



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

02 novembre 2011

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

**1 flacon de 30 g (CIP: 359 963-5)**

**TAMIFLU 75 mg, gélule**

**Boîte de 10 gélules (CIP: 359 962-9)**

**TAMIFLU 45 mg, gélule**

**Boîte de 10 (CIP : 382 016-9)**

**TAMIFLU 30 mg, gélule**

**Boîte de 10 (CIP : 382 015-2)**

**Laboratoire ROCHE**

Phosphate d'oseltamivir

Code ATC : J05AH02

Liste I

Date des AMM (procédure européenne centralisée) :

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

TAMIFLU 30 mg et 45 mg gélule : 19 septembre 2007

Extension d'indication à l'enfant de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale :  
23 octobre 2009

Motifs de demande :

- Réévaluation du SMR en traitement curatif de la grippe en période de circulation des virus et lors d'une pandémie grippale, conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale
- Extension d'indication à l'enfant de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale en traitement curatif et en traitement prophylactique de la grippe.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

**Précédentes évaluations de la Commission de la transparence : SMR, ASMR**

Evaluation de la CT	Demande d'inscription Avis du 11 février 2004	Avis du 21 juin 2006 Dépôt de nouvelles études : préventif chez l'enfant (extension d'indication) + curatif	Avis du 3 janvier 2007 Extension de la population prise en charge (saisine DGS) et Révision du SMR	Avis du 5 décembre 2007 Inscription gélules 30 mg et 45mg
<b>Traitement curatif</b>	SMR <b>insuffisant</b> dans toutes les situations à partir de 12 mois	Confirmation du SMR <b>insuffisant</b> dans toutes les situations à partir de 12 mois		Confirmation du SMR <b>insuffisant</b> dans toutes les situations à partir de 12 mois
<b>Prophylaxie post-contact</b>	<p>SMR <b>insuffisant</b> chez l'adolescent et l'adulte sans comorbidité</p> <p>SMR <b>faible</b> chez l'adolescent et l'adulte avec comorbidité et chez les sujets de plus de 65 ans</p> <p>SMR <b>modéré</b> dans des situations particulières :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients institutionnalisés, contre indication au vaccin, sujets immunodéprimés, protection vaccinale incomplète par rapport à la souche circulante,</li> <li>- chez adolescent, l'adulte avec comorbidité</li> <li>- le sujet de plus de 65 ans</li> </ul> <p>ASMR III par rapport à Mantadix</p>	<p>SMR <b>insuffisant</b> chez l'enfant sans comorbidité</p> <p>SMR <b>faible</b> chez l'enfant avec comorbidité</p> <p>SMR <b>modéré</b> chez enfant avec comorbidité dans des situations particulières :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>patients institutionnalisés, contre indication au vaccin, sujets immunodéprimés, protection vaccinale incomplète par rapport à la souche circulante).</li> </ul> <p>ASMR V chez l'enfant de 1 à 12 ans dans la prise en charge</p>	<p>SMR <b>faible</b> dans les populations suivantes ne pouvant bénéficier de la vaccination grippale pour des raisons médicales :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- personnes atteintes d'asthme et de bronchopneumopathie chronique obstructive,</li> <li>- personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen et long séjour, quel que soit leur âge, les enfants et adolescents (de 1 à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par acide acétylsalicylique.</li> </ul>	<p>SMR <b>insuffisant</b> chez l'enfant et l'adulte sans comorbidité, SMR <b>faible</b> dans les populations à risque suivantes : l'enfant de plus de 1 an avec comorbidité, l'adulte de 13 à 64 ans avec comorbidité et l'adulte de plus de 65 ans, SMR <b>modéré</b> dans le cas particulier des sujets à risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sujets vivant en collectivité (patients institutionnalisés)</li> <li>- sujets présentant une contre-indication au vaccin</li> <li>- sujets immunodéprimés (notamment sujets ayant un SIDA, greffés, sujets traités par immunosuppresseurs)</li> </ul> <p>situations où la protection vaccinale est incomplète par rapport à la souche circulante</p>
<b>En situation exceptionnelle</b>	SMR <b>important</b> (au conditionnel) dans la prophylaxie saisonnière en situation exceptionnelle : situation épidémique avec inadéquation des souches vaccinales et circulantes, situation de pandémie	-	-	-

Evaluation de la CT	<p style="text-align: center;"><b>Avis du 16 avril 2008</b>  <b>Réévaluation du SMR à la demande de la DGS et de la DSS</b>  <b>Etude observationnelle COSMOS + autres données fournies</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Avis du 21 octobre 2009</b>  <b>Réinscription</b>  <b>Dépôt de 6 nouvelles études</b></p>
<b>Traitement curatif</b>	Confirmation du SMR <b>insuffisant</b> dans toutes les situations à partir de 12 mois	Confirmation du SMR <b>insuffisant</b> . dans toutes les situations à partir de 12 mois
<b>Prophylaxie post-contact</b>	<p>SMR <b>insuffisant</b> chez l'enfant et l'adulte sans comorbidité,  SMR <b>faible</b> dans les populations à risque suivantes : l'enfant de plus de 1 an avec comorbidité, l'adulte de 13 à 64 ans avec comorbidité et l'adulte de plus de 65 ans,  SMR <b>modéré</b> dans le cas particulier des sujets à risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sujets vivant en collectivité (patients institutionnalisés)</li> <li>- sujets présentant une contre-indication au vaccin</li> <li>- sujets immunodéprimés (notamment sujets ayant un SIDA, greffés, sujets traités par immunosuppresseurs)</li> </ul> <p>situations où la protection vaccinale est incomplète par rapport à la souche circulante</p>	<p>Confirmation du SMR <b>insuffisant</b> chez l'enfant et l'adulte sans comorbidité,</p> <p>Confirmation du SMR <b>faible</b> dans 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.</p> <p>Confirmation du SMR <b>modéré</b> chez les sujets à risque, dans les cas particuliers suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sujets vivant en collectivités (patients institutionnalisés)</li> <li>- sujets présentant une contre-indication au vaccin</li> <li>- sujets immunodéprimés (notamment sujets ayant un SIDA, greffés, sujets traités par immunosuppresseurs)</li> <li>- situations où la protection vaccinale est incomplète par rapport à la souche circulante.</li> </ul>
<b>En situation exceptionnelle</b>	-	-

**Inscription sur liste/taux et modalités de remboursement  
(JO du 26 janvier 2010)**

<b>Traitement curatif</b>	<p>Inscription collectivités</p> <p>Inscription sécurité sociale et remboursement à 30 % chez les sujets à risque<sup>1</sup> adultes et enfants de plus 1 an vivant ou séjournant en collectivités et présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation des virus.</p>
<b>Prophylaxie post-contact</b>	<p>Inscription collectivités</p> <p>Inscription sécurité sociale et remboursement à 30 %</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- chez les sujets à risque<sup>1</sup> adultes et enfants de plus de 1 an.</li><li>- dans le cas particulier d'une contre-indication au vaccin grippal, chez des personnes atteintes d'asthme et de BPCO, les enfants et adolescents (1 à 18 ans) dont l'état de santé nécessitent un traitement prolongé par acide acétylsalicylique et les personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour, quel que soit leur âge.</li></ul>

---

<sup>1</sup> Sujets à risque :

Personnes de plus de soixante-cinq ans.

Personnes atteintes des affections de longue durée suivantes : 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'immunodéficience 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). Immunodéprimés (notamment sujets greffés, sujets traités par un immunosuppresseur).

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Phosphate d'oseltamivir

### 1.2. Indication

« *Traitement de la grippe*

chez les patients âgés 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.

**Tamiflu est indiqué dans le traitement des nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale.**

*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 est indiqué en prophylaxie post exposition de la grippe chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale.**

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

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

**Sur la base de données limitées de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi, Tamiflu peut être utilisé chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois, pour le traitement, lors d'une pandémie grippale. Le médecin traitant doit prendre en compte la pathogénicité de la souche circulante et l'existence d'une affection sous-jacente chez le patient afin de s'assurer qu'il en résulte un bénéfice potentiel pour l'enfant. »**

*Les modifications apparaissent en gras*

### 1.3. Posologie

#### « Traitement de la grippe

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

- Pour les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et les adultes : La posologie d'oseltamivir recommandée est de 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours par voie orale.
- Pour les nourrissons âgés de plus de 1 an et pour les enfants âgés de 2 à 12 ans : Tamiflu 30 mg et 45 mg gélules et la suspension buvable sont disponibles. Les posologies suivantes adaptées en fonction du poids sont recommandées chez les enfants âgés d'un an et plus :

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

- **Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois** : La posologie recommandée pour le traitement chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois est entre 2 mg/kg deux fois par jour et 3 mg/kg deux fois par jour lors d'une pandémie grippale. Ceci est basé sur des données limitées de pharmacocinétique montrant que ces posologies permettent d'obtenir chez la majorité des patients, des expositions plasmatiques au produit similaires à celles considérées comme cliniquement efficaces chez les enfants plus âgés et les adultes. Les posologies suivantes en fonction du poids sont recommandées pour le traitement des nourrissons âgés de moins d'un an :

Age de l'enfant	Dose recommandée pendant 5 jours
> 3 mois à 12 mois	3 mg/kg deux fois par jour
> 1 mois à 3 mois	2,5 mg/kg deux fois par jour
0 à 1 mois*	2 mg/kg deux fois par jour

\* Il n'y a pas de données disponibles concernant l'administration de Tamiflu à des nourrissons âgés de moins d'un mois.

#### Prévention de la grippe

##### *Prophylaxie post-exposition*

- Pour les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) et les adultes : La posologie recommandée pour la prophylaxie de la grippe après un contact étroit avec une personne infectée, est de 75 mg d'oseltamivir une fois par jour pendant 10 jours. Le traitement doit débuter dès que possible dans les deux jours suivant le contact avec un sujet infecté.
- Pour les nourrissons âgés de plus de 1 an et pour les enfants âgés de 2 à 12 ans : Tamiflu 30 mg et 45 mg gélules et la suspension buvable sont disponibles.

La posologie recommandée de Tamiflu en prophylaxie post-exposition est :

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

- Pour les nourrissons âgés de moins de 12 mois : La posologie recommandée pour la prophylaxie chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale est la moitié de la posologie journalière pour le traitement. Ceci est basé sur des données cliniques chez les enfants âgés de plus d'un an et les adultes montrant qu'une dose en prophylaxie équivalente à la moitié de la dose journalière pour le traitement est cliniquement efficace pour la prévention de la grippe. Les posologies suivantes en fonction du poids sont recommandées en prophylaxie chez les nourrissons âgés de moins d'un an :

Age de l'enfant	Dose recommandée pendant 10 jours
> 3 mois à 12 mois	3 mg/kg une fois par jour
> 1 mois à 3 mois	2,5 mg/kg une fois par jour
0 à 1 mois*	2 mg/kg une fois par jour

\* Il n'y a pas de données disponibles concernant l'administration de TAMIFLU à des nourrissons âgés de moins d'un mois.

#### *Prophylaxie en période épidémique*

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

## 2 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

D'après les données issues de la base IMS/Dorema (cumul mobile annuel mai 2011), TAMIFLU a fait l'objet de 143 000 prescriptions. Dans 99 % des cas, les motifs de prescription sont la grippe ou des mesures prophylactiques. La durée moyenne de prescription est de 5,1 jours, la posologie moyenne de 2 comprimés par jour. Ces durées de traitement et ces posologies moyennes étant très proches de la durée et de la posologie préconisées dans le traitement curatif de la grippe, la question se pose d'une prescription majoritairement en traitement curatif.

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### **3.1. Réévaluation du traitement curatif de la grippe en situation exceptionnelle et en période de circulation des virus**

#### **3.1.1 Contexte**

Après la pandémie grippale de 2009, la Direction Générale de la Santé a souhaité une mise au point sur les données d'efficacité disponibles dans le traitement curatif de la grippe en situation de pandémie.

Une revue bibliographique a été réalisée par la HAS.

Par ailleurs, le laboratoire a demandé la réévaluation du SMR et l'attribution d'un SMR modéré en traitement curatif de la grippe, à la fois en situation exceptionnelle et en situation d'épidémie saisonnière en période de circulation du virus. Dans ces indications, SMR est actuellement considéré comme insuffisant.

Le laboratoire a fourni, à l'appui de sa demande, une revue de la littérature portant sur l'intérêt de TAMIFLU pendant la pandémie grippale.

#### **3.1.2 Rappel des évaluations précédentes des données dans le traitement curatif de la grippe**

Les données et les conclusions suivantes portent sur l'effet du TAMIFLU en traitement curatif de la grippe en période de circulation du virus, uniquement en période d'épidémie saisonnière ordinaire.

##### 3.1.2.1 Evaluation initiale de 2004

La Commission dans son avis du 11 février 2004, a conclu sur les données d'efficacité et de tolérance de TAMIFLU en traitement curatif de la grippe dans les termes suivants :

« Efficacité sur les symptômes de la grippe :

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

Efficacité sur les complications liées à la grippe :

- Dans les populations à risque de complications étudiées (enfants asthmatiques, adultes avec co-morbidité et sujets de plus de 65 ans), les preuves concrètes de réduction de la morbi-mortalité liée à la grippe sont limitées.
- Chez les enfants sains, un effet modeste sur la réduction des complications nécessitant une antibiothérapie a été mis en évidence. La réduction n'a pas été significative sur la population traitée en situation pratique, mais reste en faveur de l'oseltamivir (18 % versus 22 %, NS, ITT).

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

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

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

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

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

Effets indésirables :

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

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

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

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

#### 3.1.2.2 Réévaluation du SMR de 2006

En 2006, à l'appui d'une demande de réévaluation du SMR, le laboratoire a fourni une étude de cohorte rétrospective américaine (NORDSTROM<sup>2</sup>). Il s'agissait 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 pneumonies 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.

La Commission a conclu dans son avis du 21 juin 2006 : « 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. »

#### 3.1.2.3 Evaluation de 2008

Dans son avis du 16 avril 2008, la Commission de la Transparence a donné son avis sur l'étude post-inscription Cosmos dans le traitement prophylactique de la grippe qu'elle avait demandé et sur de nouvelles études déposées par le laboratoire dans le traitement prophylactique et curatif de la grippe.

---

<sup>2</sup> 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.

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

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

#### 3.1.2.4 Evaluation de 2009

Dans son avis de renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux du 21 octobre 2009, la Commission a examiné 4 études américaines rétrospectives sur des populations à risque dans lesquelles TAMIFLU a été utilisé en traitement curatif de la grippe.

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

### 3.1.3 **Données de la pandémie grippale de 2009**

#### 3.1.3.1 Caractéristiques épidémiologiques

D'après les données de l'INVS (BEH<sup>3,4,5</sup>), au cours de l'épidémie de 2009-2010 :

- entre 13 % et 24 % de la population de France métropolitaine a été infectée par le virus de la grippe A H1N1 (systèmes de surveillance de type sentinelles),
- le nombre de malades a été de 5,1 millions,
- le nombre de consultation a été de 3,5 millions (réseau Sentinelles),
- le taux d'hospitalisation a été de l'ordre de 1% des consultations, soit 35 000 hospitalisations (mesuré par le réseau Sentinelles),
- le nombre de décès<sup>2</sup> a été de 312 (certificats de décès rapportés au diagnostic de grippe, nombre probablement sous estimé).

D'après l'étude des certificats de décès<sup>3</sup>, les caractéristiques démographiques des décès liés à la grippe en 2009-2010 sont atypiques par rapport aux années précédentes : la population touchée a été beaucoup plus jeune : l'âge moyen au décès a été de 59,4 ans en 2009-2010 vs 81,7 ans pour les épidémies antérieures à partir de 2000.

Après standardisation sur l'âge, les comorbidités des sujets décédés ont été en revanche similaires à celles des années précédentes : pathologie respiratoire chronique dont asthme, grossesse, déficit immunitaire acquis ou iatrogène, diabète, obésité morbide, insuffisance cardiaque.

#### 3.1.3.2 Utilisation de TAMIFLU au cours de la pandémie A (H1N1)2009

Avant le 21 décembre 2009, TAMIFLU était disponible selon un schéma classique de distribution, jusqu'au 10 décembre sa prescription n'a été recommandée que dans certains cas de grippe (forme clinique sévère, facteurs de risque particulier, complications d'emblée). Sur les 724 cas graves hospitalisés signalés à l'InVS au 16 décembre 2009<sup>6</sup>, les modalités du traitement antiviral étaient rapportées dans 50% des cas, et environ un tiers des patients

<sup>3</sup> S. Vaux. Dynamique et impact de l'épidémie A (H1N1)2009 en France métropolitaine, 2009-2010 - BEH juin 2010 n°24-25-26 p259-264

<sup>4</sup> P. Vicente. Spécificité des caractéristiques de la mortalité liée à la grippe lors de la pandémie de grippe A (H1N1) en 2009-2010 en France. BEH janv 2011 n°1 p1 -5

<sup>5</sup> I. Bonmarin, Grippe pandémique A (H1N1)2009 : de l'estimé à l'observé. BEH juin 2010 n°24-25-26 p264- 266

ont bénéficié d'un traitement par TAMIFLU dans les 48 heures (132/374). Ces données de surveillance semblent confirmer les difficultés pratiques liées au délai de mise sous traitement en pratique réelle et les difficultés de repérage des patients graves.

Le 21 décembre 2009, TAMIFLU a été mis gratuitement à disposition dans les pharmacies d'officine. Sa prescription systématique était alors recommandée dans tous les cas de grippe clinique. L'expérience acquise au cours de cette période est limitée dans la mesure où l'essentiel des stocks d'antiviraux n'ont pas été utilisés en France.

### **3.1.4 Nouvelles données d'efficacité en traitement curatif de la grippe, pendant la période de pandémie de 2009**

Au cours de sa recherche bibliographique, la HAS a sélectionné les références<sup>7</sup> publiées au cours de la période de publication comprise entre janvier 2005 et octobre 2010, incluant les articles en langue française, anglaise, espagnole et italienne, dans les bases Medline, Embase, Pascal. La recherche visait à identifier les types de publications suivantes : recommandations, conférences de consensus, méta-analyses, revues systématiques, essais cliniques et études de cohortes. Les revues de la littérature ont également été recherchées ainsi que les publications d'équipes françaises quel que soit le type de document.

Dans un deuxième temps, seules ont été sélectionnées les publications du meilleur niveau de preuve présentant des résultats concernant l'utilisation de TAMIFLU utilisé en traitement curatif, pendant la pandémie grippale.

Le laboratoire a fourni une recherche bibliographique menée sur la base PubMed portant sur les références publiées entre le 1<sup>er</sup> janvier 2009 et le 31 juillet 2010<sup>8</sup>. Parmi ces références, le laboratoire a sélectionné les études cliniques qui lui semblaient les plus pertinentes sur des critères méthodologique<sup>9</sup>.

Les études trouvées par ces deux recherches sont présentées dans le tableau en annexe 1. Seuls les résultats concernant TAMIFLU et les résultats des critères principaux lorsqu'ils sont explicités figurent dans le tableau.

#### Synthèse des résultats des études présentées dans le tableau (annexe 1)

Aucun nouvel essai clinique visant à étudier l'efficacité n'a été retrouvé.

Un vingtaine d'études observationnelles ont été identifiées, incluant des données sur les antiviraux ou plus spécifiquement sur oseltamivir. Celles-ci sont présentées en annexe 1.

Aucune de ces études n'a été réalisée spécifiquement pour montrer l'efficacité de TAMIFLU. Leur objectif était de décrire l'épidémie de grippe ou d'étudier les facteurs de risque de gravité.

Ces études semblent montrer un lien entre la précocité du traitement et la gravité de l'évolution de la grippe. Les principales sont les suivantes :

---

<sup>6</sup> INVS - Intérêt d'un traitement précoce par antiviral pour réduire la sévérité et la mortalité par grippe A(H1N1) 2009 : données issues de la surveillance des formes graves. <http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Informations-pratiques>

<sup>7</sup> Les mots clés utilisés pour la recherche HAS ont été [grippe (OU grippal OU grippaux) OU influenza OU influenza virus] et [oseltamivir OU Tamiflu],

<sup>8</sup> La sélection du laboratoire a été faite sur les mots « H1N1 » et « influenza » en excluant les mots « resistan » et « prévention » dans le titre de l'article. Les mots « oseltamivir » ou « antiviral » pouvaient apparaître n'importe où dans le texte.

<sup>9</sup> Exclusion des études expérimentales, des études asiatiques, des bulletins eurosurveillance ou CDC, des études ayant inclus moins de 40 patients, les cas isolés, les populations particulières sauf les études réalisées chez les femmes enceintes, les études ne présentant pas de données d'efficacité.

- L'étude chinoise<sup>10</sup> de Yu a suivi 1291 patients grippés au début de l'épidémie de grippe en Chine. Toutes les gripes étaient hospitalisées quelle que soit le niveau de gravité, 76% des patients ont été traités par oseltamivir. Les résultats concernant le traitement par oseltamivir, ont été les suivants : l'analyse multivariée a montré un lien entre l'atteinte pulmonaire et le traitement par oseltamivir dans les 2 premiers jours suivant l'apparition des symptômes : parmi les patients sans atteinte pulmonaire, 50 % avaient été traités dans les premières 48h par oseltamivir et parmi les patients avec pneumonie (110 cas) 15 % avaient été traités par oseltamivir dans les premières 48h (OR = 0,12 ; IC95 = [0,08 – 0,18]),
- l'étude observationnelle de Farias<sup>11</sup> en Argentine, a porté sur 147 enfants hospitalisés de manière consécutive dans 17 unités de soins intensifs pédiatriques pour une grippe grave. L'objectif était de relever les données épidémiologiques de la grippe graves chez les enfants. Les résultats concernant le traitement par oseltamivir, ont montré que les survivants à 28 jours avaient été plus souvent traités (86 %) par oseltamivir dans les 24 premières heures que les enfants décédés dans les 28 jours suivant leur hospitalisation (68 %) p = 0,01.
- l'étude canadienne<sup>12</sup> de Zarychanski était une étude cas témoin qui a porté sur l'ensemble des cas de grippe déclarés, au cours des premiers mois de la pandémie dans la province du Manitoba. L'objectif était de déterminer les facteurs associés à la sévérité de la maladie pendant la pandémie grippale. Concernant le traitement par antiviral (oseltamivir ou autre), les résultats sur 795 cas de grippe dont le type de prise en charge était connu (ambulatoire, hospitalisation ordinaire ou unités de soins intensifs), ont montré sur un modèle d'analyse multivariée que le délai est une variable corrélée à la gravité de l'évolution de la grippe dans la comparaison entre les patients traités en unités de soins intensifs et ceux traités en ambulatoires OD= 8,24 (IC95 % = [2,82 ; 24,1]). Les résultats en pourcentage ne sont pas disponibles dans la publication.

Chez la femme enceinte, plusieurs études ont été réalisées (Cf annexe 1), la plus pertinente est celle de Siston aux Etats-Unis<sup>13</sup>. Il s'agit du suivi rétrospectif de toutes les femmes enceintes déclarés au Center of Disease Control d'Atlanta pour grippe probable ou confirmée, entre début avril et 21 août 2009. Les résultats ont été de 788 cas déclarés de grippe, parmi lesquelles 509 femmes ont été hospitalisées, dont 115 en unités de soins intensifs et 30 femmes sont décédées. Le traitement a été : un antiviral dans 454 cas, l'oseltamivir dans 329 cas, l'oseltamivir dans les premières 48h dans 148 cas, pas de traitement dans 45 cas, inconnu dans 110 cas.

Le nombre de décès chez les femmes traitées dans un délai de 48h est de 0,5% versus 5% pour celles qui ont été traitées dans les 3 ou 4 jours suivant (RR 9,9 [1,1-87,2]) (p = 0,03).

Le principal biais de ces études est un biais d'indication, à savoir que les groupes traités et non traités ne sont pas comparables en terme de risque de mortalité. En effet, le traitement avait été laissé au choix du médecin (dans les études de Farias, de Zarychanski ou de Siston) ou du patient (le groupe non traité avait refusé le traitement dans l'étude de Yu). Le choix a pu être influencé par la gravité de la maladie et les facteurs de risque et le délai de traitement. Ce biais existe également dans les autres études observationnelles décrites en annexe et pour lesquelles il y a eu une comparaison entre les groupes.

<sup>10</sup> Yu H, Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China. *BMJ* 2010 Sep 28;341:c4779

<sup>11</sup> Farias JA. Critically ill infants and children with influenza A (H1N1) in pediatric intensive care units in Argentina. *Intensive Care Med* 2010 Jun;36(6):1015-22.

<sup>12</sup> Zarychanski MD, Correlates of severe disease in patients with pandemic influenza (H1N1) virus infection *CMAJ*. 2010 Feb 23;182(3):257-64.

<sup>13</sup> Siston AM, Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus illness among pregnant Women in the United States, *JAMA* 2010 Apr 21;303(15):1517-25.

Les autres études observationnelles qui figurent dans le tableau en annexe 1 et au cours desquelles le lien entre le délai de traitement et la gravité de l'évolution de la grippe a été analysé, semble également montrer que le traitement par oseltamivir débuté dans les 48 premières heures après le début des symptômes est associé à une évolution moins grave de la grippe.

En conclusion, bien qu'aucune de ces études ne démontre l'efficacité de TAMIFLU sur les complications de la grippe et bien que ces études soient entachées d'un biais d'indication, elles semblent montrer un lien entre un traitement précoce par TAMIFLU et une moindre gravité des complications de la grippe et constituent un faisceau d'argument en faveur de l'efficacité de TAMIFLU.

### **3.1.5 Nouvelles données de tolérance**

Aucune étude spécifique de tolérance n'a été fournie par le laboratoire ou retrouvée dans la recherche bibliographique de la HAS. Une des études observationnelles portant sur 145 patients a noté l'absence d'effet indésirable grave. Les autres études sélectionnées n'ont pas étudié la tolérance.

D'après le RCP, les seuls effets fréquents sont les nausées et les vomissements. Depuis la précédente évaluation de 2009, plusieurs modifications du RCP sont intervenues sans modification du profil de tolérance de TAMIFLU, il s'agit :

- de l'ajout d'un événement indésirable « thrombocytopenie » en février 2011 de fréquence inconnue,
- des commentaires sur les effets neuropsychiatriques, en effet des cas ont été rapportés mais la contribution de TAMIFLU relativement à celle de la grippe reste inconnue.

### **3.1.6 Avis du HCSP**

Le 4 mars 2011, le Haut conseil de santé publique a publié un avis<sup>14</sup> et un rapport intitulé « Pandémie grippale : Utilisation et dimensionnement des stocks stratégiques nationaux d'antiviraux. » Le HCSP s'est appuyé sur des études observationnelles qui font parties des études présentées en annexe de cet avis de la commission de la transparence et a fait les conclusions suivantes, concernant l'efficacité de l'oseltamivir en traitement curatif dans les conditions de l'AMM :

« De nombreux arguments indirects, tous consistants, sont 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. »

### **3.1.7 Conclusion**

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

---

<sup>14</sup> HCSP « Avis relatif à la stratégie d'utilisation des antiviraux et au dimensionnement des stocks stratégiques nationaux d'antiviraux dans le cadre d'une pandémie grippale » et Rapport du groupe de travail « Pandémie grippale : Utilisation et dimensionnement des stocks stratégiques nationaux d'antiviraux » – 4 mars 2011 <http://www.hcsp.fr>

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

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

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

### **3.2. Efficacité chez l'enfant de moins de 1 an, en curatif et en préventif lors d'une pandémie grippale.**

Le laboratoire demande à l'HAS de prendre acte d'une modification de RCP portant sur l'extension d'indication à l'enfant de moins de 1 an lors d'une pandémie grippale. En situation épidémique ordinaire, TAMIFLU reste indiqué à partir de 1 an.

L'AMM chez l'enfant de moins de 1 an a été attribuée le 23 octobre 2009, lors du pic d'incidence de la pandémie grippale en Europe.

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études pédiatriques réalisées avec TAMIFLU.

Un plan d'investigation pédiatrique a été publié par l'EMA le 28 janvier 2011<sup>15</sup>, celui-ci prévoit la réalisation de 4 études cliniques dont le laboratoire doit présenter les résultats en juillet 2012. Il s'agit d'une étude spécifique chez l'enfant de moins de 1 an (étude ouverte de doses et de tolérance), d'une étude pharmacocinétique ouverte sur les enfants de moins de 2 ans, d'une étude randomisée double aveugle d'efficacité et de tolérance chez l'enfant de 1 à 18 ans et d'une étude de dose chez l'enfant immunodéprimé de la naissance à 18 ans.

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

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

---

<sup>15</sup> <http://www.ema.europa.eu>

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

#### En traitement curatif chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an

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.

En période de pandémie, la disponibilité d'un vaccin n'est pas assurée. Un plus grand nombre de cas de grippe est attendu et le potentiel de gravité de l'évolution de la grippe n'est pas connu.

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<sup>14</sup> et les professionnels de santé.

En cas de grippe déclarée, il existe un autre inhibiteur de la neuramidinase.

Malgré l'absence de démonstration robuste, il semble exister un lien entre la prise précoce de TAMIFLU (moins de 48h) 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). La tolérance de TAMIFLU semble satisfaisante.

Le rapport efficacité /effets indésirables est faible.

TAMIFLU est dans cette indication un traitement antiviral à visée curative.

TAMIFLU doit être prescrit selon les recommandations des autorités sanitaires.

En 2011, la prescription d'un traitement antiviral à tous les patients suspects de grippe n'est pas systématique. La mise sous traitement antiviral curatif est recommandée

- aux sujets dont la forme clinique est jugée sévère par le médecin ou compliquée d'emblée
- s'il existe des facteurs de risque particuliers<sup>14</sup>
- chez la femme enceinte.

#### Intérêt de santé publique

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

Réduire le taux de morbidité et de mortalité de la grippe lors des épidémies est un besoin de santé publique. Ce besoin est couvert de façon générale par la vaccination.

En l'absence de nouvelle donnée disponible en situation d'épidémie saisonnière, l'impact attendu en termes de morbi-mortalité pour cette spécialité reste non quantifiable en raison de l'absence de données sur la mortalité, de la faiblesse de la taille d'effet sur les critères de morbidité et des difficultés rencontrées en pratique pour respecter la mise sous traitement précoce.

En conséquence, la spécialité TAMIFLU ne présente pas d'intérêt de santé publique rendu dans cette indication.

- En situation exceptionnelle, durant laquelle la couverture vaccinale n'est pas assurée ou non optimale (situation pandémique et indisponibilité précoce des vaccins, situation épidémique de non adéquation entre souche virale vaccinale et souche circulante), les inhibiteurs de la neuraminidase, dont TAMIFLU, pourraient avoir un intérêt de santé publique particulier.

En situation pandémique en particulier, le fardeau de la grippe pourrait s'avérer important en fonction de l'épidémiologie de la souche pandémique et notamment de sa virulence (taux d'attaque, populations à risque, taux de létalité, taux d'hospitalisation).

Le fardeau de la pathologie correspondant à la population qui relèverait d'un traitement par TAMIFLU serait toutefois dépendant des recommandations d'utilisation émises par les autorités.

Réduire le taux de morbidité et de mortalité de la grippe constitue d'une façon générale un besoin de santé publique. Si ce besoin n'est pas couvert de façon optimale par la vaccination ou les autres mesures de prévention établies, alors les antiviraux seraient susceptibles d'y apporter une réponse supplémentaire.

Toutefois, l'impact de TAMIFLU en termes de morbi-mortalité vis-à-vis d'une souche pandémique est inconnu. Les données des études cliniques disponibles ne permettent pas de quantifier l'impact attendu pour TAMIFLU dans de telles circonstances en raison de l'absence de données disponibles sur la mortalité et de la faiblesse de la taille d'effet sur les critères de morbidité.

Les résultats des études observationnelles au cours de la pandémie A(H1N1)2009 ne permettent pas non plus d'évaluer cet impact. En revanche, ils indiquent la difficulté d'accéder au traitement dans les 48 heures suivant le début des symptômes (impact potentiellement négatif sur l'organisation des soins).

Par ailleurs, un risque d'impact de santé publique négatif sur la morbi-mortalité ne pourrait être exclu si l'acceptabilité et l'utilisation de TAMIFLU était susceptible d'induire une diminution de la couverture vaccinale et si des phénomènes de résistance émergeaient en cas d'une large exposition au produit.

En conséquence, en situation exceptionnelle, un intérêt de santé publique particulier est attendu pour la spécialité TAMIFLU, mais en l'état actuel des connaissances, cet intérêt reste non quantifiable.

Le service médical rendu par TAMIFLU dans le traitement curatif de la grippe, lorsqu'il est débuté dans un délai de 48h après l'apparition des symptômes, en période d'épidémie ordinaire de grippe ou en période de pandémie, est **faible** chez :

- 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<sup>16</sup>, dont la femme enceinte.

---

<sup>16</sup> Les populations estimées à risque de complications ont été définies pour l'épidémie 2010/2011 par le haut conseil de santé publique dans son avis du 24 décembre 2010.

- Enfants de moins de 2 ans, atteints d'une des pathologies suivantes :
  - dysplasie broncho-pulmonaire traitée au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes ; bronchodilatateurs ; diurétiques) ;
  - cardiopathie cyanosante ou hémodynamiquement significative ;
  - prématurés d'âge gestationnel < 32 SA ;
  - mucoviscidose ;
  - malformation des voies aériennes supérieures, des voies aériennes inférieures, malformation pulmonaire ou de la cage thoracique ;
  - pathologie pulmonaire interstitielle chronique ;

Le service médical rendu dans le traitement curatif de la grippe est **insuffisant** dans les autres situations.

Le service médical rendu dans le traitement prophylactique de la grippe reste inchangé.

### Chez l'enfant de moins de 1 an lors d'une pandémie

Chez le nourrisson de moins de 1 an, les complications de la grippe sont particulièrement redoutées.

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

En cas de grippe déclarée, il n'existe pas de traitement alternatif.  
En prophylaxie, il existe des traitements prophylactiques alternatifs avec le traitement curatif précoce des personnes contacts et les mesures barrières.

TAMIFLU est un traitement antiviral à visée curative et un traitement prophylactique.

Durant la pandémie grippale, les autorités sanitaires ont recommandé de traiter les nourrissons grippés de moins de 1 an ayant un facteur de risque de grippe grave et les nourrissons non grippés en traitement post exposition s'il existe chez le nourrisson un facteur de risque de grippe grave.

#### Intérêt de santé publique

En situation pandémique, le fardeau de la grippe pourrait s'avérer important en fonction de l'épidémiologie de la souche pandémique et notamment de sa virulence (taux d'attaque, populations à risque, taux de létalité, taux d'hospitalisation).

Le fardeau de la pathologie correspondant à la population limitée aux enfants de moins de un an est plus faible, malgré son caractère de gravité, compte tenu du nombre de sujets concernés.

Réduire le taux de morbidité et de mortalité de la grippe constitue d'une façon générale un besoin de santé publique. Si ce besoin n'est pas couvert de façon optimale par la vaccination de l'entourage familial des enfants de moins d'un an, alors les antiviraux seraient susceptibles d'y apporter une réponse supplémentaire par rapport aux autres mesures de prévention établies.

- 
- pathologie neuromusculaire ;
  - anomalies acquises ou congénitales de l'immunité ;
    - Enfants et adolescents (jusqu'à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétyl salicylique ;
    - Femmes enceintes, en particulier à partir du 2e trimestre de grossesse ;
    - Personnes, y compris femmes enceintes, atteintes d'une des pathologies suivantes, quel que soit leur âge :
  - affections broncho-pulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose ;
  - cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves ;
  - néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs ;
  - accident vasculaire cérébral invalidant, formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave ;
  - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso drépanocytose ;
  - maladies endocriniennes et métaboliques susceptibles d'être décompensées par une infection aiguë lors d'une grippe pandémique ;
  - immunodépression y compris les transplantés, néoplasie sous-jacente et déficits immunitaires cellulaires, infection par le VIH, asplénie anatomique ou fonctionnelle et traitement immunosuppresseur.
    - Personnes ayant une obésité avec indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30.

Toutefois, l'impact de TAMIFLU en termes de morbi-mortalité chez l'enfant de moins d'un an est inconnu, notamment vis-à-vis d'une souche pandémique en l'absence de donnée d'efficacité dans cette tranche d'âge et malgré, des données de sécurité qui indiqueraient un profil de sécurité similaire aux enfants de plus d'un an.

En conséquence, en situation exceptionnelle, chez l'enfant de moins d'un an, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité TAMIFLU.

Le service médical rendu dans le traitement curatif en période de pandémie est **faible** chez l'enfant de moins de 12 mois.

Le service médical rendu dans le traitement prophylactique en période de pandémie est **insuffisant** chez l'enfant de moins de 12 mois.

## **4.2. Place dans la stratégie thérapeutique de TAMIFLU**

### **4.2.1 En traitement curatif**

En raison d'arguments épidémiologiques en faveur de la réduction des complications liées à la grippe, des hospitalisations et des décès des sujets vaccinés par rapport aux sujets non vaccinés, la vaccination contre la grippe constitue la stratégie de référence de prise en charge de la grippe pour la protection des groupes à risque.

Chez les patients ayant un syndrome grippal, le traitement symptomatique de référence est non spécifique et basé sur l'association antalgiques / antipyrétiques.

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

En décembre 2010, le Comité de lutte contre la grippe a actualisé ses recommandations<sup>17</sup> sur la prise en charge de la grippe en période de circulation du virus A (H1N1) 2009.

« L'antiviral curatif doit être prescrit dans les 48h suivant l'apparition des premiers symptômes. La première prise d'antiviraux doit être la plus précoce possible, notamment au décours de l'intervention initiale du médecin.

#### Adultes et enfants d'1 an ou plus

La prescription d'un traitement antiviral à tous les patients suspects de grippe n'est pas systématique. À ce jour, la mise sous traitement antiviral curatif est recommandée, aux sujets présentant :

- un syndrome grippal caractérisé, si la forme clinique est jugée sévère par le médecin ;
- ou des facteurs de risque particuliers<sup>14</sup>, quelle que soit la sévérité clinique constatée par le médecin ;
- ou une forme clinique grave d'emblée ou compliquée, après avoir éliminé une surinfection bactérienne (une co-infection virale étant alors possible, voire probable, un traitement antiviral associé à l'antibiothérapie serait justifié).

La présence de difficultés respiratoires (dyspnée initiale ou d'apparition secondaire) justifie d'une consultation hospitalière immédiate.

Ces recommandations s'appliquent quels que soient les antécédents vaccinaux contre la grippe du patient [vacciné avec un vaccin monovalent pandémique contre le virus A(H1N1) 2009 ou avec un vaccin trivalent saisonnier 2010-2011].

<sup>17</sup> <http://www.sante.gouv.fr/grippe.html> consulté le 21 sept 2011

La grossesse est un facteur de risque en elle-même pour la grippe à virus A(H1N1)2009, et surtout à partir du deuxième trimestre. En présence d'un syndrome fébrile associé à des signes respiratoires, la mise sous traitement antiviral curatif par oseltamivir est recommandée, quel que soit le trimestre de grossesse et la présence ou non de facteurs de risque.

#### Nourrissons de moins d'un an

Les critères cliniques d'un cas possible de grippe chez un nourrisson de moins d'un an sont :

- une fièvre avec une température supérieure ou égale à 38,5°C ;
- associée ou non à des symptômes respiratoires signant une atteinte des voies aériennes supérieures ou inférieures, ou des troubles digestifs ou des convulsions.

En cas de suspicion de grippe chez un nourrisson de moins d'un an, la mise sous traitement antiviral curatif est recommandée s'il existe un facteur de risque de grippe grave<sup>18</sup>

Le Comité de lutte contre la grippe recommande la mise sous traitement antiviral curatif par oseltamivir bien qu'il s'agisse d'une prescription hors autorisation de mise sur le marché en dehors du contexte de pandémie de niveau 6 de grippe A(H1N1)2009 déclarée par l'OMS.

Les formes cliniques graves d'emblée ou compliquée sont hospitalisées et traitées.

Les nourrissons sans facteur de risque présentant un tableau clinique jugé sévère par le médecin peuvent relever d'un traitement antiviral avec consultation hospitalière.

Par ailleurs, devant tout cas suspect de grippe, la recherche de personnes à risque parmi l'entourage du cas est recommandée au cours de la consultation. De plus, les mesures barrières doivent être rappelées (isolement du patient, lavage des mains et port d'un masque chirurgical). »

#### **4.3.2. En traitement prophylactique chez le nourrisson de moins de 12 mois**

Lors de la suspicion d'un cas de grippe dans l'entourage familial d'un nourrisson de moins d'un an non malade, la mise sous traitement antiviral en post-exposition (de type préemptif) est recommandée chez celui-ci s'il existe un facteur de risque de grippe grave.

Les nourrissons avec facteur de risque justifient d'une prise en charge hospitalière en présence d'une aggravation par rapport à leur état de base.

---

<sup>18</sup> Enfants de moins de 2 ans, atteints d'une des pathologies suivantes :

- dysplasie broncho-pulmonaire traitée au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes ; bronchodilatateurs ; diurétiques) ;
- cardiopathie cyanosante ou hémodynamiquement significative ;
- prématurés d'âge gestationnel < 32 SA ;
- mucoviscidose ;
- malformation des voies aériennes supérieures, des voies aériennes inférieures, malformation pulmonaire ou de la cage thoracique ;
- pathologie pulmonaire interstitielle chronique ;
- pathologie neuromusculaire ;
- anomalies acquises ou congénitales de l'immunité ;

### **4.3. Population cible**

En période d'épidémie saisonnière ordinaire, le nombre de personnes ayant une grippe clinique et l'âge moyen des personnes atteintes est variable selon les années. Le nombre de personnes grippées ayant des facteurs de risque et justifiant d'un traitement curatif est donc impossible à quantifier.

En période de pandémie, le nombre de traitement est plus important qu'en épidémie saisonnière mais, de la même façon, impossible à quantifier.

En période de pandémie, le nombre d'enfants de moins de 12 mois ayant des facteurs de risque et susceptibles d'entrer en contact avec un cas de grippe et de présenter des symptômes de grippe, dépend en grande partie des caractéristiques de la pandémie et ne peut être quantifié.

### **4.4. Recommandations de la Commission de la transparence**

Avis favorable au maintien de 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 les indications et posologies de l'AMM.

#### **4.4.1. Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

#### **4.4.2. Taux de remboursement : 30 %**

## ANNEXE 1

Efficacité et tolérance de TAMIFLU en traitement curatif de la grippe  
après la pandémie grippale de 2009

### NOUVELLES DONNEES PUBLIEES

Les études résumées dans le tableau ci dessous, représentent une sélection des articles pertinents retrouvés à la fois par une recherche bibliographique de la HAS destinée à faire le point sur les données de la pandémie sur l'intérêt des antiviraux et par la recherche effectué par le laboratoire à l'appui de sa demande de révision de SMR en curatif.

Référence « ID » : Recherche bibliographie de la HAS

Référence « Labo » : recherche bibliographique du laboratoire Roche, études présentées dans le dossier de demande de révision du SMR en curatif

Dans les études observationnelles, seules ont été retenues celles qui contenaient une analyse du traitement par oseltamivir. Seuls les critères contenant cette analyse et ceux qui peuvent la compléter figurent dans ce tableau.

Etude (référence HAS ou déposée par le laboratoire)	Objectif	méthodologie	Nombre de patients inclus Caractéristiques des patients	Traitements	Critère de jugement principal et secondaire concernant TAMIFLU	Résultats	Données de tolérance
<p><b>ID 81 - Yu H</b></p> <p>Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China</p> <p>BMJ (Clinical research ed.) 2010; 341:pc4779  Chine</p>	<p>Description des aspects cliniques et de l'efficacité d'oseltamivir pendant la pandémie de 2009</p>	<p>Suivi rétrospectif d'une cohorte de gripes confirmées en Chine entre mai et juin 2009.</p> <p>Tous les patients grippés étaient hospitalisés quel que soit le niveau de gravité.</p> <p>Pas de randomisation</p>	<p>1291 patients</p> <p>Adulte et enfants, âge médian 20 ans</p> <p>Comorbidité : 5 %</p>	<p>76 % des patients ont été traités par oseltamivir dont 85 % dans les 2 premiers jours après le début des symptômes (pas d'autres antiviraux)</p>	<p>Lien entre atteinte pulmonaire et traitement (analyse multivariée en régression logistique)</p> <p>Nombre de patients en réanimation</p>	<p>Lien entre atteinte pulmonaire et traitement par oseltamivir dans les 2 premiers jours suivant l'apparition des symptômes OR = 0,12 ; IC95 : 0,08 – 0,18,</p> <p>Lien entre atteinte pulmonaire et traitement par oseltamivir plus de 2 jours après l'apparition des symptômes OR = 0,09 ; IC95 : 0,05 – 0,15</p> <p>Aucun</p>	<p>Pas de données de tolérance dans la publication.</p>

<p><b>ID69 –</b> Li IW</p> <p>The natural viral load profile of patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) and the effect of oseltamivir treatment Chest 2010; 137 (4): p 759-768</p> <p>Hong-Kong</p>	<p>Comparaison de la charge virale de patients infectés avec ou sans traitement par oseltamivir</p>	<p>Cohorte rétrospective de toutes les gripes confirmées vues entre avril et juin 2009 dans les 3 hôpitaux de Hong Kong, hospitalisés ou non</p> <p>Comparaison groupe traité et non traité</p> <p>Pas de randomisation entre les groupes</p>	<p>145 patients inclus</p> <p>52 % de moins de 18 ans, aucun de moins de 1 an.</p> <p>Patients non graves (1 atteinte pulmonaire radiologique)</p>	<p>Le traitement a été proposé à tous les patients</p> <p>Ceux qui refusaient ont formés le groupe non traité (37) Groupe traité (108)</p>	<p>comparaison de la charge virale entre non traités / traités</p> <p>non traités vs traités au maximum 2 jours après le début des symptômes</p> <p>non traités vs traités plus de 2 jours après le début des symptômes</p> <p>Délai de disparition de la fièvre</p>	<p>Différence significative entre les 2 groupes à partir de J5 : 7,29±1,55 vs 5,03±1,50 p = 0,04</p> <p>Différence significative entre les 2 groupes à partir de J4 ou J5 6,90±1,80 vs 5,09±1,41 P = 0,029</p> <p>Pas de différence significative à J4ou5</p> <p>La disparition de la fièvre a été plus rapide chez les patients traités (1,4 jour vs 2,8 jours, p = 0,012).</p>	<p>Aucun effet indésirable grave rapporté</p>
<p><b>ID 57</b></p> <p>Patients Hospitalized with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) New York City, May 2009</p> <p>MMWR Morbidity and mortality weekly report 2010; 58 (51): p1436-1440</p>	<p>Etablir les caractéristiques des 99 premiers patients hospitalisés pour une grippe H1N1 à New York en 2009</p>	<p>Evaluation rétrospective observationnelle</p> <p>Avec comparaison patients traités et non traités</p> <p>Pas de randomisation entre les groupes traités ou non</p> <p>99 patients en avril et mai 2009</p>	<p>Suivis des 99 premiers patients déclarés au CDC hospitalisés avec grippe confirmée par PCR</p> <p>60 % &lt; 18 ans 19 % &lt; 5 ans 9 % &gt; 50 ans</p> <p>Asthme chez 50 % des &lt; 18 ans et 46 % des adultes</p>	<p>76 patients ont été traités par oseltamivir dont 36 débuté dans les 2 premiers jours de la maladie</p>	<p>Complications</p> <p>Facteurs de risque préexistants</p> <p>Durée de séjour en fonction du délai de traitement</p>	<p>21 % des cas ont présentés des complications. Dont 4 décès</p> <p>FDR observés chez 74 % des patients, le plus fréquent était l'asthme.</p> <p>Les patients traités par antiviral dans les 2 premiers jours de la maladie ont eu une durée moyenne de séjour plus courte que ceux dont le traitement a débuté plus tard. (2 jours versus 3 jours ; p = 0,03)</p>	<p>Pas de données de tolérance dans la publication.</p>

<p><b>ID 61 + labo - Falagas ME</b></p> <p>Treatment options for 2009 H1N1 influenza: evaluation of the published evidence -</p> <p>International journal of antimicrobial agents 2010; 35 (5): p421-430.</p> <p>Grèce</p>	<p>Preuves de l'efficacité de différentes stratégies de prise en charge de la grippe au cours de la pandémie de 2009</p>	<p>Méta-analyse (recherche exhaustive d'article) de 22 articles internationaux, prospectifs et rétrospectifs</p> <p>Classification des études en 3 catégories selon la prise en charge ville/hôpital/soins intensifs</p> <p>Pas de randomisation entre les groupes traités ou non</p>	<p>Total de 3020 patients ayant une grippe confirmée ou probable pendant l'épidémie H1N1 de 2009.</p> <p>Recrutement International</p>	<p>Les patients ayant reçu un traitement antiviral étaient au nombre de 1622 (53,7 %), parmi eux seuls 661 ont reçu uniquement oseltamivir. Les autres pouvaient avoir reçu zanamivir, amantidine, rimantadine ou une combinaison de 2 antiviraux</p>	<p>Caractéristiques des patients traités</p> <p>Impact du traitement antiviral (quel que soit le délai) sur la mortalité.</p> <p>Impact du traitement antiviral précoce sur la mortalité.</p>	<p>529 /1498 patients pour lesquels le délai de prise de l'antiviral était disponible (35,3 %) ont reçu oseltamivir dans les 2 premiers jours.</p> <p>Sur la totalité des patients inclus dans les études, 35,4 % ont été hospitalisés en soins intensifs et 12,8 % sont décédés.</p> <p>Pas de différence significative sur la prise d'oseltamivir entre les patients décédés et les survivants,</p> <p>26 % des patients de plus de 18 ans décédés versus 54 % des survivants avaient été traités dans les 2 premiers jours (p&lt;0,001)</p> <p>1 seule étude a étudié la différence en termes de mortalité selon la précocité du traitement (ID108- Louie JK, 2009).</p>	<p>Pas de données de tolérance dans la publication</p>
--	--	---	--	---	---	---	--

<p><b>ID95</b> - Ling LM</p> <p>Effects of early oseltamivir therapy on viral shedding in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection</p> <p>Clinical infectious diseases. An official publication of the Infectious Diseases Society of America 2010 ; 50 (7): p963-969.</p> <p>Singapour</p>	<p>Etude de l'efficacité clinique et virologique (excrétion virale) de l'oseltamivir chez des patients ayant une grippe H1N1 confirmée en juin 2009. Toutes les grippes confirmées à l'hôpital TTSH de Singapour ont été hospitalisées et traitées.</p>	<p>Etude observationnelle prospective</p> <p>Pas de groupe contrôle</p>	<p>70 patients avec une grippe confirmée dont 20 (29 %) avec comorbidité.</p> <p>Ils ne sortaient de l'hôpital que lorsque la PCR sur les sécrétions nasales et pharyngées était négatives.</p>	<p>Tous les patients ont été traités par oseltamivir/5jours</p>	<p>Effet clinique de l'oseltamivir en fonction de la précocité du traitement</p> <p>Effet virologique (PCR) de l'oseltamivir en fonction de la précocité du traitement</p>	<p>Pas de différence sur les symptômes respiratoires entre les patients traités précocement ou non (plus de 48h après le début du traitement).</p> <p>Sur l'ensemble des patients, les sécrétions nasales et pharyngées étaient restées positives 4 j +/-2 après l'admission (soit 6j +/-2 après le début des symptômes). Une différence significative quand à l'excrétion virale a été retrouvée à partir du 7<sup>ème</sup> jour entre les patients traités précocement et ceux traités plus tardivement.</p>	<p>Pas de données de tolérance dans la publication</p>
---	---	---	---	---	--	---	--

<p><b>ID90</b> - Farias JA – Critically ill infants and children with influenza A (H1N1) in pediatric intensive care units in Argentina</p> <p>Intensive care medicine 2010; 36 (6): p1015-1022.</p>	<p>Déterminer les caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la grippe H1N1 en 2009 dans une population pédiatrique en Argentine</p>	<p>Suivi prospectif d'une cohorte de patients hospitalisés de façon consécutive pendant 1 mois ½ dans les 17 unités de soins intensifs participantes pour une grippe confirmée.</p>	<p>147 nourrissons et enfants argentins</p>	<p>Osetamivir en curatif au choix du médecin</p>	<p>Critère principal : mortalité à J28</p> <p>Critères secondaires : Comparaison des traitements survivants vs décédés, - osetamivir, - osetamivir dans les 24 premières heures</p>	<p>Le taux de mortalité était de 39 %.</p> <p>Les survivants à 28 jours avaient été autant traités (91 %) par osetamivir que les enfants décédés dans les 28 jours suivant leur hospitalisation (92 %).</p> <p>Les survivants à 28 jours avaient été plus souvent traités (86 %) par osetamivir dans les 24 premières heures que les enfants décédés dans les 28 jours suivant leur hospitalisation (68 %). p = 0,01</p>	<p>Pas de données de tolérance dans la publication</p>
<p><b>ID 62</b> - Goldstein E, Oseltamivir for treatment and prevention of pandemic influenza A/H1N1 virus infection in households</p> <p>BMC infectious diseases 2010; 10 p211 </p>	<p>Déterminer l'efficacité d'un traitement curatif par osetamivir sur la transmission de la grippe au sein du foyer familial pendant la pandémie H1N1 de 2009</p>	<p>Etude prospective de cohorte. Pas de groupe contrôle</p> <p>cas index de grippe H1N1 confirmée, détection téléphonique des cas secondaire pendant 7 jours</p> <p>135 foyers inclus</p>	<p>135 foyers inclus avec 1 cas de grippe confirmée</p> <p>d'avril à juin 2009</p>	<p>Traitement curatif par osetamivir 5 jours des cas index</p>	<p>taux d'attaque secondaire du foyer (= effet de l'oseltamivir en curatif sur la proportion de foyer avec un ou plusieurs cas secondaire)</p> <p>taux d'attaque secondaire individuel (=Effet de l'oseltamivir sur la proportion d'individus infectés dans les foyers.</p>	<p>Un traitement débuté par osetamivir le même jour que le début des symptômes est associé à une diminution de 42 %, (OR 0,58, IC95 %0,19-1,73) non significative, du risque de grippe secondaire dans le foyer.</p> <p>Diminution non significative de 50 % du risque individuel de grippe (OR 0,5 IC95 % 0,17-1,46)</p> <p>Limites exposées dans la publi : à contrôler par de nouveaux essais, nombre de foyers inclus insuffisants.</p>	<p>Pas de données de tolérance dans la publication</p>

<p><b>ID108 + labo</b> Louie JK, 2009</p> <p>Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California</p> <p>JAMA November 4, 2009—Vol 302, No. 17 p1886 -01</p>	<p>Déterminer les facteurs de risques cliniques ou épidémiologiques d'hospitalisation ou de décès,</p>	<p>Suivi rétrospectif de la cohorte des 1088 premiers patients hospitalisés en Californie au moins 24h ou décédés d'une grippe A H1N1 probable (PCR influenza non typable) ou confirmée (PCR A H1N1) à partir du 14 juin 2009.</p>	<p>1088 patients, dont 344 enfants de moins de 18 ans,</p> <p>Le taux d'hospitalisation ou de décès (rapporté à la population générale) a été globalement 2,8/100 000. allant de 11,9 /100 000 chez les enfants de moins de 1 an et de 1,5/100 000 après 70 ans.</p>	<p>Parmi les caractéristiques relevées des patients décédés ou hospitalisés, 79 % des patients pour lesquels l'information était disponible (884 cas) avaient reçu un antiviral (non précisé) 51 % ont reçu le traitement dans les 48 premières heures après le début des symptômes</p>	<p>Nombre de décès</p> <p>Nombre d'hospitalisation</p> <p>Comorbidité pouvant correspondre à un FDR</p> <p>Lien entre gravité/décès et prise délai de traitement (antiviral non précisé)</p>	<p>118 décès (8 enfants/110 adultes),</p> <p>970 hospitalisés (336 enfants/634 adultes)</p> <p>68 % avaient des facteurs préexistants de risque de grippe sévère maladie pulmonaire chronique, obésité maladie cardiaque, maladie métabolique, cancer.</p> <p>Pas d'analyse stat de la prise d'antiviral entre les patients décédés et non décédés (72 % versus 80 %). Ni avec le délai de traitement.</p>	<p>Pas de données de tolérance dans la publication</p>
--	--	--	--	---	--	--	--

<p><b>Labo :</b> Zarychanski MD, Correlates of severe disease in patients with pandemic influenza (H1N1) virus infection CMAJ.  2010 Feb 23;182(3):257- 64.</p>	<p>Déterminer les facteurs corrélés à la sévérité de la maladie pendant la pandémie grippale de 2009</p>	<p>Etude rétrospective de cohorte cas/témoin de tous les patients de la province du Manitoba au Canada, ayant eu une grippe H1N1 confirmée entre avril et septembre 2009 et pour lesquels le lieu de la prise en charge était connu.  Les groupes témoins étaient les patients hospitalisés pour grippe hors USI et les patients suivis pour grippe en ambulatoires.</p>	<p>795 patients inclus</p>	<p>La prescription d'antiviral était recommandée dans les cas graves par les autorités canadiennes</p>	<p>Gravité des cas pris en charge  Fréquence du traitement antiviral selon le mode de prise en charge  Délai médian entre le début des symptômes et le traitement en fonction de la gravité  Analyse multivariée des facteurs de risques, résultats concernant l'antiviral</p>	<p>5,6 % graves (USI) 22,7 % modéré (hospi simple) 71,5 % légers (ambul)  ambul 34 % hospi simple: 54 % USI : 95 % (Oseltamivir dans 97 % des cas)  ambul 2j (IRQ 1-3) hospi simple 4j (IRQ 2-6) USI : 6 j (IRQ 4-9)  Le délai de prise de l'antiviral +/- 48h est corrélée à la sévérité de la maladie : Délai &lt;48h associé à une augmentation de la sévérité USI/ambul OR 8,24 IC95 % 2,82 – 24,1) USI/hospi hors USI : OR2,4 (IC95 % 0,8-7,5) NS</p>	<p>Pas de données de tolérance dans la publication</p>
---	--	--	----------------------------	--	--	--	--

<p><b>Labo</b> INVS Intérêt d'un traitement précoce par antiviral pour réduire la sévérité et la mortalité par grippe A(H1N1) 2009 : données issues de la surveillance des formes graves</p> <p><a href="http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-A-H1N1/Informations-pratiques">http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-A-H1N1/Informations-pratiques</a></p>	<p>Analyse observationnelle des cas de grippe hospitalisés. Recherche d'un lien entre traitement précoce par oseltamivir et gravité de la maladie</p>	<p>Suivi prospectif de cohorte des patients hospitalisés pour H1N1</p> <p>Entre le 1<sup>er</sup> juillet et le 2 nov 2009 tous les cas hospitalisés puis jusqu'au 16 décembre tous les cas graves. Grippe confirmée ou probable</p> <p>Comparaison cas graves et non graves</p>	<p>513 cas non graves 724 cas graves</p>		<p>Comparaison du délai de la prise d'antiviraux selon la gravité des cas.</p> <p>Selon gravité : - nombre de cas - OD calculé par rapport aux cas non graves</p>	<p>Non graves &lt;48h : 152 &gt;48h ou pas de ttt : 113</p> <p>Graves ou décédés &lt;48h : 116 &gt;48h ou pas de ttt : 180 OR 2,1 (IC95 15 -2,9)</p> <p>Décédés : &lt;48h : 16 &gt;48h ou pas de ttt : 62 OR 5,2 (IC95 2,9 -7,5)</p> <p>La publi conclue à l'association entre gravité et l'absence de traitement précoce par oseltamivir</p>	<p>Pas de données de tolérance dans la publication</p>
<p><b>Labo</b></p> <p>Jain S, Hospitalized patients with 2009 H1N1Inflenza in the United states, N Engl J med 2009 Nov 12;361(20):1935-44</p>	<p>Description caractéristiques cliniques d'une cohorte de patients hospitalisés aux USA en 2009</p>	<p>Suivi d'une cohorte des patients hospitalisés au moins 24h pour H1N1 confirmée entre mai et mi-juin 2009 aux USA. Analyse des 272 premiers dossiers complets adressés au CDC</p>	<p>272 patients Age médian 21 ans Gravité : 25 % USI 7 % décès 40 % avait une atteinte pulm à la radio.</p>	<p>Traitement au choix du prescripteur. 75 % des patients ont reçu un antiviral 79 % ont reçu un antibiotique</p>	<p>Comparaison du délai de mise sous traitement entre patients sévères ou non.</p>	<p>Pourcentage de patients ayant reçu un antiviral dans les 48 h suivant le début des symptômes: USI ou décès : 23 % Hospitalisation simple : 45 %</p>	<p>Pas de données de tolérance dans la publication</p>

<p><b>Labo</b> Chien YS</p> <p>Predictors and outcomes of respiratory failure among hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Taiwan</p> <p><a href="#">J Infect.</a> 2010 Feb;60(2): p168-74.</p>	<p>Description clinique des patients hospitalisés avec atteinte pulmonaire et détermination de facteurs de risque d'insuffisance respiratoire.</p>	<p>Suivi rétrospectif d'une cohorte de patients déclarés au Taiwan CDC, entre le 8 et le 15 sept 2009 et hospitalisés avec une grippe H1N1 confirmée et compliquée d'atteinte pulm.</p>	<p>96 patients analysés avec atteinte pulm 23 % avec IR, dont 45 % DCD. Les patients avec IR étaient considérés comme sévères.</p>	<p>Tous les patients ont reçu oseltamivir</p> <p>Les autres traitements médicamenteux pouvaient être ATB, corticoïdes</p>	<p>Comparaison du groupe avec IR et groupe sans IR recherche d'un facteur de gravité (lié à l'insuffisance respiratoire)</p>	<p>Lien IR/ délai entre le début des symptômes et le début des traitements (OR 19,3 IC95 2,5 – 151) p&lt;0,001</p> <p>Autres facteurs de prédiction de la sévérité retrouvés par l'analyse multivariée : taux de lymphocytes <math>\leq 800/\mu\text{L}</math> Score SOFA <math>\geq 4</math> (sepsis related organ failure assessment)</p> <p>Le délai de prise en charge n'a pas été analysé.</p>	<p>Pas de données de tolérance dans la publication</p>
<p><b>Labo</b> Lee EH – 2010</p> <p>Fatalities associated with the 2006 H1N1 Influenza A virus in New York city</p> <p><a href="#">Clin Infect Dis.</a> 2010 Jun 1;50(11): p1498-504</p>	<p>Description clinique et démographique de patients décédés de grippe à NY. Recherche de facteurs de risque.</p>	<p>Cohorte rétrospective de tous les cas de décès de grippe A H1N1 à New York City du 24 avril au 8 juillet 2009</p> <p>Comparaison à des groupes de patients de références (population générale pour la démographie/ décédés pour autres motifs/hospitalisés survivants)</p> <p>Pas de randomisation, comparaison à une population de référence.</p>	<p>47 patients hospitalisés et DCD de H1N1 confirmée 2 (4,3 %) &lt;6 mois 28 (60 %) entre 18 et 49 ans</p>	<p>68 % avaient été traités par oseltamivir</p> <p>Délai médian entre début des symptômes et le traitement 5,5jours (0-17)</p>	<p>Comparaison entre patients décédés et patients survivants</p>	<p>Plus de diabète (43 % vs 11 %), de maladie cardiovasculaire (25 % vs 4 %), et d'immunosuppression (29 % vs 3 %) chez les patients décédés. Les décédés se sont présentés plus tard à l'hôpital 3j vs 2j p&lt;0,05), les patients hospitalisés dcd ont été traités plus tardivement après le début des symptômes que les survivants (6,5 vs 3 p&lt;0,01)</p>	<p>Pas de données de tolérance dans la publication</p>

<p><b>Labo</b> Torres JP 2010</p> <p>Impact of the Novel Influenza A (H1N1) during the 2009 Autom.-Winter Season in a Large Hospital Setting in Santiago, Chile</p> <p>Clin Infect Dis 2010 Mar 15;50(6):860-8.</p>	<p>Description démographique, clinique et biologique des patients hospitalisés pour grippe</p>	<p>Cohorte rétrospective de tous les patients reçus dans un des hôpitaux de Santiago en externe ou en interne pour une grippe H1N1 confirmée ou non pendant toute l'épidémie (17 mai au 17 juin 2009)</p>	<p>10 048 patients avec diagnostic clinique de grippe. Dont 4 591 cas confirmés. Age médian 13 ans</p>	<p>99,4 % des patients ont reçu oseltamivir, 0,3 % zanamivir.</p>	<p>Pas de comparaison</p> <p>Pas de critère de gravité recherché,</p> <p>Pas d'analyse de l'impact du délai de traitement</p>	<p>Pas de décès 99 patients hospitalisés</p>	<p>Pas de données de tolérance dans la publication</p>
<p><b>Labo</b> Domingez-Cherit G - 2009</p> <p>Critically Ill Patients With 2009 Influenza A (H1N1) in Mexico</p> <p><a href="#">JAMA</a>. 2009 Nov 4;302(17):p1880-7</p>	<p>Description clinique des cas graves de grippe hospitalisés à Mexico en 2009</p>	<p>Cohorte rétrospective de tous les cas graves hospitalisés, de cas de H1N1 confirmés probables ou suspectés. Entre 24 mars et 1<sup>er</sup> juin, dans 6 hôpitaux de Mexico.</p>	<p>899 patients hospitalisés pour grippe confirmés probables ou suspectés,</p>	<p>Pas de comparaison</p>	<p>Critère principal mortalité</p> <p>Critères secondaires : taux de patients en état critique</p> <p>durée d'hospitalisation</p> <p>Nombre de patients traités</p>	<p><u>décès</u> J14 : 19 patients J 28 : 23 patients J 60 : 24 patients</p> <p>58 patients en état critique (6,5 % des patients hospitalisés)</p> <p>Temps médian entre : le début des symptômes et l'admission = 6j (4-8) l'admission et l'entrée en soins intensifs = 1j (0-3) l'admission et le décès = 10j (4-14)</p> <p>45 traités par antiviral (oseltamivir/ zanamivir/ amantadine)</p>	<p>Pas de données de tolérance dans la publication</p>

POPULATIONS A RISQUES							
<p><b>ID 64</b> — Kumar D, Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study.</p> <p>Lancet infectious diseases 2010; 10 (8): p 521-526</p>	<p>Déterminer les conséquences et les facteurs prédictifs de gravité de la grippe H1N1 chez des patients greffés.</p>	<p>Cohorte prospective USA + Canada, et ayant une grippe A H1N1 entre avril et déc 2009, virologiquement confirmée. Dans les centres participants, tous les cas devaient être inclus.</p> <p>242 patients</p>	<p>Adultes sous immuno-suppresseur suite à une greffe d'organe</p> <p>242 patients ont été inclus,</p>	<p>traitements antiviral selon le choix du médecin</p>	<p>Signes radio de pneumopathie</p> <p>Nombre de patients ayant reçu un traitement antiviral</p> <p>Délai de traitement</p> <p>Lien entre délai de traitement et hospitalisations en soins intensifs</p> <p>Nombre de décès</p>	<p>32 % avait des signes radiologiques de pneumopathie,</p> <p>223 patients (94 %) ont reçu un traitement curatif par oseltamivir (221) ou zanamivir (1) ou les deux (6). Ceux qui n'ont pas reçu de traitement antiviral étaient soit guéris soit très peu atteints.</p> <p>Le traitement n'a été débuté dans les 2 premiers jours de traitement que dans 42 % des cas.</p> <p>Le traitement précoce (dans les 48h) par antiviral a été associé à une plus faible probabilité d'admission en unité de soins intensifs : hospitalisation en USI chez 8 % des patients traités dans les 2 premiers jours après le début des symptômes versus 22 % chez les patients traités après les 2 premiers jours après le début des symptômes.</p> <p>p = 0,007</p> <p>aucun</p>	<p>Pas de données de tolérance dans la publication</p>

<p><b>Labo</b> Siston AM</p> <p>Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus illness among pregnant Women in the United States</p> <p><a href="#">JAMA</a>. 2010 Apr 21;303(15):1517-25.</p>	<p>Description de la sévérité de la grippe H1N1 et de l'association avec un traitement antiviral pendant la grossesse, aux US.</p>	<p>Cohorte rétrospective de toutes les femmes enceintes déclarés au CDC pour grippe probable ou confirmée, entre début avril et 21 aout 2009</p>	<p>788 cas déclarés Age médian 25 ans 49 % avec un facteur de risque (asthme, obésité, diabète pré gestationnel etc)</p>		<p>Niveau de gravité Hospitalisation USI Mort maternelle</p> <p>Traitement par antiviral des patientes hospitalisées</p> <p>Traitement antiviral des patientes DCD</p> <p>Nombre de décès selon le délai de traitement</p> <p>Nombre de décès chez les femmes traités ≤ 2j versus délai de 3-4 jours</p>	<p>509 hospitalisées 115 hosp en USI 30 décès</p> <p>454 / antiviral 329 / oseltamivir 148 traitées /délai ≤ 2j 45 non traitées 110 traitement inconnu</p> <p>25 traitées par antiviral 21 oseltamivir 1 traitée délai ≤ 2j 5 non traitées 0 traitement inconnu</p> <p>&lt;2 jours : 1 décès 3-4 jours : 4 décès, &gt; 4 jours : 20 décès Non traitées : 5 décès</p> <p>0,5% des femmes traitées ≤ 2jours sont décédées vs 5,0% des femmes traitées dans un délai de 3-4 jours. RR 9,9 (1,1-87,2) p = 0,03</p>	<p>Pas de données de tolérance dans la publication</p>
<p><b>Labo</b> Louie JK</p> <p>Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and women in California.</p> <p><a href="#">N Engl J Med</a>. 2010 Jan 7;362(1): p27-35.</p>	<p>Déterminer la gravité de la grippe chez la femme enceinte pendant l'épidémie de grippe H1N1</p>	<p>Suivi prospectif de cas de grippe confirmés reportés au CDPH, du 23 avril au 11 aout 2009 chez les femmes enceintes, en post partum ou en âge de procréer, hospitalisées ou décédées.</p> <p>Comparaison femmes enceintes vs groupe contrôle de femmes non enceintes</p>	<p>94 femmes enceintes (majoritairement 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> T) 8 post partum 137 non enceintes en âge de procréer.</p>		<p>Traitement antiviral</p> <p>Délai de ttt ≤2jours</p> <p>Hosp USI</p> <p>Décès</p>	<p>81 % dans les 2 groupes</p> <p>50 % femmes enceintes 34 % non enceintes (NS)</p> <p>19 % femmes enceintes 30 % non enceintes (NS)</p> <p>6/94 femmes enceintes 17/137 non enceintes</p> <p>Sous déclaration probable plus forte chez les femmes non enceintes</p>	<p>Pas de données de tolérance dans la publication</p>

<p><b>Labo</b> Creanga AA 2010</p> <p>Severity of pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant Women.</p> <p><a href="#">Obstet Gynecol.</a> 2010 Apr;115(4):717- 26.</p>	<p>Déterminer la sévérité et l'effet du traitement antiviral sur la sévérité de la grippe pendant la grossesse</p>	<p>Suivi rétrospectif, de toutes les femmes de 14 à 41 ans, enceintes ou non, hospitalisées pour 1 grippe confirmée H1N1 à New York, entre le 24 avril et le 10 mai 2009.</p>	<p>Gripes hospitalisées : 62 femmes enceintes (55,3/100 000) et 74 femmes non enceintes (7,7/100 000)</p>	<p>Comparaison entre les 2 groupes</p>	<p>fréquence de cas sévères (= décès ou hospit en USI)</p> <p>présence de facteurs de risque</p> <p>nombre de cas traités précocement par antiviral</p> <p>taux d'issue sévère pour l'enfant (décès ou passage en réa pédiatrique)</p> <p>délai de traitement des gripes sévères + accouchement</p>	<p>7/100 000 femmes enceintes 1,7/100 000 non enceintes</p> <p>29 % chez les femmes enceintes 67,6 % chez les non enceintes P = 0,001</p> <p>Similaire dans les 2 groupes : 48 % traités dans les 2 premiers jours</p> <p>22 accouchements pendant l'hospit pour grippe : Issue sévère 83,3 % Issue non sévère 12,5 % P = 0,004</p> <p>6 accouchements pendant l'hospitalisation pour grippe sévère. Aucune n'avait reçu oseltamivir dans les 48h</p>	<p>Pas de données de tolérance dans la publication</p>
--	--	---	---	--	---	---	--

OSELTAMIVIR EN CURATIF : EFFET SUR LA CONTAGIOSITE							
<p><b>ID73</b> – Infectious Diseases Society of America 2010 - Ng S -</p> <p>Effects of oseltamivir treatment on duration of clinical illness and viral shedding and household transmission of influenza virus</p> <p>Clinical infectious diseases - an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2010; 50 (5): p707-714.</p> <p>Hong Kong</p>	<p>Evaluation de l'efficacité indirecte du traitement par oseltamivir d'un cas de grippe, sur le reste de la famille</p>	<p>Etude prospective de cohorte.</p> <p>Efficacité de TAMIFLU sur la contagiosité en foyer familial lorsqu'il est donné en traitement curatif.</p> <p>Les cas index et leurs familles ont été suivis pendant 7 à 10 jours. Suivi clinique et virologique des cas contacts.</p> <p>Hiver 2007-2008</p>	<p>450 cas index suivis ainsi que leur famille</p> <p>Dont 384 cas index de grippe virologiquement confirmée / parmi lesquels 90 traités par oseltamivir.</p>	<p>Traitement du cas index à la demande du médecin traitement, en particulier par oseltamivir.</p>	<p>Accélération de la guérison du cas index</p> <p>Durée de portage viral du cas index</p> <p>Transmission intrafamiliale à au moins une personne (analysée dans 53 foyers) taux d'attaque secondaire (secondary attack ratio)</p>	<p>Pour le traitement par oseltamivir dans les premières 48h (tous symptômes) : « facteur d'accélération » = 0,56 (IC95 % : 0,42-0,76) soit diminution de moitié du délai de guérison</p> <p>Pas d'effet significatif de l'oseltamivir sur la durée du portage viral durée médiane de portage viral de 6 jours.</p> <p>Varie avec le délai de traitement du cas index par antiviral depuis le début des symptômes :  - cas index non traités : OR 8,7 % (IC95 6,8 – 11)  - cas index traité dans les 24 premières heures : OR 4,7 % (IC95 1 – 13)  - cas index traité entre 24h et 48h : OR 6,0 % (IC95 2,5 – 12)  - cas index traité après de 48h : OR 7,0 % (IC95 1,5 – 19)</p> <p>Simple tendance sur la transmission intrafamiliale</p>	<p>Pas de données de tolérance dans la publication</p>