



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 avril 2008

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

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

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

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

Laboratoire ROCHE REGISTRATION LTD

phosphate d'oseltamivir
liste I

Date des AMM :

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

Motif de la demande : Réévaluation du SMR à la demande de la Direction Générale de la Santé et de la Direction de la Sécurité Sociale

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

phosphate d'oseltamivir

1.2. Indications

« *Traitement de la grippe*

chez l'adulte et l'enfant âgé d'un an ou plus présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus. L'efficacité a été démontrée quand le traitement est instauré dans les 2 jours suivant le début des symptômes. Cette indication est fondée sur des études cliniques de la grippe contractée naturellement dans lesquelles l'infection par un virus influenza de type A était prédominante.

Prophylaxie de la grippe

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

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

L'utilisation d'antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de la grippe doit être déterminée sur la base des recommandations officielles prenant en compte l'épidémiologie et l'impact de la maladie dans les différentes zones géographiques et populations de patients. »

1.3. Posologie

Traitement :

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

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

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

Les posologies suivantes adaptées en fonction du poids sont recommandées :

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

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

Prévention de la grippe :

Chez l'adulte et l'adolescent de 13 ans ou plus, la posologie recommandée pour la prophylaxie de la grippe après un contact étroit avec un personne infectée, est de 75 mg

d'oseltamivir une fois par jour pendant 10 jours. Le traitement doit débuter dès que possible dans les deux jours suivant le contact avec un sujet infecté.

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

La posologie recommandée de TAMIFLU en post exposition est :

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

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

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

Populations particulières :

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

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

Traitement prophylactique de la grippe post contact

Avis du 11 février 2004

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

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

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

ASMR III par rapport à Mantadix

Avis du 21 juin 2006 (extension d'indication à l'enfant)

Même formulation du SMR dans l'extension d'indication aux enfants à partir de 1 an.

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

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

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

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

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

Chez l'enfant et l'adulte

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

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

Dans le cas particulier des sujets à risque :

- sujets vivant en collectivité (patients institutionnalisés)
- sujets présentant une contre-indication au vaccin
- sujets immunodéprimés (notamment sujets ayant un SIDA, greffés, sujets traités par immunosuppresseurs)
- situations où la protection vaccinale est incomplète par rapport à la souche circulante : le service médical rendu est modéré.

Traitement curatif de la grippe

Avis du 11 février 2004, confirmé le 21 juin 2006

Enfants

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

Adulte de 13 à 64 ans avec ou sans comorbidité :

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

Sujets de plus de 65 ans

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

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

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

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2008)

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

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

Antiviraux inhibiteurs de la neuraminidase :

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

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Traitements préventifs :

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

Traitements symptomatiques non spécifiques : antalgiques et antipyrétiques

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Etude COSMOS (Cf annexe)

Une étude post-inscription pour TAMIFLU avait été demandée par la Commission de la Transparence dans son avis du 11 février 2004.

Objectif

Cette étude observationnelle, longitudinale, prospective et multicentrique, portant sur la période épidémique 2004-2005, prévoyait la participation de 120 médecins dans 120 établissements d'hébergement pour personnes âgées (EHPA) et un total de 6500 résidents.

Critère d'évaluation

Critère de jugement principal : mortalité

Critères secondaires : « hospitalisations » et critère composite « décès + hospitalisations »

Résultats

98 EHPA ont participé et ont inclus 8042 patients. L'analyse des données de suivi a porté sur 6989 résidents, au sein de 86 EHPA.

Parmi eux, 4476 patients ont été exposés à la grippe. Seuls 270 résidents ont été traités par TAMIFLU : 164 en traitement curatif et 106 en traitement prophylactique (contre 2000 attendus dans le protocole).

Durant la période épidémique, 53 EHPA (54%) ont déclaré au moins un syndrome grippal, ce qui correspond à 600 résidents au total (9% de la population totale de suivi).

Parmi les résidents non traités par TAMIFLU, 10% (422/4206) ont présenté au moins un syndrome grippal contre 15% chez les résidents traités par TAMIFLU en prophylaxie (16/106), cette différence n'étant pas statistiquement significative.

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les résidents ayant reçu TAMIFLU et ceux n'en n'ayant pas reçu, aussi bien sur le critère de jugement principal (mortalité), que sur les critères secondaires (hospitalisations), ou encore sur le critère composite « décès + hospitalisations ».

4.2. Autres données fournies par le laboratoire

Le laboratoire a fourni :

- deux études épidémiologiques dans le traitement curatif de la grippe,
- deux études épidémiologiques en traitement prophylactique dont la deuxième avait déjà été présentée dans le dossier initial (2004) et n'est donc pas reprise dans cet avis,
- des données épidémiologiques françaises sur la grippe issues du BEH.

4.1.2 Etudes épidémiologiques en traitement curatif de la grippe

Etude de cohorte prospective réalisée au Canada¹.

L'objectif de cette étude était l'évaluation de l'impact d'un antiviral antigrippal spécifique sur la mortalité et la durée de l'hospitalisation, chez des patients ayant une grippe virologiquement confirmée et hospitalisés dans un des 21 hôpitaux volontaires participants.

Le critère principal d'évaluation était la mortalité dans les 15 jours suivant le début des symptômes.

Résultats : 541 patients ont été éligibles, l'âge médian était de 77 ans, 103 patients ont reçu une prescription d'oseltamivir 75mg x 2 pendant 5 jours.

En analyse univariée, sur les 327 patients de l'étude, 27 sont décédés sous 15 jours (8,3%) : 4 (3,9%) dans le groupe ayant reçu de l'oseltamivir et 22 (10,0%) dans le groupe n'en ayant pas reçu. La différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,08$). Il n'a pas non plus été observé de différence significative sur la durée médiane de l'hospitalisation parmi les survivants : 7,5 jours dans le groupe ayant reçu de l'oseltamivir versus 6 jours dans l'autre groupe ($p=0,07$).

Dans le modèle multivarié final, le traitement par oseltamivir a été associé à un risque de décès diminué (OR = 0,21, IC95% = [0,06 ; 0,80], $p = 0,02$), mais pas à une diminution de la durée médiane de l'hospitalisation ($p=0,35$).

Il existe de nombreuses limites méthodologiques :

- recrutement de hôpitaux participants sur le volontariat
- doute sur la transposabilité des résultats canadiens en France
- aucune information disponible sur la construction du modèle multivarié
- facteurs confondants potentiels non pris en compte (traitement antibiotique, pathologie pulmonaire sous-jacente)
- critère principal discutable (le délai de mortalité à 15 jours semble court),
- biais de traitement potentiel (la prise en charge par oseltamivir peut être le témoin d'une meilleure prise en charge globale)
- effectif limité de patients

En conclusion, du fait de résultats discordants entre analyse univariée et multivariée et des nombreuses limites méthodologiques, cette étude ne permet pas de conclure à un impact significatif de TAMIFLU sur la mortalité liée aux complications de la grippe.

Etude de cohorte rétrospective à Hong Kong²

Objectif : déterminer les facteurs influençant la durée de l'hospitalisation pour une grippe.

Méthodologie : étude de cohorte rétrospective

Population étudiée : tous les patients adultes de plus de 18 ans ayant une grippe virologiquement confirmée, hospitalisés en 2004 et 2005 dans l'un des services de l'hôpital de Hong Kong. Tous les patients dont les symptômes dataient de moins de 48h devaient recevoir un antiviral.

Critère principal d'évaluation : durée totale d'hospitalisation.

Résultats : 356 patients ont été inclus, âgés de plus de 70 ans dans plus de 2/3 des cas. Près de 70% des cas avaient au moins une comorbidité et 69% ont développé une complication cardiovasculaire ou respiratoire. Un total de 257 patients (72,2%) se sont vu prescrire de l'oseltamivir, dont 161 (45,2%) dans les deux jours et 96 au delà des 2 jours. Les autres antiviraux ont été rarement prescrits.

En analyse univariée, l'âge supérieur ou égal à 70 ans, l'existence de comorbidités ou de complications, ainsi que le fait de ne pas avoir pris d'oseltamivir pendant 2 jours étaient associés à une durée totale de séjour plus élevée. La durée médiane d'hospitalisation pour

¹ Mc Geer and al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clinical infectious* 45 (2007: 1568-75).

² Lee and al. Use of oseltamivir during outbreak of influenza A in a long-term care facility in Taiwan. *Journal of hospital infectious* (2007 :1-5).

les patients ayant reçu l'oseltamivir au delà des 48 heures a été identique à celle des patients n'en ayant pas reçu (6 jours dans les deux groupes, $p=0,431$).

Commentaires :

- des études antérieures ont déjà montré que l'oseltamivir donné dans les 48 heures diminuait la durée de l'affection grippale.
- peu de variables explicatives ont été étudiées, ce qui n'exclut donc pas l'existence d'un facteur confondant. La vaccination antigrippale, par exemple, n'a été étudiée que pour un sous-échantillon de patients.
- la représentativité des résultats de cette étude et leur transposabilité à la population française ne sont pas assurés.

4.1.3 Etudes en prophylaxie de la grippe

Etude pragmatique à Taiwan³

Objectif : observer l'efficacité de TAMIFLU en traitement préventif dans le cadre de la prescription à l'ensemble d'une unité de soins de longue durée.

Méthodologie : étude observationnelle ouverte portant sur 41 résidents et 14 soignants dans une institution de personnes âgées durant la saison grippale 2004-2005 à Taiwan.

Sept des 14 membres du personnel et 14 des 41 résidents ont développé une affection respiratoire durant une période de 14 jours (fin janvier – début février 2004). Un traitement curatif par oseltamivir a été administré à 1 membre du personnel et à 7 résidents malades et un traitement prophylactique a été donné à 12 membres du personnel et à 30 résidents non malades ou dont les symptômes ne permettaient pas de poser le diagnostic d'infection ressemblant à la grippe. Aucun des sujets du groupe prophylaxie n'a développé d'infection « grippale ».

Limites méthodologiques :

- absence de bras comparateur : l'évolution favorable du nombre de cas constatés peut résulter simplement de l'évolution naturelle de la maladie, d'autant plus que le traitement a été administré en général tardivement par rapport au début des symptômes,
- la représentativité et la transposabilité des résultats ne sont pas assurés.

4.3. Conclusion

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

En traitement prophylactique de la grippe, dans une étude de cohorte prospective réalisée au Canada et présentant de nombreuses limites méthodologiques, aucune différence significative de TAMIFLU sur la mortalité n'a été montrée.

En traitement prophylactique de la grippe, une étude pragmatique ouverte en maison de soins de longue durée à Taiwan a montré un impact de TAMIFLU, mais avec des limites méthodologiques en rendant l'interprétation difficile.

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 statistiquement 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.

³ Chang and al. Use of oseltamivir during an outbreak of influenza a in long term care facility in Taiwan. Journal of hospital infectious. 2007 : 1-5

En conclusion, ces données ne sont pas en mesure de modifier les conclusions de la commission de transparence.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

D'après les données issues de la base IMS/Dorema (CMA nov 07), TAMIFLU a fait l'objet de 93.000 prescriptions par an. Dans 89% des cas, le motif de prescription est la grippe. La durée moyenne de prescription est de 5,2 jours, la posologie moyenne de 1,9 comprimé par jour. Ces données sont en faveur d'une prescription majoritairement en traitement curatif.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du SMR

Définitions préalables :

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

- diabète insulino-dépendant, diabète non insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime
- accident vasculaire cérébral invalidant
- néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique pur primitif
- forme grave d'une affection neuro-musculaire (dont myopathie)
- mucoviscidose
- cardiopathie congénitale mal tolérée, insuffisance cardiaque grave et valvulopathie grave
- insuffisance respiratoire chronique grave (dont asthme inscrit sur la liste ALD)
- déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immuno-déficience humaine (s'agissant des personnes contaminées par le VIH, les dernières études ont révélé que la vaccination pouvait entraîner un accroissement transitoire de la charge virale et qu'il n'y avait pas lieu de la recommander systématiquement)
- drépanocytose homozygote (anémie hémolytique congénitale par hémoglobinopathie)
- les personnes atteintes d'asthme et de bronchopneumopathie chronique obstructive,
- les personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen et long séjour, quel que soit leur âge,
- les enfants et adolescents (de 1 à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par acide acétylsalicylique,

La grippe est une maladie virale aiguë très contagieuse qui, dans la majorité des cas, ne présente pas de caractère de gravité et est spontanément résolutive en environ 1 semaine. Chez certains sujets, les complications liées à la grippe peuvent cependant être graves et engager le pronostic vital.

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

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

Chez l'enfant sain de plus de 1 an, les complications ne présentent pas de caractère habituel de gravité. Les plus fréquentes sont respiratoires et ORL, otites notamment. La fréquence de ces complications décroît avec l'âge.

La vaccination contre la grippe est la pierre angulaire de prise en charge de cette pathologie. Elle doit notamment être recommandée chez les sujets à risque de complications et les professionnels de santé.

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

L'intérêt du traitement par oseltamivir est limité :

- par le caractère probabiliste du diagnostic de la grippe, d'autant plus grand que le sujet est jeune,

- par la nécessité d'administrer le traitement dans les 48 heures suivant les premiers symptômes, condition de son efficacité. Or, les données montrent que les problèmes d'organisation du système de soins rendent cet objectif difficile à atteindre dans la pratique.

Service médical rendu dans le traitement curatif de la grippe

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

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

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

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

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

▫ Sujet âgé (>65 ans) :

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

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

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

▫ Population sans risque de complication :

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

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

▫ Populations à risque de complication :

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

Compte tenu :

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

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

Par ailleurs, le service médical rendu par TAMIFLU en prophylaxie post-contact est modéré chez les sujets à risque, dans les cas particuliers suivants :

- sujets vivant en collectivités (patients institutionnalisés)
- sujets présentant une contre-indication au vaccin
- sujets immunodéprimés (notamment sujets ayant un SIDA, greffés, sujets traités par immunosuppresseurs)
- situations où la protection vaccinale est incomplète par rapport à la souche circulante.

En effet, compte tenu du risque de complications potentiellement graves dans ces populations, la commission estime que TAMIFLU pourrait présenter un intérêt chez ces sujets.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

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

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

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

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

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

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

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

Lorsqu'une épidémie se déclare en période de circulation du virus de la grippe et qu'elle a été documentée dans les collectivités recevant des sujets à risque, y compris les établissements de santé recevant des patients à risque, il est recommandé⁴ :

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

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

⁴ D'après l'avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la prophylaxie chez les personnes à risque lors d'une épidémie de grippe dans une collectivité en période de circulation du virus grippal. Séance du 16 janvier 2004

ANNEXE

**AVIS DU GROUPE IMPACT DE SANTE PUBLIQUE
SUR LES RESULTATS DEFINITIFS (29/03/2007)
DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION TAMIFLU
(Etude COSMOS)**

PROTOCOLE : Etude COSMOS : Impact de l'oseltamivir (TAMIFLU) en prophylaxie antigrippale post-exposition, sur la mortalité et la morbidité des personnes âgées institutionnalisées

VERSION : Rapport définitif du 29 mars 2007

SPECIALITE : TAMIFLU

LABORATOIRE : Roche

DATE AVIS : Groupe ISPM du 15/05/2007

I. COMMENTAIRES METHODOLOGIQUES

Le laboratoire a fourni, le 12/12/2006, un rapport définitif de l'étude post-inscription concernant la spécialité TAMIFLU (Etude Cosmos), portant sur la période épidémique 2004-2005. Cette étude observationnelle, longitudinale, prospective et multicentrique a été demandée par la Commission de la Transparence dans son avis du 11 février 2004. Un protocole a été validé par le groupe de travail « impact de santé publique » de la Commission le 08 février 2005.

Le protocole prévoyait la participation de 120 médecins dans 120 établissements d'hébergement pour personnes âgées (EHPA) distincts et l'inclusion d'un total de 6500 résidents.

In fine, 98 EHPA ont participé et ont inclus 8042 patients. L'analyse des données de suivi a porté sur 6989 résidents, au sein de 86 EHPA.

Parmi eux, 4476 patients ont été exposés à la grippe. Seuls 270 résidents ont été exposés à TAMIFLU : 164 en traitement curatif et 106 en traitement préventif (contre 2000 attendus dans le protocole).

Le groupe ISP a examiné un premier rapport, qui ne correspondait pas au plan d'analyse prévu dans le protocole, tel qu'il avait été validé par le groupe ISP le 28/12/2004. Aussi, des analyses complémentaires ont été demandées au laboratoire qui a adressé une nouvelle version du rapport de résultats le 05/04/2007.

II. RESULTATS PRESENTES

LES POINTS ESSENTIELS

Sur les résultats présentés, il ressort qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les résidents ayant reçu du TAMIFLU et ceux n'en n'ayant pas reçu, que ce soit sur le critère de jugement principal (mortalité), les critères secondaires (hospitalisations), ou encore le critère composite « décès + hospitalisations ».

Sur la mortalité, 13 décès ont été observés chez les 270 résidents ayant reçu du TAMIFLU (soit un taux de 4.8%) contre 247 décès chez les 4206 résidents n'ayant pas reçu de TAMIFLU (taux de 5.9%). Le risque relatif est de 0,82 [0,476 ; 1,413]. Les facteurs prédictifs des décès (toutes causes confondues) parmi la population des exposés à la grippe ont été l'âge du patient, le GIR et la présence d'une pathologie respiratoire ; l'exposition à TAMIFLU pendant la période épidémique n'apparaît pas être un facteur explicatif (OR = 0,71 [0,39 ; 1,28], p = 0,1514).

Sur les critères secondaires (hospitalisations), il n'existe pas non plus de différence significative.

En termes d'hospitalisations toutes causes confondues, 8,9% des patients traités par TAMIFLU ont été hospitalisés contre 9,3% des patients n'ayant pas reçu TAMIFLU. Le risque relatif (RR) est de 0,959 [0,647 ; 1,421].

Sur le critère composite (décès + hospitalisations), le RR de l'exposition à TAMIFLU est de 0,900 [0,644 ; 1,257]. Dans la population exposée à la grippe, la proportion de résidents décédés ou

hospitalisés est de 11,9% chez ceux ayant reçu TAMIFLU contre 13,2% chez ceux n'en ayant pas reçu ; cette différence n'étant pas statistiquement significative ($p = 0,5$).

Concernant les conditions d'utilisation de TAMIFLU, le seul critère étudié est la durée de traitement, qui semble, en moyenne, conforme aux recommandations.

En conclusion : au regard des prescriptions très limitées de TAMIFLU et des résultats ne démontrant pas d'effet sur la morbi-mortalité, le rapport d'étude TAMIFLU ne donne pas les éléments permettant de montrer un intérêt de santé publique dans la population des résidents en EHPA.

RAPPORT DETAILLE

1. CARACTERISTIQUES DES EHPA

Les EHPA participant à l'étude étaient réparties de façon similaire entre les régions, par rapport à l'ensemble des EHPA françaises (l'île de France, les régions PACA et Rhône-Alpes étant dans les 2 cas le plus représentées).

Les 98 EHPA participant à l'étude ont déclaré en moyenne héberger 83 résidents, effectif proche de la moyenne des 79 places déclarées dans le fichier FINESS 2004.

Dans les 98 EHPA, la proportion moyenne de décès a été de 22% en 2001, 23% en 2002 et 25% en 2003.

Le taux de vaccination contre la grippe du personnel soignant et hôtelier a été de 35% pour la période hivernale 2004-2005.

2. CARACTERISTIQUES DES RESIDENTS

Les 8041 résidents inclus dans l'étude étaient âgés de 85 ans, 76,2% étaient des femmes et 81% bénéficiaient d'une mutuelle de santé. L'autonomie des résidents a été évaluée à 3 en moyenne, sur l'échelle des Groupes iso-ressources (GIR).

83% des résidents présentaient au moins une affection de longue durée (ALD). Le plus souvent, il s'agissait d'une psychose ou de troubles graves de la personnalité (21% des résidents). Les principales comorbidités rapportées dans la population de l'étude étaient cardiovasculaires (73%), ostéoarticulaires (56%), neurodégénératives (54%), psychiatriques (46%) et métaboliques (38%). Les pathologies sous-jacentes les plus fréquentes étaient l'HTA (50%), l'arthrose (41%) et la maladie d'Alzheimer (26%).

Pour la saison 2004-2005, 93% des résidents avaient été vaccinés contre la grippe.

Les résidents exposés à TAMIFLU ont été plus fréquemment vaccinés que les non-exposés (97% versus 93%, $p=0,01$) et présentaient plus souvent une ALD (91,5% versus 84,3%, $p<0,001$).

En revanche, les résidents grippés et non grippés ont été vaccinés dans les mêmes proportions.

3. SYNDROMES GRIPPAUX ET TRAITEMENT PAR TAMIFLU PENDANT LA PERIODE EPIDEMIQUE

Durant la période épidémique, 53 EHPA (54%) ont déclaré au moins un syndrome grippal, soit 600 résidents au total (9% de la population totale de suivi).

10% des résidents non exposés à TAMIFLU (422/4206) ont présenté au moins un syndrome grippal contre 15% des résidents exposés à TAMIFLU en prophylaxie (16/106), mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,1$).

Dans la majorité des cas, l'épisode grippal a été qualifié de peu (40%) ou assez (40%) sévère par les médecins. La réalisation d'un test virologique a été exceptionnelle (3,5% des résidents avec syndrome grippal, soit 21 tests) et 43% ($n=9$) se sont révélés positifs.

Parmi les 270 patients ayant reçu TAMIFLU (dans 23 EHPA, soit 24% des EHPA de l'étude), 106 ont été traités à titre préventif et 164 à titre curatif. La durée moyenne de traitement par TAMIFLU était de 8,5 jours en prophylaxie et de 5,8 jours en curatif et était conforme aux recommandations pour 87% des résidents traités en curatif et 95% des résidents traités en prophylaxie.

4. LES DECES PENDANT LA PERIODE EPIDEMIQUE

Les 367 décès recensés au cours de la période épidémique ont concerné 5,3% de la population de suivi de l'étude. Les principales causes de décès étaient cardiaques (142 décès, 38,7% des cas), respiratoires (83 décès, 22,6%), neuropsychologiques (51 décès, 13,9%), oncologiques (34 décès, 9,3%) et métaboliques (32 décès, 8,7%).

Les résidents ayant été exposés à la grippe présentent un risque relatif de décès (toutes causes confondues) de 1,364 [1,095 ; 1,700] par rapport à ceux n'ayant pas été exposés à la grippe.

Pour les décès de cause infectieuse, l'exposition à la grippe est à l'origine d'une surmortalité chez les résidents en EHPA (RR = 2,527 [1,473 ; 4,333]). L'analyse ne retrouve pas de différence statistiquement significative selon que les résidents ont reçu ou non TAMIFLU (RR = 0,916 [0,337 ; 2,493]).

L'exposition à la grippe est également retrouvée comme facteur de surmortalité pour les décès dus à une décompensation chronique (RR = 1,435 [1,097 ; 1,876]).

Sur les décès toutes causes (RR = 0,820 [0,476 ; 1,413]), les décès pour cause infectieuse (RR = 0,916 [0,337 ; 2,493]) ou décompensation d'une pathologie sous-jacente (RR = 1,184 [0,683 ; 2,053]) ou les décès selon leur origine détaillée, il n'existe pas de différence statistiquement significative selon que les sujets ont reçu ou non TAMIFLU.

Dans la population totale de l'étude, les facteurs prédictifs suivants (de décès toutes causes) ont été identifiés : âge élevé, niveau de dépendance élevé, existence d'une pathologie cardiovasculaire, onco-hématologique ou respiratoire. L'exposition à la grippe n'a été identifiée comme facteur explicatif que pour les décès de cause infectieuse ou d'origine respiratoire.

Par ailleurs, il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes de décès chez les résidents ayant reçu TAMIFLU par rapport à ceux n'en ayant pas reçu (RR = 0,820 [0,476 ; 1,413]).

5. LES HOSPITALISATIONS PENDANT LA PERIODE EPIDEMIQUE

Au total, 601 résidents ont été hospitalisés au moins une fois (soit 8,6% de la population de l'étude et 670 hospitalisations) pendant la période épidémique.

Les résidents exposés à la grippe présentent un risque relatif d'hospitalisation toutes causes de 1.243 [1,053 ; 1,467] et un risque relatif de 1,409 [1,016 ; 1,955] par rapport à ceux n'ayant pas été exposés à la grippe.

Au total, 304 hospitalisations pour décompensation d'une pathologie chronique (51% des hospitalisations analysées) et 172 hospitalisations pour cause infectieuse (soit 29% des hospitalisations) ont été rapportées.

Les quatre principales origines rapportées ont été cardiovasculaires (n=161, 27%), respiratoires (n=135, 23%), ortho-traumatologiques (n=124, 21%) et neuropsychologiques (n=89, 15%).

Dans la population totale de l'étude, les facteurs prédictifs suivants d'hospitalisation ont été identifiés : âge élevé, niveau de dépendance élevé, existence d'une pathologie cardiovasculaire ou onco-hématologique ou respiratoire. L'exposition à la grippe, comme celle à TAMIFLU, n'ont pas été identifiées comme facteur explicatif d'hospitalisation.

6. LES DECES ET/OU LES HOSPITALISATIONS PENDANT LA PERIODE EPIDEMIQUE

L'analyse du critère composite (décès et/ou hospitalisation) montre que l'exposition à la grippe est un facteur explicatif (RR = 1,280 [1,115 ; 1,470]).

Il n'y a pas de différence statistiquement significative selon l'exposition ou non à TAMIFLU (RR = 0,900 [0,644 ; 1,257]).

7. LES EVENEMENTS PATHOLOGIQUES PENDANT LA PERIODE EPIDEMIQUE

Au total, 1751 événements pathologiques pertinents vis à vis de la grippe ont été rapportés, concernant 21% des résidents des EHPA.

Il s'est agi le plus souvent d'événement respiratoire (ayant affecté 67,3% des résidents), de perte d'autonomie (35,7%), de confusion mentale (20,1%), d'événement cardiovasculaire (16,8%) et de déshydratation (15,4%).⁵

En cas d'exposition à la grippe, les résidents ont plus fréquemment été sujets à des événements respiratoires (16,2% vs 12,2%, p<0,001), une confusion mentale (4,9% vs 3,7%, p=0,01) et une déshydratation (3,9% vs 2,7%, p=0,01).

⁵ Un résident ayant pu présenter plusieurs événements pathologiques.

Parmi les patients traités par TAMIFLU, les événements suivants ont été plus fréquents : aggravation ou survenue d'une confusion mentale (9% vs 5%, $p = 0,01$), déshydratation (8% vs 4%, $p = 0,002$) et perte d'autonomie (13% vs 7%, $p = 0,003$).⁶

8. CONCLUSION

Au regard des prescriptions très limitées de TAMIFLU et des résultats ne démontrant pas d'effet sur la morbi-mortalité, le rapport d'étude TAMIFLU ne donne pas les éléments permettant de montrer un intérêt de santé publique dans la population des résidents en EHPA.

En revanche, cette étude a permis de confirmer l'impact de la grippe en termes de morbi-mortalité chez les personnes âgées institutionnalisées, de décrire les caractéristiques des résidents traités par TAMIFLU et d'observer que la durée du traitement par TAMIFLU (en prophylaxie post-exposition comme en curatif) était en conformité avec les recommandations officielles.

⁶ Les résidents exposés à Tamiflu® présentaient plus souvent une ALD (91.5% versus 84.3%, $p < 0.001$) que les autres résidents, mais le rapport ne comporte pas d'analyse prenant en compte ce facteur de confusion.