

# TAMIFLU<sup>MC</sup> ET RELENZA<sup>MC</sup> – Traitement et prophylaxie de l'influenza (grippe saisonnière)

OCTOBRE 2011

**Marque de commerce :** Tamiflu  
**Dénomination commune :** Oseltamivir  
**Fabricant :** Roche  
**Forme :** Capsule  
**Teneurs :** 30 mg, 45 mg et 75 mg

**Marque de commerce :** Relenza  
**Dénomination commune :** Zanamivir  
**Fabricant :** GSK  
**Forme :** Poudre pour inhalation  
**Teneur :** 5 mg/coque

## Ajout à la Liste du RGAM – Médicament d'exception Modification d'une indication reconnue – Médicament d'exception – Liste Établissements

---

### 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. Ces antiviraux empêchent la libération des particules virales récemment formées par les cellules infectées et la dissémination du virus dans l'organisme. Ces médicaments sont indiqués pour le traitement et la prévention de l'influenza. L'oseltamivir, qui s'administre par voie orale, est indiqué chez les personnes âgées de 1 an ou plus tandis que le zanamivir, qui s'administre par inhalation, est indiqué chez les adultes et les enfants de 7 ans ou plus. Ces antiviraux sont actuellement inscrits à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments – Établissements*. Il s'agit d'une réévaluation qui découle d'une demande du ministre de la Santé et des Services sociaux. Le mandat confié à l'Institut national d'excellence en santé et en service sociaux (INESSS) consiste à évaluer la possibilité d'inscrire ces antiviraux à la *Liste de médicaments* du régime général d'assurance médicaments (RGAM) dans un contexte de grippe saisonnière.

### BREF HISTORIQUE

- Octobre 2005      Inscription de Tamiflu<sup>MC</sup> 75 mg à la *Liste de médicaments – Établissements* en médicament d'exception et refus d'inscription au régime général d'assurance médicaments
- Octobre 2009      Inscription de Relenza<sup>MC</sup> à la *Liste de médicaments – Établissements* en médicament d'exception
- Octobre 2010      Inscription de Tamiflu<sup>MC</sup> 35 mg et de Tamiflu<sup>MC</sup> 45 mg à la *Liste de médicaments – Établissements* en médicament d'exception (clientèle pédiatrique)

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Les indications actuellement reconnues pour l'oseltamivir et le zanamivir sont les suivantes :

- ◆ pour la prophylaxie et le traitement de l'influenza de type A ou B (grippe saisonnière) lorsque les conditions suivantes sont rencontrées :
  - les données de surveillance en place démontrent la présence du virus de l'influenza de type A ou B dans la communauté;
  - l'usage de l'inhibiteur de la neuraminidase est recommandé par une directive en vigueur de la Direction de la santé publique;
  - la personne satisfait aux critères définis par le *Protocole d'immunisation du Québec* pour la vaccination à l'influenza;
  - le délai d'administration de l'antiviral est respecté;

### **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

Afin d'évaluer l'opportunité d'inscrire ces antiviraux à la liste du RGAM, un groupe d'experts a été formé. Il est constitué de plusieurs intervenants impliqués dans le traitement des maladies infectieuses et de l'influenza (gériatre, interniste-infectiologue, médecin-conseil en santé publique, pédiatre-infectiologue, pharmaciens communautaire et d'établissements de santé).

Une révision de la documentation scientifique, des lignes directrices et des recommandations actuelles, concernant le traitement et la prévention de l'influenza s'ajoutent aux données des évaluations précédentes. Parmi les publications considérées, on trouve des essais cliniques, des méta-analyses, des études observationnelles et des rapports de cas.

De plus, les lignes directrices ainsi que les recommandations des organismes suivants sont considérées :

- Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada (AMMI Canada), recommandations 2010-2011;
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), recommandations 2011;
- Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI), recommandations 2010-2011;
- Organisation mondiale de la Santé (OMS), recommandations 2010;
- Société canadienne de pédiatrie (SCP), recommandations 2010.

Il importe de rappeler que la vaccination contre l'influenza ainsi que les précautions visant à prévenir la transmission du virus sont les mesures principales de contrôle des infections. L'usage des antiviraux ne doit jamais être considéré au même titre que la vaccination ou remplacer les méthodes de prévention.

### **Traitement de l'influenza**

Lors des évaluations antérieures, la valeur thérapeutique de l'oseltamivir, pour le traitement de l'influenza de type A et de type B, a été reconnue à partir d'études à répartition aléatoire et contrôlées par placebo, tant chez les adultes (Nicholson 2000, Treanor 2000) que chez les enfants (Whitley 2001). Les données d'efficacité permettaient de conclure que l'oseltamivir diminue la durée de la symptomatologie de l'influenza de 1 jour à 1,5 jour chez une population en santé. Cependant, il avait été jugé important, compte tenu de l'efficacité modeste observée avec l'usage de l'oseltamivir, d'obtenir des données probantes sur d'autres paramètres cliniques et plus particulièrement, chez les personnes à risque élevé de complications. Les

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

principaux résultats qui ont mené à la reconnaissance de la valeur thérapeutique de l'oseltamivir chez cette population sont les suivants :

- une réduction de 34 % des infections respiratoires nécessitant une antibiothérapie est observée chez les personnes à risque élevé de complications, soit celles âgées de 65 ans ou plus ou atteintes d'une maladie chronique, recevant l'oseltamivir comparativement à celles recevant un placebo ( $p = 0,02$ ) dans l'analyse prospective de Kaiser (2003); ces données obtenues chez des personnes vivant dans la communauté ont été jugées extrapolables à une population vivant dans des centres d'hébergement;
- une amélioration de la fonction pulmonaire et une réduction des exacerbations ont été démontrées chez des enfants asthmatiques dans l'étude à répartition aléatoire et contrôlée de Johnston (2005).

La valeur thérapeutique du zanamivir a aussi été reconnue pour le traitement de l'influenza de type A et de type B. Les résultats de la méta-analyse de Cooper (2003) ont montré que le zanamivir diminue la durée médiane des symptômes de 1,3 jour (IC95 % : 0,6 à 1,9) chez une population en santé et de 2 jours (IC95 % : 0,9 à 3,1) chez des personnes à risque élevé de complications, soit celles âgées de 65 ans ou plus ou atteintes d'une maladie chronique. De plus, les résultats de l'étude à répartition aléatoire et contrôlée avec placebo de Murphy (2000) montraient une diminution de 1,5 jour (IC95 % : 0,5 à 3,3) de la durée médiane des symptômes, lorsque cet antiviral est administré chez des personnes atteintes d'asthme ou de maladie pulmonaire obstructive chronique. De plus, les résultats de l'analyse rétrospective de Lalezari (2001) démontraient que le zanamivir procure des bénéfices cliniques importants chez une population à risque élevé de complications, particulièrement chez les personnes âgées vivant dans des centres d'hébergement. Plus spécifiquement, le traitement avec cet antiviral est associé à une diminution des symptômes allant jusqu'à 2,5 jours ( $p = 0,015$ ) et à une diminution de 43 % ( $p = 0,045$ ) des complications nécessitant un traitement antibiotique comparativement au placebo. Le pourcentage de personnes vaccinées était de 23 %.

En résumé, lors des évaluations antérieures, il a été jugé que le traitement avec les antiviraux entraîne des bénéfices cliniques significatifs, mais modestes sur la durée de la symptomatologie de l'influenza. La valeur thérapeutique de l'oseltamivir et du zanamivir a aussi été démontrée pour d'autres paramètres cliniques (diminution de la morbidité et de la prise d'antibiotiques) qui s'avèrent particulièrement importants chez une clientèle à risque élevé de complications. Cette population à risque a été définie comme étant celle pour laquelle le *Protocole d'immunisation du Québec* recommande la vaccination antigrippale.

Dans le cadre des présents travaux, une publication de l'OMS (2010), présentant une révision des données probantes concernant le traitement de l'influenza avec l'oseltamivir ou le zanamivir, est considérée. Deux méta-analyses sont sélectionnées dans cette revue, soit celles de Jefferson (2009) et de Shun-Shin (2009). Les résultats confirment que le traitement avec les antiviraux procure un bénéfice modeste en ce qui a trait à la diminution de la durée des symptômes (0,5 jour à 1,5 jour). Par ailleurs, dans ce document, l'OMS répertorie aussi plusieurs études observationnelles qui permettent d'évaluer l'efficacité des antiviraux quant à la réduction des complications graves, des hospitalisations ou des décès. Parmi ces études, notons plus particulièrement les résultats suivants :

- une réduction du nombre d'antibiotiques prescrits, d'hospitalisations et de décès est observée chez les personnes âgées vivant en centre d'hébergement et qui reçoivent

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'oseltamivir comparativement à celles qui ne reçoivent aucune thérapie ( $p < 0,05$ ) (Bowles 2002);

- une réduction de la mortalité est observée chez les personnes hospitalisées qui reçoivent l'oseltamivir (rapport de cotes (RC) de 0,21 (IC95 % : 0,06 à 0,8)), dans l'étude canadienne de McGeer (2007); notons que 75 % d'entre elles sont atteintes d'une maladie chronique et que l'âge médian des sujets est de 77 ans;
- une réduction du nombre d'otites moyennes (RC : 0,69 (IC95 % : 0,48 à 0,99)) et d'hospitalisations (RC : 0,33 (IC95 % : 0,13 à 0,83)) est observée chez les enfants âgés de 1 an à 17 ans, atteints de maladies chroniques, qui reçoivent l'oseltamivir dans l'analyse rétrospective de Piedra (2009). Cependant, la réduction du nombre de pneumonies n'est pas démontrée.

Ces données, d'un niveau de preuve moindre que celui des études à répartition aléatoire et contrôlées, s'ajoutent à celles des évaluations précédentes et confirment l'efficacité des antiviraux à réduire les complications graves associées aux infections causées par l'influenza chez une population à risque élevé. Les bénéfices cliniques sont observés chez les personnes âgées vivant dans des centres d'hébergement et chez les personnes atteintes de maladies chroniques ou hospitalisées.

Par ailleurs, en ce qui concerne le traitement destiné aux femmes enceintes atteintes de l'influenza, les données probantes sont peu nombreuses. Des essais cliniques réalisés dans un contexte de grippe saisonnière sont manquants. Les données disponibles proviennent de séries de cas publiées à la suite de la pandémie d'influenza de type A (H1N1) de 2009-2010 (Jamieson 2009, Siston 2010). Toutefois, les recommandations issues des lignes directrices ainsi que celles des organismes consultés sont unanimes à l'effet de traiter rapidement les femmes enceintes qui présentent des symptômes de grippe saisonnière au cours de leur deuxième ou troisième trimestre de grossesse. L'INESSS considère que le niveau de preuve des données est faible, mais que la valeur thérapeutique du traitement antiviral est reconnue dans un contexte bien précis de grossesse, compte tenu des risques de complications possibles chez la femme ainsi que chez l'enfant à naître.

En conclusion, à la lumière des données cliniques et des recommandations, l'INESSS est d'avis que le traitement antiviral présente une valeur thérapeutique chez les personnes, enfants et adultes, à risque élevé de complications. Plus précisément, l'INESSS cible les populations suivantes :

- les personnes vivant dans un centre d'hébergement public ou privé;
- les personnes atteintes d'une des maladies chroniques suivantes, définies par le ministère de la Santé et des Services sociaux dans le programme de vaccination contre la grippe saisonnière :
  - 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 anti-rejet);

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- 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).
- les femmes enceintes au cours du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse.

### **Prophylaxie postexposition de l'influenza**

La valeur thérapeutique de l'oseltamivir, pour la prophylaxie de l'influenza de type A et de type B, a déjà été reconnue tant chez les enfants (Hayden 2004) que chez les personnes âgées vivant en centre d'hébergement (Peters 2001). L'oseltamivir est reconnue efficace à prévenir la propagation de l'influenza dans des familles, ou des communautés, dans lesquelles se trouve une personne infectée et symptomatique. La valeur thérapeutique du zanamivir a aussi été reconnue pour cette indication. Les résultats des études à répartition aléatoire et contrôlées de Hayden (2000) et de Monto (2002) ont permis de démontrer l'effet protecteur de cet antiviral en ce qui a trait à la propagation de l'influenza au sein de familles ayant un membre affecté. À noter que les résultats, observés chez des familles dont les membres étaient en bonne santé, ont été jugés extrapolables aux personnes vivant dans des centres d'hébergement. Des méta-analyses ont également confirmé l'effet bénéfique des antiviraux pour la prophylaxie postexposition (Jefferson, Shun-Shin).

En ce qui a trait aux lignes directrices, celles-ci recommandent l'usage d'une prophylaxie antivirale postexposition chez une seule clientèle, soit les personnes vivant dans des centres d'hébergement, et ce, peu importe leur statut de vaccination. Chez les autres personnes, notamment les femmes enceintes et les enfants considérés comme étant à risque élevé de complications, les lignes directrices et les experts préconisent un traitement précoce dès l'apparition des symptômes de la grippe plutôt qu'une prophylaxie antivirale (AMMI Canada, CDC).

Donc, à la lumière des données cliniques et des recommandations provenant de divers organismes, l'INESSS est d'avis que les antiviraux, pour la prophylaxie postexposition, doivent continuer d'être offerts aux personnes vivant dans les centres d'hébergement. Ainsi, l'ajout d'une indication reconnue à la liste du RGAM est recommandé afin de rendre les antiviraux accessibles pour la prophylaxie postexposition chez les résidents des centres d'hébergement.

### **Résistance aux antiviraux**

Avant d'amorcer une thérapie, il importe de tenir compte de la sensibilité des souches d'influenza en circulation aux inhibiteurs de la neuraminidase. En effet, les résultats de la revue systématique de Thorlund (2011) montrent que des résistances à l'oseltamivir (2,6 %, IC95 % : 0,7 % à 5,5 %) sont plus fréquentes qu'avec le zanamivir (0 %). De telles données de surveillance virologique sont publiées régulièrement par la Direction de la santé publique. Ainsi, il apparaît pertinent que les deux antiviraux soient inscrits aux listes avec une indication reconnue semblable afin d'offrir une médication qui pourra être adaptée aux résistances identifiées au cours d'une saison grippale.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

### **Délai d'administration des antiviraux lors du traitement de l'influenza**

La plupart des données d'efficacité sont tirées d'études dans lesquelles le délai d'administration de l'agent antiviral n'excède pas 48 heures après l'apparition des symptômes. C'est pourquoi l'indication reconnue à la liste du RGAM précise un délai de 48 heures pour l'administration des antiviraux. Par contre, pour la *Liste de médicaments - Établissements*, l'INESSS est d'avis de ne pas préciser de délai d'administration, car certains organismes, dont l'AMMI, suggèrent que le délai peut être dépassé, notamment lorsqu'un patient atteint d'influenza présente des symptômes très graves nécessitant une hospitalisation.

**En conclusion**, dans le cadre de cette évaluation, une révision des données probantes, des lignes directrices récentes et des recommandations d'organismes pour le traitement et la prévention de l'influenza de type A et de type B, se sont ajoutées aux éléments ayant permis de reconnaître la valeur thérapeutique de l'oseltamivir et du zanamivir par le passé. Ces données supplémentaires permettent de reconnaître que le traitement avec ces antiviraux entraîne des bénéfices cliniques significatifs chez des personnes, de tout âge, atteintes de maladies chroniques ou vivant dans un centre d'hébergement public ou privé. Quant à la prophylaxie post-exposition, les données appuient l'usage des antiviraux chez les personnes vivant dans des centres d'hébergement, qu'ils soient publics ou privés.

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

Pour le traitement de l'influenza chez l'adulte, le coût du traitement d'un épisode avec l'oseltamivir est de 39 \$ alors qu'il est de 37 \$ pour le zanamivir. Par ailleurs, le coût d'une prophylaxie avec l'oseltamivir est de 55 \$ alors qu'il est de 37 \$ pour le zanamivir. Malgré cette différence entre les coûts de prophylaxie, il apparaît pertinent que les deux antiviraux soient inscrits aux listes selon la même indication, en lien avec les résistances potentielles. Chez l'enfant, le coût d'un traitement ou d'une prophylaxie est le même, soit de 20 \$ à 39 \$ pour l'oseltamivir et de 37 \$ pour le zanamivir.

Lors des évaluations antérieures, il a été jugé que le traitement de l'influenza avec les antiviraux représente une stratégie coût-efficace dans le contexte de l'indication reconnue de la *Liste de médicaments - Établissements*.

Du point de vue pharmacoéconomique, de nombreuses analyses portant sur l'efficacité de l'oseltamivir et du zanamivir pour le traitement et la prévention de l'influenza ont été publiées. Le fabricant de l'oseltamivir a fourni le résultat d'une recherche documentaire portant sur des analyses économiques réalisées dans un contexte de grippe saisonnière. Quelques analyses pharmacoéconomiques répertoriées portent sur des sous-groupes de patients à risque élevé de complications. Le fabricant conclut que les résultats de l'étude de revue de Plans (2008) montrent que l'oseltamivir présente un ratio coût-efficacité favorable de moins de 40 000 \$/QALY gagné pour le traitement des patients à haut risque et pour la prévention chez les enfants et les adultes à haut risque.

Par ailleurs, le fabricant du zanamivir a fourni l'étude de revue de Lynd (2005), qui regroupe 15 études cliniques, afin d'appuyer l'efficacité du médicament. Celles-ci concernent le traitement et la prophylaxie de l'infection à l'influenza chez diverses populations. Les auteurs mentionnent qu'étant donné la variation dans les résultats, l'incertitude entourant les ratios obtenus et la nature dynamique de l'infection par l'influenza d'une année à l'autre, il est possible

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

de conclure que ces médicaments seraient coût-efficaces chez des populations plus à risque, à des moments précis de la saison grippale, lorsque la prévalence atteint des niveaux épidémiques ou lorsque le vaccin ne correspond pas à la souche virale en circulation.

Pour sa part, l'INESSS a réalisé une recherche documentaire répertoriant de nombreuses analyses pharmacoéconomiques. Parmi celles-ci, certaines sont retenues parce qu'elles portent sur le traitement et la prophylaxie par ces deux antiviraux chez les sous-populations identifiées, que leur qualité méthodologique est jugée adéquate et qu'elles sont pertinentes pour établir l'efficacité de ces agents d'un point de vue pharmacoéconomique. Ces analyses sont d'abord décrites, puis leurs résultats sont présentés selon les clientèles ciblées.

### **Traitement de l'influenza**

L'étude de Burch (2009), développée par le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), est une analyse coût-utilité comparant l'oseltamivir et le zanamivir aux soins usuels dans le traitement de la grippe pour cinq sous-groupes de patients, dont les enfants à risque, âgés de 1 an à 14 ans, les adultes à risque et les personnes âgées de 65 ans ou plus. Il s'agit d'une étude britannique avec un horizon temporel à vie et des données d'efficacité qui reposent sur une revue systématique adéquate et rigoureuse. Toutefois, des incertitudes demeurent, dont l'effet des antiviraux sur les complications, le nombre d'hospitalisations et de décès associés à la grippe et les valeurs d'utilité utilisées pour les enfants.

L'étude de Turner (2003) compare l'oseltamivir et le zanamivir aux soins usuels pour le traitement de l'influenza chez les personnes âgées vivant en centre d'hébergement. Cette analyse coût-utilité, produite par le NICE, porte, entre autres, sur d'autres sous-groupes de personnes. Elle représente de façon appropriée le suivi de l'infection sur un horizon temporel de 21 jours. Les résultats correspondent à une situation où toutes les personnes se présentent à leur médecin dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes.

Dans l'analyse de Talbird (2009) l'oseltamivir a été évalué par rapport aux soins usuels dans le traitement de la grippe par l'entremise d'une analyse coût-utilité et d'une analyse coût-efficacité dont les résultats sont rapportés en coûts par jour en santé gagné. Parmi les sous-populations analysées, les résultats montrent que l'oseltamivir est efficace chez les adultes à risque présentant des comorbidités. Cette étude américaine repose sur un horizon temporel d'un an, avec un seul épisode de grippe par personne. Par la suite, cette personne est considérée comme étant en bonne santé pour le reste de l'année.

Pour sa part, l'étude de Järvinen (2007) rapporte les résultats d'une analyse coût-utilité chez différentes populations, dont un sous-groupe comprenant des personnes à risque, adultes ou âgées de 65 ans ou plus. L'oseltamivir est comparé aux soins usuels. Cette étude finlandaise comporte un horizon temporel équivalent à la durée de vie des sujets à l'étude. Le traitement par l'oseltamivir peut être amorcé avant ou après 48 heures suivant l'apparition des symptômes. Toutefois, si le traitement est commencé après ce délai, le coût du traitement est considéré, mais aucun avantage clinique n'est retenu. Notons que certaines limites sont présentes, telles que le recours à des probabilités de complications qui s'appuient sur des affections d'allure grippale sans confirmation virologique de l'infection.

Finalement, une autre analyse coût-utilité (Mauskopf 2000) compare le zanamivir aux soins usuels dans le traitement de la grippe chez les personnes âgées à risque. Cette étude

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

australienne présente un horizon temporel de 28 jours. Les données d'efficacité proviennent de l'étude MIST (1998), un essai multicentrique à répartition aléatoire, contrôlé et à double-insu dont la période de suivi n'est que de 12 jours. Une des limites notées dans cette analyse est l'hypothèse que toutes les personnes se présentent chez leur médecin dans les 36 heures suivant l'apparition des symptômes. Cette dernière ne reflète pas nécessairement le contexte clinique québécois.

**Résultats d'analyses pharmacoéconomiques concernant le traitement de l'influenza par l'oseltamivir ou le zanamivir comparativement aux soins usuels, selon la clientèle visée**

Auteur année <sup>a</sup>	Ratio ou résultat du scénario de base (\$/QALY gagné)			
	Perspective d'un système de santé		Perspective sociétale	
	Oseltamivir	Zanamivir	Oseltamivir	Zanamivir
<b>ENFANTS À RISQUE</b>				
Burch 2009	6 024 \$ <sup>b</sup>	3 552 \$ <sup>b</sup>	nd	nd
<b>ADULTES À RISQUE</b>				
Burch 2009	7 200 \$ <sup>b</sup>	4 603 \$ <sup>b</sup>	nd	nd
Talbird 2009	412 \$ <sup>c</sup>	nd	Option dominante	nd
Järvinen 2007	1 118 \$ <sup>d</sup>	nd	nd	nd
<b>PERSONNES ÂGÉES À RISQUE</b>				
Burch 2009	1 648 \$ <sup>b</sup>	1 140 \$ <sup>b</sup>	nd	nd
Mauskopf 2000	nd	12 066 \$ <sup>e</sup>	nd	nd
<b>PERSONNES ÂGÉES EN HÉBERGEMENT</b>				
Turner 2003	35 503 \$ <sup>f</sup>	nd	27 415 \$ <sup>f</sup>	nd

- a Les résultats en devises étrangères ont été convertis au 30 juin de l'année de laquelle les coûts proviennent dans l'étude correspondante.
- b Les résultats ont été convertis en dollars canadiens comme suit : 1 £= 2,03 \$CAN au 30 juin 2008.
- c Les résultats ont été convertis en dollars canadiens comme suit : 1 \$US = 1,06 \$CAN au 30 juin 2007.
- d Les résultats ont été convertis en dollars canadiens comme suit : 1 € = 1,48 \$CAN au 30 juin 2005.
- e Les résultats ont été convertis en dollars canadiens comme suit : 1 \$AUS = 1,03 \$CAN au 30 juin 2000.
- f Les résultats ont été convertis en dollars canadiens comme suit : 1 £= 1,63 \$CAN au 30 juin 2001.
- nd Résultat non disponible

De façon générale, la méthodologie utilisée dans les analyses pharmacoéconomiques retenues est adéquate et respecte les recommandations de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). De plus, les données d'efficacité reposent sur des études cliniques publiées, faisant partie de revues systématiques rigoureuses. Toutefois, compte tenu des différentes sources de ces études réalisées en Europe, aux États-Unis ou ailleurs dans le monde, les coûts de traitement et ceux associés à la prise en charge des patients à travers les systèmes de santé pourraient être différents de ceux du contexte québécois.

En résumé, pour le traitement de l'influenza, malgré les limites soulevées aux études pharmacoéconomiques précitées, il est possible de conclure à l'efficacité des deux médicaments pour les sous-populations ciblées. En effet, quoique la majorité des études soient réalisées dans différents pays, les modalités d'utilisation des antiviraux ne diffèrent que légèrement. De plus, les ratios coût-utilité obtenus sont relativement peu élevés. Ainsi, même si en raison de l'incertitude qui les affecte, les ratios s'avéraient plus élevés, ils seraient tout de

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

même acceptables. Par ailleurs, les ratios coût-utilité sont plus favorables lorsque la précision du diagnostic est élevée, soit d'au moins 35 %, ce qui est largement le cas au Québec lors d'une épidémie d'influenza déclarée. Par conséquent, chez les populations ciblées selon l'indication reconnue par l'INESSS, l'oseltamivir et le zanamivir sont jugés efficaces et satisfont aux critères économique et pharmacoéconomique.

### **Prophylaxie postexposition de l'influenza**

Dans une étude canadienne réalisée par Risebrough (2005) le ratio coût-efficacité de l'oseltamivir utilisé en prévention de l'influenza postexposition comparativement à l'absence de prophylaxie ou à l'amantadine, chez les personnes âgées vivant en centres d'hébergement a été évalué. Cette analyse pharmacoéconomique est basée sur un arbre décisionnel comportant différents états de santé, étalés sur un horizon temporel de 30 jours. Les résultats, présentés en coût par cas évité d'influenza, permettent de conclure que l'oseltamivir en prophylaxie postexposition chez des personnes âgées vivant en centres d'hébergement s'avère une option dominante par rapport à l'absence de prophylaxie.

L'horizon temporel de 30 jours couvre tous les résultats cliniques et économiques ainsi que tous les événements pertinents à l'infection à court terme. Cette période représente la durée approximative d'une épidémie en centre d'hébergement. Par contre, l'impact à long terme des complications n'est pas pris en compte. Il s'agit d'une étude canadienne dont les résultats sont pertinents au contexte québécois.

Pour sa part, l'étude coût-utilité de Tappenden (2009) compare le zanamivir, l'oseltamivir, l'amantadine et les soins de soutien en prophylaxie postexposition de l'influenza chez six sous-groupes de patients. Cette analyse, réalisée par le NICE, présente un arbre de décision qui modélise le cheminement de personnes mises en présence du virus de l'influenza selon trois états potentiels, soit l'apparition de la grippe, l'apparition d'une infection virale respiratoire ou aucun événement. Cette étude est présentée sur un horizon temporel d'un an.

Pour les personnes âgées à risque et celles en santé, vaccinées ou non, les ratios coût-utilité obtenus se situent dans des limites acceptables. Il est jugé que l'on peut évaluer le rendement pharmacoéconomique du zanamivir pour la prophylaxie postexposition de l'influenza en utilisant les données de l'étude réalisée dans un contexte britannique. Ainsi, les résultats obtenus avec le zanamivir pour la prophylaxie de l'influenza chez une population à risque peuvent s'appliquer aux personnes âgées vivant en centres d'hébergement.

Ainsi, pour la prophylaxie postexposition de l'influenza, chez la population ciblée dans l'indication reconnue par l'INESSS, l'oseltamivir et le zanamivir sont jugés coût-efficaces et satisfont aux critères économique et pharmacoéconomique.

### **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)**

Dans le cadre de l'évaluation actuelle, une perspective de santé publique a été considérée, notamment en ce qui a trait à la circulation des virus de l'influenza au sein des communautés ainsi qu'à la réduction possible du nombre d'hospitalisations liées aux complications. De plus, lors de périodes épidémiques d'influenza, le fardeau pour les ressources médicales et

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

hospitalières ne doit pas être alourdi par des tâches de nature administrative. Par ailleurs, les personnes vivant dans des centres d'hébergement privés n'ont actuellement pas accès au remboursement des antiviraux. L'indication proposée corrige cette situation. De plus, selon les experts consultés, les lignes directrices québécoises concernant l'usage de ces antiviraux devraient être mises à jour afin de favoriser l'usage optimal de ces agents.

### **Contexte du régime général d'assurance médicaments**

En accord avec les recommandations publiées, il est noté que :

- les données de surveillance en place doivent démontrer la présence du 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 tests de laboratoire ne sont pas nécessaires à l'amorce d'un traitement antiviral; la grippe saisonnière peut être diagnostiquée de façon fiable par les symptômes cliniques en période épidémique;
- l'efficacité des antiviraux dépend de la rapidité d'amorce du traitement. L'ensemble du processus (diagnostic, décision de traitement, accès à la médication) doit se faire dans les 48 heures suivant le début de la symptomatologie pour obtenir le bénéfice clinique escompté. À cet effet, le recours par la RAMQ à une codification semblable à celle utilisée pour certains médicaments d'exception pourrait permettre d'éviter les délais d'administration qui pourraient nuire à l'efficacité du traitement et de limiter les répercussions pour les clientèles visées.

### **Impact budgétaire**

L'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant de l'oseltamivir pour le traitement et la prophylaxie de l'influenza utilise une approche épidémiologique. Les personnes visées sont celles à haut risque de complications liées à l'influenza et assurées par la RAMQ, dont les jeunes enfants de 4 ans ou moins et les personnes âgées de 65 ans ou plus, ainsi que celles à risque élevé de complications. Cette dernière population est constituée de ■■■ des enfants âgés de 5 ans à 14 ans et de ■■■ des personnes de 15 ans à 64 ans. Une ■■■ basée sur la ■■■ est prévue. Dans le scénario de base, le taux moyen d'attaque saisonnière, c'est-à-dire la proportion des patients qui auront contracté le virus de l'influenza au moins une fois pendant la saison grippale, s'élève à ■■■ chez les personnes âgées de 15 ans ou moins, de 15 ans à 64 ans et de 65 ans ou plus, respectivement. Parmi celles-ci, la proportion de personnes qui auront recours à une consultation médicale dans les premières 48 heures serait de ■■■ chez les sujets à haut risque et de ■■■ chez les jeunes de 15 ans ou moins. Parmi les patients ayant recours à une consultation médicale, ■■■ obtiendraient un traitement antiviral qui serait l'oseltamivir dans ■■■.

Pour sa part, le fabricant du zanamivir présente une analyse d'impact budgétaire également de type épidémiologique, dans laquelle le taux moyen d'attaque saisonnière est estimé à ■■■. Dans un premier temps, il est estimé que parmi les personnes hébergées assurées auprès de la RAMQ, ■■■ pourraient bénéficier du zanamivir au dépend de l'oseltamivir. Dans un second temps, le nombre de personnes à risque dans la communauté a été estimé avec les hypothèses d'un taux de vaccination de ■■■ et d'une proportion de ■■■ des patients qui auraient accès à un traitement.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

**Impact budgétaire net de l'inscription de l'oseltamivir et du zanamivir à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* et de la modification du critère à la *Liste de médicaments - Établissements***

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant <sup>a</sup> de l'oseltamivir	RAMQ				
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans : de ■ à ■			
Fabricant <sup>a</sup> du zanamivir	RAMQ				
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans : de ■ à ■			
INESSS <sup>b</sup>	RAMQ traitement	3 335 723 \$	3 363 992 \$	3 394 231 \$	10 093 945 \$
	RAMQ prophylaxie	908 976 \$	908 976 \$	908 976 \$	2 726 927 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans (traitement et prophylaxie) : de 11 417 903 \$ à 15 845 652 \$			
	Établissements	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$

a Estimation excluant le coût de la marge bénéficiaire du grossiste et celui des services professionnels du pharmacien

b Estimation tenant compte de la marge bénéficiaire du grossiste et incluant le coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,20 \$

Les impacts présentés sont différents et ne correspondent pas en tous points aux populations ciblées dans l'indication reconnue. Pour sa part, l'INESSS retient les hypothèses suivantes pour le traitement de l'influenza chez les populations à risque élevé, selon l'opinion des experts consultés :

- le taux d'attaque de l'influenza durant la saison grippale serait :
  - en moyenne de 10 % chez les personnes à risque élevé;
  - en moyenne de 15 % chez les jeunes enfants à risque élevé;
  - d'environ 50 % chez les personnes vivant en centres d'hébergement de soins de longue durée privés;
- les proportions de patients qui auront une consultation médicale et qui obtiendront par la suite un traitement antiviral, seraient respectivement de :
  - 40 % et 40 % pour les personnes à risque élevé;
  - 50 % et 5 % pour les jeunes enfants à risque élevé;
  - 95 % et 95 % pour les personnes vivant en centres d'hébergement de soins de longue durée privés.

Pour la prophylaxie de l'influenza, le nombre de personnes logées en centres d'hébergement privés est de 106 353 (au 31 mars 2010), ce qui correspond au nombre de lits des centres répondant à la définition de l'article 346.0.1 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS pour le traitement de l'influenza chez les populations à risque élevé, des coûts additionnels d'environ 10,1 M\$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de l'oseltamivir et du zanamivir. De plus, pour la prophylaxie, des coûts additionnels de 2,7 M\$ seraient prévus. Toutefois, lorsqu'on fait varier les hypothèses dans les limites déterminées, des coûts additionnels variant de 11,4 M\$ à 15,8 M\$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pour l'ensemble de l'usage pour la même période. Par ailleurs, ces estimations ne sont valides que

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

dans le contexte où le vaccin correspond à la souche virale en circulation durant une saison grippale.

Pour sa part, la modification recommandée à l'indication reconnue n'entraîne pas d'impact au budget des établissements de santé.

Selon un scénario dans lequel l'oseltamivir et le zanamivir seraient inscrits à la section régulière de la *Liste de médicaments*, l'impact financier potentiel est estimé à près de 29 M\$. Cependant, ce scénario n'a pas été retenu par l'INESSS, qui considère les risques importants d'usage non optimal et leurs conséquences.

## RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande l'inscription de Tamiflu<sup>MC</sup> et de Relenza<sup>MC</sup> à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments du régime général. De plus, il recommande que son inscription soit précédée d'une étoile (★) pour favoriser le traitement de la demande d'autorisation dans les plus brefs délais. L'indication reconnue serait la suivante :

- ◆ 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 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse (13 semaines ou plus);
- ◆ 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;

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- 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 anti-rejet);
- 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).

Ainsi que la modification de l'indication reconnue de Tamiflu<sup>MC</sup> et de Relenza<sup>MC</sup> à la *Liste de médicaments – Établissements*. Celle-ci deviendrait :

- ◆ 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 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse (13 semaines ou plus);
- ◆ 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;

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Association of Medical Microbiology and Infectious Disease (AMMI) Canada.** The Use of Antiviral Drugs for Influenza: Guidance for Practitioners, 2010-11. En ligne. [Page consultée le 8 août 2011] : [www.ammi.ca/guidelines](http://www.ammi.ca/guidelines).
- **Bowles SK, Lee W, Simor AE, et coll.** Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50(4):608-16.
- **Brady B, McAuley L, Shukla VK.** Évaluation économique du zanamivir dans le traitement de la grippe. Ottawa : Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2001. Rapport technologique no 13.
- **Burch J, Paulden M, Conti S, et coll.** Antiviral drugs for the treatment of influenza: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13(58): 1-287.
- **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza — Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2011; 60 (RR01):1-28. En ligne. [Page consultée le 8 août 2011]: [http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6001a1.htm?s\\_cid=rr6001a1\\_w](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6001a1.htm?s_cid=rr6001a1_w).

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).** Déclaration sur le vaccin trivalent inactivé (VTI) contre la grippe pour la saison 2010-2011. 2010 ; 36. En ligne. [Page consultée le 8 août 2011]: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/10vol136/acs-6/index-fra.php>.
- **Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, et coll.** Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2003; 326(7401):1235.
- **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. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 343(18):1282-9.
- **Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et coll.** H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009; 374(9688):451-8.
- **Järvinen A, Joutseno J, Gyldmark M.** Cost effectiveness of oseltamivir for the treatment of influenza in adults, adolescents and children in Finland. *Journal of Medical Economics* 2007; 10:199–214.
- **Jefferson T, Jones M, Doshi P, et coll.** Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009; 339:b5106. doi: 10.1136/bmj.b5106. Review.
- **Johnston SL, Ferrero F, Garcia ML, et coll.** Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(3):225-32.
- **Kaiser L, Wat C, Mills T, et coll.** Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med*. 2003; 163(14):1667-72.
- **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(2):212-7.
- **Lynd LD, Goeree R, O'Brien BJ.** Antiviral agents for influenza: a comparison of cost-effectiveness data. *Pharmacoeconomics* 2005; 23 (11):1083-1106.
- **Mauskopf JA, Cates SC, Griffin AD, et coll.** Cost Effectiveness of Zanamivir for the Treatment of Influenza in a High Risk Population in Australia. *Pharmacoeconomics* 2000; 17(6):611-20.
- **McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et coll.** Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(12):1568-75.
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux.** Maladies chroniques prises en considération pour la grippe saisonnière. En ligne. [Page consultée le 17 août 2011] : [http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob\\_sante/influenza/index.php?id=5,239,0,0,1,0](http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob_sante/influenza/index.php?id=5,239,0,0,1,0).
- **Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, et coll.** Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis*. 2002; 186(11):1582-8.
- **Murphy KR, 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: a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicenter study. *Clin Drug Invest*. 2000; 20 (5):337-349.
- **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 May 27;355(9218):1845-50.
- **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.
- **Piedra PA, Schulman KL, Blumentals WA.** Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. *Pediatrics*. 2009; 124(1):170-8.
- **Plans P.** Recommendations for the prevention and treatment of influenza using antiviral drugs based on cost-effectiveness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2008; 8(6):563-73.
- **Risebrough NA, Bowles SK, Simor AE, et coll.** Economic Evaluation of Oseltamivir Phosphate for Postexposure Prophylaxis of Influenza in Long-Term Care Facilities. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:444–51.
- **Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, et coll.** Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009; 339:b3172. doi: 10.1136/bmj.b3172.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- **Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et coll.** Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010; 303(15):1517-25.
- **Société canadienne de pédiatrie (SCP).** Le recours aux antiviraux contre l'influenza : Les lignes directrices recommandées aux praticiens. 2006. Comité des maladies infectieuses et d'immunisation. En ligne. [Page consultée le 8 août 2011]: [www.cps.ca/francais/enonces/ID/ID06-04.htm](http://www.cps.ca/francais/enonces/ID/ID06-04.htm).
- **Talbird SE, Brogan AJ, Winiarski AP, et coll.** Cost-effectiveness of treating influenza like illness with oseltamivir in the United States. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009; 66:469-80.
- **Tappenden P, Jackson R, Cooper K, et coll.** Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13(11):1-268.
- **The MIST (Management of influenza in the southern hemisphere trialists) Study Group.** Randomized trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *The Lancet* 1998 Dec 12; 352(1944):1877-81.
- **Thorlund K, Awad T, Boivin G, et coll.** Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors. *BMC Infect Dis*. 2011; 11:134.
- **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.
- **Turner D, Wailoo A, Nicholson K.** Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess* 2003; 7(35): 1-286.
- **Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et coll.** Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20(2):127-3.
- **WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses.** 2010. Part I: recommendations and Part II: review of evidence. En ligne. [Page consultée le 8 août 2011]: [www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_use\\_antivirals\\_20090820/en/index.html](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html).

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

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).