

AVIS DE LA COMMISSION

11 février 2004

Suite aux observations du laboratoire, l'avis des spécialités :

**TAMIFLU 75 mg gélule**

**Boîte de 10**

**TAMIFLU 12 mg/ml poudre pour suspension buvable**

**Boîte de 1 flacon**

**Laboratoire ROCHE**

Oseltamivir

a été modifié selon le texte ci-après.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

**AVIS DE LA COMMISSION**

17 décembre 2003

11 février 2004

**TAMIFLU 75 mg gélule**

**Boîte de 10**

**TAMIFLU 12 mg/ml poudre pour suspension buvable**

**Boîte de 1 flacon**

**Laboratoire ROCHE**

Oseltamivir

Liste I

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 20 juin 2002

Rectificatif : 7 novembre 2003

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. PRINCIPE ACTIF :

oseltamivir

### 1.2. ORIGINALITE

- second antiviral inhibiteur de la neuraminidase actif sur les virus grippaux A et B
- indiqué dans le traitement de la grippe présumée à partir de 1 an et la prophylaxie post-exposition à partir de 13 ans.
- administration par voie orale (gélule et suspension).

### 1.3. INDICATIONS DE L'AMM

**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'adolescent âgé de 13 ans 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'adolescent âgé de 13 ans 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.

### 1.4. 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 est disponible. La dose recommandée de TAMIFLU est indiquée dans le tableau ci-dessous. Les posologies sont adaptées en fonction du poids.

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

### Prévention de la grippe :

Prophylaxie post-exposition : la posologie recommandée pour la prophylaxie de la grippe après un contact étroit avec une personne infectée est de 75 mg d'oseltamivir administré une fois par jour pendant au moins 7 jours. Le traitement doit être débuté dès que possible dans les 2 jours suivant le contact avec un sujet infecté.

### Populations particulières : Cf RCP

- 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 à 30ml/min. Non recommandé pour une clairance de moins de 10 ml/min.
- Sujet âgé : aucune adaptation de posologie n'est nécessaire, sauf en cas d'insuffisance rénale sévère.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### **2.1. CLASSEMENT ATC (2003)**

J	:	Anti-infectieux généraux pour usage systémique
05	:	Antiviraux pour usage systémique
A	:	Antiviraux à action directe
H	:	Inhibiteurs de la neuraminidase
02	:	oseltamivir

### **2.2. MEDICAMENTS DE COMPARAISON**

#### **2.2.1 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

- Traitement de la grippe à partir de 12 ans :  
RELENZA (zanamivir) poudre pour inhalation

Cette spécialité n'est pas inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, ni sur la liste des spécialités agréées aux collectivités.

#### **2.2.2 Médicaments à même visée thérapeutique**

- autre antiviral : MANTADIX 100mg (amantadine), capsule

Indiquée :

Pour la prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus influenza A.

Son utilisation est préconisée lors de l'apparition d'un foyer grippal supposé ou prouvé à Myxovirus influenza A. En particulier :

- dans les collectivités et établissements de long séjour ;
- chez les adultes à haut risque, notamment les sujets âgés, insuffisants respiratoires ou cardiaques ;
- chez les enfants à risques : insuffisants cardiaques, immunodéprimés ou atteints de mucoviscidose.

Il s'agit d'un complément à la vaccination devant être prescrit de 8-10 jours en prophylaxie de contact familial, de 4-6 semaines en prophylaxie institutionnelle.

Au décours d'une vaccination, l'amantadine peut être poursuivi de 2 à 3 semaines.

En traitement. l'emploi de l'amantadine doit être envisagé en particulier chez les patients à haut risque dans les 24-48 heures d'apparition des premiers symptômes lorsqu'existe une certitude ou une présomption d'activité d'un virus A dans une collectivité. Le traitement est habituellement poursuivi pendant 24 à 48 heures après la disparition des symptômes. »

Différentes stratégies thérapeutiques sont utilisées :

- en prévention : la vaccination
- en traitement : traitements symptomatiques non spécifiques (antalgiques et antipyrétiques).

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. INDICATION TRAITEMENT DE LA GRIPPE

##### 3.1.1 Remarques préalables

Les études présentées sont toutes comparatives versus placebo. La posologie utilisée a été de 2 mg/kg deux fois par jour chez l'enfant et de 75 mg deux fois par jour pour l'adulte ; la durée du traitement a été de 5 jours.

- Critères d'efficacité :
  - le délai d'amélioration des symptômes grippaux était le critère principal d'efficacité ;
  - l'incidence des complications liées à la grippe qui est un critère plus pertinent n'est, lorsqu'il a été retenu, qu'un critère secondaire.
- Définition des populations analysées :
  - la population « ITTinfected » (ITT<sub>i</sub>) a correspondu aux patients ayant eu un syndrome grippal avec confirmation biologique.
  - la population ITT a correspondu aux patients ayant eu un syndrome grippal sans confirmation biologique.

Dans les essais présentés, la population de référence a été la population en ITT<sub>i</sub>. Seule une analyse en ITT réalisée sur le critère principal des études était prévue au protocole.

Des données complémentaires sur les critères secondaires (complications de la grippe notamment) ont été fournies à partir d'analyses post hoc de ces essais, en ITT<sub>i</sub> et en ITT.

##### 3.1.2 Traitement de la grippe chez l'enfant (1 – 12 ans)

###### - Etude chez les enfants de 1-12 ans sans comorbidité:

###### **Population incluse :**

N = 695 enfants ayant eu un syndrome grippal. Pour 452 (65%) d'entre eux, le diagnostic clinique de grippe a été confirmé biologiquement.

Le syndrome grippal était défini par l'association d'une fièvre ( $\geq 37,8^\circ$ ), d'une toux ou d'un coryza présents depuis moins de 48 heures.

Une stratification a été réalisée sur la présence d'une otite (15% et 16% dans les 2 groupes) à l'inclusion.

Environ 25% des enfants avaient moins de 2 ans et environ 3% des enfants étaient vaccinés. Le virus grippal de type B était présent dans 32% des cas.

Les enfants qui avaient une infection due au virus respiratoire syncytial (test rapide) n'ont pas été inclus dans l'essai.

La prise de paracétamol était autorisée.

### **Critères d'efficacité :**

Critère principal : critère composite de « délai de résolution de la grippe » incluant :

- toux légère ou absente, coryza léger ou absent,
- normothermie,
- délai de retour à une activité normale évaluée par les parents.

Ces conditions devaient être maintenues au moins 24 heures.

### Critères secondaires :

- incidence de pathologies secondaires prédéfinies : otite, sinusite, bronchite, pneumonie nécessitant une prescription d'antibiotique par le médecin.
- sévérité des symptômes (score sur l'échelle de CARIFS<sup>1</sup>)
- utilisation d'antibiotiques, réponse au traitement.

### **Résultats :**

Critère principal : le délai médian de résolution de la grippe a été réduit de 21 h dans le groupe traité par oseltamivir par rapport au groupe placebo (analyse ITT).

### Critères secondaires :

L'analyse de ce critère n'a été réalisée que sur la population des sujets avec syndrome grippal et confirmation virologique.

Analyse en ITT<sup>i</sup> :

- le nombre des enfants ayant eu des complications respiratoires traitées par antibiotiques a été réduit de 11% (en valeur absolue) dans le groupe traité par oseltamivir par rapport au groupe placebo : 17% (36/217) versus 28% (65/235) ( $p < 0,005$ )
- dans la population des enfants sans otite à l'inclusion une réduction absolue de 11% du nombre d'OMA (otites moyennes aiguës) a été observée, dans les 28 jours après le début du traitement, dans le groupe oseltamivir par rapport au groupe placebo (16% versus 26,5%) ( $p < 0,02$ ).

Ces différences sont significatives en faveur de l'oseltamivir.

*Une analyse en sous-groupe réalisée a posteriori, ne met pas en évidence, dans la sous-population des 1- 5 ans ou des 1-3 ans, de différence sur l'incidence des otites dans la population en ITT entre les groupes traités par oseltamivir et placebo.*

### Effets indésirables :

Des vomissements ont été plus fréquemment observés chez les enfants traités par oseltamivir que dans le groupe placebo (14,3% versus 8,5%). Cet effet indésirable a été à l'origine de sortie d'essai (3 parmi les 10 sorties d'essai pour effet indésirable).

<sup>1</sup> Echelle de CARIFS pour Canadian Acute Respiratory Infection and Flu Scale symptoms.. Liste de 18 symptômes en relation avec la grippe (perte d'appétit, sommeil, ne veut pas sortir du lit, ne joue pas comme d'habitude, ne se sent pas bien, pleure plus que d'habitude, est fatigué...). Plus le score est faible, mieux est le patient (cotation de chaque item de 0 à 3 donc échelle globale de 0 à 54).

- **Etude chez les enfants de 6 -12 ans avec asthme chronique** (n=334): Sur les deux populations (ITT et ITTi), et en considérant les mêmes critères d'efficacité que dans l'étude précédente (durée de la grippe, complications) il n'a pas été mis en évidence de différence entre le groupe traité par oseltamivir et le groupe placebo.

### **3.1.3 Traitement de la grippe chez les adultes (18- 65 ans) sans co-morbidité**

Deux études ont inclus 1355 adultes.

#### Critère principal : durée des symptômes

Dans les 2 études, une réduction d'environ 1 jour de la durée des symptômes de la grippe a été mise en évidence en faveur de l'oseltamivir (analyse ITT,  $p < 0,05$ ).

#### Critère secondaire : incidence des complications

Dans l'une des 2 études, une réduction significative des complications respiratoires traitées par antibiotiques (otite, bronchite, sinusite, pneumonie) de 4% (0,63% versus 4,73%) a été observée dans le groupe traité par oseltamivir par rapport au groupe placebo (analyse ITTi,  $p < 0,05$ ).

Dans l'autre étude, les résultats ne sont pas significatifs.

### **3.1.4 Traitement de la grippe chez les adultes (18 –65 ans) avec co-morbidité**

Deux études ont été réalisées chez l'adulte avec pathologie chronique cardiaque ou respiratoire (n= 404):

Dans la population des patients dont la grippe a été confirmée virologiquement (ITTi) :

- il n'a pas été mis en évidence de différence entre le groupe oseltamivir et le groupe placebo
  - o sur la durée des symptômes (151h versus 161h, NS);
  - o sur l'incidence des complications nécessitant une antibiothérapie (18% versus 20% NS),
  - o sur la sévérité des symptômes ;
- une différence a été mise en évidence sur l'excrétion virale : 3% versus 11% à J4.

### **3.1.5 Traitement de la grippe chez les sujets de plus de 65 ans**

Une étude réalisée sur 3 épidémies grippales différentes et en 3 lieux différents (n= 735) n'a pas montré de réduction du délai d'amélioration des symptômes (réduction de 25 heures en faveur du groupe oseltamivir par rapport au groupe placebo, différence non significative).

Sur les critères secondaires, il n'a pas été mis en évidence de différence sur : l'excrétion virale à J3, la sévérité des symptômes, l'incidence des complications infectieuses respiratoires nécessitant un antibiotique (14% oseltamivir versus 19% placebo, différence non significative dans la population des sujets ayant eu une vraie grippe).

Chez les sujets de plus de 65 ans ayant eu une grippe confirmée virologiquement (ITTi), une réduction de l'incidence des complications respiratoires basses (bronchites principalement) traitées par antibiotiques a été observée en faveur de l'oseltamivir par rapport au placebo : 29/250 (12%) versus 52/268 (19%) (différence significative,  $p < 0,02$ ).

### 3.1.6 Conclusion dans l'indication traitement de la grippe

#### 1. 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).

#### 2. Efficacité sur les complications liées à la grippe :

- Dans les populations à risque de complications étudiées (enfants asthmatiques, adulte avec co-morbidité et sujets de plus de 65 ans), les preuves concrètes de réduction de la morbidité 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)



### 3. 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.

## 3.2. INDICATION PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION DE LA GRIPPE

### 3.2.1 Remarques préalables

- Le critère principal d'efficacité des essais a été l'incidence des gripes cliniques confirmées virologiquement.
- Définitions utilisées :
  - ITTi (ITT infected) : analyse statistique faite sur la population des patients ayant présenté un syndrome grippal avec confirmation virologique
  - ITT : analyse statistique faite sur la population des patients ayant présenté un syndrome grippal sans confirmation virologique
  - Cas index : patient ayant un syndrome grippal
  - Cas contact : patient en contact d'un cas index

### 3.2.2 Comparaison, en situation familiale, d'une prophylaxie post-exposition par oseltamivir par rapport au placebo chez des sujets de plus de 13 ans en contact avec un cas index non traité (n=955 cas contact, n= 377 cas index).

La couverture vaccinale chez les patients inclus était de :

Cas contact : 13,9% dans le groupe placebo et 11,4% dans le groupe oseltamivir

Cas index : 14% dans le groupe placebo et 16% dans le groupe oseltamivir

Résultats : l'incidence des cas de grippe clinique confirmés biologiquement parmi les cas-contacts a été de :

- 4 cas sur 493 (0,8%) dans le groupe oseltamivir
- 34 cas sur 462 (7,4%) dans le groupe placebo

ce qui correspond à un nombre de patients à traiter de 16<sup>2</sup> pour éviter 1 grippe.

---

<sup>2</sup> Résultat pouvant être exprimé en efficacité protectrice : 89%

### **3.2.3 Prophylaxie post-exposition en situation familiale**

Comparaison, en présence d'un cas index traité par oseltamivir, de l'efficacité de l'oseltamivir sur la propagation de la grippe selon que l'oseltamivir est donné aux cas-contact à titre préventif (prophylaxie systématique) ou utilisé en traitement curatif après l'apparition des symptômes (n=296 cas index et 800 cas contact âgé de 1 an ou plus).

Parmi les cas index ayant eu un syndrome grippal, une confirmation virologique a été observée pour 174/296 (environ 60%) d'entre eux. Cent trente quatre cas index avaient moins de 12 ans (45% des cas index totaux et 54% des cas index biologiquement confirmés).

La couverture vaccinale chez les patients inclus était de 4,4% parmi les cas index et de 7 à 10% parmi les cas contact.

Résultats : le nombre de cas incidents de grippe parmi les cas contact (pop ITT) a été de :

- 40/395 (10%) dans le groupe « traitement ».
- 11/406 (3%) dans le groupe « prophylaxie ».

Soit un nombre de patients à traiter de 15 éviter 1 grippe<sup>3</sup>.

### **3.2.4 Etude observationnelle sur la lutte contre les épidémies de grippe dans les maisons de retraite**

Une étude canadienne ouverte a analysé les résultats de l'utilisation de l'oseltamivir chez 735 sujets d'âge médian supérieur à 80 ans, vivant dans 10 maisons de retraites au cours d'une épidémie de grippe justifiant l'utilisation de l'oseltamivir (grippe B, échec du traitement prophylactique par amantadine ou réactions indésirables de l'amantadine chez plus de 15% des sujets).

Les modalités de traitement étaient variables d'un établissement à l'autre. La méthodologie de l'étude pragmatique rend les résultats observés d'interprétation difficile.

### **3.2.5 Conclusion dans l'indication prophylaxie post-exposition**

Les études présentées ont été réalisées dans des foyers familiaux ou en maison de retraite (contact étroit et prolongé). Aucune étude spécifique chez les sujets à risque n'a été présentée.

Les résultats montrent qu'il faut traiter environ 15 sujets en contact avec un sujet ayant un syndrome grippal pour éviter un cas de grippe.

Il n'y a pas de données sur la réduction de la mortalité ou des complications graves de la grippe, notamment dans les populations à risque.

---

<sup>3</sup> ou une efficacité protectrice de 73%.

### **3.3. TOLERANCE / RESISTANCE**

#### **3.3.1 Effets indésirables de l'oseltamivir**

Dans l'ensemble des essais présentés, les effets indésirables liés à l'oseltamivir ont été majoritairement des effets digestifs : nausées, vomissements (de l'ordre de 10% à 15% chez l'adulte et l'enfant) et diarrhées.

Ils ont été le plus souvent rapportés en début de traitement, ont été transitoires, d'intensité modérée et sans caractère de gravité.

Dans le cadre du suivi de pharmacovigilance internationale, des cas de réactions cutanées ont été rapportés. Les plus fréquents étaient des urticaires et des rash. Des réactions cutanées graves, très rare, ont été rapportées (dont cas de syndrome de Stevens-Johnson). Ces données ont conduit à modifier le RCP du produit.

#### **3.3.2 Résistance virale clinique à l'oseltamivir**

Au cours des essais cliniques, l'apparition de souches virales de sensibilité réduite à l'oseltamivir a été observée :

- 4 cas sur 1177 chez les adultes et adolescents (0,34%)
- 17 cas sur 374 chez les enfants de 1 à 12 ans (4,5%)

Cette résistance n'a été observée que pour les souches virales A. Les données concernant la résistance au traitement et le recul sur l'utilisation du produit sont cependant insuffisants pour conclure.

La résistance clinique croisée entre oseltamivir et zanamivir n'est pas documentée.

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Définitions préalables :

- la comorbidité est définie comme l'une des 9 ALD ouvrant droit à la prise en charge pour le vaccin antigrippal soit :
  - *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)*
  - *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 sujets « à risque » sont représentés par les sujets de plus de 65 ans ou les sujets avec comorbidité ;

#### **4.1. SERVICE MEDICAL RENDU**

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 (la population à risque de complications évoquée ici est représentée par les sujets avec comorbidité et/ou les sujets de plus de 65 ans).

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 de complications et les professionnels de santé.

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

##### **4.1.1 Dans le traitement de la grippe**

L'intérêt du traitement 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.

##### Enfants

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

Les complications de la grippe sont redoutées chez le nourrisson de moins de 1 an (TAMIFLU n'est pas indiqué dans cette population) et chez les enfants ayant une comorbidité (asthme notamment).

Chez l'enfant sain de plus de 1 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.

Dans l'étude présentée chez l'enfant sain de 1 à 12 ans, lorsque l'oseltamivir est pris dans les 48 heures suivant le début des symptômes, le bénéfice clinique apporté par l'oseltamivir est une réduction de la durée des symptômes de la grippe d'environ 1 jour et une réduction modeste des complications liées à la grippe (dans la population des enfants ayant une grippe confirmée virologiquement et non dans la population globale des enfants traités).

L'effet de l'oseltamivir sur la réduction des symptômes ou les complications de la grippe n'est pas démontré chez les enfants asthmatiques.

Les nausées et vomissements sont les effets indésirables les plus fréquents.

Le rapport efficacité / effets indésirables dans cette indication est faible.

L'amantadine est indiquée chez l'enfant mais plusieurs facteurs (galénique non adaptée non notamment) limitent son utilisation. Chez les enfants à risque, la

vaccination préventive, recommandée dans cette population, demeure le meilleur moyen d'éviter les complications.

Les enfants représentent un facteur de diffusion de la pathologie ; le traitement de cette population présenterait un impact potentiel modéré en termes de santé publique. Par ailleurs et bien que faible, le risque de résistance apparaît chez l'enfant, plus important que chez l'adulte.

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

Adulte de 13 à 64 ans avec ou sans comorbidité :

L'efficacité de l'oseltamivir a été démontrée sur une réduction des symptômes de la grippe : cet effet est très modeste (réduction d'environ 1 jour chez les patients présentant un syndrome grippal). La réduction des complications liées à la grippe n'a pas été démontrée dans la population des patients à risque.

TAMIFLU a une place marginale dans le traitement symptomatique de la grippe.

Entre 13 et 64 ans, l'efficacité préventive du vaccin est importante.

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

Sujets de plus de 65 ans

Les personnes âgées ont un risque accru de complications pouvant engager le pronostic vital. En effet plus de 50 % des hospitalisations concernent les personnes âgées et près de 80 % des décès liés à la grippe surviennent dans cette population. La protection vaccinale est, chez les sujets âgés, réduite par rapport à l'adulte jeune et de l'ordre de 50%.

Toutefois, la réduction des complications, des hospitalisations ou des décès, obtenue lors du traitement par oseltamivir n'est pas clairement démontrée dans cette population et est mal documentée. L'amplitude de l'effet demeure quoiqu'il en soit limité.

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

#### **4.1.2 Dans la prophylaxie post-contact de la grippe**

TAMIFLU peut être utilisé en prophylaxie de la grippe à partir de 13 ans après contact étroit avec un sujet présentant un syndrome grippal ; la prévention doit débuter dès que possible et au plus tard dans les 2 jours suivant les premiers symptômes du sujet « grippé ». La protection dure uniquement le temps de la prise du traitement.

La protection conférée par TAMIFLU sur la survenue d'une grippe, se situe entre 70 et 90%.

Adolescents et adultes de 13 à 64 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 13 à 64 ans sans comorbidité est insuffisant pour justifier sa prise en charge.

Populations à risque : adolescents et adultes de 13 à 64 ans avec comorbidité, adultes de plus de 65 ans

Dans ces populations, le risque de complications est plus important que chez les adultes sains.

Aucune étude spécifique de méthodologie correcte n'a été réalisée dans les populations à risque et notamment chez les sujets de plus de 65 ans.

Cependant, compte-tenu

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

la Commission considère que le service médical rendu par la prophylaxie post-contact par oseltamivir dans ces populations à risque peut être considéré comme non important. Elle le qualifie de faible.

Par ailleurs, 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.

la Commission considère que le service médical rendu par la prophylaxie post-contact par oseltamivir doit être considéré comme modéré.

#### **4.1.3 Service médical rendu dans la prophylaxie saisonnière en situation exceptionnelle (situation épidémique avec inadéquation des souches vaccinales et circulantes, situation de pandémie)**

En situation « ordinaire », la stratégie thérapeutique de référence de la prévention grippale saisonnière est la vaccination annuelle. La couverture vaccinale doit être renforcée notamment pour les personnes de moins de 65 ans avec co-morbidité qui représente une sous-population à risque et pour le personnel soignant qui est une sous-population vectrice, dans lesquelles la couverture vaccinale est faible.

Dans ce cadre TAMIFLU n'est pas une alternative à la vaccination.

En situation « extraordinaire » durant laquelle la protection vaccinale n'est pas assurée par le vaccin (situation épidémique ou pandémique), la place des antiviraux (amantadine, oseltamivir) devient majeure.

Le développement de résistances à l'oseltamivir apparaît faible et nettement inférieur à celui de l'amantadine. Le recul est cependant peu important sur l'utilisation de l'oseltamivir. L'efficacité de l'oseltamivir sur le virus B est un avantage par rapport à

l'amantadine mais les cas de pandémie sont habituellement liés au virus A sur lequel les 2 antiviraux sont actifs.

Dans ce cadre exceptionnel, le service médical rendu par l'oseltamivir serait important en termes de santé publique.

#### **4.2. AMELIORATION DU SERVICE MEDICAL RENDU**

Aucune étude comparative versus amantadine, zanamivir ou traitement symptomatique de référence n'est présentée.

Dans la prophylaxie-post contact de la grippe l'oseltamivir apporte une amélioration du service médical rendu modeste (niveau III) par rapport à l'amantadine :

- du fait de son activité sur les virus A et B de la grippe,
- d'une induction de résistance potentiellement plus faible que celle de l'amantadine,
- d'une tolérance potentiellement meilleure (notamment neuropsychique chez les sujets âgés).

#### **4.3. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE**

La vaccination constitue la stratégie de référence de prise en charge de la grippe : elle a en effet montré son efficacité sur la réduction des complications liées à la grippe, des hospitalisations, des décès des sujets vaccinés par rapport aux sujets non vaccinés. Pour les sujets à risque et le personnel soignant, la couverture vaccinale est actuellement insuffisante et doit être renforcée.

Chez les patients ayant un syndrome grippal, le traitement symptomatique de référence est non spécifique et basé sur l'association antalgiques / antipyrétiques. La place de TAMIFLU dans la stratégie thérapeutique du traitement symptomatique de la grippe en situation épidémique ordinaire est limitée.

En prophylaxie, TAMIFLU n'est pas une alternative à la vaccination annuelle.

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 de la prise. Le traitement prophylactique est court et la vaccination doit être parallèlement recommandée.

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 impossible :

- 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.

#### **4.4. POPULATION CIBLE**

*En situation « ordinaire » les populations pour lesquelles le service médical rendu par TAMIFLU en prophylaxie post-contact a été évalué suffisant par la Commission pour justifier une prise en charge sont les sujets à risque, c'est-à-dire :*

- *sujets de 13 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 immunodéprimés (notamment : SIDA, greffés, sujets traités par immunosuppresseur)*

Objectif : quantifier, parmi les sujets définis supra, la population des sujets pouvant être contact d'un sujet ayant un syndrome grippal et recevoir un traitement prophylactique par TAMIFLU dans les 48 heures au maximum suivant l'exposition.

La population cible est estimée à partir des données et hypothèses suivantes:

Données démographiques :

- nombre de sujets de plus de 65 ans : 9 719 721 (INED 2003)
- nombre de sujets de 13 à 64 ans avec comorbidité : 1,28 millions (CNAMTS 2003)

Données épidémiologiques sur la grippe dans ces populations<sup>4</sup> :

- incidence de la grippe chez les sujets de plus de 65 ans : environ 2%
- incidence de la grippe chez les sujets de 13 à 65 ans : environ 4%

Données sur la répartition de ces sujets en termes de foyers : (INSEE 2002)

- sujets de plus de 65 ans vivant à domicile
  - sujets de plus de 65 ans vivant seuls : 30%
  - sujets de plus de 65 ans vivant dans un foyer d'au moins 2 personnes : 70%
    - Dont environ
      - 70% vivent en couple avec une personne du même âge
      - 15% vivent dans des foyers de 2 personnes avec un adulte de 13 à 64 ans
      - 15% vivent dans des foyers de 3 personnes avec 2 adultes de 13 à 64 ans
- sujets de plus de 65 ans vivant en Collectivités : de 500 000 à 550 000 sujets

Par ailleurs : sujets avec comorbidité de 13 à 64 ans :

- hypothèse d'une répartition homogène de ces sujets parmi les foyers français
- taille moyenne du foyer de 3 personnes (donc 2 cas contact)

Données sur le délai pour débuter le traitement après contact (48 heures) :

Ce paramètre est issu des données recueillies pour le traitement symptomatique.

<sup>4</sup> Données du réseau Sentinelles (moyenne sur les années 1991 à 2001).



Il apparaît que de 50 à 80% des sujets consultant pour syndrome grippal, le font dans les 48 heures. L'hypothèse faite est que ces pourcentages peuvent être extrapolés au traitement prophylactique des sujets non institutionnalisés.

En revanche pour les sujets institutionnalisés, il est considéré que le traitement prophylactique pouvait être administré à 100% des sujets dans les 48 heures.

Résultats :

Après calculs intermédiaires réalisés avec ces hypothèses, il résulte que :

- le nombre de cas contacts potentiels parmi les sujets de plus de 65 ans non institutionnalisés serait compris entre **110 000 et 170 000**.

- le nombre de cas contacts potentiels parmi les sujets de 13 à 64 ans avec comorbidité serait compris entre **50 000 et 80 000**.

- le nombre de cas contacts potentiels parmi les sujets de plus de 65 ans en collectivités serait compris estimé entre : **500 000 et 550 000**.

Dans les cas particuliers cités supra dans lesquels le SMR a été évalué modéré, le nombre de cas contact potentiels apparaît limité au regard des autres populations.

Sujets immunodéprimés :

Prévalence des cas de SIDA en 2003 : entre 24 et 26 000 sujets<sup>5</sup>

Prévalence des sujets greffés : 3 632 greffes d'organes et 3 754 patients ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques en 2002 (Bilan 2002 de l'Etablissement Français des greffes)

Contre-indication à la vaccination : population extrêmement faible.

#### **4.5. RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

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 13 ans :

- sujets de 13 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

<sup>5</sup> Population déjà incluse dans la population totale des cas contact des sujets ayant l'une des 9 comorbidités.

#### **4.5.1 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.

#### **4.5.2 Taux de remboursement : 35%**

#### **4.5.3 Demande de suivi**

La Commission souhaite avoir des données de suivi en pratique réelle, dans 18 mois, des patients traités par TAMIFLU permettant :

- de décrire les patients traités (données socio-démographiques, antécédents, pathologies associées telles que diabète, maladie cardiaque ou respiratoire chronique...),
- d'évaluer l'impact de TAMIFLU en termes de mortalité et de morbidité (grippe, pneumopathies bactériennes, virales ou mixtes, aggravation d'une pathologie chronique sous-jacente cardiaque ou neurologique...),
- de préciser les conditions d'utilisation.

#### **4.5.4 Remarques de la Commission**

La haute contagiosité de la pathologie, la morbimortalité de la grippe chez les personnes à risque, les situations de non adéquation entre souche vaccinale et souche circulante, les variabilités et incertitudes liées à cette pathologie (apparition, diffusion, sévérité, nature virale) font de la grippe un problème potentiel important de santé publique.

Les données sur l'impact du traitement ou de la prophylaxie par TAMIFLU, notamment des sujets à risque de complications, sont très limitées.

L'intérêt de cette spécialité reste potentiel.

Cet avis ne traite pas du cas particulier de la grippe aviaire. L'avis pourra être revu en fonction de l'arrivée de nouvelles informations sur ce cas particulier.