RELENZA[MC] ET TAMIFLU[MC]

Influenza

Avis transmis au ministre en octobre 2020

Marque de commerce : Relenza
Dénomination commune : Zanamivir
Fabricant : GSK
Forme : Poudre pour inhalation avec applicateur
Teneur : 5 mg/coque (4)

Marques de commerce : Tamiflu et versions génériques
Dénomination commune : Oseltamivir (phosphate d')
Fabricants : Roche et autres
Formes : Capsules et suspension orale
Teneurs : 30 mg, 45 mg et 75 mg (capsules) et 6 mg/ml (65 ml) (suspension orale)

Transfert à la section régulière

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de transférer l'oseltamivir et le zanamivir à la section régulière des listes des médicaments.

Évaluation

CONTEXTE D'ÉVALUATION

Le contexte d'urgence sanitaire lié à la pandémie de la COVID-19 sollicite de façon importante des ressources du système de santé. La potentielle présence simultanée des virus SRAS-CoV-2, de l'influenza et d'autres virus respiratoires dans la communauté pourrait faire croître la demande de soins dans les prochains mois. Déterminer l'étiologie virale représente un défi pour les cliniciens, car plusieurs similitudes existent dans la présentation clinique des infections secondaires causées par ces différents virus. Les délais nécessaires à la confirmation par des tests de laboratoire pourraient varier en fonction des ressources disponibles. De plus, l'évolution naturelle, la disponibilité de vaccin et le traitement diffèrent entre les agents causals. Des signaux récents indiquent par ailleurs que la morbidité associée à une co-infection à influenza et à SRAS-CoV-2 est importante (Yue 2020) : une prise en charge rapide est d'autant plus nécessaire pour évaluer si un traitement de l'influenza est recommandé chez un patient présentant un syndrome d'allure grippal. Ces problématiques de santé publique constituent une

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

préoccupation majeure pour les différents paliers de gouvernement et les cliniciens, dans le contexte de la pandémie actuelle.

À la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), un guide d'usage optimal (GUO) a été réalisé par l'INESSS comme outil d'aide à la décision pour prescrire les antiviraux aux personnes à risque de complications présentant un syndrome d'allure grippale secondaire à l'influenza (INESSS 2020). Il vise à faire des recommandations aux intervenants de la première ligne pour la prophylaxie et le traitement, en vue d'une prise en charge optimale et accélérée de cette pathologie. Cette initiative s'inscrit dans l'objectif plus large de limiter le nombre d'hospitalisations et de visites à l'urgence liées à cette infection en contexte de pandémie de la COVID-19. Plusieurs professionnels de la santé sont ciblés, y compris les pharmaciens qui pourront éventuellement instaurer une prophylaxie ou un traitement, à certaines conditions, en vertu de la *Loi modifiant principalement la loi sur la pharmacie afin de favoriser l'accès à certains services* (loi no 31). Par ailleurs, d'autres travaux ont été réalisés par l'INESSS afin de produire des recommandations sur les analyses biomédicales pour la détection, nécessaires au diagnostic de l'influenza.

L'INESSS croit, et particulièrement en contexte d'urgence sanitaire, qu'une allocation judicieuse des ressources du système de santé est indispensable et doit être préservée. Cela implique que les médicaments demeurent disponibles pour les patients les plus vulnérables et à qui les traitements de l'influenza profiteraient le plus. Toutefois, le GUO, comme outil d'aide à la décision, a pour fonction de guider le prescripteur sur la pertinence d'instaurer ou non un traitement ou une prophylaxie avec l'oseltamivir ou le zanamivir. Cet outil est le reflet des consensus d'experts déjà publiés et connus des cliniciens. Compte tenu de sa publication et de l'historique d'usage de l'oseltamivir et du zanamivir, l'INESSS s'est interrogé sur l'opportunité d'assouplir les indications reconnues de ces antiviraux ou de les transférer à la section régulière des listes.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'oseltamivir et le zanamivir sont des inhibiteurs sélectifs de la neuraminidase des virus influenza de type A et de type B. Ils sont tous deux commercialisés au Canada depuis 1999. Ces antiviraux empêchent la libération des particules virales récemment formées par les cellules infectées et la dissémination du virus dans l'organisme. L'oseltamivir est un promédicament qui s'administre par voie orale, tandis que le zanamivir est administré en inhalation. Des versions génériques de l'oseltamivir sont disponibles. L'oseltamivir et le zanamivir sont indiqués par Santé Canada chez les enfants et les adultes, pour la prévention et le traitement de la grippe aiguë sans complications, dont les symptômes se manifestent depuis 48 heures au maximum. En clinique, et selon les recommandations d'experts, l'utilisation de ces antiviraux vise plutôt à diminuer le risque de complications liées à une infection à influenza chez les patients les plus à risque. L'oseltamivir est l'inhibiteur de la neuraminidase le plus utilisé au Québec. Cette réévaluation des indications reconnues est à l'initiative de l'INESSS, suite à une demande du MSSS.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

BREF HISTORIQUE

Oseltamivir

octobre 2000	Avis de refus – Valeur thérapeutique
octobre 2005 à octobre 2010	Ajout à la liste des médicaments – Établissements, modifications des indications reconnues, ajout de nouvelles teneurs
octobre 2011	Ajout à la Liste du RGAM – Médicament d'exception et Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception – Liste Établissements
depuis octobre 2013	Inscription de la suspension orale et de versions génériques

Zanamivir

octobre 2000	Avis de refus – Valeur thérapeutique
octobre 2009	Ajout à la Liste – Établissements – Médicament d'exception
octobre 2011	Ajout à la Liste du RGAM – Médicament d'exception et Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception – Liste Établissements

Les indications reconnues actuellement pour l'oseltamivir et le zanamivir, identiques pour ces deux médicaments, sont les suivantes :

Liste des médicaments du RGAM

- pour la prophylaxie de l'influenza de type A ou B (grippe saisonnière) :
  - chez les personnes vivant dans un centre d'hébergement en contact étroit avec une personne infectée (cas index).

  La demande est autorisée lorsque les conditions suivantes sont rencontrées:
  - les données de surveillance en place démontrent la présence et la sensibilité des virus de l'influenza de type A ou B, selon les avis émis par les directions de santé publique régionales et provinciales, le cas échéant;
  - le délai d'administration du traitement avec l'antiviral est respecté (48 heures).

  Les maladies chroniques sont définies ainsi :
  - troubles cardiaques ou pulmonaires (dont la dysplasie broncho-pulmonaire, la fibrose kystique, la MPOC, l'emphysème et l'asthme) assez graves pour nécessiter un suivi médical régulier ou des soins hospitaliers;
  - diabète ou autres troubles métaboliques chroniques, troubles hépatiques (incluant une cirrhose), rénaux, hématologiques (incluant une hémoglobinopathie), un cancer, un déficit immunitaire (dont le VIH) ou une immunosuppression (radiothérapie, chimiothérapie, médicaments antirejet);
  - conditions médicales pouvant compromettre l'évacuation des sécrétions respiratoires et augmentant les risques d'aspiration (ex. : un trouble cognitif, une lésion médullaire, un trouble convulsif, des troubles neuromusculaires, une obésité morbide).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- pour le traitement de l'influenza de type A ou B (grippe saisonnière) :
  - chez les personnes vivant dans un centre d'hébergement;
  - chez les personnes atteintes d'une maladie chronique nécessitant un suivi médical régulier ou des soins hospitaliers (selon la définition du MSSS);
  - chez les femmes enceintes qui sont au 2e ou 3e trimestre de grossesse (13 semaines ou plus).

  La demande est autorisée lorsque les conditions suivantes sont rencontrées :
  - les données de surveillance en place démontrent la présence et la sensibilité des virus de l'influenza de type A ou B, selon les avis émis par les directions de santé publique régionales et provinciales, le cas échéant;
  - le délai d'administration du traitement avec l'antiviral est respecté (48 heures).

  Les maladies chroniques sont définies ainsi :
  - troubles cardiaques ou pulmonaires (dont la dysplasie broncho-pulmonaire, la fibrose kystique, la MPOC, l'emphysème et l'asthme) assez graves pour nécessiter un suivi médical régulier ou des soins hospitaliers;
  - diabète ou autres troubles métaboliques chroniques, troubles hépatiques (incluant une cirrhose), rénaux, hématologiques (incluant une hémoglobinopathie), un cancer, un déficit immunitaire (dont le VIH) ou une immunosuppression (radiothérapie, chimiothérapie, médicaments antirejet);
  - conditions médicales pouvant compromettre l'évacuation des sécrétions respiratoires et augmentant les risques d'aspiration (ex. : un trouble cognitif, une lésion médullaire, un trouble convulsif, des troubles neuromusculaires, une obésité morbide).

Il est à noter que ces indications sont codifiées pour les deux médicaments (AI139 pour le traitement et AI140 pour la prophylaxie).

Liste des médicaments – Établissements

- pour la prophylaxie de l'influenza de type A ou B (grippe saisonnière) :
  - chez les personnes vivant dans un centre d'hébergement public ou privé en contact étroit avec une personne infectée (cas index).

  La demande est autorisée lorsque les conditions suivantes sont rencontrées :
  - les données de surveillance en place démontrent la présence et la sensibilité des virus de l'influenza de type A ou B, selon les avis émis par les directions de santé publique régionales et provinciales, le cas échéant.

- pour le traitement de l'influenza de type A ou B (grippe saisonnière) :
  - chez les personnes vivant dans un centre d'hébergement public ou privé;
  - chez les personnes atteintes d'une maladie chronique;
  - chez les femmes enceintes qui sont au 2e ou 3e trimestre de grossesse (13 semaines ou plus).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

La demande est autorisée lorsque les conditions suivantes sont rencontrées :

- les données de surveillance en place démontrent la présence et la sensibilité des virus de l'influenza de type A ou B, selon les avis émis par les directions de santé publique régionales et provinciales, le cas échéant.

Les indications actuelles de l'oseltamivir et du zanamivir ne permettent pas l'utilisation des antiviraux pour l'ensemble des recommandations aux professionnels de la santé mentionnées dans le GUO. Par exemple, elles n'incluent pas le traitement présomptif, ni le traitement de personnes vivant avec des patients à risque de complications. La définition des personnes à risque est également différente, tout comme celle des milieux où peuvent être administrés ces médicaments. Finalement, le délai d'instauration du traitement de 48 heures ou moins, bien que fortement recommandé, n'a plus à être respecté dans tous les cas. Ces différences avec les recommandations d'experts et la pratique clinique rendent nécessaire la réévaluation des indications reconnues. Lors des travaux, les consensus d'experts suivants ont été consultés : AMMI Canada 2019, Centers for Disease Control and Prevention 2020, Infectious Diseases Society of America 2018, Société Canadienne de pédiatrie 2018 et American Academy of Pediatrics 2020. Des représentants de la RAMQ et les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) ont été consultés. Le risque d'usage non optimal a été considéré et l'adoption d'une approche pragmatique a été préconisée.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Besoin de santé

Il existe un besoin d'ajuster le remboursement de l'oseltamivir et du zanamivir aux différentes situations cliniques présentées dans le GUO. Celles-ci ont été rédigées à partir de consensus d'experts récents, applicables au contexte québécois, et montrent la désuétude des indications de l'oseltamivir et du zanamivir figurant actuellement sur les listes des médicaments. Le besoin de santé est en grande partie comblé puisque ces médicaments sont déjà utilisés dans la plupart des situations recommandées. Ajoutons qu'à l'origine, ces médicaments figuraient dans la section des médicaments d'exception, car une autre option de traitement, l'amantadine, était disponible. Le spectre d'activité de cette dernière est plus restreint et le profil d'innocuité moins favorable que les inhibiteurs de la neuraminidase, mais elle est moins coûteuse. Or, ce médicament n'est plus recommandé pour l'influenza en raison d'un enjeu de résistance à l'influenza de type A et de l'absence de couverture pour l'influenza de type B (Aoki 2019, Uyeki 2019). Ainsi, l'oseltamivir et le zanamivir sont désormais les seules options efficaces inscrites sur les listes des médicaments pour cette infection.

Analyse des données

Lors des évaluations antérieures, l'INESSS a reconnu la valeur thérapeutique de ces deux médicaments, pour le traitement de l'influenza de type A et de type B, tant chez les adultes (Nicholson 2000, Treanor 2000, Lalezari 2001, Murphy 2000) que chez les enfants (Whitley 2001, Murphy). Il avait alors été jugé que ces médicaments entraînaient des bénéfices cliniques significatifs, mais modestes, sur la durée de la symptomatologie de l'influenza. L'INESSS a aussi reconnu la valeur thérapeutique de l'oseltamivir et du zanamivir pour la prophylaxie de l'influenza de type A et de type B (Hayden 2000 et 2004, Peters 2001, Monto 2002). Il avait été jugé que ces médicaments étaient des options efficaces pour diminuer la propagation de l'influenza de type A et B et que ces données permettaient de transposer à des milieux d'hébergement les résultats observés dans les familles.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Pour la présente évaluation, la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement s'est appuyée sur les travaux réalisés par la Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé et décrits dans le rapport en soutien au GUO, concernant l'utilisation des antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de l'influenza dans le contexte de la COVID-19. La méthodologie utilisée a d'abord inclus une recherche documentaire des consensus d'experts, des lignes directrices et des recommandations cliniques. L'analyse de l'information a été effectuée dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec; un comité consultatif a été mis sur pied pour formuler des recommandations, suivies d'une validation par les pairs. Des mises à jour du GUO sont planifiées.

Par ailleurs, une revue rapide de la littérature sur les indications possibles a permis de confirmer que l'oseltamivir et le zanamivir ne sont pas utilisés actuellement pour d'autres pathologies que l'influenza, sauf de façon anecdotique. L'INESSS a produit une réponse rapide défavorable, plus tôt cette année, quant à l'utilisation de l'oseltamivir pour traiter la COVID-19 (INESSS 2020), étant donné les connaissances disponibles au moment de la publication. Ce médicament est en cours d'évaluation dans des études de phase III pour le traitement de cette condition. Ainsi, à l'heure actuelle, le risque que ces médicaments soient prescrits pour une indication autre que l'influenza est minime.

Perspective du patient
Au cours de cette évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou groupe de patients.

Perspective du clinicien
Aucune lettre de clinicien n'a été reçue au cours de l'évaluation. Les éléments mentionnés proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les cliniciens reconnaissent que diminuer les contraintes administratives liées au remboursement pourrait être bénéfique à la santé publique en favorisant l'instauration d'un traitement rapide lorsque requis. Le transfert à la liste régulière suscite des réactions partagées. Certains cliniciens considèrent qu'un transfert à la section régulière des listes n'entrainerait pas de changement d'usage majeur puisque ces médicaments sont codifiés et que de nombreux professionnels utilisent les GUO produits par l'INESSS dans leur pratique. Il n'est donc pas attendu que ce transfert entraîne un accroissement important de l'utilisation de ces médicaments dans des populations différentes, pour autant que des recommandations d'usage optimal soient disponibles et communiquées efficacement à tous les professionnels concernés. Les facteurs pouvant modifier la consommation d'inhibiteurs de la neuraminidase sont plutôt en lien avec d'autres impondérables difficilement quantifiables, tels la prévalence des infections, l'efficacité de la vaccination antigrippale, la disponibilité des tests de détection et le délai d'obtention des résultats, ainsi que le respect des mesures de distanciation physique.

Pour d'autres cliniciens, il existe un risque d'utilisation ne maximisant pas les bienfaits du traitement, particulièrement en première ligne, si l'oseltamivir et le zanamivir sont transférés à la section régulière des listes des médicaments. Des personnes présentant des symptômes peu sévères et sans facteur de risque de complications pourraient se les voir prescrire, bien que les bénéfices cliniques attendus en soient plutôt modestes. Ils mentionnent que certains professionnels de la santé pourraient être incités à

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

les prescrire en dehors de l'usage recommandé, malgré les outils d'aide à la décision disponibles et même si un tel transfert pourrait faciliter cette conduite.

Certains s'interrogent sur les autres formes d'assouplissement possibles, par exemple, l'ajustement des indications actuellement reconnues au GUO. Cela soulève toutefois un enjeu d'ordre administratif; un tel changement entrainerait une modification des codes de médicament d'exception. Une ordonnance mal codifiée pourrait occasionner un retard du remboursement du médicament, ce qui irait à l'encontre de l'objectif, soit l'instauration rapide d'un traitement, lorsque requis. Le début de la période d'activité grippale étant imminent au moment des présents travaux, la création d'une nouvelle codification, sa communication efficace et l'intégration de ces changements dans les habitudes de prescription semblent peu envisageables dans un délai aussi court.

Les inhibiteurs de la neuraminidase ont un profil d'innocuité globalement favorable. Recevoir l'un de ces médicaments, même si le test de détection des virus de l'influenza s'avérait négatif *a posteriori,* comporte un risque faible de préjudice. Par ailleurs, aucun signal de toxicité grave ou accrue n'a été observé jusqu'à présent pour un patient atteint de la COVID-19 qui recevrait l'un de ces antiviraux pour une suspicion d'influenza. Finalement, le risque de résistance ne constitue pas un enjeu dans la présente évaluation puisque celle-ci survient principalement lorsque des patients reçoivent des doses sous-optimales (Bassetti 2019).

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'une capsule d'oseltamivir de 30, 45 et 75 mg est respectivement de 1,55, 2,39 et 3,06 $; celui de la poudre pour suspension orale à la teneur de 6 mg/ml pour une quantité de 65 ml après reconstitution est de 18,27 $. Le prix de vente garanti d'un dispositif d'inhalation contenant 5 disques de 4 coques de 5 mg de poudre de zanamivir est quant à lui de 37 $, ce qui permet 20 inhalations médicamentées par dispositif. À titre informatif, le prix remboursé de l'oseltamivir est maintenant 21 % et 9 % moins élevé que celui du Tamiflu[MC] en capsule et en suspension orale, respectivement.

Pour l'oseltamivir, chez les adultes et les adolescents (≥ 13 ans), le coût du traitement d'un épisode grippal à raison de deux capsules de 75 mg par jour pendant cinq jours est de 31 $. Le coût d'une prophylaxie, quant à lui, à raison de 75 mg une fois par jour pendant 10 à 14 jours, varie de 31 à 43 $. Chez l'enfant (≥ 1 à 12 ans), la posologie du traitement et de la prophylaxie est la même, ce qui fait que leur coût varie de 16 à 37 $ selon le poids de l'enfant et la forme utilisée. Pour le zanamivir, le coût de traitement chez l'adulte et l'enfant (≥ 7 ans), à raison de deux inhalations deux fois par jour pendant 5 jours, est de 37 $. Le coût de la prophylaxie chez ces deux dernières populations, à raison de deux inhalations une fois par jour pendant 10 jours, est de 37 $ également.

Du point de vue pharmacoéconomique, l'INESSS a précédemment conclu à l'efficience de ces inhibiteurs de la neuraminidase dans le contexte de leurs indications reconnues à la *Liste des médicaments – Établissements* (INESSS 2005, INESSS 2009). Ils ont également été considérés comme efficients pour leurs indications reconnues pour le paiement sur la *Liste des médicaments* (INESSS 2011). Notons que, depuis leur inscription, la quasi-totalité des patients sont traités en milieu ambulatoire par l'oseltamivir plutôt que par le zanamivir, selon les statistiques de facturation de la RAMQ. L'investigation des

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

données de ventes en milieu hospitalier suggère également que l'utilisation de l'oseltamivir est privilégiée.

Traitement de l'influenza de type A ou B

L'INESSS ne s'attend pas à ce que l'assouplissement des indications reconnues ou le transfert à la section régulière des listes entraîne une hausse marquée de l'utilisation des inhibiteurs de la neuraminidase chez une clientèle à moindre risque de complication. Bien qu'il estime difficile de réévaluer l'efficience à la lumière des changements proposés, il juge vraisemblable que leur usage constitue une stratégie moins efficiente à mesure que l'assouplissement de l'encadrement administratif de l'usage s'accroit. Cela s'explique notamment par le fait que moins de bénéfices seraient engendrés, pour un même coût de traitement, en cas d'utilisation chez les populations à faible risque et dont le pronostic sans usage d'un antiviral demeure favorable. Notons également que la contrainte administrative d'un délai maximal de 48 heures entre la présentation des symptômes et l'instauration du traitement tombe en l'absence d'indication reconnue pour le paiement. Bien qu'en pratique clinique, cette fenêtre temporelle était difficile à évaluer, il n'en demeure pas moins qu'un début de traitement rapide constitue la stratégie optimale. Il est attendu que les bienfaits du traitement soient présumés, en moyenne, affectés à la baisse lorsque le traitement dépasse cette fenêtre temporelle d'intervention. Les éléments susmentionnés ont été soupesés par l'INESSS, et, dans l'ensemble, le risque d'usage dans une population à moindre risque est jugé faible.

Prophylaxie postexposition à l'influenza de type A ou B

Tout comme pour le traitement de l'influenza, l'INESSS estime difficile de réévaluer l'efficience des inhibiteurs de la neuraminidase en prophylaxie de l'influenza à la lumière des changements proposés. Toutefois, il serait également vraisemblable que l'usage des antiviraux en prophylaxie constitue une stratégie moins efficiente, à mesure que l'assouplissement de l'encadrement de l'usage en entraîne l'utilisation par des populations dont le pronostic sans usage d'un antiviral demeure favorable. Pour les mêmes raisons que celles précitées, il est attendu qu'en moyenne, les bienfaits soient similaires, bien qu'il ne puisse être écarté qu'ils soient réduits.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

L'influenza est un motif de consultation dont la fréquence varie de façon cyclique chaque année. Pendant la période d'activité grippale, on note plus de consultations dans les cliniques de première ligne et dans les urgences, et davantage d'hospitalisations, de décès et d'éclosions en milieu d'hébergement. La demande de soins est par conséquent accrue pour la prise en charge en milieu tant ambulatoire qu'hospitalier ou en soins de longue durée. Bien que ce phénomène soit bien connu et qu'il revienne de façon périodique, nul ne peut prédire les conséquences d'une activité grippale modérée à élevée sur le système de santé en contexte de pandémie de COVID-19. Beaucoup d'incertitude émane de l'évaluation des besoins en inhibiteurs de la neuraminidase pendant les prochains mois. Un plus grand nombre de patients pourraient consulter pour un syndrome d'allure grippale, ce qui mènerait inévitablement à un nombre plus élevé de tests de détection et de traitements empiriques, mais d'une ampleur qui demeure très incertaine. S'il s'avère utile d'instaurer rapidement après le début des symptômes un traitement antiviral de façon empirique, celui-ci doit être cessé dès qu'il y a confirmation d'un test négatif pour

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

l'influenza A ou B. L'obtention rapide des résultats d'influenza sera nécessaire à un usage optimal des antiviraux concernés.

Vu l'abondante littérature dans laquelle des bénéfices variés ont été démontrés dans des populations distinctes, la publication d'un GUO s'avère avantageuse pour guider la décision des cliniciens d'instaurer ou non une prophylaxie ou un traitement. Un accès sans contrainte administrative à l'oseltamivir et au zanamivir pour les personnes pouvant le plus bénéficier de ces antiviraux est profitable pour répondre à l'objectif du MSSS.

Il importe de rappeler que la vaccination contre l'influenza ainsi que les précautions visant à prévenir la transmission du virus, tels les mesures d'hygiène, la distanciation physique, le port du masque et la surveillance des nouveaux cas, demeurent les principales mesures de contrôle de cette infection.

Finalement, un risque de pénurie des antiviraux est soulevé advenant une utilisation plus importante que prévu. Plusieurs fabricants produisent des versions génériques de l'oseltamivir, dont certaines ne sont pas inscrites sur les listes des médicaments. Des solutions pourraient être envisagées si des difficultés d'approvisionnement étaient attendues pour cet antiviral.

Analyse d'impact budgétaire

L'INESSS a réalisé une analyse d'impact budgétaire portant sur l'opportunité d'assouplir les indications reconnues de l'oseltamivir et du zanamivir ou de les transférer à la section régulière des listes des médicaments. Bien qu'il soit présumé que cet assouplissement ou ce transfert ne devrait pas modifier la pratique clinique de façon importante, l'INESSS juge hasardeuse l'estimation de l'impact budgétaire de ces options, compte tenu de la variabilité interannuelle de la prévalence de l'infection à l'influenza ainsi que du contexte de pandémie de COVID-19. En effet, les statistiques de facturation de la RAMQ portant sur les cinq dernières saisons grippales suggèrent une variation, du simple au triple, du nombre d'ordonnances d'oseltamivir ou de zanamivir remboursées. Par ailleurs, le contexte particulier de pandémie fait que les comportements des individus, de même que ceux des cliniciens, peuvent fortement différer de ceux des précédentes saisons grippales. Par exemple, un certain confinement pourrait amener une activité grippale plus faible, ce qui ferait que le nombre de cas suspectés serait particulièrement bas. Notons également que le nombre de personnes vaccinées et l'efficacité du vaccin durant chaque saison grippale constituent autant de facteurs qui affecteront également le nombre de personnes susceptibles de développer un SAG. Il est ainsi très difficile d'attribuer spécifiquement de potentielles variations d'utilisation future de ces antiviraux à un assouplissement ou à leur transfert à la section régulière des listes des médicaments. Suivant ces constats, l'analyse de l'INESSS s'appuie sur un scénario hypothétique qui cherche à estimer le nombre maximal de cas qui pourraient recevoir un antiviral pour l'influenza. Ce scénario vise ainsi à quantifier le risque financier pour la RAMQ et les établissements de santé. Pour ce faire, une estimation du nombre moyen attendu de patients consultant pour l'influenza ou admis à l'hôpital pour un syndrome d'allure grippal (SAG) au cours de la prochaine saison grippale a été réalisée. L'analyse s'appuie notamment sur une extrapolation des données de facturation de la RAMQ des cinq dernières années (juillet à juin, de façon à couvrir les saisons grippales). En raison des incertitudes évoquées, un horizon temporel de 12 mois est jugé plus adéquat. Rappelons enfin que l'indice d'activité grippale de la saison actuelle a été rapporté comme étant faible en Australie, en Chine, en Afrique du Sud aux États-Unis (Olsen 2020). De fait, la prochaine saison de la grippe au Québec pourrait s'avérer de faible ampleur. Comme le GUO suggère uniquement

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

d'instaurer un traitement chez des patients lorsque jugé pertinent par les autorités de santé publique, l'usage des antiviraux pourrait être réduit de façon importante durant cette période.

Dépenses attendues (sans assouplissement ni transfert à la section régulière des listes)

Les données de vente de l'oseltamivir et du zanamivir, pour les établissements de santé québécois des années 2015 à 2019 (IQVIA[MC]), suggèrent que les dépenses annuelles fluctuent en se situant en moyenne autour de 511 000 $. En ce qui concerne l'usage en milieu ambulatoire, les statistiques de facturation de la RAMQ portant sur la période s'échelonnant de 2015 à 2020 suggèrent également une variabilité interannuelle, mais dont la moyenne se situe à environ 164 000 $, en tenant compte des services professionnels du pharmacien et de la marge bénéficiaire du grossiste. Ces résultats sont retenus pour estimer les dépenses attendues durant la saison grippale 2020-2021, advenant que les modalités de remboursement demeurent les mêmes. Une approche différente, s'appuyant plutôt sur des hypothèses épidémiologiques, a été utilisée pour estimer la dépense maximale (impact brut et net) qui pourrait découler d'un assouplissement de l'indication reconnue ou d'un transfert à la section régulière des listes des médicaments.

Impact brut (avec assouplissement ou transfert à la section régulière des listes)

Cette section fait état des principales hypothèses retenues pour estimer les dépenses maximales prévues. Celles-ci sont postulées en vue d'estimer l'impact budgétaire annuel d'un assouplissement des critères ou d'un transfert à la section régulière des listes, dans un contexte hautement incertain.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeur (valeur alternative)
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT	
Établissements de santé	
Nombre annuel moyen d'hospitalisations dues à l'influenza	6 194 (3 050)[a]
Proportion des patients hospitalisés pour un syndrome d'allure grippal qui sont infectés par l'influenza	23 %[b]
Nombre annuel moyen d'hospitalisations pour un syndrome d'allure grippal	26 930
Contexte ambulatoire (RAMQ)	
Nombre annuel moyen de patients recevant l'oseltamivir ou le zanamivir	4 363 (2 042)[c]
Proportion moyenne de patients qui ont reçu l'oseltamivir ou le zanamivir, parmi les patients ayant consulté pour l'influenza	9 %[a]
Nombre annuel moyen de patients ayant consulté pour l'influenza	48 480
Total	
Nombre annuel maximal présumé de patients admissibles à l'oseltamivir ou au zanamivir	75 410
FACTEUR INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS	
Coût de l'usage des antiviraux Établissements de santé RAMQ	 [redacted] $[d] 42 $[e]

a Ces valeurs s'appuient sur le rapport de révision du programme d'immunisation contre l'influenza au Québec (2018).

b Cette estimation s'appuie sur le rapport de recherche sur les hospitalisations et les complications dues à l'influenza en 2011-2012 (Gilca 2013).

c Ces valeurs sont dérivées des statistiques de facturation de la RAMQ couvrant juillet à juin pour les périodes de 2015-2016 à 2019-2020 et correspondent à celles, maximale et minimale, observées.

d À des fins de simplification, seul le coût du traitement par l'oseltamivir est retenu pour estimer le coût moyen par patient. Il est calculé à partir du prix de l'oseltamivir tiré du contrat négocié avec le regroupement d'achat des établissements de santé Sigma Santé de la région de Montréal.

e À des fins de simplification, seul le coût du traitement par l'oseltamivir est retenu pour estimer le coût moyen par patient. Ce coût tient également compte de la marge bénéficiaire du grossiste et du coût moyen des services professionnels du pharmacien.

Les hypothèses émises concernant les établissements de santé sont les suivantes :

- Nombre annuel moyen d'hospitalisations dues à l'influenza : Pour l'estimer, l'INESSS s'appuie sur le rapport de révision du Programme d'immunisation contre l'influenza au Québec, conduit par le comité sur l'immunisation du Québec et rendu public par l'INSPQ (2018). Selon ce rapport, le nombre annuel moyen d'hospitalisations attribuable à l'influenza au Québec entre les saisons grippales 2011-2012 et 2015-2016 est de 6 194. Le rapport note toutefois que, sachant qu'il y aurait 12 200 hospitalisations attribuables à l'influenza au Canada, on devrait plutôt s'attendre à observer environ 3 050 hospitalisations au Québec. Les auteurs suggèrent notamment que le nombre de cas au Québec était élevé durant les saisons grippales 2012-2013 et 2014-2015, ce qui a pu produire une surestimation. C'est pourquoi la valeur dérivée des estimations canadiennes a été explorée en analyse de sensibilité.
- Proportion des patients hospitalisés pour un syndrome d'allure grippal qui sont infectés par l'influenza : Pour l'estimer, l'INESSS s'appuie sur un rapport de recherche rendu public par l'INSPQ (2013) et décrivant les résultats d'une étude prospective avec confirmation virologique chez des patients hospitalisés pour un SAG. Selon cette étude, 23 % de ces patients ont été confirmés positifs à l'influenza.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les hypothèses émises concernant le contexte ambulatoire sont les suivantes :

- Nombre annuel moyen de patients recevant l'oseltamivir ou le zanamivir : L'INESSS prévoit, à partir des statistiques de facturation de la RAMQ portant sur les périodes de juillet à juin de 2015-2016 à 2019-2020, que le nombre annuel de patients recevant un antiviral pour l'influenza serait en moyenne de 4 363. Le nombre minimal de patients ayant reçu un antiviral dans les cinq dernières années est de 2 042, ce dernier étant utilisé en analyse de sensibilité.
- Proportion moyenne de patients qui ont reçu l'oseltamivir ou le zanamivir, parmi les patients ayant consulté pour l'influenza : Cette proportion repose sur le rapport de révision du programme d'immunisation contre l'influenza (Comité sur l'immunisation du Québec, 2018) qui rapporte que, parmi les patients assurés par le régime public d'assurance-médicaments consultant pour une infection à l'influenza, 9 % ont reçu un antiviral.

Notons que, pour l'estimation des cas ambulatoires, l'analyse s'appuie sur les visites médicales pour l'influenza, tandis que pour l'estimation des cas en établissements, elle s'appuie sur les hospitalisations pour SAG. Aucune donnée n'a été retrouvée pour établir le nombre moyen de consultations en milieu ambulatoire pour les SAG. Leur considération aurait pour effet d'augmenter l'impact budgétaire maximal. Par ailleurs, à des fins de simplification de l'analyse, les coûts calculés s'appuient uniquement sur la posologie de traitement de l'oseltamivir. Cette limite aurait toutefois une influence marginale sur les résultats puisque le zanamivir, au coût légèrement plus élevé, est très rarement utilisé et que le coût d'une prophylaxie avec l'oseltamivir est également marginalement supérieur.

Impacts budgétaires maximaux, pour la saison grippale 2020-2021, du transfert à la section régulière des listes des médicaments de Tamiflu^MC^, de Renleza^MC^ et de leurs versions génériques pour le traitement de l'influenza

	Coût sur une période de 12 mois[a] (analyse de sensibilité)[b]
DÉPENSE ATTENDUE SANS ASSOUPLISSEMENT NI TRANSFERT À LA SECTION RÉGULIÈRE DES LISTES	
Établissements	511 223 $ (262 740 $)
RAMQ	164 110 $ (91 462 $)
Total	675 333 $ (354 202 $)
IMPACT BRUT MAXIMAL AVEC ASSOUPLISSEMENT OU TRANSFERT À LA SECTION RÉGULIÈRE DES LISTES	
Établissements	778 020 $ (383 107 $)
RAMQ	2 046 583 $ (957 811 $)
Total	2 824 603 $ (1 340 918 $)
IMPACT NET MAXIMAL AVEC ASSOUPLISSEMENT OU TRANSFERT À LA SECTION RÉGULIÈRE DES LISTES	
Établissements	266 797 $ (120 367 $)
RAMQ	1 882 473 $ (866 349 $)
Total	2 149 473 $ (986 716 $)

a Ces coûts couvrent une période de 12 mois et tiennent compte de la marge bénéficiaire du grossiste ainsi que du coût moyen des services professionnels des pharmaciens. Il est attendu qu'ils soient distribués en majorité sur une période plus courte, en raison de la concentration des cas grippaux pendant les mois d'hiver.

b Ces coûts tiennent compte des valeurs alternatives documentées dans le tableau des principales hypothèses de l'INESSS.

En conclusion, bien que l'analyse ne puisse quantifier avec précision les conséquences d'un assouplissement ou d'un transfert à la section régulière des listes en contexte de pandémie de COVID-19, il est attendu que, dans l'hypothèse voulant que le nombre de cas suspectés corresponde à la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

moyenne des dernières années et que la totalité de ces patients reçoive un antiviral, un impact budgétaire net d'au plus 2,1 M$ dans les 12 prochains mois soit calculé.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

La présente recommandation est soumise dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la pandémie de maladie à coronavirus (COVID-19), alors que le réseau vit une recrudescence de cas qui pourrait avoir des impacts importants sur les ressources du système de santé, et suite à la reconnaissance du fait que les critères figurant aux listes ne correspondent plus à la pratique clinique. Dans ces circonstances exceptionnelles et compte tenu de l'historique d'usage, les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis de recommander le transfert de l'oseltamivir et du zanamivir à la section régulière des listes des médicaments.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position majoritaire

- Le transfert de ces médicaments à la section régulière des listes des médicaments est préféré à l'assouplissement des indications reconnues. Il est attendu que ce transfert entraine peu de changements du type de patients traités, étant donné l'usage actuel de ces médicaments.
- La publication du guide d'usage optimal pour le traitement et la prophylaxie de l'influenza chez l'enfant et l'adulte dans le contexte de la COVID-19 devra s'accompagner d'un bon plan de communication ciblant notamment les médecins de famille. Ceci permettra de s'assurer que les professionnels de la santé en connaissent l'existence et appliquent à grande échelle les recommandations présentées. Il est attendu que plus de patients présentant un syndrome d'allure grippale consulteront des professionnels de la santé au cours de la prochaine année.
- Il est impératif que les patients risquant de développer des complications de l'influenza puissent recevoir un traitement antiviral rapidement. Il est justifié, particulièrement en contexte de pandémie de COVID-19, de réduire les contraintes administratives si celles-ci limitent l'accès à ces médicaments.
- Le profil d'innocuité de l'oseltamivir et du zanamivir est plutôt favorable, ce qui limite le risque de préjudice advenant l'utilisation de ces médicaments dans une population traitée de façon empirique ou à plus faible risque de complications de l'influenza.
- Le risque de résistance est faible, même s'il y avait une augmentation importante des personnes traitées, pour autant que les doses administrées soient adéquates.
- L'efficience de l'oseltamivir et du zanamivir à la suite de leur transfert à la section régulière des listes des médicaments ne peut être évaluée adéquatement. Il est toutefois noté que ces traitements ont précédemment été considérés comme efficients lorsqu'utilisés dans le contexte de leur indication reconnue. Bien que ce transfert puisse s'accompagner d'un risque d'utilisation chez des patients qui en bénéficieraient moins, ce qui réduirait leur efficience, ce risque est jugé faible.
- Faciliter l'accès à un traitement rapide des personnes à risque de complications pourrait

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

entrainer des bénéfices pour le système de santé, en diminuant le recours à ses ressources pour traiter des complications sérieuses.

- L'évaluation de l'impact budgétaire du transfert de l'oseltamivir et du zanamivir à la section régulière des listes des médicaments est très hasardeuse, compte tenu de l'absence d'informations fiables permettant de prédire le volume de consultations attendues pour l'influenza en contexte de pandémie, et la proportion de celles-ci qui résulteraient en la prescription d'un antiviral. Bien qu'un impact budgétaire net maximal d'environ 2,1 M$ soit estimé dans la prochaine année, année exceptionnelle, les membres jugent qu'il ne devrait pas constituer un frein au transfert de ces médicaments.

Motifs de la position minoritaire

- Le transfert à la section régulière des listes pourrait conduire à une utilisation non souhaitée de ces médicaments, en particulier en période de pandémie et par les intervenants de première ligne.
- L'utilisation d'un médicament dans un contexte présomptif peut infléchir la balance risque-bénéfice chez les patients pour lesquels l'usage est non indiqué, ce qui les exposerait à un risque d'effets indésirables sans bénéfice clinique possible.
- Dans le contexte actuel, les professionnels de la santé pourraient ne pas être au fait des nouvelles recommandations du guide d'usage optimal de l'INESSS (INESSS 2020). De plus, ils pourraient subir une pression plus importante des patients pour obtenir ces médicaments.
- De fait, le risque d'un usage non optimal de ces antiviraux suivant un transfert est bel et bien présent. Une modification de leurs indications reconnues pour les rendre conformes aux nouvelles recommandations du GUO permettrait d'éviter ce risque.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Allen UD.** The use of antiviral drugs for influenza: Guidance for practitioners. Paediatr Child Health 2018;23(8):563-4.
- **American Academy of Pediatrics (AAP).** Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2020-2021. Pediatrics 2020;146(4) :31p.
- **Aoki FY, Allen UD, Mubareka S, et coll.** Use of antiviral drugs for seasonal influenza : Foundation document for practitioners – Update 2019. Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada 2019. 60-82.
- **Bassetti M, Castaldo N, Carnelutti A, et coll.** Neuraminidase inhibitors as a strategy for influenza treatment : pros, cons and future perspectives. Expert opinion on pharmacotherapy 2019;14 :1711-8.
- **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Influenza antiviral medications: summary for clinicians. 2020. Washington, DC. [En ligne. Page consultée le 1er octobre 2020] Disponible à : https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm#:~:text=The%20recommended%20treatment%20course%20for,pregnant%20women%20or%20breastfeeding%20mothers.
- **Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et coll.** Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. J Infect Dis 2004;189(3):440-9.
- **Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et coll.** Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. N Engl J Med 2000;343(18):1282-9.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Guide d'usage optimal Traitement et prophylaxie de l'influenza chez l'enfant et l'adulte dans le contexte de la COVID-19. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/COVID19/Guide_Influenza_enfant_adulte_web_FR.pdf.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Utilisation pertinente des analyses pour la détection des virus respiratoire durant la saison grippale en contexte de pandémie. [En ligne. Page consultée le 13 octobre 2020] Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_saison_grippale.pdf.
- **Comité sur l'immunisation du Québec.** Révision du Programme d'immunisation contre l'influenza au Québec. Émis en juin 2018. [Page consultée le 10 octpbre 2020]: https://www.inspq.qc.ca/publications/2415
- **Gilca R, Douville-Fradet M, Amini R.** Hospitalisations et complications attribuables à l'influenza : rapport de l'étude 2011-2012. Émis en mars 2013. [En ligne. Page consultée le 10 octobre 2020] : https://www.inspq.qc.ca/publications/1615
- **Gouvernement du Canada.** Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Declaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2017-2018 [En ligne] https://www.canada.ca/fr/santepublique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-declaration-vaccinationantigrippale-2017-2018.html?=undefined&wbdisable=true#ep
- **Lalezari J, Campion K, Keene O, et coll.** Zanamivir for the Treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: a pooled analysis of randomized controlled trials.Arch Intern Med 2001; 161: 212-7.
- **Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, et coll.** Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. Journal of Infectious Diseases 2002;186:1582–8.
- **Murphy K, Eivindson A, Pauksens K, et coll.** Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. Clin Drug Invest 2000;20(5):337-49.
- **Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et coll.** Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. Lancet 2000;355(9218):1845-50.
- **Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, et coll.** Decreased Influenza Activity During the COVID-19 Pandemic — United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:1305–1309.
- **Peters PH Jr, Gravenstein S, Norwood P, et coll.** Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. J Am Geriatr Soc. 2001; 49(8):1025-31.
- **Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et coll.** Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA. 2000; 283(8):1016-24.
- **Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et coll.** Clinical pratice guidelines by the infectious diseases society of america : 2018 Update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis and institutional outbreak management of seasonal influenza. Clinical Infectious Diseases 2019;68 :e1-47.
- **Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et coll.** Oral oseltamivir treatment of influenza in children. Pediatr Infect Dis J 2001;20(2):127-3.
- **Yue H, Zhang M, Xing L, et coll.** The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses in patients during COVID-19 outbreak. J Med Virol 2020. 92;2870-3.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).