



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 JUIN 2020

oseltamivir

TAMIFLU 30 mg, 45 mg et 75 mg, gélule

TAMIFLU 6 mg/ml, poudre pour solution buvable

Maintien du remboursement dans un périmètre restreint

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en traitement préventif uniquement en situation de pandémie grippale.

Avis défavorable au maintien du remboursement dans les autres situations (pour plus de précisions cf. AMM).

Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Indications concernées	Traitement de la grippe TAMIFLU est indiqué chez les adultes et les enfants, y compris les nouveau-nés à terme, présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus. L'efficacité a été démontrée quand le traitement est instauré dans les 2 jours suivant le début des symptômes. Prévention de la grippe - En prophylaxie post-exposition : chez les sujets âgés d'un an ou plus après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus. - L'utilisation appropriée de TAMIFLU dans la prophylaxie de la grippe doit être déterminée au cas par cas selon les circonstances et la population à protéger. Dans des situations exceptionnelles (par exemple, dans le cas d'une inadéquation antigénique entre les souches de virus en circulation et celles contenues dans le vaccin, ou une situation pandémique) une prophylaxie saisonnière pourrait être envisagée chez les sujets âgés d'un an ou plus. - TAMIFLU est indiqué en prophylaxie post-exposition de la grippe chez les nourrissons âgés de moins d'un an lors d'une pandémie grippale.
SMR	Traitement de la grippe Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. Prévention de la grippe - Faible en situation de pandémie grippale avérée ou potentielle, - Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.
Place dans la stratégie thérapeutique	La commission de la Transparence rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risques. Une bonne couverture vaccinale y compris chez les soignants est indispensable. Par ailleurs, les mesures barrières d'hygiène (port de masques chirurgicaux et lavage fréquent des mains) permettent de limiter le risque de transmission et de contamination, en particulier des très jeunes enfants et des personnes ayant des facteurs de risques particuliers. Ces deux mesures constituent la pierre angulaire de la prévention de la grippe. Dans le traitement curatif de la grippe, considérant : - le bénéfice minime démontré en termes de réduction de la durée des symptômes chez des patients sans facteur particulier de gravité (au maximum 1 jour) ; - l'absence d'évaluation de l'effet du traitement chez des patients à risque de complication dont le pronostic vital peut être mis en jeu et qui sont par conséquent ceux les plus susceptibles de nécessiter un traitement par antiviral à savoir les patients immunodéprimés, atteints de cancer, les personnes âgées de plus de 65 ans ou ayant un autre facteur de risque de grippe compliquée ; - l'absence d'intérêt démontré du traitement par l'oseltamivir sur les conséquences graves des infections grippales (mortalité, surinfections pulmonaires...) ni sur les hospitalisations dans les populations à risques ; la Commission considère que l'oseltamivir n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique. En prévention des infections grippales et uniquement en situation de pandémie grippale avérée ou potentielle, sur la base : - des données cliniques disponibles en population générale et en collectivités de personnes âgées, en faveur d'une réduction du taux d'attaque de la grippe, sans bénéfice clairement démontré sur la réduction de la mortalité et les complications graves associées notamment chez les populations à risques ; - des données observationnelles recueillies au cours de la pandémie A / H1N1 de 2009 comportant de nombreuses limites méthodologiques et

	suggérant un effet minime de l'oseltamivir sur l'incidence des cas de grippe ; - du besoin exacerbé, dans un contexte de pandémie, de maîtriser la diffusion de la transmission en particulier au sein des collectivités de personnes à risque ; - de l'inscription de l'oseltamivir sur la liste complémentaire des médicaments essentiels de l'OMS (contrairement aux autres inhibiteurs de la neuraminidase de la grippe) ; la commission de la Transparence considère que l'oseltamivir pourrait avoir une place dans la stratégie préventive de la grippe en complément de la vaccination et des mesures barrières qui restent la pierre angulaire de la prévention. Dans un tel contexte, l'utilisation de l'oseltamivir devra alors s'effectuer dans le cadre des recommandations nationales émises le cas échéant.
Recommandations	La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risques (essentiellement représentées par les personnes âgées de plus de 65 ans). Considérant que les enfants sont le principal vecteur du virus et des épidémies associées, la Commission sollicite la révision de la stratégie vaccinale actuelle consistant à vacciner les personnes à risque de complications.

01 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 05/09/2017 (suspension buvable) et du 29/10/2019 (formes gélules).

TAMIFLU (oseltamivir) a obtenu l'AMM le 20 juin 2002 en procédure centralisée pour le dosage 75 mg en gélule. Les autres formes pharmaceutiques ont obtenu leur AMM par la suite.

Le RCP des spécialités à base d'oseltamivir précise que « *TAMIFLU n'est pas une alternative à la vaccination grippale* » et que « *l'utilisation d'antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de la grippe doit être déterminée sur la base des recommandations officielles* ». En France, ces recommandations sont établies par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP).

Dans son dernier avis relatif à la prescription d'antiviraux en cas de grippe saisonnière publié en mars 2018, le HCSP recommande l'utilisation de l'oseltamivir dans les situations suivantes, quel que soit le statut vaccinal du patient¹ :

« **En curatif** aux personnes symptomatiques suivantes, quel que soit l'âge (compte tenu de l'extension d'AMM de l'oseltamivir aux enfants de moins de 1 an) :

- personnes jugées à risque de complications ciblées par la vaccination, y compris les femmes enceintes ;
- personnes présentant une grippe grave d'emblée ou dont l'état clinique s'aggrave, même au-delà des 48h après le début des symptômes ;
- personnes dont l'état justifie une hospitalisation pour grippe.

En traitement préemptif, c'est-à-dire à dose curative pendant 5 jours (annexe 5), chez les personnes encore asymptomatiques mais jugées à risque très élevé de complications grippales, quel que soit l'âge, et en contact étroit avec un cas confirmé ou cliniquement typique de grippe.

En traitement prophylactique en post-exposition :

- uniquement chez les personnes jugées à risque de complications, âgées de 1 an et plus, y compris les femmes enceintes, ciblées par la vaccination, après un contact étroit datant de moins de 48 heures avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie typique de grippe ;
- en collectivités de personnes à risque, tout particulièrement les collectivités de personnes âgées.

Le traitement doit être initié le plus **précocement possible sans attendre la confirmation virologique du cas ou du contact étroit**. »

Dans ses derniers avis (du 9 juillet 2014 et du 7 juin 2017), la Commission a considéré que le SMR était :

Chez l'adulte et l'enfant de plus de un an :

Dans le traitement curatif de la grippe : faible, en période d'épidémie ordinaire de grippe ou en période de pandémie, lorsque le traitement est débuté dans un délai de 48h après l'apparition des symptômes, chez :

- les sujets ayant une forme clinique de grippe jugée sévère par le médecin ou compliquée d'emblée ;
- les sujets ayant des facteurs de risque particuliers, dont la femme enceinte.

Dans le traitement prophylactique de la grippe :

- **faible** chez les populations à risque de complication : enfant à partir de 1 an avec comorbidité, adulte jusqu'à 64 ans avec comorbidité et adulte à partir de 65 ans ;
- **modéré** chez les sujets à risque dans les cas particuliers suivants : sujets vivant en collectivités (patients institutionnalisés), sujets présentant une contre-indication au vaccin,

¹ Haut Conseil de santé publique. Avis relatif à la prescription d'antiviraux en cas de grippe saisonnière. 16 mars 2018. Disponible en ligne : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=652>

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.

Chez l'enfant de moins de 1 an :

Dans le traitement curatif :

- **faible** en période de pandémie ;
- **insuffisant** en période d'épidémie ordinaire de grippe.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Traitement de la grippe

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

Prévention de la grippe

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

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Avis CT (motif)	Indication AMM	SMR	ASMR
Traitement curatif			
11/02/2004 (inscription)	Adultes et enfants à partir de 1 an 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.	Insuffisant chez les enfants de 1 à 13 ans	NA
		Insuffisant chez les sujets de 13 à 64 ans avec ou sans comorbidité	NA
		Insuffisant chez les adultes de plus de 65 ans	NA
16/04/2008 (rééval.) 21/10/2009 (renouvellement)	Adultes et enfants à partir de 1 an 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.	Insuffisant - chez les sujets de 1 à < 65 ans n'appartenant pas à une population à risque - chez les sujets de 1 à < 65 ans avec comorbidité - chez les sujets > 65 ans	NA
02/11/2011 (réévaluation et extension)	Adultes et enfants à partir de 1 an 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.	Faible chez les sujets avec forme clinique sévère compliquée d'emblée et chez les sujets ayant des facteurs de risque particuliers (dont femme enceinte)	NA
		Insuffisant dans les autres situations	NA
	Traitement des nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale	Faible	NA
09/07/2014 (renouvellement)	Chez les patients âgés d'un an et 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.	Faible chez les sujets avec forme clinique sévère compliquée d'emblée et chez les sujets ayant des facteurs de risque particuliers (dont femme enceinte)	NA
		Insuffisant dans les autres situations	
07/06/2017 (extension)	Traitement de la grippe des nouveau-nés à terme jusqu'à l'âge de un an, présentant des symptômes typiques de la grippe <u>en période de circulation du virus</u>	Insuffisant	NA

NA : non applicable

Avis CT (motif)	Indication AMM	SMR	ASMR
Traitement préventif			
11/02/2004 (inscription)	En prévention post exposition : chez l'adulte et l'adolescent âgé à partir de 13 ans 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.	Insuffisant chez les sujets de 13 à 64 ans sans comorbidité	NA
		Faible chez les sujets de 13 à 64 ans avec comorbidité et les adultes de plus de 65 ans Modéré chez les sujets à risque suivants : - vivant en collectivités - ayant une contre-indication au vaccin - immunodéprimés - lorsque la protection vaccinale est incomplète par rapport à la souche circulante.	III par rapport à l'amantadine
	Prophylaxie saisonnière <u>en situation exceptionnelle</u> (situation épidémique avec inadéquation des souches vaccinales et circulantes, situation de pandémie)	Important	NA
21/06/2006 (extension et réévaluation)	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.	Insuffisant chez les enfants de 1 à 12 ans sans comorbidité	NA
		Faible chez les enfants de 1 à 12 ans avec comorbidité Modéré chez les enfants à risque : - vivant en collectivités - ayant une contre-indication au vaccin - immunodéprimés - lorsque la protection vaccinale est incomplète par rapport à la souche circulante.	V dans la prise en charge
03/01/2007 (saisine DGS)	Demande de la DGS : extension de la prise en charge en prophylaxie de la grippe en cas : - d'asthme et de BPCO - de séjour dans un établissement de santé de moyen et long séjour (quel que soit l'âge) - d'un état de santé nécessitant un traitement prolongé par acide acétylsalicylique chez les sujets de 1 à 18 ans	Faible	NA
16/04/2008 (réévaluation) 21/10/2009 (renouvellement) 09/07/2014 (renouvellement)	En prévention post-exposition chez les sujets à partir d'un an	Insuffisant dans la population sans risque de complication	NA
		Faible dans les populations à risque de complication	NA
		Modéré chez les sujets à risque suivants : - vivant en collectivités - ayant une contre-indication au vaccin - immunodéprimés - lorsque la protection vaccinale est incomplète par rapport à la souche circulante	NA
02/11/2011 (réévaluation et extension)	Prophylaxie post exposition de la grippe chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale.	Insuffisant	NA

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Rappels des données d'efficacité des précédents avis

5.1.1 Traitement curatif

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

► **Evaluation initiale (avis du 11 février 2004)**

Efficacité sur les symptômes de la grippe

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

Efficacité sur les complications liées à la grippe

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L'étude de cohorte rétrospective américaine NORDSTROM2 n'a pas été prise en compte considérant notamment que la comparabilité des groupes n'est pas établie.

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

En compléments des données précédentes, la prise d'oseltamivir dans les 48 heures suivant le début des symptômes a été associée à une diminution de la durée d'hospitalisation dans une étude de cohorte rétrospective réalisée à Hong Kong.

► Réévaluation du SMR de 2011 et extension d'indication chez enfants < 1 an (avis du 2 novembre 2011 et du 7 juin 2017)

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

Les données de l'évaluation initiale avaient montré en traitement curatif de la grippe une efficacité minimale (réduction de 1 jour de la durée de la grippe) sur une population sans facteur particulier de gravité.

Au cours de la pandémie grippale A H1N1 de 2009 aucune étude clinique n'a évalué l'efficacité de l'oseltamivir en traitement curatif de la grippe et seules des études observationnelles de faible niveau de preuve (non randomisées, biais d'indication) sont disponibles. Cependant, ces études sont nombreuses et ont montré dans différents pays un lien entre la prise précoce de l'oseltamivir (moins de 48h après le début des symptômes) et une moindre sévérité de la grippe par rapport à l'absence de traitement ou à un traitement tardif (débuté plus de 48h après les premiers symptômes de la grippe).

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

Chez les nourrissons de moins d'un an

L'efficacité de l'oseltamivir en traitement curatif de la grippe n'a pas été démontrée à ce jour, elle est extrapolée à partir des données chez l'enfant de plus de 1 an.

5.1.2 Traitement préventif

► Evaluation initiale (avis du 11 février 2004)

En prophylaxie post-exposition, les études disponibles 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 réalisée.

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.

► Extension d'indication chez les enfants de 1 à 12 ans (avis du 21 juin 2006)

Selon l'analyse en ITT de l'étude HAYDEN, dans la sous-population 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 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.

► Réévaluation du SMR de 2008 (avis du 16 avril 2008)

Dans les établissements de soins pour personnes âgées, l'étude observationnelle française COSMOS n'a pas permis de montrer d'impact significatif du traitement prophylactique par oseltamivir sur la morbi-mortalité. Dans cette étude, le faible nombre de patients traités par oseltamivir a montré les difficultés de la prescription et de l'accès au traitement en situation réelle.

05.2 Nouvelles données d'efficacité

Les nouvelles données disponibles sont issues :

- de l'avis du HCSP publié en 2018^{Erreur ! Signet non défini.} synthétisant les principales données relatives à l'utilisation des inhibiteurs de neuraminidase (INA) en traitement curatif et en traitement prophylactique post-exposition ;
- du dossier déposé par le laboratoire fondé sur une recherche bibliographique ayant permis d'identifier une méta-analyse d'études contrôlées randomisées relatives à l'utilisation de l'oseltamivir en traitement curatif chez l'adulte².

5.2.1 Traitement curatif

► Traitement curatif en population générale

La méta-analyse Cochrane³ publiée en 2014 a été réalisée à partir des données issues de 20 études cliniques contrôlées randomisées (publiées ou non) ayant inclus 9 623 personnes. Les analyses réalisées en intention de traiter (ITT) chez les patients ayant eu un syndrome grippal ont mis en évidence :

- une diminution de la durée des symptômes de 16,8 heures [IC95% 8,4-25,1] en moyenne chez les adultes traités par oseltamivir ;
- l'absence d'effet démontré sur la diminution du nombre de bronchite ou du nombre d'otites et de sinusites ;
- une diminution du nombre de pneumonies non confirmées de 1% [IC95% 0,22-1,49] chez les adultes traités avec l'oseltamivir ; cet effet n'a pas été retrouvé dans les 5 études au cours desquelles le diagnostic de pneumonie était confirmé ;
- aucune réduction des complications graves ;
- aucune différence sur les hospitalisations (RR = 0,92 [IC95% : 0,57 to 1,50]).

Ces résultats ont été cohérents avec ceux d'une revue systématique⁴ des études concernant l'efficacité des antiviraux antigrippaux publiée en 2013.

La méta-analyse du groupe MUGAS (Multiparty Group for Advice on Science)² publiée en 2015 a été réalisée à partir de 9 études (publiées ou non) ayant comparé l'oseltamivir au placebo de façon contrôlée, randomisée, en double aveugle chez l'adulte. L'analyse en ITT a mis en évidence :

- une diminution de la durée des symptômes de 17,8 heures [IC95% 27,1-9,3] en moyenne pour les adultes traités par oseltamivir et ayant un syndrome grippal depuis moins de 36 heures et de 25,2 heures [IC95% 36,2-16] chez ceux ayant une grippe confirmée ;
- l'absence d'effet sur la durée des symptômes chez les patients à risque ;
- une réduction du risque de complications de type infections respiratoires basses nécessitant un traitement par antibiotique (RR = 0,56 [IC95% : 0,42 à 0,75]) et de pneumopathies (RR=0,40 [IC95 : 0,19 à 0,84]) chez les patients atteints de grippe confirmée ;
- une réduction du risque de complications de type infections respiratoires basses nécessitant un traitement par antibiotique (RR = 0,70 [IC95% : 0,49 à 0,98]) chez les patients à risque de grippe.

² Dobson J, Whitley R.J, Pocock S, et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2015; 385: 1729–37.

³ Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. BMJ. 2014 Apr 9;348:g2545.

⁴ Michiels B. Van Puyenbroeck K, Verhoeven V, et al. The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: a systematic review of systematic reviews. PLoS One 2013;8(4):e60348.

Les études réalisées chez des professionnels de santé n'ont pas permis d'établir l'intérêt d'un traitement prolongé (16 ou 17 semaines) à titre préventif en période de circulation du virus^{Erreur ! Signet non défini.5,6}.

► Traitement curatif chez les femmes enceintes

Aucune étude randomisée spécifique n'a été réalisée et peu de données sont disponibles concernant l'efficacité des antiviraux dans cette population.

► Traitement curatif chez l'enfant

L'efficacité a été évaluée chez des enfants âgés de plus d'un an, en bonne santé au cours d'études cliniques randomisés contrôlés^{7,8}. L'administration d'oseltamivir a permis de réduire la durée des symptômes :

- de 29 heures [IC95% 12-47] en analyse en ITT ;
- de 2,8 jours chez les enfants de 1 à 3 ans traités dans les 24 heures après le début des symptômes ;
- de 1 jour (durée médiane) chez des enfants et des adolescents, quel que soit le début de traitement ;
- de 36 heures pour les gripes virologiquement confirmées.

Aucun effet sur la réduction de la durée des symptômes n'a été observé chez les enfants asthmatiques traités par oseltamivir.

Pour les gripes confirmées, le risque d'otite moyenne aiguë a été diminué chez les enfants de 1 à 5 ans (RR = - 0,14 [IC95% : -0,24 à -0,04]) et de 1 à 12 ans (RR = - 0,09 [IC95% : -0,16 à -0,03])⁷. Ce bénéfice du traitement de l'oseltamivir sur le risque d'otite moyenne aiguë n'a pas été retrouvé par la méta-analyse Cochrane³.

Le groupe MUGAS a publié en 2018 une méta-analyse sur l'efficacité de l'oseltamivir chez l'enfant à partir des données issues de 5 études (publiées ou non) ayant inclus 2 561 enfants⁹. L'analyse en ITT chez les enfants ayant une grippe confirmée a mis en évidence :

- une diminution de la durée des symptômes de 17,6 heures dans le groupe traité [IC95% 0,62-34,7], plus importante chez les enfants non asthmatiques (29,9 heures ; [IC95 5,8-53,9]) ;
- une diminution de 34% du risque de développer une otite secondaire (RR = 0,66 ; [IC95% 0,47-0,95]).

Aucune diminution du nombre de pneumonies ou de bronchites, ni aucune réduction des hospitalisations n'a été observée³.

Dans une étude réalisée chez des enfants âgés de 0 à 17 ans hospitalisés en soins intensifs pour une grippe confirmée (période 2009-2012), le traitement par INA a été associé à une réduction de la mortalité avec un OR à 0,36 [IC95% : 0,16-0,83]. Un traitement précoce (dans les 48 premières heures) a également été associé à une meilleure survie¹⁰.

⁵ Coleman BL, Boggild AK, Drews SJ, Li Y, Low DE, McGeer AJ. Respiratory illnesses in Canadian health care workers: a pilot study of influenza vaccine and oseltamivir prophylaxis during the 2007/2008 influenza season. *Influenza Other Respir Viruses*. 2011 Nov;5(6):404-8.

⁶ Anekthananon T, Pukrittayakamee S, Ratanasuwan W et al. Oseltamivir and inhaled zanamivir as influenza prophylaxis in Thai health workers: a randomized, double-blind, placebo-controlled safety trial over 16 weeks. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Mar;68(3):697-707

⁷ Wang K, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 4:CD002744. doi: 10.1002/14651858.CD002744.pub4.

⁸ Heinonen S et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1-3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(8):887-94. doi: 10.1086/656408.

⁹ Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, et al. Efficacy and Safety of Oseltamivir in Children: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Infect Dis*. 2018 May 2;66(10):1492-1500.

¹⁰ Louie JK, Yang S, Samuel MC, Uyeki TM, Schechter R. Neuraminidase inhibitors for critically ill children with influenza. *Pediatrics* 2013 ;132(6) :e1539-45. doi: 10.1542/peds.2013-2149.

Aucune réduction de la mortalité n'a été retrouvée chez les enfants de moins de 16 ans pour le variant A/H1N1pdm2009 impliqué dans la pandémie grippale de 2009 (OR ajusté = 0,82, [IC95% 0,58-1,17])¹¹.

5.2.2 Traitement préventif

► Prophylaxie post-exposition en population générale

La méta-analyse Cochrane publiée en 2014³ a mis en évidence, pour l'oseltamivir :

- une diminution des cas de grippe confirmée de 3,05% [IC95% 1,83 – 3,88] ;
- une diminution des cas de grippe confirmée au sein des foyers de 13,6% [IC95% 9,52 - 15,47].

Une seconde méta-analyse¹², publiée en 2014, réalisée chez des patients (quel que soit l'âge) ayant reçu un traitement prophylactique par INA en pré- ou post-exposition a mis en évidence, pour l'oseltamivir :

- une diminution des cas de grippe confirmée pour l'ensemble des personnes traitées (OR = 0,11 ; [IC95% 0,06-0,2]) ;
- une diminution des cas de grippe confirmée au sein des foyers pour les personnes traitées (OR = 0,23 ; [IC95% 0,09-0,59]).

► Prophylaxie en EHPAD ou collectivités de personnes âgées

Peu de données françaises ont été publiées concernant l'usage des antiviraux en collectivité de personnes âgées.

Une étude de modélisation¹³ dans une unité de 30 lits dont 15 chambres doubles comportant une équipe de 30 soignants, a montré qu'en l'absence de résistance, la prescription d'INA en post-exposition et en prophylaxie pouvait réduire le taux d'attaque de la grippe saisonnière de 0,19 à 0,13 (RR 0,67) et à 0,05 (RR 0,23), respectivement. Toutefois, un essai contrôlé randomisé sur 15 foyers épidémiques dans 42 EHPAD durant 4 saisons entre 2009 et 2013¹⁴, n'a pas montré de réduction significative des cas secondaires documentés sous oseltamivir en prophylaxie post-exposition (2 foyers avec cas secondaire sur 6 sous oseltamivir versus 5 sur 9 sous placebo). Les auteurs évoquent toutefois un manque de puissance de l'étude.

05.3 Données sur la résistance des virus grippaux

Une étude observationnelle prospective a été conduite dans 7 pays, dont la France, afin de surveiller les résistances aux inhibiteurs de la neuraminidase (INA) ainsi que leur impact clinique entre décembre 2008 et mars 2013¹⁵. Parmi les 3 230 patients infectés par le virus de la grippe, 2 316 ont été infectés par un virus de souche A et 1 216 ont été traités par oseltamivir dans un délai inférieur à 2 jours après l'apparition des symptômes. Une résistance naturelle à l'oseltamivir a été retrouvée chez 9 patients atteints du virus de la grippe A/H1N1 circulant au cours de la saison 2008-2009. Les autres résistances ont été des résistances acquises après l'instauration du traitement et ont été identifiées chez 3,6% des patients traités pour une grippe liée à une souche A (43/1207), avec une fréquence plus importante chez les enfants âgés de 1 à 5 ans (11,8%). Les 43 virus résistants avaient tous acquis la substitution H275Y pour les virus N1 (n = 27) ou la substitution R292K pour les virus N2 (n = 16). Aucune autre substitution connue pour être associée à une diminution de la

¹¹ Wolkewitz M, Schumacher M. Neuraminidase Inhibitors and Hospital Mortality in British Patients with H1N1 Influenza A: A Re-Analysis of Observational Data. PLoS One. 2016 Sep 1;11(9):e0160430.

¹² Okoli GN et al. Use of neuraminidase inhibitors for rapid containment of influenza: a systematic review and meta-analysis of individual and household transmission studies. PLoS One. 2014 ;9(12):e113633.

¹³ van den Dool C, Hak E, Bonten MJ, Wallinga J.A model-based assessment of oseltamivir prophylaxis strategies to prevent influenza in nursing homes. Emerg Infect Dis. 2009 Oct;15(10):1547-55.

¹⁴ van der Sande MA, Meijer A, Sen-Kerpel F et al. Effectiveness of post-exposition prophylaxis with oseltamivir in nursing homes: a randomised controlled trial over four seasons. Emerg Themes Epidemiol. 2014 Sep 10;11:13

¹⁵ Lina, Boucher, Osterhaus, et al. Five years of monitoring for the emergence of oseltamivir resistance in patients with influenza A infections in the Influenza Resistance Information Study. Influenza Other Respi Viruses. 2018; 12:267–278.

sensibilité aux INA n'a été détectée. Aucun impact de ces résistances sur la résolution des symptômes n'a été mis en évidence.

Dans son avis de 2018, le HCSP précise ainsi qu'il n'existe pas actuellement de signal laissant craindre l'émergence de souches résistantes vis-à-vis des INA. Les résistances décrites (principalement chez des enfants et des personnes immunodéprimées) en fin de traitement par INA n'ont pas eu d'impact clinique. En France, une surveillance de la résistance des souches est assurée par le Centre National de Référence Virus des infections respiratoires.

05.4 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

S'agissant d'un antiviral indiqué dans une pathologie aiguë et généralement sans séquelle, l'évaluation de l'impact sur la qualité n'est pas attendue.

05.5 Tolérance

5.5.1 Données issues du RCP

Au cours des études cliniques réalisées avec TAMIFLU (oseltamivir), les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés ont été les nausées et les vomissements. Ces effets ont majoritairement été rapporté une seule fois, à l'instauration du traitement, et ont spontanément régressés en un ou deux jours sans conduire à l'arrêt du traitement.

Les EI graves suivants ont également été rarement rapportés depuis la commercialisation de l'oseltamivir : réactions anaphylactiques et anaphylactoides, troubles hépatiques (hépatite fulminante, trouble de la fonction hépatique et ictère), œdème angioneurotique, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique, saignements gastro-intestinaux et troubles neuropsychiatriques (agitation, comportement anormal, anxiété, confusion, délire, hallucination, cauchemars, auto-agressivité).

5.5.2 Autres données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période du 21 septembre 2015 au 20 septembre 2018. A cette date, plus de 10 000 personnes avaient été exposées à travers le monde à l'oseltamivir dans le cadre d'études cliniques et plus de 190 millions dans le cadre de sa mise sur le marché.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié depuis le précédent avis de la Commission.

Les risques identifiés suivi dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) sont : les événements neuropsychiatriques, les troubles cutanés (rash, urticaire, érythème multiforme, syndrome de Steven-Johnson, nécrolyse épidermique toxique), saignements gastrointestinaux, colite hémorragique, troubles hépato-biliaires, intolérance au fructose (chez l'enfant) et le développement de résistance à l'oseltamivir.

05.6 Données d'utilisation

Selon les données de vente GERS, entre 3,5 et 15 millions de gélules et flacons de TAMIFLU ont été délivrées chaque année en France pour les saisons grippales 2015 à 2018 (ville et hôpital).

Selon les données de remboursement de l'assurance maladie du SNIIRAM (Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie) plus de 225 377 patients ont bénéficié d'un remboursement pour une prescription de TAMIFLU au cours de la saison 2017.

Dans son avis de 2018, le HCSP indique que^{Erreur ! Signet non défini. :}

- les prescriptions d'INA semblent limitées en médecine générale et concordantes avec les recommandations actuelles ;
- l'utilisation des INA en traitement post-exposition ou en prophylaxie n'est pas systématique lors de foyers de grippe dans les collectivités de personnes âgées mais semble contribuer au contrôle des épidémies de grippe dans ce type de structures.

05.7 Résumé & discussion

Aucune nouvelle donnée d'efficacité clinique n'a été présentée dans le cadre du renouvellement d'inscription de TAMIFLU (oseltamivir) dans le traitement curatif et préventif de la grippe. Les nouvelles données sont issues de méta-analyses des études cliniques réalisées précédemment.

En traitement curatif de la grippe, ces études avaient montré une efficacité minime (réduction de 1 jour de la durée de la grippe) sur une population sans facteur particulier de gravité. En prophylaxie post-exposition, les études réalisées dans des foyers familiaux ou en maison de retraite (contact étroit et prolongé) ont permis d'estimer que le traitement d'environ 15 sujets contact permettrait d'éviter un cas de grippe. Aucune réduction de la mortalité ou des complications graves de la grippe n'a été démontré en curatif ou en prophylaxie.

Aucune étude spécifique n'a été réalisée dans les populations destinées à être traitées par inhibiteurs de la neuraminidase (INA) et le faible nombre des personnes âgées de plus de 65 ans ou ayant un autre facteur de risque de grippe compliquée (en particulier les personnes immunodéprimées, notamment atteintes de cancer) dans les études ne permet pas de conclure à l'efficacité dans ces sous-groupes.

Au cours de la pandémie grippale A/H1N1 de 2009 aucune étude clinique n'a évalué l'efficacité de l'oseltamivir en traitement curatif de la grippe. Seules des études observationnelles de faible niveau de preuve (non randomisées, biais d'indication) ont été conduites. Cependant, ces études sont nombreuses et ont montré dans différents pays un lien entre la prise précoce d'INA et une moindre sévérité de la grippe par rapport à l'absence de traitement ou à un traitement tardif (débuté plus de 48h après les premiers symptômes de la grippe).

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié depuis le précédent avis de la Commission.

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

Dans son dernier avis relatif à la prescription d'antiviraux en cas de grippe saisonnière publié en mars 2018, le HCSP recommande l'utilisation de l'oseltamivir dans les situations suivantes, quel que soit le statut vaccinal du patient¹ :

« **En curatif** aux personnes symptomatiques suivantes, quel que soit l'âge (compte tenu de l'extension d'AMM de l'oseltamivir aux enfants de moins de 1 an) :

- personnes jugées à risque de complications ciblées par la vaccination, y compris les femmes enceintes ;

- personnes présentant une grippe grave d'emblée ou dont l'état clinique s'aggrave, même au-delà des 48h après le début des symptômes ;
- personnes dont l'état justifie une hospitalisation pour grippe.

En traitement préemptif, c'est-à-dire à dose curative pendant 5 jours (annexe 5), chez les personnes encore asymptomatiques mais jugées à risque très élevé de complications grippales, quel que soit l'âge, et en contact étroit avec un cas confirmé ou cliniquement typique de grippe.

En traitement prophylactique en post-exposition :

- uniquement chez les personnes jugées à risque de complications, âgées de 1 an et plus, y compris les femmes enceintes, ciblées par la vaccination, après un contact étroit datant de moins de 48 heures avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie typique de grippe ;
- en collectivités de personnes à risque, tout particulièrement les collectivités de personnes âgées.

Le traitement doit être initié le plus **précocement possible sans attendre la confirmation virologique du cas ou du contact étroit.** »

Place de TAMIFLU (oseltamivir) dans la stratégie thérapeutique :

La commission de la Transparence rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risques. Une bonne couverture vaccinale y compris chez les soignants est indispensable. Par ailleurs, les mesures barrières d'hygiène (port de masques chirurgicaux et lavage fréquent des mains) permettent de limiter le risque de transmission et de contamination, en particulier des très jeunes enfants et des personnes ayant des facteurs de risques particuliers. Ces deux mesures constituent la pierre angulaire de la prévention de la grippe.

Dans le traitement curatif de la grippe, considérant :

- le bénéfice minime démontré en termes de réduction de la durée des symptômes chez des patients sans facteur particulier de gravité (au maximum 1 jour) ;
- l'absence d'évaluation de l'effet du traitement chez des patients à risque de complication dont le pronostic vital peut être mis en jeu et qui sont par conséquent ceux les plus susceptibles de nécessiter un traitement par antiviral à savoir les patients immunodéprimés, atteints de cancer, les personnes âgées de plus de 65 ans ou ayant un autre facteur de risque de grippe compliquée ;
- l'absence d'intérêt démontré du traitement par l'oseltamivir sur les conséquences graves des infections grippales (mortalité, surinfections pulmonaires...) ni sur les hospitalisations dans les populations à risques ;

la Commission considère que l'oseltamivir n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique.

En prévention des infections grippales et uniquement en situation de pandémie grippale avérée ou potentielle, sur la base :

- des données cliniques disponibles en population générale et en collectivités de personnes âgées, en faveur d'une réduction du taux d'attaque de la grippe, sans bénéfice clairement démontré sur la réduction de la mortalité et les complications graves associées notamment chez les populations à risques ;
- des données observationnelles recueillies au cours de la pandémie A / H1N1 de 2009 comportant de nombreuses limites méthodologiques et suggérant un effet minime de l'oseltamivir sur l'incidence des cas de grippe ;
- du besoin exacerbé, dans un contexte de pandémie, de maîtriser la diffusion de la transmission en particulier au sein des collectivités de personnes à risque ;
- de l'inscription de l'oseltamivir sur la liste complémentaire des médicaments essentiels de l'OMS (contrairement aux autres inhibiteurs de la neuraminidase de la grippe) ;

la commission de la Transparence considère que l'oseltamivir pourrait avoir une place dans la stratégie préventive de la grippe en complément de la vaccination et des mesures barrières qui restent la pierre angulaire de la prévention. Dans un tel contexte, l'utilisation de l'oseltamivir devra alors s'effectuer dans le cadre des recommandations nationales émises le cas échéant.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 Service Médical Rendu

7.1.1 Traitement curatif de la grippe

- ▮ La grippe est une maladie virale aiguë, très contagieuse. Des complications parfois graves surviennent plus volontiers chez les personnes fragilisées par des maladies sous-jacentes et/ou âgées de plus de 65 ans.
- ▮ TAMIFLU (oseltamivir) est, dans cette indication, un traitement antiviral à visée curative.
- ▮ Dans le cadre d'un traitement curatif, le rapport efficacité /effets indésirables de TAMIFLU est mal établi.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques disposant d'une AMM en traitement curatif de la grippe : EBILFUMIN, générique de TAMIFLU (oseltamivir), DECTOVA (zanamivir par voie injectable), RELENZA (zanamivir par inhalation endobuccale) et).
- ▮ Aucune réduction de la mortalité, des hospitalisations ou des complications graves n'a été démontrée avec ces traitements. Par conséquent TAMIFLU (oseltamivir) n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique au même titre que les autres antiviraux disposant d'une AMM précités.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence (2,5 millions de personnes concernées chaque année) et du profil de gravité de la grippe qui peut entraîner des complications graves notamment chez les personnes ayant des facteurs de risques particuliers (près de 2 000 cas graves admis en service de réanimation pour la saison 2018-2019) ;
- du besoin médical à disposer d'un traitement antiviral curatif efficace et bien toléré, particulièrement pour les populations à risques dont le pronostic vital peut être mis en jeu ;
- des données des études cliniques qui ne permettent pas de quantifier l'impact de cette spécialité en termes de morbi-mortalité en l'absence de données sur la mortalité et de la faiblesse de la taille d'effet sur les critères de morbidité ;
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins notamment en termes de réduction des hospitalisations ;

TAMIFLU (oseltamivir) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans le cadre d'un traitement curatif des infections grippales.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TAMIFLU est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le cadre d'un traitement curatif de la grippe en cas d'épidémie saisonnière ou de pandémie grippale.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités « dans le traitement des adultes et les enfants, y compris les nouveau-nés à terme, présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus » et aux posologies de l'AMM.

7.1.2 Prévention de la grippe

- ▮ La grippe est une maladie virale aiguë, très contagieuse. Des complications parfois graves surviennent plus volontiers chez les personnes fragilisées par des maladies sous-jacentes et/ou âgées de plus de 65 ans.

- ▶ TAMIFLU (oseltamivir) est dans cette indication un traitement antiviral à visée préventive.
- ▶ Dans le cadre d'un traitement curatif, le rapport efficacité /effets indésirables est mal établi.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques disposant d'une AMM en traitement préventif de la grippe, en particulier les vaccins antigrippaux qui représentent la pierre angulaire de la prévention de la grippe ainsi que EBILFUMIN (oseltamivir, générique de TAMIFLU).
- ▶ Au regard des données disponibles (en faveur d'une réduction du taux d'attaque de la grippe en population générale et en collectivités de personnes âgées), TAMIFLU (oseltamivir) pourrait être utilisé en complément de la vaccination uniquement en cas de pandémie grippale avérée ou potentielle selon les modalités définies par les recommandations nationales émises le cas échéant.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence (2,5 millions de personnes concernées chaque année) et du profil de gravité de la grippe qui peut entraîner des complications graves notamment chez les personnes ayant des facteurs de risques particuliers (près de 2 000 cas graves admis en service de réanimation pour la saison 2018-2019) ;
- du besoin médical à disposer d'un traitement antiviral préventif efficace et bien toléré en complément des mesures préventives disponibles (vaccination et mesures barrières) ;
- des données cliniques disponibles en population générale et en collectivités de personnes âgées, en faveur d'une réduction du taux d'attaque de la grippe, sans bénéfice clairement démontré sur la réduction de la mortalité et les complications graves associées notamment chez les populations à risques ;
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins notamment en termes de réduction des hospitalisations ;

TAMIFLU (oseltamivir) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans le cadre d'un traitement préventif des infections grippales lors des épidémies saisonnières de grippe. Cependant, en cas de pandémie grippale avérée ou potentielle, TAMIFLU (oseltamivir) est susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TAMIFLU est :

- **faible dans le cadre d'un traitement préventif en situation de pandémie grippale avérée ou potentielle ;**
- **insuffisant dans les autres situations (en prophylaxie lors des épidémies saisonnières de grippe).**

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le cadre d'un traitement préventif en situation de pandémie grippale avérée ou potentielle.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 15 % uniquement dans le cadre d'un traitement préventif en situation de pandémie grippale avérée ou potentielle**

08 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

▶ Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à :

- la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités pour TAMIFLU et,

- la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités pour EBILFUMIN (oseltamivir), générique de TAMIFLU.

Autres demandes

La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risques (essentiellement représentées par les personnes âgées de plus de 65 ans). Considérant que les enfants sont le principal vecteur du virus et des épidémies associées, la Commission sollicite la révision de la stratégie vaccinale actuelle consistant à vacciner les personnes à risque de complications.

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 11 mars 2020 Date d'adoption : 27 mai 2020 Date d'examen des observations écrites : 24 juin 2020	
Présentations concernées	<u>TAMIFLU 30 mg, gélule</u> plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 10 gélule(s) (CIP : 34009 382 015 2 9) <u>TAMIFLU 45 mg, gélule</u> plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 10 gélule(s) (CIP : 34009 382 016 9 7) <u>TAMIFLU 75 mg, gélule</u> plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 10 gélule(s) (CIP : 34009 359 962 9 9) <u>TAMIFLU 6 mg/ml, poudre pour solution buvable</u> 1 flacon(s) en verre brun avec fermeture de sécurité enfant avec adaptateur avec seringue(s) pour administration orale avec gobelet(s) doseur(s) (CIP : 34009 220 690 6 7)	
Demandeur	ROCHE	
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)	
AMM	Dates initiales (procédure centralisée) : - TAMIFLU 30 mg et 45 mg, gélules : 19/09/2007 - TAMIFLU 75 mg, gélules : 20/06/2002 - TAMIFLU 6 mg/ml, poudre pour suspension buvable : 28/11/2011 - Extension d'indication chez les enfants de moins d'un an en période d'épidémie ordinaire de grippe : 05/05/2015 PGR	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	J J05 J05A J05AH J05AH02	Anti-infectieux généraux pour usage systémique Antiviraux pour usage systémique Antiviraux à action directe Inhibiteurs de la neuraminidase Oseltamivir