



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 juin 2006

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

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

Laboratoire ROCHE REGISTRATION LTD

phosphate d'oseltamivir

liste I

Date de l'AMM : 20/06/2002

Date du rectificatif d' AMM : 25 janvier 2006 (extension de l'indication prophylaxie de la grippe après exposition aux enfants de 1 à 12 ans)

Motif de la demande :

- inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'indication prophylaxie post contact chez les enfants de 1 à 12 ans
- réévaluation du SMR et de l'ASMR dans les 2 indications.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

phosphate d'oseltamivir

1.2. Indications

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 :

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 75mg deux fois par jour pendant 5 jours par voie orale.

Pour les enfants âgés d'un an ou plus la suspension buvable de TAMIFLU est disponible. Pour les enfants dont le poids est supérieur à 40 kg, les gélules peuvent être prescrites au dosage adulte de 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours.

Prévention de la grippe :

Chez l'adulte et l'adolescent de 13 ans ou plus, la posologie recommandée pour la prophylaxie de la grippe après un contact étroit avec un 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 enfants âgés de 1 à 12 ans : la dose recommandée en fonction du poids est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Poids corporel	Dose recommandée pendant 10 jours
≤ 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

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 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J : ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE
J05 : ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE
J05A : ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE
J05AH : INHIBITEURS DE LA NEURAMINIDASE
J05AH02 : oseltamivir

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Un autre antiviral admis au remboursement, MANTADIX 100mg capsule (amantadine), est indiqué dans la prophylaxie de la grippe due exclusivement au virus influenza A.

Différentes stratégies thérapeutiques sont utilisées :

- en prévention : la vaccination
- en traitement : traitement symptomatique non spécifique (antalgiques et antipyrétiques).

3 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Traitement prophylactique de la grippe post contact

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.

JO du 5 octobre 2004

Remboursement à 35%

- en prophylaxie post-contact, chez les sujets à risque¹ de plus de 13 ans dans des cas particuliers (vivant ou séjournant en collectivités, contre-indication au vaccin, sujets immunodéprimés).

¹ Les sujets à risque sont les personnes de plus de 65 ans et les personnes atteintes de l'une des 9 ALD au cours desquelles le vaccin anti-grippal est remboursé.

Traitement curatif de la grippe

Avis du 11 février 2004

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.

JO du 5 octobre 2004

Remboursement à 35% de TAMIFLU pour le traitement curatif des sujets à risque de plus 1 an vivant ou séjournant en collectivités.

4 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

4.1. Indication prophylaxie de la grippe post exposition chez l'adulte et l'adolescent de 13 ans et plus

Le laboratoire n'a déposé aucune nouvelle donnée.

4.2. Extension d'indication : prophylaxie de la grippe après exposition chez l'enfant (étude de Hayden ²)

L'efficacité et la tolérance de TAMIFLU en prophylaxie familiale ont été évaluées dans une seule étude randomisée, ouverte et internationale. Cette étude a comparé deux stratégies de prévention de la grippe dans un contexte familial. Un groupe de foyers familiaux de grippe dont tous les sujets non grippés recevait une prophylaxie par oseltamivir a été comparé à un groupe de foyers familiaux ne recevant pas de prophylaxie. Tous les sujets ayant un syndrome grippal (cas index ou cas contacts) étaient traités par oseltamivir. L'étude a été réalisée dans 277 foyers de 3 à 8 sujets de plus de 1 an, totalisant 298 cas de grippe et 812 cas contacts. Au sein de la population incluse, 107 enfants, âgés de 1 à 12 ans, ont reçu un traitement prophylactique de la grippe et 115 ne l'ont pas reçu.

Les comorbidités n'ont pas été précisées, un certain nombre d'entre elles (HIV, cancer) étaient des motifs de non inclusion.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de foyers dont au moins un des sujets contact avait développé une grippe confirmée par virologie.

Selon l'analyse en ITT, dans la sous-population concernée par l'extension d'indication des enfants âgés de 1 à 12 ans, l'incidence des cas-contacts de grippe clinique a été de :

- 7 cas sur 104 (7%) dans le groupe oseltamivir
- 21 cas sur 111 (19%) dans le groupe sans prophylaxie

Cette différence est significative ($p=0,02$). L'efficacité protectrice estimée est de 64,4% (IC95%15,8-85).

Cette étude a été réalisée dans une population de sujets essentiellement sans comorbidité, en excluant les sujets les plus à risque. Elle a présenté par ailleurs des limites

² Hayden F.G and al. Management of Influenza in Households : A Prospective Randomized Comparison of Oseltamivir Treatment With or Without Postexposure Prophylaxis. Journal of Infectious Diseases 2004 ; 189: 440-9.

méthodologiques (étude en ouvert). Elle suggère avec un niveau de preuve faible l'efficacité de TAMIFLU en prophylaxie post contact de la grippe chez l'enfant.

Il n'existe pas de données chez les enfants âgés de 0 à 1 ans et chez les enfants ayant des comorbidités chez qui la grippe est plus fréquemment grave.

4.3. Traitement curatif de la grippe

4.3.1. Analyse poolée (KAISER³)

L'objectif de cette analyse poolée fournie par la firme était de montrer l'efficacité de TAMIFLU en traitement curatif sur la prévention des complications. Elle a repris les 10 études de phase III déjà examinées par la commission de la transparence, ce qui représentait un total de 3 569 patients adultes ou adolescents ayant un syndrome grippal clinique (avec documentation virologique dans 68 % des cas).

Dans cette population de patients atteints de grippe documentées sur le plan virologique, le taux d'incidence des infections respiratoires basses nécessitant un traitement antibiotique a été moindre ($p < 0,001$) dans le groupe traité par TAMIFLU (4,6%) que dans le groupe placebo (10,3%).

Dans le sous groupe des patients à risque (plus de 65 ans ou ayant une pathologie respiratoire chronique, asthme, BPCO ou une maladie cardiaque à risque), ce taux d'incidence a été de 12,2 % dans le groupe TAMIFLU et de 18,5 % dans le groupe placebo ($p < 0,02$).

Le pourcentage de patients hospitalisés pour toutes causes confondues a été 0,7% (9/1350) dans le groupe TAMIFLU et de 1,7 % (18/1063) dans le groupe placebo ($p = 0,02\%$). Dans le sous groupe des patients à risque, aucune différence n'a été observée.

Les critères de qualité méthodologique d'une méta-analyse n'ont pas été respectés : sommation des effectifs de chaque essai, absence de précision sur l'exhaustivité de la recherche des études, pas de test d'association ni d'hétérogénéité, pas d'analyse de sensibilité. Par ailleurs, la taille de l'effet est faible.

Au total, cette étude, dont les résultats ont déjà été présentés en 2003, de qualité méthodologique insuffisante, n'apporte pas d'élément supplémentaire à la commission de la transparence pour évaluer l'efficacité de TAMIFLU dans la prévention des complications de la grippe.

4.3.2. Etude de cohorte rétrospective américaine (NORDSTROM⁴)

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective comparative (patients traités par TAMIFLU / non traités) chez des patients issus de la base de données Ingenix Research Database : l'objectif de cette étude était d'évaluer l'incidence de survenue de pneumonie ayant nécessité une prescription d'antibiotique ou une hospitalisation dans les 30 jours suivant l'apparition du syndrome grippal chez 11 632 patients traités par TAMIFLU et 60 427 patients non traités.

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.

³ Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. Arch Intern Med 2003; 163(14):1667-1672.

⁴ Nordstrom and al. Risk of pneumonia and other complications of influenza-like illness in patients treated with oseltamivir. Current medical research and opinion. Vol. 21, N°5, p 761-768, 2005.

4.4. Nouvelles données de tolérance

Seule l'étude de Hayden (en foyers familiaux ayant inclus des enfants) a comporté une analyse de la tolérance. Les événements indésirables observés ont été des troubles gastro-intestinaux, déjà connus.

Aucune modification de la rubrique « Effets indésirables » du RCP n'a été effectuée depuis 2004.

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Service médical rendu

5.1.1 Service médical rendu dans le traitement de la grippe

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.

Dans la population des enfants de 1 à 13 ans, le Service Médical Rendu par TAMIFLU est insuffisant pour justifier sa prise en charge.

Dans la population des adolescents et adultes de 13 à 64 ans, avec ou sans comorbidité, le Service Médical Rendu par TAMIFLU est insuffisant pour justifier sa prise en charge.

Dans la population des sujets de plus de 65 ans, le Service Médical Rendu par TAMIFLU est insuffisant pour justifier sa prise en charge.

5.1.2 Service médical rendu dans la prophylaxie post-contact chez l'adulte et l'adolescent à partir de 13 ans

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.

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.

5.1.3 Service médical rendu dans l'indication prophylaxie post-contact chez l'enfant de 1 à 12 ans

La grippe est une maladie virale aiguë très contagieuse qui, dans la majorité des cas, ne présente pas de caractère de gravité, 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.

La vaccination contre la grippe des sujets à risque de complications est donc un élément majeur pour la prise en charge préventive de cette pathologie.

Intérêt de santé publique

Le fardeau induit par la grippe chez les enfants de 1 à 12 ans à risque, est faible, soit du fait de leur nombre restreint (enfants à risque), soit du fait de la rareté de la survenue de complications (enfants non à risque).

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

Les données de l'essai clinique ne permettent pas de quantifier l'impact attendu en termes de morbi-mortalité pour cette spécialité en raison notamment de l'absence de données sur la survenue des complications et des insuffisances méthodologiques de l'étude (faibles effectifs, essai ouvert...). La transposabilité des résultats de cet essai n'est, de plus, pas assurée (non représentativité des enfants inclus dans l'essai...). Par ailleurs, un risque d'impact de santé publique négatif ne peut être exclu si la mise à disposition de TAMIFLU entraînait une diminution de la couverture vaccinale.

Ainsi, la spécialité TAMIFLU n'apporte pas en l'état, par rapport à la vaccination, de réponse supplémentaire 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.

Enfants de 1 à 12 ans sans comorbidité :

La grippe est, dans cette population, habituellement bénigne et l'efficacité vaccinale importante.

Le Service médical rendu par la prophylaxie post-contact de l'oseltamivir chez les sujets de 1 à 12 ans sans comorbidité est insuffisant pour justifier sa prise en charge.

Population à risque : enfants de 1 à 12 ans avec comorbidité

Dans cette population, le risque de complications est plus important que chez les sujets sains.

Aucune étude spécifique n'a été réalisée dans cette population à risque. Cependant, compte-tenu :

- des résultats des études présentées,
- du risque de complications potentiellement graves dans ces populations,

le Service médical rendu par la prophylaxie post-contact par oseltamivir dans cette population à risque est faible.

Par ailleurs, chez les enfants à risque, dans les cas particuliers suivants :

- 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 par la prophylaxie post-contact par oseltamivir est modéré.

5.2. Amélioration du service médical rendu

Compte-tenu de l'absence de démonstration de l'efficacité de TAMIFLU sur la prévention des complications chez les sujets les plus à risque, la Commission de la transparence estime que TAMIFLU n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge prophylactique post contact de la grippe chez l'enfant de 1 à 12 ans.

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique dans l'indication prophylaxie post-contact

En raison d'arguments épidémiologique 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.

En période épidémique, TAMIFLU peut être utilisé 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 (6 semaines maximum).

Dans cette situation, après contact avec un sujet présentant un syndrome grippal, l'utilisation 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 circulante.

Lorsqu'une épidémie se déclare en période de circulation du virus de la grippe et a été documentée dans les collectivités recevant des sujets à risque y compris les établissements de santé recevant des patients à risque, il est recommandé⁵ :

- qu'une prophylaxie soit donnée 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 âgées de 13 ans et plus, que ces personnes aient été ou non vaccinées,
- que ce traitement soit prescrit jusqu'au 7^{ème} jour après le début des symptômes du dernier cas.

5.4. Population cible dans la nouvelle indication : prophylaxie post contact chez l'enfant de 1 à 12 ans

En pratique, il s'agit des enfants de 1 à 12 ans ayant l'une des 9 ALD ouvrant droit à la prise en charge du vaccin contre la grippe, ayant un contact avec un sujet atteint de grippe :

- soit dans leur famille
- soit au sein de l'école, crèche ou garderie...

Le nombre de sujets de 1 à 12 ans avec comorbidité est de 80 000 (CNAMTS).

- On fait l'hypothèse que les enfants de 1 à 12 ans vivent dans des foyers comportant en moyenne 4 personnes, soit 3 cas contact.
- L'incidence des sujets ayant un syndrome grippal à l'intérieur du foyer est estimée en moyenne de 5,5 % (incidence de la grippe en France, d'après les données du Réseau sentinelles années 2003 à 2005).

A partir de ces données le nombre d'enfant à risque, au contact d'une personne ayant une grippe au sein de sa famille est environ de 15 000.

Par ailleurs, il est supposé que presque tous les enfants de 1 à 12 ans fréquentent une collectivité, (garderie, crèche, école) qui comporte environ une vingtaine de contacts.

Ainsi, en période d'épidémie, la population de 1 à 12 ans avec comorbidité, susceptible d'être en contact avec un cas de grippe au sein de sa famille ou d'une collectivité (école crèche...) est de l'ensemble de ces enfants, soit 80 000 sujets.

⁵ 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

5.5. Recommandations de la commission de la transparence

Maintien de l'avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication du traitement de la grippe.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication prophylaxie post-contact pour les sujets à risque à partir de 1 an :

- 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 présentant une contre-indication au vaccin
- sujets immunodéprimés
- sujets à risque en situation de protection vaccinale incomplète par rapport à la souche circulante

5.5.1. Conditionnement

Boîte de 10 gélules : adaptée à une prophylaxie post-contact de 10 jours.

Solution buvable : adaptée à l'enfant ou aux sujets âgés ayant des difficultés de déglutition.

5.5.2. Taux de remboursement : 35%