

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

oseltamivir

**TAMIFLU,**

gélule (75 mg) et poudre pour solution buvable (6 mg/ml)

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 18 février 2026

- Grippe
- Adulte / Adolescent / Enfant / Nourrisson/ Nouveau-né
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis****Avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM uniquement :**

- en cas d'épidémie saisonnière de grippe : chez les personnes ayant des facteurs de risque de formes sévères ou compliquées de grippe et/ou d'emblée une forme grave, en curatif et en préventif (prophylaxie post-exposition),
- en cas de pandémie grippale avérée ou potentielle : en curatif et en préventif, selon les recommandations nationales le cas échéant.

**Avis défavorable au remboursement dans les autres situations de l'AMM.****Place dans la  
stratégie thé-  
rapeutique**

La Commission considère que TAMIFLU (oseltamivir) doit être utilisé selon les recommandations officielles en vigueur (avis du HCSP du 16/03/2018<sup>1</sup> et du 31/10/2024<sup>2</sup>) uniquement :

- en cas d'épidémie saisonnière de grippe, chez les personnes ayant des facteurs de risque de formes sévères ou compliquées de grippe et/ou d'emblée une forme grave, en curatif et en préventif (prophylaxie post-exposition) ;
- en cas de pandémie grippale avérée ou potentielle : en curatif et en préventif, en complément de la vaccination et des mesures d'hygiène, selon les recommandations nationales le cas échéant.

La Commission considère que l'oseltamivir n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge de la grippe chez les personnes n'ayant pas de facteurs de risque de formes sévères ou compliquées de grippe et/ou n'ayant pas d'emblée une forme grave, en cas d'épidémie saisonnière de grippe.

<sup>1</sup> Haut Conseil de la Santé Publique – Prescription d'antiviraux et grippe saisonnière – Mai 2018. Disponible sur : [Prescription d'antiviraux et grippe saisonnière](#)

<sup>2</sup> Haut Conseil de la Santé Publique – Stock stratégique de l'Etat d'antiviraux contre la grippe – octobre 2024. Disponible sur : [Stock stratégique de l'Etat d'antiviraux contre la grippe](#)

<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<p>→ <b>Grippe saisonnière</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Traitement curatif : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>FAIBLE</b> uniquement chez les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée et/ou d'emblée une forme grave ;</li> <li>• <b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.</li> </ul> </li> <li>– Traitement préventif (prophylaxie post-exposition) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>FAIBLE</b> uniquement chez les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée ;</li> <li>• <b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.</li> </ul> </li> </ul> <p>→ <b>Pandémie grippale avérée ou potentielle</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>FAIBLE</b>, en curatif et en préventif, en cas de pandémie grippale avérée ou potentielle.</li> </ul>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	<p>Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique uniquement en cas de pandémie grippale avérée ou potentielle.</p>
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<p><b>Pas de progrès dans la prise en charge curative et préventive de la grippe.</b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– du faible niveau de preuve de l'efficacité du traitement par TAMIFLU (oseltamivir) sur la réduction de la mortalité et des complications de la grippe en cas d'épidémie saisonnière ;</li> <li>– du bénéfice minime démontré sur la réduction de la durée des symptômes, en moyenne de 18 heures [14-22 heures] par TAMIFLU (oseltamivir) chez des patients sans facteur particulier de gravité ;</li> <li>– du faible niveau de preuve de l'effet de TAMIFLU (oseltamivir) sur la réduction de l'incidence de la grippe suspectée ou confirmée en population générale et en collectivités de personnes âgées ;</li> <li>– de l'absence de nouveau signal de tolérance depuis le précédent avis de la Commission ;</li> <li>– et malgré l'intérêt potentiel du traitement en cas de pandémie grippale,</li> </ul> <p>la Commission considère que TAMIFLU (oseltamivir) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V</b>) dans la stratégie actuelle de prise en charge de la grippe saisonnière et pandémique, en curatif et en préventif.</p> <p>A la lumière des résultats de l'étude RECOVERY (résultats attendus pour 2026), la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.</p>
<b>Population cible</b>	<p>La population cible n'est pas quantifiable.</p>
<b>Demande de données</b>	<p>La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude RECOVERY (résultats attendus pour 2026).</p>
<b>Recommandations particulières</b>	<p><b>La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risque. Une bonne couverture vaccinale y compris chez les soignants est indispensable.</b></p> <p><b>Par ailleurs, les mesures d'hygiène (port de masques chirurgicaux et lavage fréquent des mains) permettent de limiter le risque de transmission et de contamination, en particulier chez les très jeunes enfants et les personnes ayant des facteurs de risques particuliers. Ces deux mesures constituent la pierre angulaire de la prévention contre la grippe.</b></p>

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>7</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	13
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>13</b>
3.1 Rappel des évaluations antérieures de la CT	13
3.2 Nouvelles données d'efficacité à l'appui de cette réévaluation	21
3.3 Profil de tolérance	34
3.4 Données sur la résistance des virus grippaux	35
3.5 Synthèse des données d'utilisation	35
3.6 Données de remboursement de l'Assurance Maladie	35
3.7 Modification du parcours de soins	36
3.8 Programme d'études	36
<b>4. Discussion</b>	<b>36</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>38</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	38
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	40
5.3 Service Médical Rendu	40
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	43
5.5 Population cible	44
5.6 Demande de données	44
5.7 Autres recommandations de la Commission	44

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Février 2026

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à l'initiative de la CT
Précisions	<p>En 2024, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a publié l'avis « Stock stratégique de l'État d'antiviraux contre la grippe<sup>3</sup> » en réponse à une saisine de la Direction Générale de la Santé (DGS).</p> <p>Dans cet avis incluant la prise en compte de nouvelles données relatives à l'efficacité de l'oseltamivir, le HCSP a réaffirmé, par référence à ses recommandations de 2018, l'intérêt de l'oseltamivir dans la prise en charge de la grippe, notamment en période de pandémie<sup>4</sup>.</p> <p>Il souligne « qu'aucune donnée publiée n'est, à ce jour, de nature à remettre en question la place potentielle de l'oseltamivir en traitement curatif et préventif de la grippe en situation pandémique, cet antiviral apportant dans ces circonstances un bénéfice supérieur à celui observé face à une épidémie saisonnière ».</p> <p>Le HCSP recommande dans cet avis « de ne pas remettre en cause l'intérêt potentiel de l'oseltamivir qui, malgré le développement de nouveaux antiviraux à visée antigrippale, devrait conserver une place de choix dans l'arsenal en traitement préventif et curatif de la grippe pandémique ».</p> <p>Cette réévaluation a pour objectif de réexaminer le SMR et l'ASMR de la spécialité TAMIFLU (oseltamivir) dont la dernière réévaluation date du 24/06/2020, en tenant compte des nouvelles données disponibles et des recommandations actualisées du HCSP.</p>
Indication concernée par l'évaluation	<p><b>Indication de l'AMM : «</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Traitement de la grippe :<ul style="list-style-type: none"><li>• TAMIFLU est indiqué chez les adultes et les enfants, y compris les nouveau-nés à terme, présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus. L'efficacité a été démontrée quand le traitement est instauré dans les 2 jours suivant le début des symptômes.</li></ul></li><li>– Prévention de la grippe :<ul style="list-style-type: none"><li>• En prophylaxie post-exposition : chez les sujets âgés d'un an ou plus après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus.</li><li>• L'utilisation appropriée de TAMIFLU dans la prophylaxie de la grippe doit être déterminée au cas par cas selon les circonstances et la population à protéger. Dans des situations exceptionnelles (par exemple, dans le cas d'une inadéquation antigénique entre les souches de virus en circulation et celles contenues dans le vaccin, ou une situation pandémique) une prophylaxie saisonnière pourrait être envisagée chez les sujets âgés d'un an ou plus.</li><li>• TAMIFLU est indiqué en prophylaxie post-exposition de la grippe chez les nourrissons âgés de moins d'un an lors d'une pandémie grippale.</li></ul></li></ul> <p>TAMIFLU n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale.</p> <p>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</p>

<sup>3</sup> Haut Conseil de la Santé Publique – Stock stratégique de l'Etat d'antiviraux contre la grippe – octobre 2024. Disponible sur : [Stock stratégique de l'État d'antiviraux contre la grippe](#)

<sup>4</sup> Haut Conseil de la Santé Publique – Prescription d'antiviraux et grippe saisonnière – Mai 2018. Disponible sur : [Prescription d'antiviraux et grippe saisonnière](#)

	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. »
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentations concernées</b>	oseltamivir ( <b>J05AH02</b> ) <b>TAMIFLU 75 mg, gélule</b> – Plaquette thermoformée PVC polyéthylène PVDC aluminium de 10 gélules (CIP : 34009 359 962 9 9) <b>TAMIFLU 6 mg/ml, poudre pour solution buvable</b> – 1 flacon en verre brun avec fermeture de sécurité enfant avec seringue pour administration orale et gobelet doseur (CIP : 34009 220 690 6 7)
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	ROCHE (Exploitant)
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	– TAMIFLU 75 mg, gélule : 20/06/2002 (procédure centralisée) • 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 ; • Prophylaxie de la grippe : en prévention post-exposition chez l'adulte et l'adolescent âgé de 13 ans ou plus après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus ; – Extension de l'indication en prophylaxie de la grippe post-exposition aux enfants de 1 à 12 ans : 25/01/2006 ; – TAMIFLU 6 mg/ml, poudre pour suspension buvable : 28/11/2011, dans les mêmes indications que TAMIFLU 75 mg en gélules ; – Extension d'indication chez les enfants de moins d'un an en période d'épidémie ordinaire de grippe : 05/05/2015. Plan de Gestion des Risques (PGR) version 19.1 (08/04/2020) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> – Liste I
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	Pour plus de précisions, se référer au RCP.
<b>Classe pharmacothérapeutique et mécanisme d'action</b>	Il s'agit d'un inhibiteur de la neuraminidase. « Le phosphate d'oseltamivir est la prodrogue du métabolite actif (carboxylate d'oseltamivir). Le métabolite actif est un inhibiteur sélectif des enzymes neuraminidases du virus de la grippe, qui sont des glycoprotéines de surface du virion. L'activité enzymatique de la neuraminidase virale est importante pour permettre à la fois au virus de pénétrer dans les cellules non infectées et pour libérer les particules virales nouvellement formées des cellules infectées et propager le virus dans l'organisme.  In vivo, dans des modèles animaux d'infection grippale, l'oseltamivir administré per os inhibe la réplication des virus grippaux A et B et leur pouvoir pathogène, ceci à un niveau d'exposition à l'antiviral comparable au niveau atteint avec 75 mg deux fois par jour chez l'Homme.  Chez l'Homme, l'activité antivirale d'oseltamivir sur les virus grippaux A et B est basée sur des études de grippe expérimentale chez des volontaires sains. Les valeurs de l'IC50* de l'enzyme neuraminidase d'oseltamivir pour des virus

de type A isolés chez des malades, ont varié de 0,1 nM à 1,3 nM, et pour les virus de type B étaient de 2,6 nM. Des valeurs d'IC50 plus élevées allant jusqu'à une médiane de 8,5 nM, ont été observées dans des études publiées pour des virus de type B. »

\* concentration du médicament nécessaire pour inhiber 50 % de l'activité virale.

## Information au niveau international

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

- Pour l'Europe :
  - Dans les indications de l'AMM :
    - **Irlande**
    - **Luxembourg, Portugal et Finlande** : à l'hôpital
  - Dans des périmètres restreints de l'AMM :
    - **Royaume-Uni** (ville et hôpital) : dans le traitement curatif des sujets à risque d'un an et plus (patients de 65 ans et plus, patients ayant un diabète, une pathologie cardiaque, une pathologie respiratoire chronique (dont asthme, BPCO), une pathologie rénale chronique, une pathologie hépatique chronique, patients immunodéprimés, patients avec une maladie neurologique chronique) et dans la prophylaxie post-exposition des sujets à risque d'un an et plus, exposé à un sujet contact présentant un syndrome grippal et chez qui le vaccin est contre-indiqué ou pas encore efficace, en cas de vaccin en inadéquation avec la souche circulante, chez les sujets de 65 ans et plus, vaccinés ou non, vivant ou non en institution dans le cas où un syndrome grippal a été suspecté
    - **Allemagne** (ville et hôpital) : dans le traitement curatif
    - **Autriche** (ville et hôpital) : uniquement possible pendant la saison grippale (6 semaines) annoncée par l'*Institute of Virology* et si le patient a une température élevée dans les 48h suivant l'apparition des symptômes
    - **Bulgarie** (ville et hôpital) : traitement curatif et préventif chez les patients de plus d'un an en ville. Le ministère de la santé paie le produit en ville et à l'hôpital dans le traitement curatif et préventif à partir d'un an lorsqu'une épidémie de grippe est annoncée dans le pays
    - **Hongrie** : traitement curatif
    - **Suède** (ville et hôpital) : traitement curatif et préventif chez les patients de plus de 1 an
    - **Roumanie** (hôpital) : en situation pandémique
    - **Grèce** (ville et hôpital) : traitement curatif et préventif chez les patients de plus de 1 an
    - **Suisse** (ville et hôpital) : en situation pandémique
    - **Estonie** (ville) : traitement curatif à partir de 1 an.
  - Aucune prise en charge : **Belgique, Espagne, Italie, Lituanie, Norvège, Pays-Bas, Pologne, République-Tchèque et Slovénie.**
- Pour les Etats-Unis : TAMIFLU (oseltamivir) dispose d'une AMM dans les indications suivantes : «
  - *Treatment of acute, uncomplicated influenza A and B in patients 2 weeks of age and older who have been symptomatic for no more than 48 hours ;*
  - *Prophylaxis of influenza A and B in patients 1 year and older.*
  - *Limitations of use :*
    - *Not a substitute for annual influenza vaccination ;*
    - *Consider available information on influenza drug susceptibility patterns and treatment effects when deciding whether to use ;*
    - *Not recommended for patients with end-stage renal disease not undergoing dialysis.*

	Le libellé de l'AMM européenne de TAMIFLU (oseltamivir) n'est pas superposable à celui défini aux Etats-Unis. Ils diffèrent par l'âge minimum d'utilisation au sein de la population pédiatrique (à partir de 2 semaines pour le traitement et à partir d'un an pour la prophylaxie aux Etats-Unis alors qu'il est indiqué dès la naissance dans le traitement curatif et chez les moins d'un an en cas de pandémie grippale en Europe), la forme ciblée pour le traitement curatif (grippe non compliquée aux Etats-Unis) et la précision de la non-recommandation chez les patients atteints de maladie rénale terminale et n'étant pas sous dialyse (mentionnée dans la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration/Populations particulières du RCP en Europe).
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	La CT a déjà évalué la spécialité TAMIFLU (oseltamivir) dans l'indication de l'AMM (le dernier avis CT datant du 24/06/2020 <sup>5</sup> ) et lui a octroyé : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dans le traitement de la grippe : <ul style="list-style-type: none"> <li>• SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</li> </ul> </li> <li>– Dans la prévention de la grippe : <ul style="list-style-type: none"> <li>• SMR faible en situation de pandémie grippale avérée ou potentielle.</li> <li>• SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 28 janvier 2026.</li> <li>• Date d'adoption : 18 février 2026.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Oui (audition HCSP)</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

La grippe est une infection respiratoire aiguë d'origine virale, très contagieuse, due aux virus *Influenzae* qui appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae*. Les virus grippaux sont classés en quatre types distincts en fonction de leurs principales caractéristiques antigéniques : A, B, C et D. Parmi eux, les 2 types les plus pathogènes pour l'Homme sont ceux de la grippe A qui circulent chez de nombreuses espèces animales (canards, poulets, porcs, chevaux, phoques...) et ceux de la grippe B qui circulent essentiellement chez l'Homme.

Les virus de type A sont classés en sous-types notés HxNy sur la base de leurs protéines de surface, l'hémagglutinine (HA, 18 sortes) et la neuraminidase (NA, 11 sortes). Ils peuvent subir des modifications antigéniques rapides, donnant lieu à ce qu'on appelle une « variation antigénique majeure », à l'origine de l'émergence de nouveaux sous-types de virus à potentiel pandémique. Les sous-types qui ont causé des pandémies dans le passé incluent les virus grippaux A (H1N1), A (H2N2), A (H3N2) et A (H1N1) pdm09. Parmi eux, les virus A (H3N2) et A (H1N1) pdm09 continuent d'être à l'origine d'épidémies en tant que virus grippaux saisonniers.

➔ Les virus de type B sont classés en deux lignées : le B-Yamagata et le B-Victoria. La lignée B-Yamagata ne circule plus depuis 2020.

En fonction du type de virus grippal impliqué, la grippe peut se manifester par :

<sup>5</sup> Haute Autorité de Santé – Commission de la Transparence – Avis du 24 juin 2020 : TAMIFLU (oseltamivir). Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - TAMIFLU \(oseltamivir\)](#)

- une pandémie grippale qui sévit au niveau d'une zone géographique très étendue à l'occasion de l'apparition d'un nouveau sous-type du virus, résultant notamment d'une modification génétique majeure. Le virus de type A est le seul responsable de pandémies ;
- une épidémie grippale, le plus souvent sous forme d'épidémies saisonnières entre l'automne et le printemps de chaque année. Les deux types de virus A et B peuvent être à l'origine de ces épidémies chez l'homme.

**Tous les virus grippaux subissent une dérive antigénique, à savoir une accumulation de mutations antigéniques mineures résultant de modifications des séquences d'acides aminés sur les principaux sites antigéniques de l'hémagglutinine (HA) et de la neuraminidase (NA). À mesure que ces mutations s'accumulent, les nouveaux variants sont moins susceptibles d'être neutralisés par les anticorps dirigés contre une souche précédemment en circulation et produits par l'organisme à la suite d'une infection ou d'une vaccination.**

- ➔ En général, seuls 1 ou 2 sous-types des virus grippaux A circulent chez l'Homme au cours d'une saison grippale donnée.
- ➔ Pour les virus grippaux B, suite à l'arrêt de la circulation de la souche B-Yamagata, seule la lignée Victoria est à prendre en compte dans la formulation des vaccins contre la grippe saisonnière.
- ➔ Contrairement aux virus grippaux A, qui sont impliqués à la fois dans la grippe saisonnière et la grippe pandémique, les virus grippaux B ne sont responsables que de la grippe saisonnière.
- ➔ Une à plusieurs souches de virus grippaux circulent en même temps dans une région ou un pays donné. Cependant, différents sous-types A (H1, H3) et différentes lignées de virus B peuvent prédominer dans différentes zones géographiques au cours d'une même saison.

### **Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie**

Habituellement bénigne, l'infection respiratoire aiguë induite par le virus de la grippe se traduit par de la fièvre, de l'asthénie, des courbatures, des céphalées et des signes respiratoires (toux, gorge irritée, rhinite). La guérison se fait habituellement en une semaine avec un traitement symptomatique. Cependant, certains patients ayant des facteurs de risque (personnes âgées, femmes enceintes, personnes porteuses de comorbidités ou immunodéprimées) peuvent développer des complications, allant jusqu'à l'hospitalisation (y compris en réanimation), voire le décès.

### **Épidémiologie**

Lors de la saison 2024-2025, les systèmes de surveillance en France métropolitaine ont recensé près de 3 millions de consultations en médecine de ville pour syndrome grippal, plus de 29 000 hospitalisations et un excès d'environ 14 100 décès toutes causes confondues d'après Santé Publique France<sup>6</sup>. L'épidémie a duré 12 semaines en moyenne, avec la particularité d'un démarrage précoce en début décembre. Sur le plan virologique, l'épidémie 2024-2025 a été caractérisée par une co-circulation inhabituelle des trois virus grippaux saisonniers à des niveaux élevés : le A (H1N1) pdm09, le A (H3N2) et le B/Victoria. Le sous-type A (H1N1) pdm09 a légèrement prédominé par rapport au sous-type A (H3N2) et au virus B/Victoria jusqu'en S02 (deuxième semaine de l'année) puis sa part a diminué progressivement au profit des deux autres.

Concernant l'épidémie en cours 2025-2026, les données préliminaires issues du bulletin épidémiologique de Santé Publique France<sup>7</sup> ont rapporté une co-circulation de ces 3 sous-types du virus comme

<sup>6</sup> Bulletin Infections respiratoires aiguës. Édition nationale. Semaine 15 (7 au 13 avril 2025). Saint-Maurice : Santé publique France, 31 p. Directrice de publication : Caroline Semaille. Date de publication : 16 avril 2025. Disponible sur : [Infections respiratoires aiguës \(grippe, bronchiolite, COVID-19\). Bilan de la saison 2024-2025.](#)

<sup>7</sup> Bulletin Infections respiratoires aiguës. Édition nationale. Semaine 1 (29 décembre 2025 au 4 janvier 2026). Saint-Maurice : Santé publique France, 25 p. Disponible sur : [Infections respiratoires aiguës \(grippe, bronchiolite, COVID-19\). Bulletin du 7 janvier 2026.](#)

l'année dernière avec une prédominance du sous-type A (H3N2) (sous-clade K) et du sous-type A (H1N1) pdm09 (sous-clade D.3.1.1). Parmi les décès liés à la grippe déclarés depuis S40/2025, 92,6 % ont concerné des personnes de 65 ans et plus, 7,1 % des personnes âgées de 15 à 64 ans et 0,3 % des enfants de moins de 15 ans.

## 2.2 Prise en charge actuelle

### 2.2.1 Prévention

La prévention de la grippe repose sur deux principaux piliers :

- les mesures barrières d'hygiène (port de masques, lavage des mains), permettant de limiter le risque de transmission et de contamination, en particulier des très jeunes enfants et des personnes ayant des facteurs de risque ;
- la vaccination : outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risque.

La vaccination antigrippale est la prise en charge de référence dans la prophylaxie contre la grippe. Elle est recommandée chaque année aux personnes âgées de 65 ans et plus, aux personnes à risque de grippe sévère ou compliquée, en particulier les femmes enceintes, l'entourage de nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de forme grave, aux soignants et aux enfants sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus<sup>8</sup>.

En France, plusieurs vaccins sont disponibles. Leur composition est mise à jour chaque année sur la base des recommandations de l'EMA, qui s'appuient elles-mêmes sur les données de surveillance épidémiologique des souches virales circulantes fournies par l'OMS.

Dans le contexte particulier d'une pandémie grippale, la disponibilité et la distribution d'un vaccin efficace contre les nouveaux virus pandémiques requiert un délai d'environ 4 à 6 mois<sup>9</sup>.

### Couverture vaccinale

Les couvertures vaccinales estimées à l'issue de la campagne de vaccination contre la grippe 2024/2025 demeuraient insuffisantes : 46,5 % des personnes à risque ciblées par la vaccination soit 53,7 % des 65 ans ou plus et 25,3 % des moins de 65 ans ayant des facteurs de risque selon les données rapportées par Santé Publique France<sup>10</sup>. Ces couvertures vaccinales sont restées stables par rapport à celles de la saison 2023-2024. Les estimations d'efficacité vaccinale en vie réelle du réseau Sentinelles et du CNR (centre national de référence – Virus des infections respiratoires) ont indiqué une efficacité modérée de 47% [IC<sub>95%</sub> : 26-63], tous groupes à risque et tous virus confondus. Elle était plus élevée chez les personnes de moins de 65 ans ayant des facteurs de risque : 59% [IC<sub>95%</sub> : 28-76] que chez les 65 ans ou plus : 38% [IC<sub>95%</sub> : 3-60].

Concernant la saison en cours 2025/2026, 38,1% des personnes ciblées par la vaccination parmi les bénéficiaires du régime général, soit 44,2% des personnes âgées de 65 ans et plus et 21,3 % des personnes âgées de moins de 65 ans ayant des facteurs de risque, ont été vaccinées au 30 novembre

<sup>8</sup> [HAS- Révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière](#)

<sup>9</sup> HAS – Pandémie grippale : Révision de la stratégie vaccinale – juillet 2025. Disponible sur : [Pandémie grippale](#)

<sup>10</sup> Bulletin Infections respiratoires aiguës. Édition nationale. Semaine 15 (7 au 13 avril 2025). Saint-Maurice : Santé publique France, 31 p. Directrice de publication : Caroline Semaille. Date de publication : 16 avril 2025. Disponible sur : [Infections respiratoires aiguës \(grippe, bronchiolite, COVID-19\). Bilan de la saison 2024-2025.](#)

2025<sup>11</sup>. Les premières estimations de l'efficacité vaccinale en vie réelle du CNR-VIR, faites à partir des disponibles jusqu'en S01/2026, ont montré une efficacité de 36,5 % [IC<sub>95%</sub> : 30-42,4] tous âges confondus<sup>9</sup>.

### 2.2.2 Traitement

La prise en charge de la grippe chez les personnes sans facteurs de risque, atteints de formes cliniques sans gravité repose sur un traitement non spécifique, basé sur l'association antalgique/antipyrétique associée à une bonne hydratation et du repos.

Chez les personnes à risque, la prise en charge repose sur les recommandations officielles (cf. ci-après).

### 2.2.3 Recommandations du HCSP

Une utilisation de l'oseltamivir pour la prise en charge de la grippe saisonnière est recommandée par le HCSP<sup>12</sup> selon les modalités suivantes, quel que soit le statut vaccinal du patient :

- En curatif, aux personnes symptomatiques suivantes, quel que soit l'âge (compte-tenu de l'extension d'AMM de l'oseltamivir aux enfants de moins de 1 an) : aux personnes jugées à risque de complications ciblées par la vaccination y compris les femmes enceintes ; aux personnes présentant une grippe grave d'emblée ou dont l'état clinique s'aggrave ; aux personnes dont l'état justifie une hospitalisation pour grippe.
- En traitement préemptif (prophylaxie antivirale mais à doses curatives) : aux personnes encore asymptomatiques mais jugées à risque très élevé de complications grippales, quel que soit l'âge, et en contact étroit avec un cas confirmé ou cliniquement typique de grippe. Ce sont par exemple les personnes présentant des comorbidités graves ou instables, comme les affections cardiopulmonaires graves ou les personnes immunodéprimées, qu'elles vivent ou non en collectivité.
- En traitement prophylactique post-exposition, en plus de la vaccination antigrippale : uniquement chez les personnes jugées à risque de complications, âgées de 1 an et plus, y compris les femmes enceintes, ciblées par la vaccination, après un contact étroit datant de moins de 48 heures avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie typique de grippe ; en collectivités de personnes à risque, tout particulièrement les collectivités de personnes âgées.

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

En 2024, en réponse à une saisine de la Direction Générale de la Santé (DGS), relative au stock de l'État en antiviraux antigrippaux, le HCSP a réaffirmé l'intérêt de conserver des stocks stratégiques d'oseltamivir, notamment en période de pandémie. Il souligne « qu'aucune donnée publiée n'est, à ce jour, de nature à remettre en question la place potentielle de l'oseltamivir en traitement curatif et préventif de la grippe en situation pandémique, cet antiviral apportant dans ces circonstances un bénéfice supérieur à celui observé face à une épidémie saisonnière »<sup>13</sup>.

<sup>11</sup> Bulletin Infections respiratoires aiguës. Édition nationale. Semaine 1 (29 décembre 2025 au 4 janvier 2026). Saint-Maurice : Santé publique France, 25 p. Disponible sur : [Infections respiratoires aiguës \(grippe, bronchiolite, COVID-19\). Bulletin du 7 janvier 2026.](#)

<sup>12</sup> Haut Conseil de la Santé Publique – Prescription d'antiviraux et grippe saisonnière – Mai 2018. Disponible sur : [Prescription d'antiviraux et grippe saisonnière](#)

<sup>13</sup> Haut Conseil de la Santé Publique – Stock stratégique de l'Etat d'antiviraux contre la grippe – octobre 2024. Disponible sur : [Stock stratégique de l'Etat d'antiviraux contre la grippe](#)

Dans son avis publié en mai 2025<sup>14</sup>, le HCSP recommande également le recours à l'oseltamivir dans la prise en charge des cas humains de suspicion ou de confirmation d'infection à virus influenza zoonotiques.

## 2.2.4 Recommandations à l'international

En 2009, au cours de la pandémie grippale A (H1N1), l'OMS a ajouté l'oseltamivir à la liste principale des médicaments essentiels. En 2017, l'OMS a fait passer l'oseltamivir de la liste principale à la liste complémentaire des médicaments essentiels en raison de données indiquant une efficacité moindre sur l'admission à l'hôpital et la mortalité par rapport à ce qui était attendu<sup>15, 16</sup>.

En 2024, l'OMS a actualisé ses recommandations pour la prise en charge des infections sévères dues aux virus grippaux. Elle recommande l'utilisation de l'oseltamivir :

- chez les patients asymptomatiques, « extrêmement à haut risque » de formes sévères, notamment les personnes âgées de plus de 85 ans ou les patients âgés de moins de 85 ans ayant de multiples facteurs de risque, qui ont été exposés au virus dans les 2 jours précédents (recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré) ;
- chez les patients ayant une grippe sévère confirmée ou suspectée, avec une administration le plus précocement possible dans les 2 jours suivant le début des symptômes (recommandation conditionnelle, niveau de preuve très faible).

L'OMS ne recommande pas son utilisation :

- chez les personnes asymptomatiques, non « extrêmement à haut risque » de formes sévères (recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré) ;
- chez les patients ayant une grippe non sévère, confirmée ou suspectée (recommandation forte, niveau de preuve modéré).

Au niveau européen, l'ECDC indique, dans un rapport publié le 18/12/2024, que lorsque les recommandations nationales le prévoient, l'utilisation précoce de traitements antiviraux contre la grippe peut prévenir la progression vers une forme grave chez les personnes vulnérables. Il stipule qu'il serait prudent de limiter le recours aux antiviraux aux groupes à risque si un sous type insuffisamment sensible au vaccin devient dominant<sup>17</sup>.

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

### ➔ Traitements médicamenteux

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Inhibiteurs de la neuraminidase</b>				
<b>EBILFUMIN</b>	Générique de TAMIFLU, même indication que TAMIFLU	Non évalué par la CT.	-	-

<sup>14</sup> Haut conseil de la Santé Publique – Avis relatif à l'actualisation des recommandations concernant les cas humains d'infection à virus influenza zoonotiques – Mai 2025. Disponible sur : [Prévention de la grippe zoonotique chez l'être humain](#)

<sup>15</sup> Kmiotowicz Z. WHO downgrades oseltamivir on drugs list after reviewing evidence BMJ 2017 ; 357: j2841 doi:10.1136/bmj.j2841

<sup>16</sup> The Selection and Use of Essential Medicines. Report of the WHO Expert Committee, 2017. Disponible sur : <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/14b783e7-9182-4f30-ba9b-4f301440a85f/content>

<sup>17</sup> Acute respiratory infections in the EU/EEA: epidemiological update and current public health recommendations – winter 2024/2025. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/acute-respiratory-infections-eueea-epidemiological-update-and-current-public-health-0>

(phosphate d'oseltamivir) ACTAVIS Gélules		Remboursable à 30 %		
<b>RELENZA</b> (zanamivir) GLAXOSMITHKLINE Poudre pour inhalation en récipient unidose	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement de la grippe</li> </ul> <p>RELENZA est indiqué dans le traitement de la grippe A et B chez l'adulte et l'enfant (≥ 5 ans) présentant les symptômes grippaux typiques, en période de circulation du virus.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prévention de la grippe</li> </ul> <p>RELENZA est indiqué dans la prophylaxie post exposition de la grippe A et B chez l'adulte et l'enfant (≥ 5 ans) après contact avec un cas cliniquement diagnostiqué dans l'entourage familial (voir rubrique 5.1 du RCP pour les enfants âgés de 5 à 11 ans). Dans des situations exceptionnelles, RELENZA peut être envisagé dans la prophylaxie saisonnière de la grippe A et B pendant une période épidémique (par exemple dans le cas d'une inadéquation entre les souches virales circulantes et vaccinales et en situation pandémique).</p>	<p>Arrêt du remboursement (non commercialisé)</p> <p>Avis du 01/07/2020<sup>18</sup></p> <p>(Renouvellement d'inscription)</p>	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement et la prévention de la grippe.	-
<b>DECTOVA</b> (zanamivir injectable) GLAXOSMITHKLINE Solution injectable pour perfusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>DECTOVA est indiqué chez l'adulte et l'enfant âgé de 6 mois et plus dans le traitement de l'infection grippale compliquée (virus de la grippe A ou B) et pouvant mettre en jeu le pronostic vital lorsque : Le virus de la grippe du patient infecté présente une résistance connue ou suspectée aux médicaments antigrippaux autres que zanamivir, et/ou</li> <li>Les autres médicaments antiviraux indiqués dans le traitement de la grippe, y compris le zanamivir par voie inhalée, ne sont pas appropriés pour le patient</li> </ul>	<p>Avis défavorable au remboursement (commercialisé à prix libre)</p> <p>Avis du 01/04/2020<sup>19</sup></p> <p>(Inscription)</p>	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.	-

#### Inhibiteurs de la polymérase

<b>XOFLUZA</b> (baloxavir) ROCHE Comprimés et granulés à dissoudre	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement de la grippe : Xofluza est indiqué dans le traitement de la grippe non compliquée chez les patients âgés de 3 semaines et plus.</li> <li>Prévention de la grippe post-exposition : Xofluza est indiqué en prophylaxie post-exposition de la grippe chez les sujets âgés de 3 semaines et plus.</li> </ul>	<p>Non commercialisé en France et non évalué par la CT à la date du présent avis</p>		
---	---	--	--	--

#### Autres

<b>MANTADIX</b> (amantadine) BRISTOL-MYERS SQUIBB Capsules	<ol style="list-style-type: none"> <li>Maladie de Parkinson</li> <li>Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques</li> <li>L'amantadine est indiqué pour la prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus influenzae A. (pour davantage de précisions, se référer au RCP).</li> </ol>	<p>Avis du 15/05/2013<sup>20, 21</sup></p> <p>(Renouvellement d'inscription et Inscription d'un complément de gamme)</p>	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication.	-
---	--	--	---	---

<sup>18</sup> [Haute Autorité de Santé - RELENZA \(zanamivir\)](#)

<sup>19</sup> [Haute Autorité de Santé - DECTOVA \(zanamivir\)](#)

<sup>20</sup> [Haute Autorité de Santé - MANTADIX \(amantadine\), dopaminergique](#)

<sup>21</sup> [MANTADIX 100 mg.](#)

## → Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est partiellement couvert par la vaccination antigrippale. Compte tenu de la variabilité génétique des souches circulantes des virus de la grippe et du délai minimal de 4 à 6 mois nécessaire pour produire les premières doses de vaccin utilisable à grande échelle en situation de pandémie, il persiste un besoin médical de disposer de traitements antiviraux, efficaces et bien tolérés, pour la prise en charge des personnes à risque de formes sévères.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Rappel des évaluations antérieures de la CT

#### → Evaluation initiale (avis du 11 février 2004<sup>22</sup>)

##### Dans le traitement curatif de la grippe

L'effet du TAMIFLU était modeste (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 comorbidités, sujets de plus de 65 ans ou enfants asthmatiques).

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

Chez les enfants sains, un effet modeste sur la réduction des complications nécessitant une antibiothérapie avait été mis en évidence. La réduction n'était pas significative sur la population traitée en pratique courante, mais restait 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 avait 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'avait pas été démontrée.

Chez le sujet âgé de plus de 65 ans, dans des analyses poolées, l'oseltamivir avait 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 permettaient 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)

<sup>22</sup> Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence- Commission de la Transparence – avis du 11 février 2004 - TAMIFLU. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - TAMIFLU 75 mg gélule \(boîte de 10\) TAMIFLU 12 mg/ml poudre pour suspension buvable \(boîte de 1 flacon\)](#)

## Dans la prophylaxie post exposition

Les études présentées avaient été réalisées dans des foyers familiaux ou en maison de retraite (contact étroit et prolongé). Aucune étude spécifique chez les sujets à risque n'avait été fournie. Les résultats montraient un nombre de sujets à traiter d'environ 15 sujets en contact avec un sujet ayant un syndrome grippal pour éviter un cas de grippe. Il n'y avait pas de données sur la réduction de la mortalité ou des complications graves de la grippe, notamment dans les populations à risque. La CT avait conclu :

- En traitement curatif :
  - SMR insuffisant dans toutes les situations,
- En traitement préventif :
  - SMR insuffisant chez l'adolescent et l'adulte sans comorbidité,
  - SMR faible chez l'adolescent et l'adulte avec comorbidité et chez les sujets de plus de 65 ans,
  - SMR modéré dans des situations particulières : patients institutionnalisés, contre-indication au vaccin, sujets immunodéprimés, protection vaccinale incomplète par rapport à la souche circulante.

En outre, la Commission précisait dans cet avis : « En situation « extraordinaire » durant laquelle la protection vaccinale n'est pas assurée par le vaccin (situation épidémique ou pandémique), la place des antiviraux (amantadine, oseltamivir) devient majeure. Le développement de résistances à l'oseltamivir apparaît faible et nettement inférieur à celui de l'amantadine. Le recul est cependant peu important sur l'utilisation de l'oseltamivir. L'efficacité de l'oseltamivir sur le virus B est un avantage par rapport à l'amantadine mais les cas de pandémie sont habituellement liés au virus A sur lequel les 2 antiviraux sont actifs. Dans ce cadre exceptionnel, le service médical rendu par l'oseltamivir serait important en termes de santé publique ».

### → Réévaluation du SMR et extension d'indication uniquement en prophylaxie chez les enfants de 1 à 12 ans de 2006 (avis du 21 juin 2006<sup>23</sup>)

En 2006, à l'appui d'une demande de réévaluation du SMR, le laboratoire avait fourni une étude de cohorte rétrospective américaine (NORDSTROM2). Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective comparative (patients traités par TAMIFLU versus 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'antibiotiques 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 avait conclu : « 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 ».

Dans la sous-population des enfants âgés de 1 à 12 ans, selon l'analyse en ITT de l'étude HAYDEN, l'incidence des cas-contacts de grippe clinique était de 7 cas sur 104 (7 %) dans le groupe oseltamivir et de 21 cas sur 111 (19 %) dans le groupe sans prophylaxie. Cette différence était significative ( $p=0,02$ ). L'efficacité protectrice estimée était de 64,4 % (IC<sub>95%</sub> : 15,8 - 85). Cette étude avait été réalisée dans une population de sujets essentiellement sans comorbidités, en excluant les sujets les plus à risque. Elle présentait par ailleurs des limites méthodologiques (étude en ouvert). Elle suggérait avec

<sup>23</sup> HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de la Transparence. Avis du 21 juin 2006 : Oseltamivir. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - TAMIFLU \(oseltamivir\)](#)

un niveau de preuve faible l'efficacité de TAMIFLU en prophylaxie post exposition de la grippe chez l'enfant.

La CT avait conclu à la confirmation de ses conclusions précédentes puis, dans la prophylaxie des enfants entre 1 an et 12 ans, avait octroyé :

- SMR insuffisant chez l'enfant sans comorbidité,
- SMR faible chez l'enfant avec comorbidité,
- SMR modéré chez enfant avec comorbidité dans des situations particulières : patients institutionnalisés, contre-indication au vaccin, sujets immunodéprimés, protection vaccinale incomplète par rapport à la souche circulante.

#### → Réévaluation à la demande de la DGS (avis du 3 janvier 2007<sup>24</sup>)

A la demande de la DGS, la commission avait examiné la possibilité d'étendre la prise en charge de TAMIFLU en prophylaxie de la grippe aux populations suivantes :

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

Aucune étude spécifique avec TAMIFLU n'avait été réalisée en prophylaxie de la grippe dans ces 3 populations. Cependant, compte tenu du risque de complications potentiellement graves dans ces populations, la commission avait estimé que TAMIFLU pourrait présenter un intérêt chez ces sujets dans le cas particulier où le vaccin n'aurait pu être administré pour des raisons médicales.

La CT avait conclu à un SMR faible dans les populations évoquées ci-dessus et ne pouvant bénéficier de la vaccination grippale pour des raisons médicales.

#### → Réévaluation du SMR de 2008 (avis du 16 avril 2008<sup>25</sup>)

Cette réévaluation de la Commission de la Transparence s'était fondée sur l'étude post-inscription COSMOS dans le traitement prophylactique de la grippe qu'elle avait demandé lors de l'évaluation initiale en 2004 et sur de nouvelles études observationnelles déposées par le laboratoire dans le traitement prophylactique et curatif de la grippe.

En traitement prophylactique de la grippe, l'étude observationnelle Cosmos n'avait pas permis de montrer d'impact significatif de TAMIFLU sur la morbi-mortalité dans les établissements de soins pour personnes âgées. Dans une étude de cohorte prospective réalisée au Canada et présentant de nombreuses limites méthodologiques, aucune différence significative de TAMIFLU sur la mortalité n'avait été montrée. Une étude pragmatique ouverte en maison de soins de longue durée à Taiwan avait montré un impact de TAMIFLU, mais avec des limites méthodologiques 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 était statistiquement associée à une diminution de la durée d'hospitalisation. Cette étude avait des limites méthodologiques.

<sup>24</sup> HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de la Transparence. Avis du 3 janvier 2007 : Oseltamivir.

<sup>25</sup> HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de la Transparence. Avis du 16 avril 2008 : Oseltamivir. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - TAMIFLU \(oseltamivir\)](#)

Ces études n'étaient pas de nature à modifier les évaluations précédentes de la Commission de la Transparence.

### → **Renouvellement d'inscription de 2009 (avis du 21 octobre 2009<sup>26</sup>)**

La Commission avait examiné 6 études rétrospectives sur des populations à risque dans lesquelles TAMIFLU avait été utilisé en traitement curatif et en prophylaxie post exposition de la grippe.

Dans la prophylaxie, une étude observationnelle avait montré l'intérêt d'une prise en charge globale de la grippe lors d'une épidémie de grippe survenue au mois d'août dans une maison de retraite. Cependant, il n'était pas possible de préciser la part prise par l'oseltamivir parmi les autres mesures telles que l'isolement et le port de masques.

Dans le cadre d'un traitement curatif, ses conclusions étaient les suivantes : « Dans le cadre d'un traitement curatif, des études de cohorte rétrospectives ont permis d'observer 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 prises en compte pour évaluer la réduction des complications et/ou des hospitalisations liées à la grippe saisonnière en France dans des populations à risque ».

Ces études n'étaient pas de nature à modifier les évaluations précédentes de la Commission de la Transparence.

### → **Réévaluation du SMR et extension d'indication chez l'enfant de moins d'1 an lors d'une pandémie (avis du 2 novembre 2011<sup>27</sup>)**

#### **Réévaluation du SMR en curatif en période de circulation du virus et lors d'une pandémie grippale chez l'enfant de plus d'un an et l'adulte**

Après la pandémie grippale de 2009, la DGS avait souhaité une mise au point sur les données d'efficacité disponibles dans le traitement curatif de la grippe en situation de pandémie. Le laboratoire avait également sollicité une réévaluation du SMR. L'évaluation s'était fondée sur les données de la littérature.

Les données montraient qu'au cours de la pandémie grippale A (H1N1) de 2009, aucun essai clinique n'avait évalué l'efficacité de l'oseltamivir en traitement curatif de la grippe. Seules des études observationnelles de faible niveau de preuve (non randomisées, biais d'indication) étaient disponibles. Ces études étaient nombreuses et avaient montré dans différents pays un lien entre la prise précoce d'oseltamivir (moins de 48h après le début des symptômes) et une moindre sévérité de la grippe par rapport à l'absence de traitement ou à un traitement tardif (débuté plus de 48h après les premiers symptômes de la grippe).

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

#### **Chez l'enfant de moins de 1 an, en curatif et en préventif en pandémie grippale**

Le laboratoire n'avait pas fourni de donnée spécifique dans la population de moins de 1 an à l'appui de sa demande. Un plan d'investigation pédiatrique avait été publié par l'EMA le 28 janvier 2011, celui-ci prévoyait la réalisation de 4 études cliniques dont le laboratoire devait présenter les résultats en juillet 2012.

<sup>26</sup> HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de la Transparence. Avis du 21 octobre 2009 : Oseltamivir. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - TAMIFLU \(oseltamivir\)](#)

<sup>27</sup> HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de la Transparence. Avis du 2 novembre 2011 : Oseltamivir. [TAMIFLU 02-11-2011 AVIS CT-9677](#)

En termes de tolérance, les informations disponibles suggéraient un profil de sécurité d'emploi chez les nourrissons de moins d'un an similaire au profil de sécurité d'emploi établi chez les enfants âgés d'un an et plus.

La CT avait conclu :

- En traitement curatif :
  - SMR faible chez les sujets ayant une forme clinique de grippe jugée sévère par le médecin ou compliquée d'emblée et les sujets ayant des facteurs de risque particuliers, dont la femme enceinte,
  - SMR faible chez l'enfant de moins d'1 an en période de pandémie,
  - SMR insuffisant dans les autres situations.
- En traitement préventif :
  - Conclusions inchangées par rapport à l'évaluation précédente dans la prophylaxie post-contact chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an,
  - Insuffisant en période de pandémie chez l'enfant de moins de 1 an.

### → **Renouvellement d'inscription de 2014 (avis du 9 juillet 2014<sup>28</sup>)**

Aucun nouvel essai clinique visant à étudier l'efficacité du TAMIFLU n'avait été publié depuis le précédent avis. Le laboratoire avait fourni plusieurs études observationnelles. Aucune n'avait été retenue pour différentes raisons : faible niveau de preuve pour certaines études rétrospectives et non comparatives, transposabilité des résultats à la population française non assurée, dose analysée différente de celle de l'AMM française, sérotypes étudiés non prédominants en France.

Les conclusions de la CT restaient inchangées.

### → **Extension d'indication chez les enfants de moins d'1 an en période d'épidémie ordinaire de grippe de 2017 (avis du 7 juin 2017<sup>29</sup>)**

L'extension d'indication de TAMIFLU dans le traitement curatif de la grippe en période d'épidémie chez les nourrissons de moins d'un an reposait sur des données de pharmacocinétique, de pharmacodynamie et de tolérance issues de deux études cliniques ouvertes non-randomisées (CASG114 et WP22849) et sur des analyses ultérieures de modélisation PK/PD et de simulation de pharmacocinétique. La modélisation PK/PD avait pour objectif principal d'élaborer des recommandations de dose plus précises dans cette tranche d'âge. Aucune des études fournies n'avait été réalisée pour évaluer l'efficacité de TAMIFLU chez les nourrissons de moins d'un an. L'approche était d'extrapoler l'efficacité observée chez les adultes et les enfants plus âgés aux nourrissons de moins d'un an sur la base des données de pharmacocinétique, en se fondant sur le fait que des niveaux similaires d'exposition peuvent induire des niveaux similaires d'efficacité dans différents groupes d'âge. Aucune donnée n'était disponible chez les nouveaux nés âgés de moins de 2 semaines et une grande variabilité interindividuelle de l'exposition avait été observée chez les nouveaux nés (< 1 mois). Il avait également été mentionné par le CHMP que le modèle PK/PD ne permettait pas de déterminer, avec une précision acceptable, la dose chez le nouveau-né.

En conséquence, sur la base de ces données et du fait de l'absence d'efficacité démontrée, de la fréquence des effets indésirables observés et des incertitudes sur le risque de toxicité et de résistance

<sup>28</sup> HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de la Transparence. Avis du 9 juillet 2014 : Oseltamivir. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - TAMIFLU \(oseltamivir\)](#)

<sup>29</sup> HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de la Transparence. Avis du 7 juin 2017 : Oseltamivir. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - TAMIFLU \(oseltamivir\)](#)

à l'oseltamivir chez les nourrissons de moins d'un an, notamment ceux âgés de moins de 2 semaine, la CT avait conclu à un SMR insuffisant dans la nouvelle indication.

→ **Renouvellement d'inscription de 2020 (dernier avis CT du 24 juin 2020<sup>30</sup>)**

Les données disponibles étaient issues de l'avis du HCSP publié en 2018 synthétisant les principales données relatives à l'utilisation des inhibiteurs de neuraminidase (INA) en traitement curatif et en traitement prophylactique post-exposition dans la grippe et d'une méta-analyse d'études contrôlées randomisées relatives à l'utilisation de l'oseltamivir en traitement curatif chez l'adulte fournie par le laboratoire.

En traitement curatif de la grippe, ces études avaient montré une efficacité minimale (réduction de 1 jour de la durée de la grippe) sur une population sans facteur particulier de gravité.

En prophylaxie post-exposition, les études réalisées dans des foyers familiaux ou en maison de retraite (contact étroit et prolongé) avaient permis d'estimer que le traitement d'environ 15 sujets contact permettrait d'éviter un cas de grippe.

Aucune réduction de la mortalité ou des complications graves de la grippe n'avait été démontré en curatif ou en prophylaxie.

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

La CT avait conclu :

- En traitement curatif :
  - SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale,
- En traitement préventif :
  - SMR faible en situation de pandémie grippale avérée ou potentielle,
  - SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.

Pour plus de précisions, se référer aux différents avis cités.

---

<sup>30</sup> HAS - Commission de la Transparence. Avis du 24 juin 2020 : Oseltamivir. Disponible sur [Haute Autorité de Santé - TAMIFLU \(oseltamivir\)](#)

Tableau 2 : Synthèse des évaluations précédentes de la Commission de la Transparence

	11/02/2004 (Inscription)	21/06/2006 (Réévaluation et EI en prophylaxie chez les enfants de 1 an à 12 ans)	Avis du 03/01/2007 (Saisine DGS concernant extension de la population de prise en charge et Révision SMR) *	16/04/2008 (Saisine DGS + étude PI COSMOS et autres données fournies)	21/10/2009 (Renouvellement d'inscription, dépôt de 6 nouvelles études) *
<b>Traitement curatif</b>	– SMR insuffisant dans toutes les situations à partir de 12 mois	– Confirmation du SMR insuffisant dans toutes les situations à partir de 12 mois	-	– Confirmation du SMR insuffisant dans toutes les situations à partir de 12 mois	– Confirmation du SMR insuffisant dans toutes les situations à partir de 12 mois
<b>Prophylaxie post exposition événement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– SMR insuffisant chez l'adolescent et l'adulte sans comorbidité</li> <li>– SMR faible chez l'adolescent et l'adulte avec comorbidité et chez les sujets de plus de 65 ans</li> <li>– SMR modéré dans des situations particulières : patients institutionnalisés, contre-indication au vaccin, sujets immunodéprimés, protection vaccinale incomplète par rapport à la souche circulante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– SMR insuffisant chez l'enfant sans comorbidité</li> <li>– SMR faible chez l'enfant avec comorbidité</li> <li>– SMR modéré chez enfant avec comorbidité dans des situations particulières : patients institutionnalisés, contre-indication au vaccin, sujets immunodéprimés, protection vaccinale incomplète par rapport à la souche circulante.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– SMR faible dans les populations suivantes ne pouvant bénéficier de la vaccination grippale pour des raisons médicales : <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> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– SMR insuffisant chez l'enfant et l'adulte sans comorbidité</li> <li>– SMR faible 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</li> <li>– SMR modéré 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</li> </ul>	– Conclusions de la CT inchangées
<b>ASMR</b>	– ASMR III par rapport à Mantadix	– ASMR V chez l'enfant de 1 à 12 ans dans la prise en charge	-	-	-

Tableau 2 : Evaluations précédentes de la Commission de la Transparence (suite)

	02/11/2011 (Réévaluation et extension d'indication chez les enfants de moins d'1 an lors d'une pandémie)	09/07/2014 (Renouvellement d'inscription)	07/06/2017 (EI chez les enfants de moins d'1 an en période d'épidémie ordinaire de grippe)	24/06/2020 (Renouvellement d'inscription)
<b>Traitement curatif</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SMR faible chez les sujets ayant une forme clinique de grippe jugée sévère par le médecin ou compliquée d'emblée et les sujets ayant des facteurs de risque particuliers, dont la femme enceinte</li> <li>- SMR faible chez l'enfant de moins d'1 an en période de pandémie.</li> <li>- SMR insuffisant dans les autres situations.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Conclusions inchangées par rapport à l'évaluation précédente de la CT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SMR insuffisant dans la nouvelle indication</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale</li> </ul>
<b>Prophylaxie post exposition évènement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Conclusions inchangées par rapport à l'évaluation précédente dans la prophylaxie post-contact chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an</li> <li>- Insuffisant en période de pandémie chez l'enfant de moins de 1 an</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Conclusions inchangées par rapport à l'évaluation précédente de la CT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Conclusions inchangées par rapport à l'évaluation précédente de la CT</li> <li>- SMR insuffisant chez les enfants de moins d'1 an en période d'épidémie ordinaire de grippe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SMR faible en situation de pandémie grippale avérée ou potentielle</li> <li>- SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.</li> </ul>
<b>ASMR</b>	-	-	-	

NB : les avis de la Commission portant sur des modifications du RCP et l'inscription de compléments de gamme, n'étant pas de nature à modifier les évaluations précédentes de la CT, ne sont pas mentionnés dans ce tableau.

## 3.2 Nouvelles données d'efficacité à l'appui de cette réévaluation

La présente réévaluation de TAMIFLU (oseltamivir) repose sur des données issues de la littérature et publiées ces 5 dernières années, de janvier 2020 à septembre 2025 :

- Seize (16) méta-analyses (17 publications au total dont une correction d'étude<sup>31</sup>) fournies par le laboratoire dont :
  - 8 méta-analyses dans le traitement curatif ;
  - 3 méta-analyses dans le traitement préventif ;
  - 5 méta-analyses portant sur un autre antiviral contre la grippe en tant que traitement d'intérêt et utilisant l'oseltamivir comme comparateur. Ces 5 études n'ont pas été retenues dans l'analyse.
- Quatre (4) études supplémentaires issues d'une revue de la littérature réalisée par la HAS dont :
  - 1 méta-analyse dans le traitement curatif ;
  - 1 méta-analyse dans le traitement préventif ;
  - 1 méta-analyse dans le traitement curatif comparant 2 schémas thérapeutiques différents d'oseltamivir (*Li et al., 2020*<sup>32</sup>), non retenue dans l'analyse car ne répondant pas aux critères de cette réévaluation ;
  - 1 étude observationnelle dans le traitement curatif ;
- Une (1) étude de cohorte observationnelle dans le traitement curatif de publication récente a été ajoutée par l'expert externe.

**Au total, l'analyse a porté sur 9 méta-analyses et 2 études de cohorte observationnelles dans le traitement curatif de la grippe et sur 4 méta-analyses dans le traitement préventif.**

La plupart des méta-analyses ont porté sur l'ensemble des antiviraux disponibles contre la grippe tels que les autres inhibiteurs de la neuraminidase, le *baloxavir marboxil* ou parfois ont inclus d'autres interventions telles que les produits issus de la phytothérapie chinoise, les vaccins, etc. Les résultats que nous rapportons concernent uniquement l'oseltamivir.

### 3.2.1 Données sur le traitement curatif de la grippe

#### → Données issues des méta-analyses

Parmi les 9 méta-analyses, 8 ont inclus uniquement des essais cliniques randomisés (ECR) et 1 a également inclus des études observationnelles (EO). Cinq sont en réseau ; 4 sont des méta-analyses classiques.

Les populations d'étude ont concerné des enfants, adolescents et adultes dont des sujets âgés, avec ou sans facteurs de risque, atteints d'une grippe confirmée ou suspectée, sans gravité clinique ou sévère, suivis en ambulatoire ou hospitalisés. Les patients à risque de complications et de formes sévères sont peu représentés dans ces populations.

Quand c'était précisé, l'oseltamivir a généralement été administré à la dose de 75 mg, 2 fois par jour. Cependant, dans la plupart des méta-analyses, l'information était manquante ou les modalités de prise de l'oseltamivir différaient entre études notamment sur le délai d'initiation, les doses et durées de traitement (certaines études l'ayant utilisé à des doses ne correspondant pas à l'AMM européenne).

---

<sup>32</sup> Li L, Liu J, Qin K. Comparison of double-dose vs standard-dose oseltamivir in the treatment of influenza: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2020 Oct;45(5):918-926. doi: 10.1111/jcpt.13203. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32497319.

Le comparateur était un placebo ou le traitement standard. Dans les méta-analyses en réseau, des comparaisons indirectes versus d'autres antiviraux ont été effectuées mais ne sont pas rapportées ici.

Les critères de jugement évalués dans les méta-analyses étaient le délai d'atténuation des symptômes (7 études), la survenue d'une hospitalisation (5 études), la durée d'hospitalisation (1 étude), l'admission en unité de soins intensifs (1 étude), la survenue de complications (5 études) et la mortalité (2 études).

Concernant le **délai d'atténuation des symptômes**, sur les 7 études l'ayant évalué, 4 ont montré un effet significatif en faveur de l'oseltamivir versus placebo/traitement standard (*Gao et al., 2025*<sup>33</sup>, *Liu et al., 2021*<sup>34</sup>, *Tejada et al., 2021a*<sup>35</sup> ; *Tejada et al., 2021b*<sup>36</sup>), 2 études ont montré une absence d'effet (*Gao et al., 2024*<sup>37</sup> ; *Hanaki et al., 2024*<sup>38</sup>) et 1 étude n'a montré un effet significatif en faveur de l'oseltamivir que chez l'adulte, disparaissant chez les sujets à risque et dans la population pédiatrique (*Su et al., 2022*<sup>39</sup>).

*Gao et al., 2025*<sup>28</sup>, qui est la seule étude avec un niveau de preuve globalement élevé, a montré un gain modeste de -0,75 jours (-18 heures), IC<sub>95%</sub> : [-0,93 ; - 0,57], I<sup>2</sup>= 88 %, jugé non cliniquement significatif par les auteurs (seuil fixé en amont de l'étude à 24h), chez des patients atteints d'une forme non sévère, avec ou sans facteurs de risque de complications. Le niveau de preuve GRADE de ce résultat a été jugé modéré par les auteurs. Cet effet disparaissait en analyse de sensibilité incluant uniquement les sujets à haut risque de complications.

Les niveaux de preuve GRADE des autres méta-analyses ayant montré un effet significatif en faveur de l'oseltamivir sur le délai d'atténuation des symptômes sont incertains (non évalués par les auteurs, avec un risque de biais (RoB) des études incluses peu informatif du niveau de preuve global du résultat) ou limités par une hétérogénéité clinique et l'absence de vérification des hypothèses de validité des méta-analyses en réseau, le tout rendant difficile l'interprétation des résultats. A noter que les méta-analyses de *Tejada et al., 2021a* et *Tejada et al., 2021b* ont porté sensiblement sur les mêmes données concernant l'oseltamivir, l'une différant de l'autre par l'inclusion d'essais portant sur le *baloxavir* (Voir Tableau 3 pour plus de détails).

Concernant la **survenue d'une hospitalisation**, 4 des 5 études l'ayant évaluée (*Gao et al., 2025*<sup>28</sup> ; *Hanula et al., 2024*<sup>40</sup> ; *Tejada et al. 2021a*<sup>30</sup> ; *Tejada et al., 2021b*<sup>31</sup>) ont montré une absence d'effet. *Shim et al., 2021*<sup>41</sup> a montré un effet significatif en faveur de l'oseltamivir versus placebo/traitement standard chez des patients ayant des comorbidités cardio-respiratoires avec un RR à 0,48, IC<sub>95%</sub> = [0,28 ; 0,80]. Ce résultat, fondé sur 3 études observationnelles à fort risque de biais, a un niveau de preuve très faible.

Concernant la **durée d'hospitalisation**, *Gao et al., 2024*<sup>32</sup> ont montré un effet significatif en faveur de l'oseltamivir versus placebo/traitement standard avec une réduction de -1,63 jours, IC<sub>95%</sub> = [-2,81 ; -

<sup>33</sup> Gao, Y. et al. Antiviral Medications for Treatment of Nonsevere Influenza: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *JAMA Intern. Med.* 185, 293 (2025).

<sup>34</sup> Liu, J.-W., Lin, S.-H., Wang, L.-C., Chiu, H.-Y. & Lee, J.-A. Comparison of Antiviral Agents for Seasonal Influenza Outcomes in Healthy Adults and Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw. Open* 4, e2119151 (2021).

<sup>35</sup> Tejada, S., Jansson, M., Solé-Lleonart, C. & Rello, J. Neuraminidase inhibitors are effective and safe in reducing influenza complications: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Intern. Med.* 86, 54–65 (2021).

<sup>36</sup> Tejada, S. et al. Neuraminidase inhibitors and single dose baloxavir are effective and safe in uncomplicated influenza : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 14, 901–918 (2021).

<sup>37</sup> Gao, Y. et al. Antivirals for treatment of severe influenza: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet* 404, 753–763 (2024).

<sup>38</sup> Hanaki, N. et al. Efficacy of Pharmacotherapy for Seasonal Influenza in Young and Middle-aged Adults: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Intern. Med.* 63, 2913–2922 (2024).

<sup>39</sup> Su, H.-C., Feng, I.-J., Tang, H.-J., Shih, M.-F. & Hua, Y.-M. Comparative effectiveness of neuraminidase inhibitors in patients with influenza: A systematic review and network meta-analysis. *J. Infect. Chemother.* 28, 158–169 (2022).

<sup>40</sup> Hanula, R. et al. Evaluation of Oseltamivir Used to Prevent Hospitalization in Outpatients with Influenza : A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Intern. Med.* 184, 18 (2024).

<sup>41</sup> Shim SJ, Chan M, Owens L, Jaffe A, Prentice B, Homaira N. Rate of use and effectiveness of oseltamivir in the treatment of influenza illness in high-risk populations: A systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep.* 2021 Feb 10;4(1): e241.

0,45] chez des patients hospitalisés pour une grippe sévère. Ce résultat, fondé sur 2 ECR (104 patients inclus dans l'analyse), est limité par une taille d'effet modeste et un niveau de preuve (GRADE) jugé faible par les auteurs eux-mêmes.

Concernant l'**admission en unité de soins intensifs**, *Gao et al., 2025*<sup>28</sup> ont montré une absence d'effet de l'oseltamivir versus placebo/traitement standard chez des sujets ayant ou non des facteurs de risque, atteints d'une forme non sévère de grippe. Le niveau de preuve de ce résultat a été jugé élevé par les auteurs.

Concernant la **survenue de complications**, les 5 études l'ayant évaluée (*Hanaki et al., 2024*<sup>33</sup>, *Liu et al., 2021*<sup>29</sup> ; *Tejada et al., 2021a*<sup>30</sup> ; *Tejada et al., 2021b*<sup>31</sup> ; *Shim et al., 2021*<sup>36</sup>) ont montré un effet significatif en faveur de l'oseltamivir versus placebo/traitement standard. *Hanaki et al., 2024*<sup>33</sup> a montré une réduction du risque de complications (dont pneumonies et bronchiolites) avec un RR à 0,40, IC<sub>95%</sub> = [0,10 ; 0,30] chez des sujets adultes ne présentant aucun facteur de risque, avec un niveau de preuve incertain et un fort risque de biais des études incluses. *Liu et al., 2021*<sup>29</sup> a montré une réduction du risque de complications avec un RR à 0,61, IC<sub>95%</sub> = [0,49 ; 0,75] chez des sujets avec ou sans facteurs de risque, suivis en ambulatoire ou hospitalisés, atteints de grippe non confirmée, avec un niveau de preuve jugé modéré par les auteurs mais limité par de nombreux biais dont un biais de publication. *Tejada et al., 2021a*<sup>30</sup> et *Tejada et al., 2021b*<sup>31</sup> ont montré une réduction du risque de complications globales avec un effet uniquement pour les sinusites et les otites avec respectivement un OR à 0,44, IC<sub>95%</sub> = [0,33 ; 0,61] et un OR à 0,51, IC<sub>95%</sub> = [0,30 ; 0,89], chez des patients avec ou sans facteurs de risque, atteints de grippe confirmée, mais avec un niveau de preuve incertain et des biais importants. Aucun bénéfice n'est rapporté sur les pneumonies, les bronchites et les exacerbations d'asthme par ces 2 études. *Shim et al., 2021*<sup>29</sup> a montré une réduction du risque de complications avec un RR à 0,72, IC<sub>95%</sub> = [0,59 ; 0,90] avec un niveau de preuve jugé modéré par les auteurs, l'étude étant de plus limitée par de nombreux biais méthodologiques.

Concernant la **mortalité**, les 2 méta-analyses l'ayant évaluée ont montré une absence d'effet de l'oseltamivir versus placebo/traitement standard (*Gao et al., 2025*<sup>28</sup> et *Gao et al., 2024*<sup>32</sup>).

Pour plus de précisions, se référer au Tableau 3 Tableau 3.

### → Données issues des études observationnelles

*Etude Pott et al., 2025*<sup>42</sup>

Il s'agit d'une étude rétrospective canadienne ayant évalué l'efficacité de l'oseltamivir versus absence de traitement, chez 8135 patients âgés de 65 ans et plus, hospitalisés pour une grippe sévère, à partir des données de surveillance du réseau SOS (*Serious Outcomes Surveillance*) du *Canadian Immunization Research Network* (CIRN) recueillies sur 8 saisons de grippe saisonnière de 2011/2012 à 2018/2019. Cette étude a montré, chez ces sujets hospitalisés avec une infection grippale confirmée virologiquement, un effet significatif sur la mortalité à J30 post hospitalisation avec des taux de mortalité ajustés sur le temps d'exposition à 8,10 pour 1000 personne-jours dans le groupe oseltamivir versus 10,52 pour 1000 personne-jours dans le groupe sans traitement (HR : 0,82 ; IC<sub>95%</sub> : [0,69 ; 0,98] ; p= 0,034). L'effet a été proche quel que soit le délai de prescription du traitement (> 48 h ou < 48h). Ces résultats sont cependant limités par la possibilité d'un biais de confusion résiduel et un biais d'immortalité (les malades ayant reçu l'oseltamivir à quelque moment que ce soit durant l'hospitalisation).

<sup>42</sup> Pott H, Andrew MK, Shaffelburg Z, Nichols MK, Ye L, ElSherif M, Hatchette TF, LeBlanc JJ, Ambrose A, Boivin G, Bowie W, Johnstone J, Katz K, Lagacé-Wiens P, Loeb M, McCarthy A, McGeer A, Poirier A, Powis J, Richardson D, Semret M, Smith S, Smyth D, Stiver G, Trottier S, Valiquette L, Webster D, McNeil SA. Oseltamivir Reduces 30-Day Mortality in Older Adults With Influenza : A Pooled Analysis From the 2012-2019 Serious Outcomes Surveillance Network of the Canadian Immunization Research Network. *Open Forum Infect Dis.* 2025 Feb 3;12(2): ofaf058.

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective canadienne avec émulation d'un essai ciblé (*target trial emulation*), ayant évalué l'efficacité de l'oseltamivir versus traitement standard, uniquement administré dans les 2 jours suivant l'admission à l'hôpital, chez 11 073 patients adultes (moyenne d'âge de 72,6 ans (16,8)) hospitalisés pour une grippe sévère et non décédés dans les 2 premiers jours, à partir de données recueillies de janvier 2015 à juin 2023 dans 30 hôpitaux en Ontario. Cette étude a montré un effet significatif sur la mortalité hospitalière, toutes causes de décès confondues, avec des taux de 3,5 % dans le groupe oseltamivir versus 4,9 % dans le groupe traitement standard, et une différence de risque après ajustement de -1,8% (IC<sub>95%</sub> = [- 2,8% ; - 0,9%] ; p < 0,001) et sHR = 0,73 (IC 95 % = [0,60 ; 0,88] ; p = 0,001). En critères secondaires, il est rapporté un effet significatif sur le délai de sortie vivant d'hospitalisation (sHR = 1,18 ; IC<sub>95%</sub> = [1,13 ; 1,23] ; p < 0,001), le transfert en unité de soins intensifs dans les 48h (aRD = - 0,7% ; IC 95% = [-1,2 % ; - 0,1 %] ; p = 0,02) et la réadmission hospitalière à 30 jours (aRD = -1,5 % ; IC<sub>95%</sub> = [-2,8 % ; -0,2 %] ; p = 0,02).

Ces résultats sont limités par la possibilité d'un biais de confusion résiduel, un biais de sélection lié à l'exclusion des formes graves (sujets décédés dans les 48h suivant l'hospitalisation) et un biais de mesure (les cas de grippe incluses n'ayant pas été confirmées virologiquement).

Pour plus de détails, se référer au Tableau 4.

**Au total, dans le traitement curatif de la grippe, sur 9 méta-analyses disponibles, seule la méta-analyse de Gao et al., 2025 a montré des résultats avec un niveau de preuve globalement élevé. Elle a montré, chez des sujets avec et sans facteurs de risque, atteints d'une forme non sévère de grippe, un effet significatif de l'oseltamivir versus placebo/traitement standard sur le délai d'atténuation des symptômes avec un gain modeste de - 18 heures [-22 ; -14 heures], cet effet disparaissant chez les patients à haut risque de complications, mais l'absence d'effet sur la mortalité, le risque d'hospitalisation et d'admission en unité de soins intensifs.**

**L'ensemble des autres méta-analyses, qu'elles aient montré un effet significatif sur le risque d'hospitalisation, la durée d'hospitalisation et la survenue de complications ou une absence d'effet, sont limitées par un niveau de preuve jugé faible voire très faible par les auteurs eux-mêmes et des biais méthodologiques importants, notamment une hétérogénéité clinique, rendant difficiles l'interprétation des résultats et leur extrapolation aux populations concernées par les recommandations.**

**Aucun bénéfice n'est rapporté dans les méta-analyses sur la mortalité.**

**A l'opposé, sur des données des 2 cohortes rétrospectives observationnelles canadiennes, des effets significatifs en faveur de l'oseltamivir ont été rapportés sur la mortalité. L'étude de Pott et al., 2025 a montré, chez des sujets âgés de 65 ans et plus, hospitalisés pour une grippe sévère confirmée, une baisse de la mortalité à J30 post admission. Les taux de mortalité ajustés sur le temps d'exposition étaient à 8,10 pour 1000 personnes-jours dans le groupe oseltamivir versus 10,52 pour 1000 personnes-jours dans le groupe sans traitement (HR : 0,82 ; IC95% : [0,69 ; 0,98] ; p= 0,034). L'étude de Bai et al., 2025 a montré chez des adultes (sans limite d'âge) hospitalisés pour une grippe non confirmée, une baisse de la mortalité hospitalière toutes causes confondues. Les taux de mortalité hospitalière observés étaient de 3,5 % dans le groupe oseltamivir versus 4,9 % dans le groupe traitement standard avec une différence ajustée aRD = -1,8% ; IC<sub>95%</sub> = [- 2,8% ; - 0,9%] ; p < 0,001 et sHR = 0,73 ; IC<sub>95%</sub> = [0,60 ; 0,88] ; p = 0,001). Un effet significatif en faveur de l'oseltamivir sur le délai de sortie d'hospitalisation en vie, le transfert en unité de soins intensifs et la réadmission à 30 jours a également été rapporté.**

<sup>43</sup> Bai AD, Srivastava S, Al Baluki T, Razak F, Verma AA. Oseltamivir Treatment vs Supportive Care for Seasonal Influenza Requiring Hospitalization. JAMA Netw Open. 2025 ;8(6):e2514508.

Ces résultats sont limités par les biais inhérents au schéma observationnel de ces études, notamment la possibilité d'un biais de confusion résiduel (pour les 2 études), un biais d'immortalité (pour celle de *Pott et al., 2025*) et un biais de sélection (pour celle de *Bai et al., 2025*).

Tableau 3 : Synthèse des données issues de méta-analyses disponibles sur l'efficacité de l'oseltamivir dans le traitement curatif de la grippe

Etude	<i>Gao et al., 2025</i>	<i>Gao et al., 2024</i>	<i>Hanaki et al., 2024</i>	<i>Hanula et al., 2024</i>	<i>Su et al., 2022</i>	<i>Liu et al., 2021</i>	<i>Tejada et al., 2021a</i>	<i>Tejada et al., 2021b</i>	<i>Shim et al., 2021</i>
<b>Schéma</b>	Méta-analyse d'ECR en réseau	Méta-analyse d'ECR en réseau	Méta-analyse d'ECR en réseau	Méta-analyse standard (uniquement oseltamivir)	Méta-analyse d'ECR en réseau	Méta-analyse d'ECR en réseau	Méta-analyse d'ECR	Méta-analyse d'ECR	Méta-analyse d'ECR + EO (uniquement oseltamivir)
<b>Nombre total d'études incluses</b>	73	8 (dont 6 incluses dans l'analyse)	24	15	43	26	18	21	9
<b>Nombre total de patients</b>	34332	1424	8949	6166	22250	11897	6258	11697	Non disponible
<b>Nombre d'études/patients ayant porté sur l'oseltamivir</b>	2 à 22 études (1626 à 12589 patients) selon le CDJ	1 à 3 études (74 à 283 pts) selon le CDJ	6 à 22 études (1393 à 3734 par analyse) selon le CDJ	Non applicable	22 études	9 études	4 à 7 études (1823 à 3359 patients) selon CDJ	9 études	Non disponible
<b>Population et Age moyen</b>	Adultes avec grippe confirmée ou suspectée, non sévère, à faible et haut risque 35 ans	Adultes hospitalisés pour grippe sévère, confirmée ou suspectée 36 à 60 ans	Adultes sans facteurs de risque avec grippe saisonnière non sévère 32,4 ans	Adultes et adolescents (à partir de 12 ans), à haut risque et à faible risque suivis en ambulatoire, avec grippe saisonnière confirmée 45.3 ans (14,5)	Sujets avec grippe saisonnière, de tous âges, à risque ou non Age moyen non disponible	Adultes et enfants avec grippe saisonnière, à risque ou non, en ambulatoire ou hospitalisés 32.5 (16,9)	Adultes et enfants avec grippe confirmée ou non, à risque ou non (méta-analyse uniquement sur gripes confirmées)	Adultes et enfants avec grippe confirmée ou non, à risque ou non (méta-analyse uniquement sur gripes confirmées)	Adultes et enfants avec grippe, atteints de comorbidité cardio-pulmonaires
<b>Comparateur</b>	SoC/placebo	SoC/placebo	Placebo	SoC/placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	SoC/Placebo
<b>Critères de jugement principaux</b>	Délai d'atténuation des symptômes Mortalité Hospitalisation	Délai d'atténuation des symptômes Mortalité Durée d'hospitalisation	Délai d'atténuation de la fièvre à double dose (300 mg/j) et à dose standard (150 mg/j)	Survenue d'hospitalisation	Délai d'atténuation des symptômes	Délai d'atténuation des symptômes Complications	Délai d'atténuation des symptômes Survenue de complications Hospitalisation	Délai d'atténuation des symptômes Survenue de complications Hospitalisation	Hospitalisation Exacerbations d'asthme Complications respiratoires
<b>Critères secondaires</b>	Admission aux USI	Admission en USI	Délai d'atténuation des symptômes	-	-	-	-	-	-

		Progression vers ventilation mécanique invasive Durée de ventilation	Survenue de complications Délai de retour aux activités quotidiennes						
<b>Résultats</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Réduction significative du délai d'atténuation des symptômes de -0.75 jours [-0.93 à -0.57], I<sup>2</sup> = 88 % (22 études, 9078 patients)</li> <li>– Absence de différence significative sur la mortalité : RD=-0.03 (-0.13 à +0.21), RR = 0,84 [0,34 ; 2,07] ; (17 études, 12008 pts)</li> <li>– Absence de différence significative sur l'admission à l'hôpital : RD : -0,4 % [-1 ; 0,4] ; RR : 0,80 [0,54 ; 1,18] (20 études pour 12589 pts)</li> <li>– Absence de différence significative sur l'admission aux USI : RD : -2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Réduction de la durée d'hospitalisation de 1,63 jours en moyenne (IC95% = [-2,81 ; 0,45]) (2 ECR, 104 pts)</li> <li>– Aucune différence significative sur la mortalité = 16 versus 30 pour 1000, RR = 0.53 (IC95% = [0,07 ; 4,24]). 1 ECR, 74 patients</li> <li>– Aucune différence significative sur le DAS : +0,34 jours (IC95% = [-0,86 ; +1,54] (3 ECR, 283 patients)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Réduction significative du délai d'atténuation de la fièvre par oseltamivir à double dose : différence médiane : -19,1 heures ; IC95% = [-29,4 ; -10,7]</li> <li>– Réduction significative du délai d'atténuation de la fièvre par oseltamivir à 150 mg/ jour : différence médiane : -10,7 heures ; IC95% = [-16,6 ; -5,6] (11 études, 1780 pts)</li> <li>– Pas de différence significative sur le délai d'atténuation des symptômes -7,8 heures ; IC95% = [-22,9 ; 7,2] (22 études, 3734 pts)</li> <li>– Réduction significative du risque de complications de la grippe (dont pneumonies, bronchites et autres) à 150 mg/j: RR = 0,4 ; IC95% = [0,1 ; 0,3].</li> <li>– Pas de différence significative sur les complications à 300 mg/j</li> <li>– Pas de différence significative sur le</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Absence de réduction significative du risque d'hospitalisation : HR = 0,79 ; IC95% [0,48 ; 1,29] ; I2 = 0% ; RD = -0,17% [-0,23% ; -0,48%] ; (ITTi population)</li> <li>– Différence selon le promoteur de l'étude ; Etudes sponsorisées par ROCHE vs non sponsorisées par ROCHE : RR= 0,50 [0,25-0,97] vs RR=0.51 [0,26-1,01]</li> <li>– Absence de différence selon l'âge ; Patients ≥65 ans vs &lt;65 ans : RR= 1,01 [0,21-4,90] vs RR= 0,73 ; [0,41-1,29]</li> <li>– Absence de différence selon les FDR ; Patients à</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Réduction globale significative du délai d'atténuation des symptômes : Différence moyenne = -14,92 h ; IC95% [-20,89 ; -8,95] ;</li> <li>– Réduction significative du délai d'atténuation des symptômes chez les adultes : DM = -15,89 [-23,09 ; -8,6] ;</li> <li>– Absence d'effet sur le délai d'atténuation des symptômes chez les sujets à haut risque : DM = -9,29 [-26,75 ; 8,17]</li> <li>– Absence d'effet sur le délai d'atténuation des symptômes chez les</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Réduction significative du délai d'atténuation des symptômes : HR = 0,74 ; IC95% [0,70-0,79] ; P-score= 0,56 ; τ2 = 0 and I2 = 0% [0%-50,2%] ;</li> <li>– Réduction significative des complications : RR = 0,61 ; 95% CI [0,49-0,75] ; P-score= 0,67 ; τ2 = 0 and I2 = 0% ; 95% CI, 0%-41,6%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Réduction du délai d'atténuation des symptômes : Différence médiane = -23,2 heures ; IC95% [-35,33 ; -11,13] ; I2 = 100% (7 études, 3359 pts)</li> <li>– Réduction du risque de survenue de complications globales : OR = 0,51 ; IC95% [0,30 ; 0,89] ; I2 = 54% (4 études, 1357 pts)</li> <li>– Absence de différence sur le risque d'hospitalisation : OR = 0,63 [0,20 ; 1,97] ; I2 = 0% (4 études, 1939 pts)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Réduction du délai d'atténuation des symptômes : DA : -24,8 heures, SMD = -4,24 heures ; IC95% [-6,49 ; -1,98] ; I2 = 100%, (6 études, 2353 pts)</li> <li>– Réduction du risque de survenue de complications globales : 74/878 oseltamivir vs 137/779 pbo OR : 0,44 [0,33 ; 0,61] ; I2 = 0%</li> <li>– Réduction du risque de sinusites : OR : 0,56 [0,33 ; 0,94] et des otites : OR : 0,48, [0,30 ; 0,78] en analyse en sous-groupes (4 études, 1657 pts)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Taux d'hospitalisation : RR à 0,48, IC95% = 0.28-0.80, I2 = 0%. (3 études)</li> <li>– Complications respiratoires : RR = 0.72, IC95% = 0.59-0.90, I2 = 44% (4 études)</li> <li>– Exacerbations d'asthme : RR = 0.63, IC95% = 0.35-1.12, I2 = 0%, (2 études)</li> </ul>

	pour 1000 ; [-7 ; 3] (2 études, 1626 pts)		délai de retour aux activités quotidiennes : -68,0 heures ; IC95% = [-233,3 ; 97,2]). (6 études, 1393 pts)	haut risque vs à faible risque : RR= 0,85 [0,40-1,82] vs RR= 0,65 [0,33-1,28] – Absence de différence selon le risque de biais des études ; Risque de biais élevé vs risque de biais faible : RR= 0,78 [0,36-1,71] vs RR= 0,78 ; [0,40-1,53]	enfants (<12 ans) : DM= -14 [-33,95 ; 5,95]			– Absence d'effet sur les pneumonies, les bronchites et exacerbations d'asthme.	
<b>Niveau de preuve GRADE / risque de biais* selon auteurs</b>	Modéré à élevé par les auteurs	Faible à très faible sur tous les critères (par les auteurs eux-mêmes)	GRADE évalué selon auteurs mais information manquante RoB élevé	Modéré	GRADE non évalué RoB global des résultats non disponible	Modéré selon auteurs Risque de biais sérieux des études incluses	Non évaluée Evaluation du RoB de chaque étude mais rapportée avec schéma indiquant risque global par domaine, peu informatif	Idem Tejada et al., 2021a	Modéré à élevé selon les auteurs mais étude de qualité faible avec incohérences et biais importants
<b>Limites</b>	Population hétérogène en termes d'âge, de niveau de risque, de doses, délai d'initiation (>48h dans la plupart des études) et durée du traitement Evènements pour la mortalité et l'hospitalisation limitant	Nombre d'essais limité pour la grippe sévère Effectifs faibles pour chaque analyse Hétérogénéité clinique (définitions de la sévérité, information manquante sur le délai	Population non pertinente au regard des recos Hétérogénéité (doses de traitement, définition des cas : fièvre analysée séparément des symptômes et inclus dans les symptômes dans 9 essais inclus) Peu d'infos sur l'analyse des complications (études incluses, effectifs)	Population non pertinente au regard des recos (peu de patients avec FDR) Taux d'évènements très faible (0,81 %)	Hétérogénéité (définition de l'atténuation des symptômes, posologies, population prise en compte dans les analyses) Evaluation du RoB pour chaque étude dans chaque domaine rendant	Population non pertinente au regard des recos oseltamivir utilisé à 75 mg ou 150 mg Grippe définie par présence de fièvre et au moins 2 des symptômes suivants : céphalées, toux, myalgies et mal de gorge	Posologie hors AMM dans 1 à 2 études (150*2) Hétérogénéité (définition des complications, âge, sévérité grippe) Analyses en sous-groupe du risque de survenue de complications (pneumonies,	Mêmes études que Tejada et al., 2021b en incluant études portant sur le baloxavir Hétérogénéité Clinique et stat importante (designs différents avec 1 essai ouvert et 2 de phase 4, définitions des CDJ,	Biais très importants +++ Données utilisées correspondent majoritairement à des résultats en sous-groupes dans des études dont l'analyse principale portait sur une population large

<p>la puissance statistique pour ces analyses</p> <p>Effet sur le DAS disparaît en analyse de sensibilité incluant uniquement les patients à risque de complications</p>	<p>d'initiation du traitement)</p> <p>Pas de calcul de l'hétérogénéité ni d'évaluation du risque de biais de publication en raison des effectifs faibles</p>	<p>Estimations rapportées en médianes</p> <p>Biais de publication rapporté par les auteurs mais chiffres non rapportés</p>		<p>difficilement compte du risque global de biais des résultats</p>	<p>Résultats exprimés qu'en HR/RR, pas qté d'effet sur le DAS</p> <p>Biais de publication avec asymétrie du funnel plot, test d' Egger avec <math>p = 0,049</math> (essais positifs plus publiés)</p> <p>Absence de vérification des hypothèses d'absence d'hétérogénéité et de transivité pas exclue par les auteurs</p>	<p>bronchites, crises d'asthme, sinusites, et otites) montrent un effet uniquement sur les otites</p> <p>Résultats exprimés en médiane, qté d'effet difficile à apprécier au regard des autres résultats</p> <p>Pas de données pour les patients à risque</p>	<p>traitements associés)</p> <p>Analyse pooling pour les complications avec effet global non informatif</p> <p>Biais de publication au funnel plot sur le TTCR et les complications</p> <p>Pas de données sur le sous-groupe des patients à risque</p>	<p>Hétérogénéité importante avec patients ne répondant pas aux critères d'inclusion inclus dans certaines études (kaiser) et exclus dans d'autres, définition des CDJ différente selon les études, en termes d'âge des patients</p>
--	--	--	--	---	---	---	--	---

ECR : essai clinique randomisé ; EO : étude observationnelle

\*Lorsque le niveau de preuve GRADE n'est pas évalué par les auteurs, le risque de biais (RoB) des études incluses rapporté par les auteurs qui est indiqué.

**Tableau 4 : Synthèse des données issues des 2 études observationnelles disponibles sur l'efficacité de l'oseltamivir dans le traitement curatif de la grippe**

Etude	<i>Pott H et al., 2025</i>	<i>Etude Bai et al., 2025</i>
<b>Schéma</b>	Etude rétrospective portant sur l'analyse poolée de données de surveillance de la grippe au Canada, recueillies sur 8 saisons de grippe saisonnière de 2011/2012 à 2018/2019	Etude de cohorte rétrospective portant sur des données recueillies dans 30 hôpitaux à Ontario, de janvier 2015 à juin 2023.
<b>Population et Age moyen</b>	8135 patients âgés de 65 ans et plus, hospitalisés pour une grippe sévère	11 073 patients adultes, moyenne d'âge : 72,6 (16,8), hospitalisés pour une grippe sévère
<b>Compareur</b>	Absence de traitement	SoC
<b>Critères de jugement principaux</b>	Mortalité à 30 jours post admission	Mortalité à l'hôpital
<b>Critères secondaires</b>	-	Délai de sortie d'hospitalisation en vie Transfert en USI Réadmission à 30 jours
<b>Résultats</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HR pondéré sur la probabilité inverse de traitement : 0,82 [IC 95% : 0,69 ; 0,98] ; p = 0,034</li> <li>Effet maintenu quel que le délai d'initiation du traitement (&lt; 48h ou &gt;48h)</li> <li>Pas d'effet médiateur du statut vaccinal</li> </ul>	<p>268 décès (3,5 %) dans le groupe oseltamivir versus 168 décès (4,9%) dans le groupe SoC : aRD (diff de risque ajustée) = -1,8% (IC95% = - 2,8% ; - 0,9% ; p &lt; 0,001) ; sHR = 0,73 ; (IC95 % = 0,60 ; 0,88 ; p = 0,001) (modèles à risques compétitifs)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Délai de sortie d'hospitalisation en vie : HR = 1,20 (IC 95% = 1,15 ; 1,25 ; p &lt; 0,001) en faveur de l'oseltamivir, sHR = 1,18 ; (IC95% = 1,13 ; 1,23 ; p &lt; 0,001)</li> <li>Transfert en USI : aRD = - 0,7% ; (IC 95% = - 1, 2% ; - 0,1% ; p = 0,02)</li> <li>Réadmission à 30 jours : 645 patients (8,5 %) dans le groupe oseltamivir versus 336 patients (9,8 %) dans le groupe traitement de support avec une DR ajustée de -1.5% (IC95% = -2,8 % ; -0,2 % ; p = 0,02).</li> </ul>
<b>Limites</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de bénéfice en analyses en sous-groupe prenant en compte uniquement grippe B, effet maintenu pour grippe A</li> <li>Possibilité de confusion résiduelle</li> <li>Biais d'immortalité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Délai d'administration : 2 jours après admission ne correspondent pas à 2 jours après symptômes</li> <li>Possibilité d'un biais de confusion résiduelle</li> <li>Inclusion de patients avec co-infections bactériennes ou virales mais faibles proportions 0,5 % et 0,9 %</li> <li>HR restent proches de 1 malgré significativité des résultats</li> </ul>

### 3.2.2 Données sur la prophylaxie de la grippe

Sur les 4 méta-analyses, 2 ont inclus uniquement des ECR et 2 ont également inclus des EO (*Hanula et al., 2025*<sup>40</sup>, *Yuan et al., 2021*<sup>42</sup>), limitant la qualité de la preuve ipso facto. Une est en réseau (*Zhao et al., 2024*<sup>44</sup>), 2 classiques (*Hanula et al., 2025*<sup>45</sup>, *Willcox et al., 2024*<sup>46</sup>) et 1 méta-analyse a inclus des revues systématiques (*Yuan et al., 2021*<sup>47</sup>).

<sup>44</sup> Zhao, Y. et al. Antivirals for post-exposure prophylaxis of influenza: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet* 404, 764–772 (2024).

<sup>45</sup> Hanula R, Glugosh J, Van Leer E, Bortolussi-Courval É, Prosty C. Evaluation of influenza antiviral prophylaxis for long-term care residents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2025 Mar 8.

<sup>46</sup> Willcox, M. L. et al. The effectiveness of interventions to reduce the transmission of acute respiratory infections in care homes: a systematic review. *J. Public Health* 46, 551–563 (2024).

<sup>47</sup> Yuan, Y., Wang, R.-T., Xia, J. & Cao, H.-J. Interventions for preventing influenza: An overview of Cochrane systematic reviews and a Bayesian network meta-analysis. *J. Integr. Med.* 19, 503–514 (2021).

Les populations d'étude ont concerné des enfants et des adultes dont des sujets âgés résidant en collectivités. Elles sont différentes en termes d'exposition, soit suivant un contact (prophylaxie post-exposition, *Willcox et al., 2024*<sup>41</sup>), soit sans contact avec une personne infectée, mais aussi en termes de risque et de statut vaccinal.

Les modalités d'administration de l'oseltamivir étaient variables, notamment sur la posologie, le délai d'initiation et la durée de prise. L'information était parfois manquante.

Le comparateur était un placebo, le traitement standard ou l'absence de traitement.

Les critères de jugement les plus constamment rapportés sont l'incidence de la grippe symptomatique, confirmée ou non, et plus rarement la mortalité et le risque d'hospitalisation.

Concernant **l'incidence d'une grippe symptomatique confirmée**, les 2 méta-analyses l'ayant évaluée ont porté sur des sujets âgés résidant en collectivités et ont montré des résultats discordants avec respectivement une absence d'effet de l'oseltamivir versus placebo rapporté par *Hanula et al., 2025*<sup>40</sup> et une réduction significative en faveur de l'oseltamivir versus placebo/absence de traitement avec un OR à 0,39, IC 95 % [0,16 ; 0,94] rapportée *Wilcox et al., 2024*<sup>41</sup>. Ce résultat significatif est porté par 3 essais cliniques randomisés dont 2 en cluster avec un risque de biais important.

Concernant **l'incidence des syndromes grippaux (non confirmés en laboratoire)**, les 4 méta-analyses l'ont évaluée. *Hanula et al., 2025*<sup>40</sup> a montré une absence d'effet de l'oseltamivir versus placebo chez des adultes institutionnalisés. *Zhao et al., 2024*<sup>39</sup> (adultes et enfants, exposés ou non, à risque ou non), *Wilcox et al., 2024*<sup>41</sup> (adultes institutionnalisés) et *Yuan et al., 2021*<sup>42</sup> (adultes, enfants et femmes enceintes, à risque ou non) ont montré une réduction significative de l'incidence en faveur de l'oseltamivir versus placebo, traitement standard ou absence de traitement avec respectivement un RR à 0,40, IC 95% = [0,26 ; 0,62] (niveau de preuve modéré), un OR = 0,50 ; IC 95% = [0,36 ; 0,69] (niveau de preuve incertain, l'effet étant porté par un seul essai à fort risque de biais) et un RR = 0,61 ; IC 95% = [0,42 ; 0,91] (niveau de preuve élevé selon AMSTAR 2 rapporté par les auteurs, faible selon GRADE et fort risque de biais des études incluses).

Concernant **la mortalité et le risque d'hospitalisation**, les 2 méta-analyses les ayant évalués ont montré une absence d'effet de l'oseltamivir (*Zhao et al., 2024*<sup>39</sup> et *Yuan et al., 2021*<sup>42</sup>).

**Au total, sur 2 méta-analyses disponibles dans la grippe symptomatique confirmée, seule la méta-analyse de Wilcox et al., 2024**<sup>41</sup> **a rapporté une réduction significative de l'incidence par l'oseltamivir chez des sujets âgés vivant en maison de retraite avec un OR à 0,39, IC 95 % [0,16 ; 0,94]. Ce résultat est limité par un risque de biais important. Celle d'Hanula et al., 2025 a rapporté une absence d'effet.**

**Sur 4 méta-analyses disponibles dans le syndrome grippal, 3 ont conclu à un effet significatif en faveur de l'oseltamivir versus placebo/traitement standard/absence de traitement sur l'incidence des syndromes grippaux non confirmés virologiquement chez des enfants, adultes et femmes enceintes, à risque de complications ou non, vaccinés ou non. Ces résultats sont limités par un niveau de preuve jugé modéré/faible par les auteurs eux-mêmes ou non évalué et des biais méthodologiques importants, en particulier une hétérogénéité clinique rendant difficiles l'interprétation et l'extrapolation chez les personnes à risque concernées par les recommandations.**

**Aucun bénéfice sur la mortalité et le risque d'hospitalisation n'est rapporté.**

Pour plus de précisions, se référer au Tableau 5.

Tableau 5 : Synthèse des données disponibles sur l'efficacité de l'oseltamivir dans la prophylaxie de la grippe

Etude	<i>Hanula et al., 2025</i>	<i>Yuan et al., 2021</i>	<i>Zhao et al., 2024</i>	<i>Willcox et al., 2024</i>
<b>Schéma</b>	Méta-analyse d'ECR* + EO	Revue Cochrane de revues systématiques et méta-analyse en réseau (overview) d'ECR + EO	Méta-analyse en réseau d'ECR dont 7 en cluster	Méta-analyse en réseau d'ECR dont 2 en cluster
<b>Nombre total d'études/méta-analyses incluses</b>	14 (9ECR + 5 EO)	11 (dont 8 avec ETR seuls et 3 avec EO)	33 (dont 13 post-exposition)	21
<b>Nombre total de patients</b>	12 672 (dont 1 585 RCT)	>120 000	19 096	-
<b>Population</b>	Adultes en institution	Adultes, enfants, femmes enceintes, à risque ou non	Adultes et enfants, exposés ou non, à risque ou non	Adultes vaccinés (entre 80 et 100%) en maisons de retraite
<b>Comparateur</b>	Placebo	Placebo ou absence de traitement	Placebo ou traitement standard	Placebo ou absence de traitement
<b>Nombre d'études sur l'Oseltamivir</b>	14	Non disponible	19 études (15645 pts)	3 études (1299 patients)
<b>Critères de jugement principaux</b>	Grippe symptomatique confirmée	Grippe confirmée	Grippe symptomatique confirmée	Grippe confirmée
<b>Autres critères</b>	Syndromes grippaux (ILI*) Grippes asymptomatiques	ILI Hospitalisations	Grippe asymptomatique, positive au test Hospitalisations Mortalité	ILI Ensemble des cas de grippes positives au test, asymptomatiques ou pas
<b>Résultats</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aucune différence significative dans la survenue d'infections grippales confirmées par un test : RR (oseltamivir vs placebo) : 0,51 (95% CI, 0,13–2,07) ;</li> <li>- Aucune différence significative dans la survenue de syndromes grippaux (influenza like illnesses): RR (oseltamivir vs placebo) : 0,54 (95% CI: 0,20–1,48) ;</li> <li>- Aucune différence significative dans la survenue d'infections grippales détectées par test, symptomatiques ou non : RR (oselta vs placebo) : 0,75 (95% CI : 0,32–1,78) ;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduction significative de l'incidence de la grippe associée : RR = 0,61 ; IC95% = [0,42 ; 0,91] ;</li> <li>- Aucune différence significative sur le taux d'hospitalisation : RR = 1,14 ; IC95% = [0,66 ; 1,94] ;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduction significative de l'incidence d'une maladie grippale symptomatique : DRA = - 47/ 1000 pts [-58 ; -30] ; RR = 0,40 ; IC95% = [0,26 ; 0,62]</li> <li>- Absence de réduction significative de l'incidence de maladie grippale asymptomatique par rapport au placebo : RR = 0,86 ; IC95% = [0,60 ; 1,23]</li> <li>- Absence de réduction du risque d'hospitalisation versus placebo</li> <li>- Absence de réduction de la mortalité toutes causes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduction significative de l'incidence d'infections grippales confirmées en laboratoire : OR = 0,39 ; IC95 = [0,16 ; 0,94] (I2=37%)</li> <li>- Réduction significative de l'incidence de syndrome grippaux (symptomatiques, confirmées et non confirmées) : OR = 0,50 ; IC95% = [0,36 ; 0,69].</li> <li>- Aucune différence significative sur la réduction de l'incidence des cas de grippe confirmées en labo (+ celles asymptomatiques)</li> </ul>

Niveau de preuve (GRADE)	Faible Risque élevé de biais de publication	Incertain	Modéré	GRADE non évalué Risque de biais élevé dans 2 études et modéré dans 1 étude
<b>Limites</b>	Inclusion d'études observationnelles Risque élevé de biais de publication	Inclusion d'études observationnelles Hétérogénéité importante	Hétérogénéité clinique notamment sur l'âge, le statut vaccinal, les durées de traitement et posologies  Définition peu claire de « exposition » et de population « à risque » de grippe sévère	Résultats portés par un seul ECR (Booy 2012) à fort risque de biais Effectifs faibles Hétérogénéité importante avec inclusion du personnel de l'Ehpaddans 1 étude,  Durée de traitement de 10 jrs dans 2 études et 42 jours dans 1 étude  Epidémies à des années très différentes : 98/99 ; 2006/2008; 2009/2013

\*ECR : essai clinique randomisé ; EO : étude observationnelle

\*ILI : Influenza like illness

- : information non disponible

## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 Données issues des méta-analyses

Sur l'ensemble des 13 méta-analyses, 9 ont rapporté des données sur la tolérance dont 7 dans le traitement et 2 dans la prophylaxie. La plupart de ces études rapportent une augmentation des événements indésirables gastro-intestinaux à type de nausées et de vomissements chez les patients ayant reçu de l'oseltamivir. Ces effets indésirables sont mentionnés dans le RCP.

### 3.3.2 Données issues du PGR/PBER/PSUR

Le laboratoire a fourni les 8e PBRER/26e PSUR et 11e PBRER/29e PSUR, couvrant respectivement les périodes du 21 septembre 2018 au 20 septembre 2021 et du 21 septembre 2021 au 20 septembre 2024. A cette date, plus de 10 000 patients ont reçu de l'oseltamivir dans le cadre d'études cliniques et plus de 242 millions de patients dans le cadre de sa mise sur le marché. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié depuis le précédent avis de la Commission.

Le résumé des risques du PGR européen actuellement en vigueur (version 19.1, 03/04/2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6 : PGR européen pour TAMIFLU, version 19.1 (03/04/2019)

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

### Résumé du profil de sécurité

Selon le RCP, « le profil de sécurité d'emploi de TAMIFLU est basé sur des données rapportées lors des études cliniques chez 6 049 patients adultes/adolescents et 1 473 enfants traités pour la grippe par TAMIFLU ou un placebo, et 3 990 patients adultes/adolescents et 253 enfants traités par TAMIFLU ou un placebo/sans traitement pour la prophylaxie de la grippe. De plus, 245 patients immunodéprimés (dont 7 adolescents et 39 enfants) ont reçu TAMIFLU pour le traitement de la grippe et 475 patients immunodéprimés (dont 18 enfants, 10 ayant reçu TAMIFLU et 8 le placebo) ont reçu TAMIFLU ou un placebo pour la prophylaxie de la grippe.

Chez les adultes/adolescents, les effets indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés étaient les nausées et les vomissements dans les études de traitement, et les nausées dans les études de prophylaxie. La majorité de ces effets n'a été rapportée qu'à une seule occasion, le premier ou le deuxième jour de traitement, et a spontanément régressé en un ou deux jours. Chez les enfants, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les vomissements. Chez la majorité des patients, ces EIs n'ont pas conduit à l'arrêt de TAMIFLU.

Les effets indésirables graves suivants ont été rarement rapportés depuis la commercialisation de l'oseltamivir : réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, troubles hépatiques (hépatite fulminante, trouble de la fonction hépatique et ictère), œdème angioneurotique, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique, saignements gastro-intestinaux et troubles neuropsychiatriques (concernant les troubles neuropsychiatriques, voir rubrique 4.4 du RCP.) »

### 3.4 Données sur la résistance des virus grippaux

Le *Global Influenza Surveillance and Response System* (GISRS), coordonné par l'OMS et dont les travaux portent sur la surveillance de la sensibilité des virus grippaux aux traitements antiviraux à l'échelle mondiale, a publié en septembre 2025 une actualisation de ses données couvrant la période 2020 - 2023<sup>48</sup>.

En ce qui concerne la résistance aux inhibiteurs de la neuraminidase, les proportions de virus présentant une inhibition réduite par les traitements (*reduced inhibition, RI*) ou une inhibition hautement réduite (*Highly reduced inhibition, HRI*) sur 3 périodes consécutives de grippe saisonnière 2020/2021, 2021/2022 et 2022/2023 ont été respectivement de 0,09%, 0,12% et 0,23%. Elles sont globalement faibles (< 0,3 %) et plus basses par rapport aux périodes pré-covid. Comme observé lors des périodes antérieures, la mutation NA-H275Y chez les virus A(H1N1) pdm09 a été la plus fréquemment associée à une HRI à l'oseltamivir (et au peramivir).

Cette étude a conclu à un maintien de la sensibilité des virus grippaux A(H1N) pdm09, A (H3N2) et B Victoria à l'oseltamivir pendant la période 2020-2023.

### 3.5 Synthèse des données d'utilisation

Aucune étude sur les données d'utilisation en France n'a été versé au dossier par l'industriel.

### 3.6 Données de remboursement de l'Assurance Maladie

Selon les informations transmises par la CNAM, « entre juillet 2024 et juin 2025, les dépenses remboursées par l'Assurance Maladie au titre d'oseltamivir atteignent 1,05 M€ soit une progression de 103 % par rapport à la période précédente. Le nombre de boîtes remboursé s'établit à 317 000 boîtes, en hausse de 109 %.

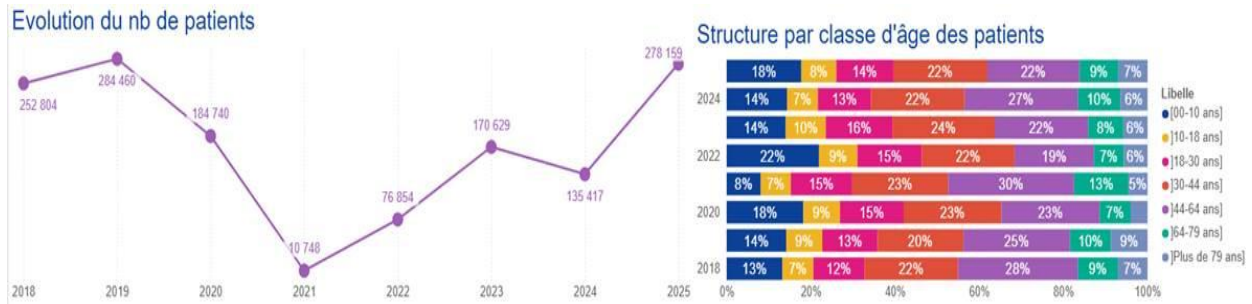
La répartition par classe d'âge révèle que 30% des boîtes sont destinées aux patients de moins de 18 ans (95 000 boîtes), 33 % aux 19-44 ans (107 000 boîtes) et 37 % aux 45 ans et plus (115 000 boîtes).

L'évolution du nombre de patients ci-dessous témoigne d'une dynamique contrastée (**Figure 1**) : après un effondrement à 10 748 patients en 2021, l'année 2025 enregistre un rebond à 278 159 patients. Cette augmentation s'accompagne d'un rajeunissement de la patientèle, les moins de 18 ans représentant désormais 26 % des patients traités contre 20 % en 2018.

Enfin, l'analyse des prescripteurs montre que 273 000 patients ont initié un traitement par oseltamivir durant cette période, marquant une augmentation de 105% par rapport aux douze mois précédents. Les médecins généralistes libéraux sont à l'origine de deux tiers de ces initiations (180 000 patients), les établissements de santé 20 % (53 000 patients) et les centres de santé 5 % (13 200 patients). »

<sup>48</sup> Hussain S, Meijer A, Govorkova EA, Dapat C, Gubareva LV, Barr IG, Brown SK, Daniels RS, Fujisaki S, Galiano M, Huang W, Kondor RJ, Lackenby A, Lewis N, Lo J, Nguyen HT, Patel MC, Pereyaslov D, Rattigan A, Samaan M, Wang D, Webby RJ, Yen HL, Zhang W, Takashita E. Global update on the susceptibilities of influenza viruses to neuraminidase inhibitors and the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir, 2020-2023. *Antiviral Res.* 2025 Sep;241:106217

Figure 1 : Evolution du nombre de patients ayant eu un remboursement de prescription d'oseltamivir entre 2018 et 2025 et structure par classe d'âge



### 3.7 Modification du parcours de soins

Sans objet.

### 3.8 Programme d'études

Sans objet.

## 4. Discussion

Au total, aucune nouvelle étude d'efficacité clinique n'est disponible dans le cadre de cette réévaluation de TAMIFLU (oseltamivir) dans le traitement curatif et préventif de la grippe. Les nouvelles données sont issues d'une revue systématique de la littérature ayant porté sur les données publiées ces cinq dernières années (janvier 2020 à septembre 2025).

**En traitement curatif de la grippe**, sur 9 méta-analyses disponibles, seule la méta-analyse de Gao *et al.*, 2025 a montré des résultats avec un niveau de preuve globalement élevé. Elle a montré, chez des sujets avec et sans facteurs de risque, atteints d'une forme non sévère de grippe, un effet significatif de l'oseltamivir versus placebo/traitement standard sur le délai d'atténuation des symptômes avec un gain modeste de - 18 heures [-22 ; -14 heures], cet effet disparaissant chez les patients à haut risque de complications. Elle a également montré une absence d'effet sur la mortalité, le risque d'hospitalisation et l'admission en unité de soins intensifs.

L'ensemble des autres méta-analyses, ayant montré soit un effet significatif sur le risque d'hospitalisation, la durée d'hospitalisation et la survenue de complications, soit une absence d'effet, sont limitées par un niveau de preuve jugé faible voire très faible par les auteurs eux-mêmes et des biais méthodologiques importants, notamment une hétérogénéité clinique, le tout rendant difficiles l'interprétation des résultats et leur extrapolation aux populations concernées par les recommandations.

Aucun bénéfice n'est rapporté dans les méta-analyses sur la mortalité.

A l'opposé, sur des données de 2 cohortes rétrospectives observationnelles canadiennes, des effets significatifs en faveur de l'oseltamivir ont été rapportés sur la mortalité. L'étude de Pott *et al.*, 2025 a montré chez des sujets âgés de 65 ans et plus, hospitalisés pour une grippe sévère confirmée, une baisse de la mortalité à J30 post admission. Les taux de mortalité ajustés sur le temps d'exposition étaient de 8,10 pour 1000 personnes-jours dans le groupe oseltamivir versus 10,52 pour 1000 personnes-jours dans le groupe sans traitement (HR : 0,82 ; IC95% : [0,69 ; 0,98] ; p= 0,034). L'étude de Bai *et al.*, 2025 a montré, chez des adultes (sans limite d'âge) hospitalisés pour grippe non confirmée, une baisse de la mortalité hospitalière toutes causes de décès confondues. Les taux de mortalité

observés étaient de 3,5 % dans le groupe oseltamivir versus 4,9 % dans le groupe traitement standard avec une différence ajustée aRD = -1,8% ; IC95% = [- 2,8% ; - 0,9%] ; p < 0,001 et sHR = 0,73 ; IC95% = [0,60 ; 0,88] ; p = 0,001). Un effet significatif en faveur de l'oseltamivir sur le délai de sortie d'hospitalisation en vie, le transfert en unité de soins intensifs et la réadmission à 30 jours a également été rapporté. Ces résultats sont limités par les biais inhérents au schéma observationnel de ces études, notamment la possibilité d'un biais de confusion résiduel (pour les deux études), un biais d'immortalité (pour celle de *Pott et al., 2025*) et un biais de sélection (pour celle de *Bai et al., 2025*).

**En prophylaxie de la grippe**, sur 2 méta-analyses disponibles dans la grippe symptomatique confirmée, seule la méta-analyse de *Wilcox et al., 2024* a rapporté une réduction significative de l'incidence par l'oseltamivir chez des sujets âgés vivant en maison de retraite avec un OR à 0,39, IC 95 % [0,16 ; 0,94]. Ce résultat est limité par un risque de biais important. Celle de *Hanula et al., 2025* a rapporté une absence d'effet.

Trois des 4 méta-analyses disponibles dans le syndrome grippal ont conclu à un effet significatif en faveur de l'oseltamivir versus placebo/traitement standard/absence de traitement sur l'incidence des syndromes grippaux non confirmés virologiquement chez des enfants, adultes et femmes enceintes, à risque de complications ou non, vaccinés ou non. Ces résultats sont limités par un niveau de preuve jugé modéré/faible par les auteurs eux-mêmes ou non évalué et par des biais méthodologiques importants, en particulier une hétérogénéité clinique rendant difficiles l'interprétation et l'extrapolation chez les personnes à risque concernées par les recommandations.

Aucun bénéfice sur la mortalité et le risque d'hospitalisation n'est rapporté.

**Outre le niveau de preuve globalement faible de ces données, la portée des résultats en curatif et en préventif est limitée par des biais suivants :**

- **La faiblesse de la quantité d'effet sur le délai d'atténuation des symptômes, inférieur à 24 heures dans l'ensemble des études l'ayant rapporté ;**
- **L'inadéquation entre les populations de ces études et les populations actuellement concernées par les recommandations d'utilisation de TAMIFLU (oseltamivir) en France, avec l'inclusion dans la plupart des études de sujets ne présentant en majorité aucun facteur de risque de complications ou atteints de formes non sévères ;**
- **L'hétérogénéité des populations étudiées et des schémas d'étude, qu'elles concernent l'âge, l'existence ou non de facteurs de risque, de définitions des cas de grippe, la sévérité, les posologies et durées de traitements, la nature des complications, aussi bien dans le traitement que dans la prévention ; les analyses en sous-groupes étaient rarement possibles du fait des faibles effectifs ;**
- **L'absence de vérification des hypothèses de transitivité et d'homogénéité dans certaines méta-analyses en réseau ou l'absence de l'information ;**
- **La possibilité de facteurs de confusion résiduels, de biais d'immortalité, de mesure ou de sélection dans les études rétrospectives observationnelles ;**
- **Enfin, la plupart des études ont confirmé une augmentation des nausées et des vomissements, déjà décrite dans le RCP. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié depuis le précédent avis de la Commission.**

**Compte tenu de ces données d'efficacité limitées en termes de qualité méthodologique, de robustesse et de transposabilité des résultats, l'impact de TAMIFLU (oseltamivir) sur la morbi-mortalité de la grippe en curatif et en préventif n'est à ce jour pas démontré. Les données issues de deux études de cohorte rétrospectives observationnelles suggèrent un effet sur la réduction de la mortalité chez des patients hospitalisés pour une grippe sévère.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

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

D'après les recommandations du HCSP de 2018<sup>49</sup> sur la prise en charge de la grippe, une utilisation des inhibiteurs de la neuraminidase (INA) est recommandée selon les modalités suivantes, quel que soit le statut vaccinal du patient :

- En curatif, aux personnes symptomatiques suivantes, quel que soit l'âge (compte-tenu de l'extension d'AMM de l'oseltamivir aux enfants de moins de 1 an) : aux personnes jugées à risque de complications ciblées par la vaccination y compris les femmes enceintes ; aux personnes présentant une grippe grave d'emblée ou dont l'état clinique s'aggrave ; aux personnes dont l'état justifie une hospitalisation pour grippe.
- En traitement préemptif (prophylaxie antivirale mais à doses curatives) : aux personnes encore asymptomatiques mais jugées à risque très élevé de complications grippales, quel que soit l'âge, et en contact étroit avec un cas confirmé ou cliniquement typique de grippe. Ce sont par exemple les personnes présentant des comorbidités graves ou instables, comme les affections cardiopulmonaires graves ou les personnes immunodéprimées, qu'elles vivent ou non en collectivités.
- En traitement prophylactique post-exposition, en plus de la vaccination antigrippale : uniquement chez les personnes jugées à risque de complications, âgées de 1 an et plus, y compris les femmes enceintes, ciblées par la vaccination, après un contact étroit datant de moins de 48 heures avec un cas confirmé ou présentant une symptomatologie typique de grippe ; en collectivités de personnes à risque, tout particulièrement les collectivités de personnes âgées.

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

En 2024, en réponse à une saisine de la Direction Générale de la Santé (DGS), relative au stock de l'État en antiviraux antigrippaux, le HCSP a réaffirmé l'intérêt de conserver des stocks stratégiques d'oseltamivir, notamment en période de pandémie. Il souligne « qu'aucune donnée publiée n'est, à ce jour, de nature à remettre en question la place potentielle de l'oseltamivir en traitement curatif et préventif de la grippe en situation pandémique, cet antiviral apportant dans ces circonstances un bénéfice supérieur à celui observé face à une épidémie saisonnière »<sup>50</sup>.

### Place de TAMIFLU dans la stratégie thérapeutique

La commission de la Transparence rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risque. Une bonne couverture vaccinale y compris chez les soignants est indispensable. Par ailleurs, les mesures

<sup>49</sup> Haut Conseil de la Santé Publique – Prescription d'antiviraux et grippe saisonnière – Mai 2018. Disponible sur : [Prescription d'antiviraux et grippe saisonnière](#)

<sup>50</sup> Haut Conseil de la Santé Publique – Stock stratégique de l'Etat d'antiviraux contre la grippe – octobre 2024. Disponible sur : [Stock stratégique de l'Etat d'antiviraux contre la grippe](#)

barrières d'hygiène (port de masques chirurgicaux et lavage fréquent des mains) permettent de limiter le risque de transmission et de contamination, en particulier des très jeunes enfants et des personnes ayant des facteurs de risques particuliers. Ces deux mesures constituent la pierre angulaire de la prévention de la grippe.

→ **Dans la grippe saisonnière :**

**En traitement curatif**, considérant :

- le bénéfice minime démontré en termes de réduction de la durée des symptômes chez des patients sans facteur particulier de gravité (- 18 heures [-22 ; -14 heures]) ;
- le niveau de preuve faible de l'effet du traitement par l'oseltamivir sur les complications et les hospitalisations dans les populations à risque ;
- l'absence d'effet du traitement par l'oseltamivir démontré sur la mortalité des personnes atteintes de formes sévères ou compliquées de grippe ;

mais compte tenu :

- du bénéfice suggéré par deux études observationnelles sur la mortalité chez des patients hospitalisés pour une forme sévère de grippe ;
- de l'absence d'alternative chez des patients à risque de formes sévères ou compliquées dont le pronostic vital pourrait être engagé à savoir les patients immunodéprimés, atteints de cancer, ayant une pathologie chronique sous-jacente ; les personnes âgées de plus de 65 ans ;

la Commission considère que l'oseltamivir a une place dans la stratégie thérapeutique, en curatif, de la grippe saisonnière uniquement chez les personnes ayant des facteurs de risque de formes sévères ou compliquées de grippe et/ou d'emblée une forme grave ;

la Commission considère que l'oseltamivir n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la grippe chez les personnes n'ayant pas de facteurs de risque de formes sévères ou compliquées de grippe ou n'ayant pas d'emblée une forme grave.

**En traitement préventif (prophylaxie post exposition)**, considérant :

- le niveau de preuve faible de l'effet de l'oseltamivir sur la réduction de l'incidence de la grippe suspectée ou confirmée en population générale et en collectivités de personnes âgées ;
- l'absence d'effet démontré sur la réduction de la mortalité et des complications graves notamment chez les populations à risque ;

mais compte tenu :

- d'un effet démontré sur la réduction de la durée des symptômes d'environ 18 heures, et par conséquent d'une possible réduction du risque de transmission en collectivités et en population générale ;
- de l'absence d'alternative chez les personnes à risque de formes sévères ou compliquées de grippe ;

la Commission considère que l'oseltamivir a une place dans la stratégie préventive (prophylaxie post exposition) de la grippe saisonnière en complément de la vaccination et des mesures barrières qui restent la pierre angulaire de la prévention chez les personnes ayant des facteurs de risque de formes sévères ou compliquées ;

la Commission considère que l'oseltamivir n'a pas de place dans la stratégie préventive (prophylaxie post exposition) de la grippe chez les personnes n'ayant pas de facteurs de risque de formes sévères ou compliquées.

→ **En situation de pandémie grippale avérée ou potentielle**, considérant :

- l'absence de données d'efficacité clinique de l'oseltamivir sur l'incidence, les complications et la mortalité de la grippe pendant une pandémie ;
- le passage de l'oseltamivir de la liste principale à la liste complémentaire des médicaments essentiels de l'OMS ;

Mais compte tenu :

- du besoin exacerbé, dans un contexte de pandémie, de maîtriser la diffusion de la transmission en particulier au sein des collectivités de personnes à risque ;
- d'un effet démontré sur la réduction de la durée des symptômes de 18 heures environ, et par conséquent d'une possible réduction de la transmission dans la population générale ;
- d'une possible réduction de 1,6 jours environ de la durée d'hospitalisation qui pourrait avoir un impact positif sur la régulation du flux hospitalier ;
- de l'absence d'alternative chez les patients à risque de formes sévères ou compliquées dont le pronostic vital pourrait être engagé ;

la Commission de la Transparence considère que l'oseltamivir pourrait avoir une place dans la stratégie de prise en charge, **en curatif et en préventif**, en période de pandémie grippale. Dans un tel contexte, l'utilisation de l'oseltamivir devra alors s'effectuer dans le cadre des recommandations nationales émises le cas échéant.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent de TAMIFLU (oseltamivir) dans la prise en charge de la grippe en France.

Bien que disposant d'une AMM dans le périmètre de l'évaluation, les spécialités RELENZA, DECTOVA, MANTADIX ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. XOFLUZA n'est pas commercialisé en France (voir Tableau 1).

## 5.3 Service Médical Rendu

### 5.3.1 Traitement curatif de la grippe saisonnière

- La grippe est une maladie virale aiguë, très contagieuse. Des complications parfois graves surviennent plus volontiers chez les personnes fragilisées par des maladies sous-jacentes et/ou âgées de plus de 65 ans.
- Il s'agit, dans cette indication, d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- Il existe des alternatives thérapeutiques disposant d'une AMM en traitement curatif de la grippe : EBILFUMIN, générique de TAMIFLU (oseltamivir), DECTOVA (zanamivir par voie injectable) commercialisé à prix libre.
- TAMIFLU (oseltamivir) a une place dans la stratégie thérapeutique de la grippe saisonnière uniquement chez les personnes ayant des facteurs de risque de formes sévères ou compliquées et/ou d'emblée grave.

## → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence (3 millions de personnes concernées chaque année) et du profil de gravité de la grippe qui peut entraîner des complications graves notamment chez les personnes ayant des facteurs de risques particuliers ;
- du besoin médical à disposer d'un traitement antiviral curatif efficace et bien toléré, particulièrement pour les populations à risques dont le pronostic vital peut être mis en jeu ;
- des données des études cliniques qui ne permettent pas de quantifier l'impact de cette spécialité en termes de morbi-mortalité en l'absence de données sur la mortalité, du niveau de preuve faible de l'effet sur les critères de morbidité et de la faiblesse de la taille d'effet sur la durée des symptômes ;
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins notamment en termes de réduction des hospitalisations et le parcours de soins et/ou de vie pour le patient ou son entourage ;

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

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TAMIFLU (oseltamivir) est faible chez les personnes ayant des facteurs de risque de formes sévères ou compliquées et/ou d'emblée graves et insuffisant chez les personnes n'ayant pas de facteurs de risque de formes sévères ou compliquées et/ou d'emblée graves dans le cadre d'un traitement curatif de la grippe en cas d'épidémie saisonnière.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de TAMIFLU (oseltamivir) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans un périmètre restreint de l'AMM (uniquement chez les personnes ayant des facteurs de risque de formes sévères ou compliquées et/ou d'emblée une forme grave) et aux posologies de l'AMM.**

## → Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 15 %

### 5.3.2 Prophylaxie post exposition de la grippe saisonnière

- La grippe est une maladie virale aiguë, très contagieuse. Des complications parfois graves surviennent plus volontiers chez les personnes fragilisées par des maladies sous-jacentes et/ou âgées de plus de 65 ans.
- Il s'agit, dans cette indication, d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- Il existe des alternatives thérapeutiques disposant d'une AMM en traitement préventif (prophylaxie post exposition) de la grippe : EBILFUMIN, générique de TAMIFLU (oseltamivir), DECTOVA (zanamivir par voie injectable) et MANTADIX (amantadine), non pris en charge par la solidarité nationale.
- TAMIFLU (oseltamivir) a une place dans la stratégie préventive (prophylaxie post exposition) de la grippe saisonnière en complément de la vaccination et des mesures barrières de protection, uniquement chez les personnes ayant des facteurs de risque de formes sévères ou compliquées.

## → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence (3 millions de personnes concernées chaque année) et du profil de gravité de la grippe qui peut entraîner des complications graves notamment chez les personnes ayant des facteurs de risques particuliers ;
- du besoin médical à disposer d'un traitement antiviral préventif efficace et bien toléré, particulièrement pour les populations à risques dont le pronostic vital peut être mis en jeu ;
- des données des études cliniques qui ne permettent pas de démontrer avec un niveau de preuve suffisant l'impact de cette spécialité en termes de réduction de l'incidence et de la morbi-mortalité associées à la grippe ;
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins notamment en termes de réduction de l'incidence des cas, des hospitalisations et le parcours de soin et/ou de vie pour le patient ou son entourage ;

TAMIFLU (oseltamivir) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans le cadre de la prophylaxie post exposition des infections grippales en situation d'épidémie saisonnière.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TAMIFLU (oseltamivir) est faible chez les personnes ayant des facteurs de risque de formes sévères ou compliquées et insuffisant chez les personnes n'ayant pas de facteurs de risque de formes sévères ou compliquées dans le cadre d'un traitement préventif en cas d'épidémie saisonnière de grippe.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de TAMIFLU (oseltamivir) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans un périmètre restreint de l'AMM (uniquement chez les personnes ayant des facteurs de risque de formes sévères ou compliquées) et aux posologies de l'AMM.**

## → Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 15 %

### 5.3.3 En cas de pandémie grippale avérée ou potentielle

- La grippe est une maladie virale aiguë, très contagieuse. Des complications parfois graves surviennent plus volontiers chez les personnes fragilisées par des maladies sous-jacentes et/ou âgées de plus de 65 ans.
- Il s'agit, dans cette indication, d'un médicament à visée préventive et curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est faible
- Il existe des alternatives thérapeutiques disposant d'une AMM en traitement curatif et préventif de la grippe : EBILFUMIN, générique de TAMIFLU (oseltamivir), DECTOVA (zanamivir par voie injectable) et MANTADIX (amantadine), non pris en charge par la solidarité nationale.
- TAMIFLU (oseltamivir) pourrait être utilisé en curatif et en préventif en complément de la vaccination et des mesures barrières de protection, en cas de pandémie grippale avérée ou potentielle selon les modalités définies par les recommandations nationales émises le cas échéant.

## → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence (3 millions de personnes concernées chaque année et du profil de gravité de la grippe qui peut entraîner des complications graves notamment chez les personnes ayant des facteurs de risques particuliers ;
- du besoin médical à disposer d'un traitement antiviral curatif et préventif, efficace et bien toléré, particulièrement pour les populations à risques dont le pronostic vital peut être mis en jeu ;
- des données des études de cohorte observationnelles qui suggèrent un impact de cette spécialité notamment sur la réduction de la durée des symptômes, et par conséquent sur la baisse de la contagiosité en population générale en cas de forte circulation du virus ;
- d'un possible impact sur l'organisation des soins notamment en termes de réduction de la durée des hospitalisations en cas de forte circulation du virus ;

TAMIFLU (oseltamivir) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans le cadre d'un traitement curatif et préventif des infections grippales, en situation de pandémie grippale.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TAMIFLU (oseltamivir) est faible dans le cadre d'un traitement curatif et préventif de la grippe en situation de pandémie grippale.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de TAMIFLU (oseltamivir) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM, selon les recommandations nationales le cas échéant.**

## → Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 15 %

### 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du faible niveau de preuve de l'efficacité du traitement par l'oseltamivir sur la réduction de la mortalité et des complications de la grippe en cas d'épidémie saisonnière ;
- du bénéfice minime démontré sur la réduction de la durée des symptômes, en moyenne de 18 heures [14-22] par l'oseltamivir chez des patients sans facteur particulier de gravité ;
- du faible niveau de preuve de l'effet de l'oseltamivir sur la réduction de l'incidence de la grippe suspectée ou confirmée en population générale et en collectivités de personnes âgées ;
- de l'absence de nouveau signal de tolérance depuis le précédent avis de la Commission ;
- et malgré l'intérêt potentiel du traitement en cas de pandémie grippale ;

**la Commission considère que TAMIFLU (oseltamivir) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie actuelle de prise en charge de la grippe, en curatif et en préventif.**

**A la lumière des résultats de l'étude RECOVERY (résultats attendus pour 2026), la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.**

## 5.5 Population cible

La population cible n'est pas quantifiable.

## 5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude RECOVERY (résultats attendus pour 2026).

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

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

### → Autres recommandations

La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risque. Une bonne couverture vaccinale y compris chez les soignants est indispensable.

Par ailleurs, les mesures d'hygiène (port de masques chirurgicaux et lavage fréquent des mains) permettent de limiter le risque de transmission et de contamination, en particulier chez les très jeunes enfants et les personnes ayant des facteurs de risques particuliers. Ces deux mesures constituent la pierre angulaire de la prévention contre la grippe.