthme inscrit sur la liste ALD)



TAMIFLU est un traitement antiviral à visée préventive (prophylaxie post-contact) et curative.

L'intérêt du traitement curatif par oseltamivir est limité :

- par le caractère probabiliste du diagnostic de la grippe, d'autant plus grand que le sujet est jeune,
- par la nécessité d'administrer le traitement dans les 48 heures suivant les premiers symptômes, condition de son efficacité. Or, les données montrent que les problèmes d'organisation du système de soins rendent cet objectif difficile à atteindre dans la pratique.

### ***Intérêt de santé publique de TAMIFLU en traitement de la grippe***

La grippe est une maladie fréquente, contagieuse qui peut être grave pour certaines catégories de patients (co-morbidité et/ou âge supérieur à 65 ans notamment). Elle constitue un fardeau de santé publique modéré.

Réduire le taux de morbidité et de mortalité de la grippe lors des épidémies est un besoin de santé publique. Ce besoin est couvert de façon générale par la vaccination. Toutefois, pour les sujets à risque (co-morbidité et/ou âge supérieur à 65 ans notamment) qui malgré la vaccination seraient atteints par la grippe, il peut être intéressant de disposer d'une alternative thérapeutique complémentaire.

Les données des études cliniques ne permettent pas de quantifier l'impact attendu en termes de morbi-mortalité pour cette spécialité en raison de l'absence de données sur la mortalité et de la faiblesse de la taille d'effet sur les critères de morbidité.

De plus, la transposabilité des résultats de ces études n'est pas assurée car ces derniers sont dépendants de l'organisation des soins (couverture vaccinale réelle, délai de mise sous traitement en pratique réelle ..).

Ainsi, la spécialité TAMIFLU ne devrait pas apporter de réponse significative au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité TAMIFLU dans cette indication.

### ***Intérêt de santé publique de TAMIFLU en prophylaxie post contact***

Le fardeau induit par la grippe chez les enfants de plus de 1 an et les adultes peut être considéré comme modéré. Toutefois compte tenu de la couverture vaccinale antigrippale et du nombre assez restreint de patients concernés par l'indication (prophylaxie post-exposition à un cas cliniquement diagnostiqué), le fardeau est faible.

Réduire le taux de morbidité et de mortalité de la grippe lors des épidémies, notamment chez les patients à risque, est un besoin de santé publique.

Au vu des données des études cliniques et malgré l'absence de données sur la mortalité, un impact en termes de morbi-mortalité modéré est attendu pour cette spécialité.

---

-déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immuno-déficience humaine (s'agissant des personnes contaminées par le VIH, les dernières études ont révélé que la vaccination pouvait entraîner un accroissement transitoire de la charge virale et qu'il n'y avait pas lieu de la recommander systématiquement)

- drépanocytose homozygote (anémie hémolytique congénitale par hémoglobinopathie)

- les personnes atteintes d'asthme et de bronchopneumopathie chronique obstructive,

- les personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen et long séjour, quel que soit leur âge,

- les enfants et adolescents (de 1 à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par acide acétylsalicylique,

Toutefois, la transposabilité des résultats de ces études n'est pas assurée car ces derniers sont dépendants de l'organisation des soins (couverture vaccinale réelle, délai de mise sous traitement en pratique réelle ..). De plus, un risque d'impact de santé publique négatif sur la morbi-mortalité ne peut être exclu si la mise à disposition de TAMIFLU entraînait une diminution de la couverture vaccinale).

Ainsi, compte tenu des ces réserves, la spécialité TAMIFLU devrait être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire (par rapport à la vaccination et aux mesures non médicamenteuses) au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité TAMIFLU dans cette indication. Cet intérêt est faible.

### **Service médical rendu dans le traitement curatif de la grippe**

▫ Enfant (≥1 an) et adulte (<65 ans) n'appartenant pas à une population à risque :

Les nouvelles données fournies ne sont pas susceptibles de modifier l'avis précédent de la commission. Le service médical rendu par TAMIFLU en traitement curatif chez l'enfant (≥1 an) et l'adulte (<65 ans) reste insuffisant.

▫ Enfant (≥1 an) et adulte (<65 ans) avec co-morbidité :

Les études épidémiologiques fournies ne montrent pas de réduction significative de la mortalité et de la durée de l'hospitalisation en conditions réelles d'utilisation.

Le service médical rendu par TAMIFLU en traitement curatif chez l'enfant (≥1 an) et l'adulte (<65 ans) avec co-morbidité reste insuffisant.

▫ Sujet âgé (>65 ans) :

Le service médical rendu par TAMIFLU en traitement curatif chez les sujet âgé (>65 ans) reste insuffisant.

### **Service médical rendu dans la prophylaxie post-contact chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an**

TAMIFLU peut être utilisé en prophylaxie de la grippe à partir de 1 an après contact étroit avec un cas cliniquement diagnostiqué dans l'entourage familial. La prévention doit débuter dès que possible, dans les 48 heures après l'apparition des symptômes. La protection dure uniquement le temps de la prise du traitement.

▫ Population sans risque de complication :

Les nouvelles données fournies ne sont pas susceptibles de modifier l'avis précédent de la commission.

Compte tenu du fait que la grippe est, dans cette population, habituellement bénigne et l'efficacité vaccinale importante, le service médical rendu par TAMIFLU en prophylaxie de la grippe chez les sujets sans co-morbidité reste insuffisant.

▫ Populations à risque de complication :

Les nouvelles données fournies ne sont pas susceptibles de modifier l'avis précédent de la commission.

Compte tenu :

- du risque de complications graves dans ces populations,
- de la moindre efficacité du vaccin chez les adultes de plus de 65 ans,

le service médical rendu par TAMIFLU en prophylaxie post-contact dans les populations à risque reste faible.

Par ailleurs, le service médical rendu par TAMIFLU en prophylaxie post-contact 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. En effet, compte tenu du risque de complications potentiellement graves dans ces populations, la commission estime que TAMIFLU pourrait présenter un intérêt chez ces sujets.

## **6.2. Place dans la stratégie thérapeutique**

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.

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 antiviraux grippaux (oseltamivir et zanamivir) dans la stratégie thérapeutique du traitement symptomatique de la grippe en situation épidémique ordinaire est limitée.

En période épidémique, les antiviraux grippaux (oseltamivir et zanamivir) peuvent être utilisés après contact avec un sujet ayant un syndrome grippal. Le traitement doit être débuté le plus précocement possible après le contact et au plus tard dans les 48 heures suivant les premiers symptômes du sujet ayant un syndrome grippal. L'efficacité protectrice dure le temps du traitement.

Le traitement prophylactique est de courte durée (maximum 6 semaines pour oseltamivir et 4 semaines pour zanamivir). C'est pourquoi, en période épidémique, la vaccination tardive reste conseillée.

Dans cette situation, après contact avec un sujet ayant un syndrome grippal, l'utilisation du zanamivir ou de l'oseltamivir en prophylaxie est particulièrement recommandée chez les sujets à risque de complications pour lesquels la protection vaccinale peut être incertaine ou absente :

- sujets de plus de 65 ans,
- sujets vaccinés depuis moins de 15 jours,
- sujets pour lesquels la vaccination est contre-indiquée,
- situation de non adéquation entre souche virale vaccinale et souche circulante.

Lorsqu'une épidémie se déclare en période de circulation du virus de la grippe et qu'elle a été documentée dans les collectivités recevant des sujets à risque, y compris les établissements de santé recevant des patients à risque, il est recommandé<sup>8</sup> :

- qu'une prophylaxie soit faite en post exposition dans les 48 heures qui suivent un contact avec une personne ayant présenté un syndrome grippal chez toutes les personnes à risque à partir de 1 an, que ces personnes aient été ou non vaccinées,
- que ce traitement soit prescrit jusqu'au 7<sup>ème</sup> jour après le début des symptômes du dernier cas.

Le choix de l'antiviral doit prendre en compte la forme pharmaceutique : gélule ou inhalation.

## **6.3. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable au renouvellement de l'inscription de TAMIFLU sur la liste des spécialités remboursable aux assurés sociaux dans l'indication « prophylaxie post-contact pour les sujets à risque à partir de 1 an » dans les indications et posologies de l'AMM et dans les populations suivantes :

---

<sup>8</sup> D'après l'avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la prophylaxie chez les personnes à risque lors d'une épidémie de grippe dans une collectivité en période de circulation du virus grippal. Séance du 16 janvier 2004

- sujets de 1 à 65 ans ayant l'une des 9 ALD ouvrant droit à la prise en charge du vaccin contre la grippe.
- sujets de plus de 65 ans
- sujets vivant en collectivités (patients institutionnalisés)
- sujets immunodéprimés
- sujets à risque en situation de protection vaccinale incomplète par rapport à la souche circulante
- sujets présentant une contre-indication au vaccin grippal, en particulier dans les cas suivant :
  - o les personnes atteintes d'asthme et de bronchopneumopathie chronique obstructive,
  - o les personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen et long séjour, quel que soit leur âge,
  - o les enfants et adolescents (de 1 à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par acide acétylsalicylique.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescriptions.

Taux de remboursement : 35 %