

JUIN 2020

AVIS

Réévaluation des critères
d'admissibilité au palivizumab
(Synagis^{MC}) pour la prévention des
infections graves par le virus
respiratoire syncytial chez l'enfant

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY	XVI
INTRODUCTION.....	1
1. BREF HISTORIQUE DE L'ÉVOLUTION DU PROGRAMME QUÉBÉCOIS D'IMMUNOPROPHYLAXIE	2
2. MÉTHODOLOGIE	4
3. RÉVISION DU PROGRAMME D'IMMUNOPROPHYLAXIE	6
3.1 Pertinence de l'usage du palivizumab chez différentes clientèles	6
3.2 Modalités d'administration du palivizumab.....	42
4. JUSTESSE DU PRIX	44
5. RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ	44
6. 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).....	45
6.1 Analyse économique	46
CONCLUSION	47
RÉFÉRENCES.....	49
ANNEXE I.....	52
ANNEXE II.....	53
ANNEXE III.....	54

RÉSUMÉ

Le 15 septembre 2018, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a reçu une demande de la Direction générale des services hospitaliers et de la médecine spécialisée universitaire du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), visant à réévaluer les critères d'admissibilité au programme québécois d'immunoprophylaxie par le palivizumab (Synagis^{MC}) pour la prévention de l'infection par le virus respiratoire syncytial (VRS). L'objectif de ces travaux est d'évaluer le palivizumab chez les enfants qui présentent un risque important d'infection par le VRS.

Le cadre d'évaluation retenu aux fins de la réalisation du mandat est inspiré de celui établi pour l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sur les listes des médicaments au Québec. En effet, il inclut les aspects de la valeur thérapeutique, de la justesse du prix, du rapport entre le coût et l'efficacité du produit, des conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et des services sociaux et celui des autres considérations, notamment de nature éthique ou sociétale.

Travaux d'évaluation

Les présents travaux permettront à Héma-Québec de mettre à jour sa circulaire et les formulaires qui s'y rattachent, en vue de la saison 2020-2021 d'infection par le VRS. Afin de mener à bien le mandat confié, l'INESSS a d'abord procédé à une mise à jour de la revue systématique de la documentation scientifique publiée en 2016 [INESSS, 2019], afin de répertorier toute l'information pertinente parue depuis.

En plus des études répertoriées dans la revue systématique, les études soumises par le fabricant Abbvie, ainsi que les données d'une étude réalisée par l'Institut national en santé publique du Québec (INSPQ), ont également été considérées. Bien que les recommandations des sociétés canadienne et américaine de pédiatrie n'aient pas été mises à jour depuis la dernière évaluation du palivizumab par l'INESSS, elles ont de nouveau été prises en considération.

Par ailleurs, l'INESSS a consulté un comité d'experts. Le rôle des membres du comité était de collaborer à l'analyse des données scientifiques et de fournir l'expertise clinique dans le domaine de l'immunoprophylaxie par le palivizumab chez plusieurs groupes d'enfants présentant un risque d'infection grave par le VRS. Le comité regroupait notamment des infectiologues, un pneumologue pédiatre, un pédiatre intensiviste, des cardiologues spécialisés en pédiatrie, un pédiatre, un néonatalogiste, un médecin de famille doté d'une expérience de la pratique au Nunavik, ainsi que des membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Une attention particulière a été portée à la composition de ce comité, afin que ses membres soient issus des principaux réseaux universitaires intégrés de santé où sont soignées les clientèles pédiatriques vulnérables visées par l'immunoprophylaxie à l'étude dans le présent rapport.

La revue systématique a permis de confirmer l'absence d'études sur certaines des populations ciblées et l'existence d'un très faible nombre d'études de bonne qualité. La grande majorité des études répertoriées sont des études rétrospectives de faible niveau de preuve, réalisées dans différents pays à partir de dossiers médicaux ou de données de facturation. La plupart de ces études incluent un petit nombre d'enfants dont l'âge gestationnel (AG) à la naissance est très variable. Ainsi, l'évaluation du palivizumab en immunoprophylaxie à l'aide du cadre d'évaluation retenu a présenté des défis. C'est pourquoi l'opinion d'experts et de sociétés canadienne et américaine de pédiatrie a dû être prise en compte. Dans cette optique, il était d'une importance capitale de former un comité qui assure une bonne représentativité. L'approche globale d'évaluation, en lien avec le cadre institutionnel d'évaluation, est, de l'avis de l'INESSS, la mieux adaptée au contexte particulier du palivizumab afin d'émettre des recommandations pour un accès au palivizumab juste et raisonnable.

Les tableaux suivants synthétisent les recommandations des sociétés savantes, notamment de la Société Canadienne de Pédiatrie (SCP) et de l'American Academy of Pediatrics (AAP) et celles de l'INESSS, relatives à l'usage du palivizumab en vue de la saison du VRS 2020-2021 chez les différentes populations et à ses modalités d'administration.

Bébés prématurés présentant des facteurs de risque selon l'échelle de Sampalis [Sampalis *et al.*, 2008]

Critère d'admissibilité québécois	
Saison 2014-2015	<u>Critère</u> Les bébés nés entre 33 et 35 6/7 semaines de grossesse, âgés de moins de 6 mois au début de la saison des infections par le VRS et qui présentent un pointage de plus de 48 à l'échelle de risque, tirée de Sampalis [2008].
Saison 2015-2016	Abrogation du critère
Saison 2016-2017 à 2019-2020	Aucun critère
Recommandations des sociétés savantes	
SCP (2015)	La prophylaxie par le palivizumab n'est pas recommandée.
AAP (2014)	
Documentation scientifique retenue	
Étude RSV-Quebec [Papenburg <i>et al.</i> , 2018; manuscrit non publié]	
Opinion des membres du comité d'experts sur le palivizumab	
Les membres sont majoritairement d'avis de ne pas ajouter de critère.	
Recommandation de l'INESSS	
Saison 2020-2021	Refus d'ajouter un critère

Enfants résidant au Nunavik nés à terme

Critère d'admissibilité québécois	
Saisons 2014-2015 et 2015-2016	Aucun critère
Saisons 2016-2017 à 2019-2020	<u>Critère</u> Les enfants nés à terme âgés de moins de 3 mois au début de la saison du VRS ou nés pendant celle-ci, résidant au Nunavik.
Recommandations des sociétés savantes	
SCP (2015)	Pendant la saison du VRS, on peut envisager d'administrer le palivizumab aux nourrissons inuits nés à terme jusqu'à l'âge de six mois, s'ils habitent dans une communauté où les taux d'hospitalisations dues au VRS sont constamment élevés. Toutefois, la priorité devrait être d'offrir le palivizumab aux nourrissons prématurés et à ceux atteints d'une cardiopathie ayant des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives ou atteints de dysplasie bronchopulmonaire.
AAP (2014)	L'usage du palivizumab pour protéger les autochtones résidant en Alaska et les populations amérindiennes demeurant sur le territoire américain n'est pas formellement recommandé. Cependant, le fardeau lié aux infections graves dues au VRS et les coûts associés au transport aérien requis pour l'hospitalisation des enfants qui en souffrent et qui résident dans des communautés éloignées pourraient justifier un usage élargi à ces populations.
Documentation scientifique retenue	
Manuscrit non publié fourni par l'INSPQ	
Opinion des membres du comité d'experts sur le palivizumab	
Les membres sont majoritairement d'avis de maintenir le critère en vigueur.	
Recommandation de l'INESSS	
Saison 2020-2021	Maintien du critère en vigueur Les enfants nés à terme âgés de moins de 3 mois au début de la saison du VRS ou nés pendant celle-ci, résidant au Nunavik. Le maintien du critère doit s'accompagner d'améliorations du fonctionnement global du système : des ressources supplémentaires doivent être déployées afin d'assurer l'inclusion et l'acceptation des populations ciblées, d'optimiser l'implantation et l'adhésion au traitement, sans affecter les ressources dédiées aux autres programmes de santé publique. De plus, le financement dédié à l'évaluation de l'efficacité du palivizumab chez cette population devrait être prolongé. L'évaluation des répercussions personnelles et financières sur les familles et sur le système de santé (hospitalisations et transferts) est souhaitable. Par ailleurs, une meilleure coordination avec les membres des communautés devrait être mise de l'avant, de façon à optimiser la prophylaxie.

Enfants résidant au Nunavik nés à 36 semaines de grossesse ou moins

Critères d'admissibilité québécois	
Saisons 2014-2015 et 2015-2016	Aucun critère
Saisons 2016-2017 à 2019-2020	<u>Critère</u> Les enfants nés à 36 semaines de gestation ou moins et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS ou nés pendant celle-ci, résidant au Nunavik.
Recommandations des sociétés savantes	
SCP (2015)	Le palivizumab devrait être offert aux nourrissons, nés avant la 36 ^e semaine de gestation et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS, résidant dans des communautés éloignées où un transport aérien serait requis pour leur hospitalisation. On ne sait pas si cette recommandation ne devrait être applicable qu'aux nourrissons inuits, à tous les nourrissons autochtones ou à tous les nourrissons des communautés éloignées, en raison de la prise en compte de l'incidence d'hospitalisation des années précédentes et du fait que le début et la durée de la saison du VRS sont imprévisibles dans le Grand Nord.
AAP (2014)	L'usage du palivizumab pour protéger les Autochtones résidant en Alaska et les populations amérindiennes demeurant sur le territoire américain n'est pas formellement recommandé. Cependant, le fardeau lié aux infections graves dues au VRS et les coûts associés au transport aérien requis pour l'hospitalisation des enfants qui en souffrent et qui résident dans des communautés éloignées pourraient justifier un usage élargi à ces populations.
Documentation scientifique retenue	
Aucune nouvelle donnée clinique n'a été retenue.	
Opinion des membres du comité d'experts sur le palivizumab	
Les membres sont unanimement d'avis de maintenir le critère en vigueur.	
Recommandation de l'INESSS	
Saison 2020-2021	Maintien du critère en vigueur Les enfants nés à 36 semaines de gestation ou moins et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS ou nés pendant celle-ci, résidant au Nunavik.

Bébés prématurés sans autre facteur de risque que la prématurité

Critère d'admissibilité québécois	
Saisons 2016-2017 à 2019-2020	<u>Critère</u> Les bébés nés à moins de 33 semaines de grossesse et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS.
Recommandations des sociétés savantes	
SCP (2015)	Sans être indispensable, chez les bébés prématurés, sans dysplasie bronchopulmonaire, s'ils sont nés avant la 30 ^e semaine de gestation et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS.
AAP (2014)	Chez les bébés prématurés, si leur AG est inférieur à 29 semaines et s'ils sont âgés de moins de 12 mois au début de la saison du VRS.
Documentation scientifique retenue	
[Bar-Yoseph <i>et al.</i> , 2019; Krilov <i>et al.</i> , 2019; Oz-Alcalay <i>et al.</i> , 2019; Priante <i>et al.</i> , 2019; Igde <i>et al.</i> , 2018; Mitchell <i>et al.</i> , 2018; Scheltema <i>et al.</i> , 2018; Resch <i>et al.</i> , 2017a; Anderson <i>et al.</i> , 2017; Blake <i>et al.</i> , 2017; Carroll <i>et al.</i> , 2017; Cetinkaya <i>et al.</i> , 2017; Farber <i>et al.</i> , 2016; Prais <i>et al.</i> , 2016]	
Opinion des membres du comité d'experts sur le palivizumab	
Les membres sont unanimement d'avis de maintenir le critère en vigueur.	
Recommandation de l'INESSS	
Saison 2020-2021	Maintien du critère en vigueur Les bébés nés à moins de 33 semaines de grossesse et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS.

Enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire ou d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né

Critère d'admissibilité québécois	
Saisons 2016-2017 à 2019-2020	<u>Critère</u> Les bébés nés à terme ou près du terme, âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS, atteints d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né, définie par un besoin d'oxygénothérapie à la naissance qui a persisté en raison d'une atteinte pulmonaire chronique autre que celles désignées dans les autres critères; ou Les bébés prématurés, âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS, atteints de dysplasie bronchopulmonaire, définie par un besoin d'oxygénothérapie peu après la naissance et qui persiste jusqu'à au moins 28 jours de vie et jusqu'à un âge gestationnel d'au moins 36 semaines, et ce, en présence d'antécédents caractéristiques de la maladie; et qui ont eu un besoin d'oxygénothérapie persistant dans les 6 mois précédant le début de la saison du VRS ou qui en ont besoin durant la saison du VRS.
Recommandations des sociétés savantes	
SCP (2015)	Durant la première année de vie des enfants âgés de moins de 12 mois au début de la saison du VRS, atteints d'une maladie pulmonaire chronique de la prématurité (définie comme un besoin d'oxygène à 36 semaines de grossesse) et qui ont un besoin constant de diurétiques, de bronchodilatateurs, de stéroïdes ou de suppléments d'oxygène. Durant la seconde année de vie des enfants âgés de 12 mois à moins de 24 mois avant le début de la saison du VRS, atteints d'une maladie pulmonaire chronique de la prématurité (définie comme un besoin d'oxygène à 36 semaines de grossesse), qui reçoivent toujours de l'oxygène ou qui en ont été sevrés au cours des trois mois précédant la saison du VRS en cours.
AAP (2014)	Durant la première année de vie des bébés prématurés qui ont développé une maladie pulmonaire chronique liée à la prématurité, définie par le besoin d'oxygène à une concentration supérieure à 21 % durant les 28 premiers jours de vie à un AG inférieur à 32 semaines 0 jour. Durant la seconde année de vie des enfants satisfaisant à la définition de la maladie pulmonaire chronique liée à la prématurité ci-dessus et qui continuent d'avoir besoin d'un traitement (corticothérapie chronique, diurétique, oxygène) au cours des six mois précédant le début de la seconde saison du VRS.

Documentation scientifique retenue	
[Benoist <i>et al.</i> , 2016; Drummond <i>et al.</i> , 2016]	
Opinion des membres du comité d'experts sur le palivizumab	
Les membres sont unanimement d'avis de modifier le critère en vigueur pour en faciliter la compréhension, sans en changer le sens, ni la population ciblée.	
Recommandation de l'INESSS	
Saison 2020-2021	Modification du critère en vigueur Les bébés prématurés, âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS : • qui sont atteints de dysplasie bronchopulmonaire, définie par un besoin d'oxygénothérapie qui persiste jusqu'à au moins 28 jours de vie et jusqu'à un âge gestationnel d'au moins 36 semaines, et ce, en présence d'antécédents caractéristiques de la maladie; et • qui ont un besoin d'oxygénothérapie persistant dans les 6 mois qui précèdent le début de la saison du VRS ou qui en ont besoin pendant la saison du VRS. Les bébés nés à terme, âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS : • qui sont atteints d'une maladie pulmonaire chronique, définie par un besoin d'oxygénothérapie à la naissance ou qui a persisté en raison d'une atteinte pulmonaire chronique autre que la dysplasie bronchopulmonaire; et • qui ont un besoin d'oxygénothérapie persistant dans les 6 mois qui précèdent le début de la saison du VRS ou qui en ont besoin pendant la saison du VRS.

Enfants atteints de fibrose kystique

Critère d'admissibilité québécois	
Saisons 2016-2017 à 2020-2021	<u>Critère</u> Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints de fibrose kystique et qui présentent des symptômes respiratoires ou un retard staturo-pondéral significatifs.
Recommandations des sociétés savantes	
SCP (2015)	Le palivizumab ne devrait pas être administré de façon routinière aux enfants atteints de fibrose kystique. Il peut cependant être envisagé dans les cas suivants : Enfants âgés de moins de 24 mois atteints de fibrose kystique, seulement s'ils reçoivent de l'oxygène à domicile, s'ils ont été hospitalisés de façon prolongée en raison de la maladie pulmonaire grave ou s'ils sont gravement immunodéprimés.
AAP (2014)	Le palivizumab ne devrait pas être administré de façon routinière chez les enfants atteints de fibrose kystique. Il peut cependant être envisagé dans les circonstances suivantes : • Durant la première année de vie d'un enfant atteint de fibrose kystique avec une évidence clinique de maladie chronique pulmonaire ou d'un retard staturo-pondéral. • Durant la deuxième année de vie d'un enfant atteint de fibrose kystique qui a reçu le palivizumab durant sa première année, s'il présente des signes attestant une condition médicale grave (hospitalisation pour une exacerbation pulmonaire durant la première année ou anomalies persistantes à la radiographie ou la tomographie du thorax malgré une stabilité de la maladie) ou s'il présente un retard staturo-pondéral ($\leq$ 10e percentile).
Documentation scientifique retenue	
[Bjornson <i>et al.</i> , 2018]	
Opinion des membres du comité d'experts sur le palivizumab	
Les membres sont unanimement d'avis de maintenir le critère en vigueur.	
Recommandation de l'INESSS	
Saison 2020-2021	Maintien du critère en vigueur Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints de fibrose kystique et qui présentent des symptômes respiratoires ou un retard staturo-pondéral significatifs.

Enfants présentant des troubles neuromusculaires

Critères d'admissibilité québécois	
Saisons 2016-2017 à 2020-2021	<u>Critère</u> Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante en raison d'un trouble neuromusculaire (le diagnostic doit être fourni sur la demande).
Recommandations des sociétés savantes	
SCP (2015)	Le palivizumab ne devrait pas être administré de façon routinière aux enfants présentant une obstruction des voies aériennes supérieures. Toutefois, ce médicament peut être considéré pour les enfants âgés de moins de 24 mois qui reçoivent de l'oxygène à domicile, qui ont eu une hospitalisation prolongée causée par une maladie pulmonaire grave ou qui sont gravement immunodéprimés.
AAP (2014)	Le palivizumab pourrait être administré au cours de la première année de vie des enfants présentant une maladie neuromusculaire dont les manifestations diminuent la capacité d'évacuation des sécrétions des voies aériennes supérieures en raison d'une toux inefficace, car il est connu qu'ils risquent une hospitalisation prolongée en cas d'infection des voies respiratoires inférieures graves.
Documentation scientifique retenue	
Aucune nouvelle donnée clinique n'a été retenue.	
Opinion des membres du comité d'experts sur le palivizumab	
Les membres sont unanimement d'avis de maintenir le critère en vigueur.	
Recommandation de l'INESSS	
Saison 2020-2021	Maintien du critère en vigueur Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante, en raison d'un trouble neuromusculaire (le diagnostic doit être fourni sur la demande).

Enfants présentant des anomalies congénitales des voies aériennes supérieures

Critères d'admissibilité québécois	
Saisons 2016-2017 à 2020-2021	<u>Critère</u> Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante, en raison d'anomalie congénitale des voies aériennes supérieures (le diagnostic doit être fourni sur la demande)
Recommandations des sociétés savantes	
SCP (2015)	Le palivizumab ne devrait pas être administré de façon routinière aux enfants présentant une obstruction des voies aériennes supérieures. Toutefois, ce médicament peut être considéré pour les enfants âgés de moins de 24 mois qui reçoivent de l'oxygène à domicile, qui ont eu une hospitalisation prolongée causée par une maladie pulmonaire grave ou qui sont gravement immunodéprimés.
AAP (2014)	Le palivizumab pourrait être administré durant la première année de vie des enfants présentant une anomalie congénitale qui diminue la capacité d'évacuation des sécrétions des voies aériennes supérieures en raison d'une toux inefficace, car il est connu qu'ils risquent une hospitalisation prolongée en cas d'infection des voies respiratoires inférieures graves.
Documentation scientifique retenue	
Aucune nouvelle donnée clinique n'a été retenue.	
Opinion des membres du comité d'experts sur le palivizumab	
Les membres sont unanimement d'avis de maintenir le critère en vigueur.	
Recommandation de l'INESSS	
Saison 2020-2021	Maintien du critère en vigueur Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante, en raison d'anomalie congénitale des voies aériennes supérieures (le diagnostic doit être fourni sur la demande).

Enfants atteints de maladies cardiaques

Critères d'admissibilité québécois	
Saisons 2016-2017 à 2019-2020	<u>Critère</u> Les enfants âgés de moins de 12 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints de cardiopathie congénitale, de cardiomyopathie ou de myocardite qui entraîne des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives ou souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire modérée ou grave (la demande doit être soumise par un cardiologue pédiatrique pour garantir la justesse du diagnostic).
Recommandations des sociétés savantes	
SCP (2015)	Chez les enfants âgés de moins de 12 mois au moment du début de la saison du VRS atteints d'une cardiopathie congénitale entraînant des conséquences hémodynamiquement significatives.
AAP (2014)	Chez les enfants âgés de moins de 12 mois au moment du début de la saison du VRS atteints d'une cardiopathie congénitale entraînant des conséquences hémodynamiquement significatives, incluant : • enfants atteints d'une maladie cardiaque acyanogène qui reçoivent un médicament pour contrôler l'insuffisance cardiaque congestive et qui nécessitera une chirurgie cardiaque; • enfants souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire modérée à grave.
Documentation scientifique retenue	
[Chiu <i>et al.</i> , 2018]	
Opinion des membres du comité d'experts sur le palivizumab	
Les membres sont unanimement d'avis de modifier le critère en vigueur pour en faciliter la compréhension, sans en charger le sens, ni la population ciblée.	
Recommandation de l'INESSS	
Saison 2020-2021	Modification du critère en vigueur Les enfants âgés de moins de 12 mois au début de la saison du VRS, atteints de cardiopathie congénitale ou de cardiomyopathie qui entraîne des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives, ou souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire modérée ou grave. La demande doit être soumise par un cardiologue pédiatrique pour garantir la justesse du diagnostic.

Enfants immunodéprimés

Critères d'admissibilité québécois	
Saisons 2016-2017 à 2019-2020	<u>Critère</u> Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, ayant subi une greffe de moelle osseuse, de cellules souches ou d'organe solide (cœur, foie ou poumon), dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS ou pendant la saison du VRS.
Recommandations des sociétés savantes	
SCP (2015)	Le palivizumab ne devrait pas être administré de façon routinière aux enfants atteints de déficits immunitaires, sauf à ceux âgés de moins de 24 mois qui reçoivent de l'oxygène à domicile, ont eu une hospitalisation prolongée causée par une maladie pulmonaire grave ou qui sont gravement immunodéprimés.
AAP (2014)	Le palivizumab pourrait être administré aux enfants âgés de moins de 24 mois qui, durant la saison du VRS, sont gravement immunodéprimés ou qui subiront une greffe de cœur.
Documentation scientifique retenue	
Aucune nouvelle donnée clinique n'a été retenue.	
Opinion des membres du comité d'experts sur le palivizumab	
Les membres sont unanimement d'avis de maintenir le critère en vigueur.	
RECOMMANDATION DE L'INESSS	
Saison 2020-2021	Maintien du critère en vigueur Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, ayant subi une greffe de moelle osseuse, de cellules souches ou d'organe solide (cœur, foie ou poumon) dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS ou pendant la saison du VRS.

Modalités d'administration du palivizumab

Critères d'admissibilité québécois	
Saisons 2016-2017 à 2019-2020	Les dates de début et de fin de la saison du VRS devraient être indiquées dans la circulaire d'Héma-Québec. Le calendrier d'administration du palivizumab doit respecter la saison du VRS qui s'échelonne du 1^{er} novembre au 31 mars au Québec, à l'exception du Nunavik où celle-ci est retardée de deux mois, soit du 1^{er} janvier au 31 mai. Le palivizumab devrait être administré à raison d'un maximum de quatre ou cinq doses par saison, selon la date du début de la prophylaxie propre à l'enfant et celle de la fin de la saison du VRS. Une dose additionnelle au cours de la saison du VRS doit être administrée aux enfants soumis à un processus de circulation sanguine extracorporelle en raison d'une chirurgie. Aucune dose de palivizumab ne devrait être administrée après la date de fin fixée, sauf dans les circonstances particulières suivantes : • si le VRS est toujours en pleine activité au Nunavik, une dose devrait être administrée en juin aux enfants admissibles au palivizumab et qui ont quitté l'hôpital au cours des mois de février à mai après leur naissance; • pour les autres régions du Québec, une dose devrait être administrée en avril à certains prématurés, si le VRS est toujours en pleine activité dans la collectivité. Il s'agit notamment de ceux qui ont quitté l'hôpital au cours des mois de janvier à mars après leur naissance. Le palivizumab ne doit pas être administré chez les enfants âgés de 24 mois ou plus au moment du début de la saison du VRS. L'intervalle entre les doses devrait être environ de 28 jours. L'administration du palivizumab devrait avoir lieu dans les 48 à 72 heures avant qu'un enfant admissible au palivizumab obtienne son congé de l'hôpital après la naissance. La prophylaxie doit être cessée après qu'un enfant a été hospitalisé en raison d'une infection des voies respiratoires par le VRS, dont la présence a été confirmée par un test de dépistage. L'administration du palivizumab en vue de prévenir les infections nosocomiales par le VRS n'est pas indiquée.
Recommandations des sociétés savantes	
SCP (2015) /AAP (2014)	L'administration du palivizumab chez les enfants âgés de 24 mois ou plus au moment du début de la saison du VRS n'est pas recommandée. La poursuite du palivizumab après la survenue d'une infection par le VRS confirmée n'est pas recommandée.
SCP (2015)	Maximum de trois à cinq doses par saison (15 mg/kg/dose), quatre doses étant probablement suffisantes pour tous les groupes à risque, si le palivizumab est administré seulement en présence d'activité du VRS dans la collectivité, particulièrement si les deuxième, troisième et quatrième doses sont administrées à 38 jours d'intervalle. Il n'y a aucune preuve soutenant l'administration de plus de cinq doses en une seule saison du VRS.

	L'administration du palivizumab doit être amorcée juste avant le congé de l'hôpital. Le palivizumab n'est pas recommandé pour la prévention des infections nosocomiales.
AAP (2014)	Maximum de cinq doses à raison de 15 mg/kg à chaque mois durant la saison du VRS. Les enfants nés durant celle-ci en requerraient moins. Amorcer l'administration du palivizumab juste avant le congé de l'hôpital ou très peu de temps après le départ.
Opinion des membres du comité d'experts sur le palivizumab	
Les membres du comité d'experts sont d'avis de reconduire les mêmes recommandations concernant les modalités d'administration sur le palivizumab	
Recommandation de l'INESSS	
Saison 2020-2021	L'INESSS recommande le maintien des modalités d'administration en vigueur, celles-ci étant formulées comme suit : Les dates de début et de fin de la saison du VRS devraient être indiquées dans la circulaire d'Héma-Québec. Le calendrier d'administration du palivizumab doit respecter la saison du VRS qui s'échelonne du 1^{er} novembre au 31 mars au Québec, à l'exception du Nunavik où celle-ci est retardée de deux mois, soit du 1^{er} janvier au 31 mai. Le palivizumab devrait être administré à raison d'un maximum de quatre ou cinq doses par saison, selon la date du début de la prophylaxie propre à l'enfant et celle de la fin de la saison du VRS. Une dose additionnelle au cours de la saison du VRS doit être administrée aux enfants soumis à un processus de circulation sanguine extracorporelle en raison d'une chirurgie. Aucune dose de palivizumab ne devrait être administrée après la date de fin fixée, sauf dans les circonstances particulières suivantes : • si le VRS est toujours en pleine activité au Nunavik, une dose devrait être administrée en juin aux enfants admissibles au palivizumab qui ont quitté l'hôpital au cours des mois de février à mai après leur naissance; • pour les autres régions du Québec, une dose devrait être administrée en avril à certains prématurés, si le VRS est toujours en pleine activité dans la collectivité. Il s'agit notamment de ceux qui ont quitté l'hôpital au cours des mois de janvier à mars après leur naissance. Le palivizumab ne doit pas être administré chez les enfants âgés de 24 mois ou plus au moment du début de la saison du VRS. L'intervalle entre les doses devrait être environ de 28 jours. L'administration du palivizumab devrait avoir lieu dans les 48 à 72 heures avant qu'un enfant admissible au palivizumab obtienne son congé de l'hôpital après la naissance. La prophylaxie doit être cessée après qu'un enfant a été hospitalisé en raison d'une infection des voies respiratoires par le VRS dont la présence a été confirmée par un test de laboratoire. L'administration du palivizumab en vue de prévenir les infections nosocomiales par le VRS n'est pas indiquée.

Conclusion

Les travaux réalisés en 2019-2020 ont permis de constater que le mode d'évaluation que l'INESSS adopte usuellement pour des médicaments à inscrire sur les listes des médicaments présente des défis pour l'évaluation du palivizumab. Il s'est avéré que les études de bonne qualité et de niveau de preuve acceptable sont peu nombreuses. De fait, la documentation se limite à de nombreuses études observationnelles qui, pour la plupart, sont de faible qualité méthodologique.

Parmi les recommandations finales, l'INESSS souhaite souligner les points suivants.

- L'INESSS recommande de ne pas ajouter un critère d'admissibilité pour les bébés prématurés nés de 33 à 35 semaines de grossesse (SG). L'étude analysée, réalisée au Québec, présente trop de limites pour permettre de recommander la réintroduction d'un critère d'admissibilité pour ces enfants.
- L'INESSS recommande que le critère d'admissibilité ciblant les enfants du Nunavik nés à terme soit maintenu. Le maintien du critère doit s'accompagner d'améliorations du fonctionnement global du système : des ressources supplémentaires doivent être déployées afin d'assurer l'inclusion et l'acceptation des populations ciblées, d'optimiser l'implantation et l'adhésion au traitement, sans affecter les ressources dédiées aux autres programmes de santé publique. De plus, le financement dédié à l'évaluation de l'efficacité du palivizumab chez cette population devrait être prolongé. L'évaluation des répercussions personnelles et financières sur les familles et sur le système de santé (hospitalisations et transferts) est souhaitable. Par ailleurs, une meilleure coordination avec les membres des communautés devrait être mise de l'avant, de façon à optimiser la prophylaxie.
- L'INESSS recommande la modification du critère d'admissibilité ciblant les enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire ou d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né, afin d'en accroître la compréhension, sans en changer le sens ni la population ciblée. Il en est de même pour le critère ciblant les enfants atteints de cardiopathie.
- L'INESSS préconise le maintien des modalités d'administration du palivizumab en vigueur, notamment par la poursuite des mesures recommandées ayant pour but de favoriser l'efficacité du palivizumab. En outre, L'INESSS est d'avis que les critères d'exclusion dans la circulaire d'Héma-Québec du programme d'immunoprofylaxie doivent être maintenus afin de réduire les cas de demandes hors critères.

SUMMARY

On September 15, 2018, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) received a request from the Direction générale des services hospitaliers et de la médecine spécialisée universitaire of the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) to reexamine the eligibility criteria for Québec's palivizumab (Synagis®) immunoprophylaxis program for the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infection. The objective of this work is to evaluate palivizumab in children at high risk for RSV infection.

The assessment framework used to carry out this mandate is based on the one commonly used for evaluating drugs for listing purposes on the Québec formularies. The framework includes the following aspects: the therapeutic value, the reasonableness of the price, the cost-effectiveness ratio of the medication, the impact of adding the medication to the list on the health of the population and on the other components of the health and social services system, and other considerations, such as those of an ethical or societal nature.

Assessment activity

This assessment will enable Héma-Québec to update its circular and the related forms for the 2020-2021 RSV infection season. To carry out its mandate, INESSS first updated the systematic review of the scientific literature published in 2016 [INESSS, 2019] in order to identify all the relevant data that had been published since then.

Studies submitted by the manufacturer, Abbvie, and data from a study carried out by the Institut national en santé publique du Québec (INSPQ) were taken into consideration, in addition to the studies included in the systematic review. Although the Canadian and American pediatric societies' recommendations have not been updated since INESSS's previous evaluation of palivizumab, they were once again taken into consideration.

As well, INESSS consulted a committee of experts. The role of the committee's members was to assist in analyzing the scientific data and to provide clinical expertise in the area of palivizumab immunoprophylaxis in several pediatric populations at risk for severe RSV infection. The committee consisted mainly of infectious disease specialists, a pediatric respirologist, a pediatric intensivist, pediatric cardiologists, a pediatrician, a neonatologist, a family physician with practice experience in Nunavik, and members of the Comité scientifique d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Special attention was given to the committee's composition to ensure that its members were from the main integrated university health networks in which the vulnerable pediatric patients for whom the immunoprophylaxis examined in this report is intended are treated.

The systematic review confirmed the absence of studies involving some of the target populations and the existence of only a very small number of good-quality studies. The vast majority of the studies identified were retrospective studies with low levels of evidence conducted in different countries using medical records or billing data. Most of these studies involved a small number of children with widely varying gestational ages (GAs) at

birth. Hence, evaluating palivizumab immunoprophylaxis using the selected assessment framework posed certain challenges. Therefore, the opinions of experts and Canadian and American pediatric societies had to be taken into account. In this regard, it was of paramount importance to form a committee that would ensure good representativeness. The overall assessment approach, in conjunction with the institutional assessment framework, is, in INESSS's opinion, the best suited to the specific context of palivizumab for making recommendations for fair and reasonable access to palivizumab.

The following tables summarize the recommendations of learned societies, specifically, the Canadian Paediatric Society (CPS) and the American Academy of Pediatrics (AAP), and those of INESSS regarding the use of palivizumab for the 2020-2021 RSV season in the different populations, as well as the details of its administration.

Preterm infants with risk factors based on the Sampalis scale [Sampalis *et al.*, 2008]

Québec eligibility criterion	
2014-2015 season	<u>Criterion</u> Infants born between 33 and 35 ^{6/7} weeks' gestation who are <6 months of age at the start of the RSV season and have a score >48 on the Sampalis risk scale [2008].
2015-2016 season	Criterion revoked
2016-2017 to 2019-2020 seasons	No criteria
Recommendations of learned societies	
CPS (2015)	Palivizumab prophylaxis is not recommended.
AAP (2014)	
Scientific literature consulted	
RSV-QC Study [Papenburg <i>et al.</i> , 2018; unpublished manuscript]	
Opinion of the members of the palivizumab advisory committee	
Most of the members are of the opinion that no criteria should be added.	
INESSS's recommendation	
2020-2021 season	Do not add a criterion

Nunavik term infants

Québec eligibility criterion	
2014-2015 and 2015-2016 seasons	No criteria
2016-2017 to 2019-2020 seasons	<u>Criterion</u> Nunavik term infants who are <3 months of age at the start of the RSV season or born during the RSV season.
Recommendations of learned societies	
CPS (2015)	During the RSV season, the administration of palivizumab may be considered for term Inuit infants up to 6 months of age if they live in a community with consistently high RSV hospitalization rates. However, the priority should be to offer palivizumab to preterm infants and those with hemodynamically significant heart disease or with bronchopulmonary dysplasia.
AAP (2014)	The use of palivizumab to protect the Alaska Native population or Amerindian populations on US territory is not formally recommended. However, the burden associated with severe RSV infections and the costs associated with the air transportation required for hospitalizing children with such infections living in remote communities could justify a broader use of palivizumab in these populations.
Scientific literature consulted	
Unpublished manuscript provided by the INSPQ	
Opinion of the members of the palivizumab advisory committee	
Most of the members are of the opinion that the current criterion should be maintained.	
INESSS's recommendation	
2020-2021 season	Maintain the current criterion Nunavik term infants who are <3 months of age at the start of the RSV season or born during the RSV season. Maintaining this criterion will need to be accompanied by improvements in the system's overall functioning: additional resources will have to be deployed to ensure the target populations' inclusion and acceptance, and to optimize the implementation of and adherence to the treatment without affecting the resources dedicated to the other public health programs. In addition, the funding for evaluating the efficacy of palivizumab in this population should be extended. It would be desirable to assess the personal and financial impact on families and the health-care system (hospitalizations and transfers). In addition, better coordination with the members of the communities should be promoted in order to optimize the prophylaxis.

Nunavik infants born at ≤36 weeks' gestation

Québec eligibility criteria	
2014-2015 and 2015-2016 seasons	No criteria
2016-2017 to 2019-2020 seasons	<u>Criterion</u> Nunavik infants born at ≤36 weeks' gestation who are <6 months of age at the start of the RSV season or born during the RSV season.
Recommendations of learned societies	
CPS (2015)	Palivizumab should be offered to infants in remote communities born before 36 weeks' gestational age and <6 months of age at the start of the RSV season and who would require air transportation for hospitalization. It is not clear whether this recommendation should apply only to Inuit infants, to all Aboriginal infants or to all infants in remote communities in light of the hospitalization rates during previous years and the fact that the start and duration of the RSV season in the Far North are unpredictable.
AAP (2014)	The use of palivizumab to protect the Alaska Native population or Amerindian populations on US territory is not formally recommended. However, the burden associated with severe RSV infections and the costs associated with the air transportation required for hospitalizing children with such infections living in remote communities could justify a broader use of palivizumab in these populations.
Scientific literature consulted	
No new clinical data were used.	
Opinion of the members of the palivizumab advisory committee	
The members are unanimously of the opinion that the current criterion should be maintained.	
INESSS's recommendation	
2020-2021 season	Maintain the current criterion Nunavik infants born at ≤36 weeks' gestation who are <6 months of age at the start of the RSV season or born during the RSV season.

Preterm infants with no risk factors other than prematurity

Québec eligibility criterion	
2016-2017 to 2019-2020 seasons	<u>Criterion</u> Infants born at <33 weeks' gestation and <6 months of age at the start of the RSV season.
Recommendations of learned societies	
CPS (2015)	Although not essential, in preterm infants without bronchopulmonary dysplasia, if they were born before 30 weeks' gestation and are <6 months of age at the start of the RSV season.
AAP (2014)	In preterm infants, if they were born at <29 weeks' gestation and are <12 months of age at the start of the RSV season.
Scientific literature consulted	
[Bar-Yoseph <i>et al.</i> , 2019; Krilov <i>et al.</i> , 2019; Oz-Alcalay <i>et al.</i> , 2019; Priante <i>et al.</i> , 2019; Igde <i>et al.</i> , 2018; Mitchell <i>et al.</i> , 2018; Scheltema <i>et al.</i> , 2018; Resch <i>et al.</i> , 2017a; Anderson <i>et al.</i> , 2017; Blake <i>et al.</i> , 2017; Carroll <i>et al.</i> , 2017; Cetinkaya <i>et al.</i> , 2017; Farber <i>et al.</i> , 2016; Prais <i>et al.</i> , 2016]	
Opinion of the members of the palivizumab advisory committee	
The members are unanimously of the opinion that the current criterion should be maintained.	
INESSS's recommendation	
2020-2021 season	Maintain the current criterion Infants born at <33 weeks' gestation and <6 months of age at the start of the RSV season.

Children with bronchopulmonary dysplasia or chronic lung disease of the newborn

Québec eligibility criterion	
2016-2017 to 2019-2020 seasons	<u>Criterion</u> Term or near-term infants <24 months of age at the start of the RSV season with chronic lung disease of the newborn, defined as a need for oxygen therapy at birth that has persisted because of chronic lung damage other than that mentioned in the other criteria; or Preterm children <24 months of age at the start of the RSV season with bronchopulmonary dysplasia, defined as a need for oxygen therapy shortly after birth that persists up to at least 28 days of life and up to a gestational age of at least 36 weeks, with the presence of a characteristic history of the disease; and who have required ongoing oxygen therapy during the 6 months preceding the start of the RSV season or who require oxygen therapy during the RSV season.
Recommendations of learned societies	
CPS (2015)	During the first year of life of infants <12 months of age at the start of the RSV season who have chronic lung disease of prematurity (defined as the need for oxygen at 36 weeks' gestational age) and who have an ongoing need for diuretics, bronchodilators, steroids or supplemental oxygen. During the second year of life of children aged 12 months to <24 months before the start of the RSV season who have chronic lung disease of prematurity (defined as the need for oxygen at 36 weeks' gestational age), who are still on oxygen or who were weaned from it during the 3 months preceding the current RSV season.
AAP (2014)	During the first year of life of preterm infants who have developed chronic lung disease of prematurity, defined as a gestational age <32 weeks, 0 day and the need for >21% oxygen for at least the first 28 days after birth. During the second year of life of infants who meet the above definition of chronic lung disease of prematurity and who continue to require treatment (chronic corticosteroid therapy, diuretic or oxygen) during the 6 months preceding the start of the second RSV season.
Scientific literature consulted	
[Benoist <i>et al.</i> , 2016; Drummond <i>et al.</i> , 2016]	

Opinion of the members of the palivizumab advisory committee	
The members are unanimously of the opinion that the current criterion should be modified to make it easier to understand, but without changing its meaning or the target population.	
INESSS's recommendation	
2020-2021 season	Modification of the current criterion Preterm children <24 months of age at the start of the RSV season: • who have bronchopulmonary dysplasia, defined as a need for oxygen therapy that persists up to at least 28 days after birth and up to a gestational age of at least 36 weeks, with the presence of a characteristic history of the disease; and • who have required ongoing oxygen therapy during the 6 months preceding the start of the RSV season or who require oxygen therapy during the RSV season. Full-term children <24 months of age at the start of the RSV season: • who have chronic lung disease, defined as a need for oxygen therapy at birth or that persisted because of chronic lung damage other than bronchopulmonary dysplasia; and • who have required ongoing oxygen therapy during the 6 months preceding the start of the RSV season or who require oxygen therapy during the RSV season.

Children with cystic fibrosis

Québec eligibility criterion	
2016-2017 to 2020-2021 seasons	<u>Criterion</u> Children <24 months of age at the start of the RSV season with cystic fibrosis who present with significant respiratory symptoms or failure to thrive.
Recommendations of learned societies	
CPS (2015)	Palivizumab should not be administered routinely to children with cystic fibrosis. It may, however, be considered in the following cases: Children <24 months of age with cystic fibrosis, only if they are on home oxygen, if they have had a prolonged hospitalization for severe lung disease or if they are severely immunocompromised.
AAP (2014)	Palivizumab should not be administered routinely to children with cystic fibrosis. It may, however, be considered in the following circumstances: • During the first year of life of an infant with cystic fibrosis with clinical evidence of chronic lung disease or nutritional compromise. • During the second year of life of a child with cystic fibrosis who received palivizumab during his/her first year, if he/she has signs of a serious medical condition (hospitalization for pulmonary exacerbation during the first year of life or abnormalities on chest radiography or computed tomography that persist when the disease is stable) or if he/she presents with failure to thrive ($\leq 10^{\text{th}}$ percentile).
Scientific literature consulted	
[Bjornson <i>et al.</i> , 2018]	
Opinion of the members of the palivizumab advisory committee	
The members are unanimously of the opinion that the current criterion should be maintained.	
INESSS's recommendation	
2020-2021 season	Maintain the current criterion Children <24 months of age at the start of the RSV season with cystic fibrosis who present with significant respiratory symptoms or failure to thrive.

Children with neuromuscular disorders

Québec eligibility criteria	
2016-2017 to 2020-2021 seasons	<u>Criterion</u> Children <24 months of age at the start of the RSV season in whom the clearance of airway secretions is significantly impaired because of a neuromuscular disorder (the diagnosis must be provided on request).
Recommendations of learned societies	
CPS (2015)	Palivizumab should not be administered routinely to children with an upper airway obstruction. However, this drug may be considered for children <24 months of age who are on home oxygen, have had a prolonged hospitalization for severe lung disease or are severely immunocompromised.
AAP (2014)	Palivizumab may be administered during the first year of life of infants with a neuromuscular disease whose manifestations reduce the ability to clear upper airway secretions because of an ineffective cough, since it is known that they are at risk for a prolonged hospitalization in the event of a severe lower respiratory tract infection.
Scientific literature consulted	
No new clinical data were used.	
Opinion of the members of the palivizumab advisory committee	
The members are unanimously of the opinion that the current criterion should be maintained.	
INESSS's recommendation	
2020-2021 season	Maintain the current criterion Children <24 months of age at the start of the RSV season in whom the clearance of airway secretions is significantly impaired because of a neuromuscular disorder (the diagnosis must be provided on request).

Children with congenital anomalies of the upper respiratory tract

Québec eligibility criteria	
2016-2017 to 2020-2021 seasons	<u>Criterion</u> Children <24 months of age at the start of the RSV season in whom the clearance of airway secretions is significantly impaired because of congenital upper airway anomalies (the diagnosis must be provided on request).
Recommendations of learned societies	
CPS (2015)	Palivizumab should not be administered routinely to children with an upper airway obstruction. However, this drug may be considered for children <24 months of age who are on home oxygen, have had a prolonged hospitalization for severe lung disease or are severely immunocompromised.
AAP (2014)	Palivizumab may be administered during the first year of life of infants with a congenital anomaly that reduces the ability to clear upper airway secretions because of an ineffective cough, since it is known that they are at risk for a prolonged hospitalization in the event of a severe lower respiratory tract infection.
Scientific literature consulted	
No new clinical data were used.	
Opinion of the members of the palivizumab advisory committee	
The members are unanimously of the opinion that the current criterion should be maintained.	
INESSS's recommendation	
2020-2021 season	Maintain the current criterion Children <24 months of age at the start of the RSV season in whom the clearance of airway secretions is significantly impaired because of congenial upper airway anomalies (the diagnosis must be provided on request).

Children with heart disease

Québec eligibility criteria	
2016-2017 to 2019-2020 seasons	<u>Criterion</u> Infants <12 months of age at the start of the RSV season with hemodynamically significant congenital heart disease, cardiomyopathy or myocarditis or with moderate to severe pulmonary hypertension (the request must be submitted by a pediatric cardiologist to ensure the accuracy of the diagnosis).
Recommendations of learned societies	
CPS (2015)	Infants <12 months of age at the start of the RSV season with hemodynamically significant congenital heart disease.
AAP (2014)	Infants <12 months of age at the start of the RSV season with hemodynamically significant congenital heart disease, including: • Infants with acyanotic heart disease who are on medication to control congestive heart failure and who will require cardiac surgery. • Infants with moderate to severe pulmonary hypertension.
Scientific literature consulted	
[Chiu <i>et al.</i> , 2018]	
Opinion of the members of the palivizumab advisory committee	
The members are unanimously of the opinion that the current criterion should be modified to make it easier to understand, but without changing its meaning or the target population.	
INESSS's recommendation	
2020-2021 season	Modification of the current criterion Infants <12 months of age at the start of the RSV season with hemodynamically significant congenital heart disease or cardiomyopathy or with moderate to severe pulmonary hypertension. The request must be submitted by a pediatric cardiologist to ensure the accuracy of the diagnosis.

Immunocompromised children

Québec eligibility criteria	
2016-2017 to 2019-2020 seasons	<u>Criterion</u> Children <24 months of age at the start of the RSV season who have undergone a bone marrow, stem cell or solid-organ (heart, liver or lung) transplant during the 6 months preceding the RSV season or during the RSV season.
Recommendations of learned societies	
CPS (2015)	Palivizumab should not be administered routinely to children with an immune deficiency, with the exception of those <24 months of age who are on home oxygen, have had a prolonged hospitalization for severe lung disease or are severely immunocompromised.
AAP (2014)	Palivizumab may be administered to children <24 months of age who, during the RSV season, are severely immunocompromised or are to undergo a heart transplant.
Scientific literature consulted	
No new clinical data were used.	
Opinion of the members of the palivizumab advisory committee	
The members are unanimously of the opinion that the current criterion should be maintained.	
INESSS's recommendation	
2020-2021 season	Maintain the current criterion Children <24 months of age at the start of the RSV season who have undergone a bone marrow, stem cell or solid-organ (heart, liver or lung) transplant during the 6 months preceding the RSV season or during the RSV season.

Details of palivizumab administration

Québec eligibility criteria	
2016-2017 to 2019-2020 seasons	The start and end dates of the RSV season should be indicated in the Héma-Québec circular. The palivizumab administration schedule should conform to the RSV season, which is from November 1 to March 31 in Québec, with the exception of Nunavik, where it starts 2 months later, extending from January 1 to May 31. Palivizumab should be administered at a rate of no more than 4 or 5 doses per season, depending on the prophylaxis start date specific to the child and the end date of the RSV season. An additional dose during the RSV season should be administered to children undergoing extracorporeal blood circulation for surgical purposes. No palivizumab doses should be administered after the set end date, except in the following special circumstances: • If there is still strong RSV activity in Nunavik, one dose should be administered in June to infants eligible for palivizumab discharged from hospital between February and May after their birth. • For the other regions of Québec, one dose should be administered in April to certain preterm infants if there is still strong RSV activity in the community, specifically, those discharged from hospital in January, February or March after their birth. Palivizumab should not be administered to children ≥ 24 months of age at the start of the RSV season. The dosing interval should be approximately 28 days. Palivizumab should be administered within 48 to 72 hours before a child eligible for palivizumab is discharged from hospital after birth. Prophylaxis should be discontinued after a child has been hospitalized for an RSV respiratory tract infection that has been confirmed with a screening test. Administering palivizumab to prevent nosocomial RSV infections is not indicated.
Recommendations of learned societies	
CPS (2015) /AAP (2014)	Administering palivizumab to children ≥ 24 months of age at the start of the RSV season is not recommended. Continuing palivizumab after the occurrence of a confirmed RSV infection is not recommended.
CPS (2015)	A maximum of 3 to 5 doses per season (15 mg/kg/dose), 4 doses probably being sufficient for all at-risk groups if palivizumab is administered only in the presence of RSV activity in the community, especially if the second, third and fourth doses are administered at 38-day intervals. There is no evidence supporting the administration of more than 5 doses in a single RSV season. Initiate palivizumab administration just prior to discharge from hospital. Palivizumab is not recommended for preventing nosocomial infections.

AAP (2014)	A maximum of 5 doses at the rate of 15 mg/kg each month during the RSV season. Infants born during the RSV season would require less. Initiate palivizumab administration just prior to or very shortly after discharge from hospital.
Opinion of the members of the palivizumab advisory committee	
The members of the advisory committee are of the opinion that the current recommendations concerning the details of administration of palivizumab should be maintained.	
INESSS's recommendation	
2020-2021 season	INESSS recommends maintaining the current details of administration, which are as follows: The start and end dates of the RSV season should be indicated in the Héma-Québec circular. The palivizumab administration schedule should conform to the RSV season, which is from November 1 to March 31 in Québec, with the exception of Nunavik, where it starts 2 months later, extending from January 1 to May 31. Palivizumab should be administered at a rate of no more than 4 or 5 doses per season, depending on the prophylaxis start date specific to the child and the end date of the RSV season. An additional dose during the RSV season should be administered to children undergoing extracorporeal blood circulation for surgical purposes. No palivizumab doses should be administered after the set end date, except in the following special circumstances: • If there is still strong RSV activity in Nunavik, one dose should be administered in June to infants eligible for palivizumab discharged from hospital between February and May after their birth. • For the other regions of Québec, one dose should be administered in April to certain preterm infants if there is still strong RSV activity in the community, specifically, those discharged from hospital in January, February or March after their birth. Palivizumab should not be administered to children ≥ 24 months of age at the start of the RSV season. The dosing interval should be approximately 28 days. Palivizumab should be administered within 48 to 72 hours before a child eligible for palivizumab is discharged from hospital after birth. Prophylaxis should be discontinued after a child has been hospitalized for an RSV respiratory tract infection that has been confirmed with a screening test. Administering palivizumab to prevent nosocomial RSV infections is not indicated.

Conclusion

When carrying out its assessment in 2019-2020, INESSS realized that the assessment method that it usually used for drugs for listing purposes on the lists of medications poses certain challenges when applied to palivizumab. It was found that there is a paucity of studies of good quality and of an acceptable level of evidence. In fact, the literature is limited to a large number of observational studies, most of which were of low methodological quality.

INESSS would like to emphasize the following points in its final recommendations:

- INESSS recommends that an eligibility criterion for preterm infants born between 33 and 35 weeks' gestation (WG) not be added. The study analyzed, which was carried out in Quebec, has too many limitations to recommend reintroducing an eligibility criterion for these infants.
- INESSS recommends that the eligibility criterion for Nunavik term infants be maintained. Maintaining this criterion will need to be accompanied by improvements in the system's overall functioning: additional resources will have to be deployed to ensure the target populations' inclusion and acceptance, and to optimize the implementation of and adherence to the treatment without affecting the resources dedicated to the other public health programs. In addition, the funding for evaluating the efficacy of palivizumab in this population should be extended. It would be desirable to assess the personal and financial impact on families and the health-care system (hospitalizations and transfers). In addition, better coordination with the members of the communities should be fostered in order to optimize the prophylaxis.
- INESSS recommends that the eligibility criterion for children with bronchopulmonary dysplasia or chronic lung disease of the newborn be modified to make it easier to understand, but without changing its meaning or the target population. The same applies to the criterion for children with heart disease.
- INESSS recommends maintaining the current details of palivizumab administration, namely by pursuing the recommended measures aimed at promoting the efficacy of palivizumab. In addition, INESSS is of the opinion that the exclusion criteria in the Héma-Québec circular for the immunoprophylaxis program should be maintained to reduce the number of cases of nonconforming requests.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAP	<i>American Academy of Pediatrics</i>
AG	Âge gestationnel
CARESS	<i>Canadian RSV Evaluation Study of Palivizumab</i>
CSEMI	Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription
IC	Intervalle de confiance
IgE	Immunoglobine E
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
nd	Non disponible
SCP	Société canadienne de pédiatrie
SG	Semaine de grossesse
PCR	Réaction en chaîne par polymérase (de l'anglais <i>polymerase chain reaction</i>)
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde
VRS	Virus respiratoire syncytial

INTRODUCTION

En vue d'optimiser l'usage du palivizumab et de déterminer ensuite le budget à y attribuer, le MSSS a demandé à l'INESSS de réviser les critères d'admissibilité du programme québécois d'immunoprophylaxie par le palivizumab.

Le palivizumab (Synagis^{MC}) est un agent d'immunisation passive, plus précisément un anticorps monoclonal humain (IgG1 κ), qui agit en neutralisant le VRS et en inhibe la fusion avec la cellule. Il est commercialisé sous forme de solution pour injection par voie intramusculaire. Il est indiqué pour la « prévention d'affections graves des voies respiratoires inférieures causées par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les enfants hautement susceptibles de contracter une infection par le VRS ». Soulignons que le palivizumab n'empêche pas la transmission du VRS; il influe plutôt sur le risque de voir une infection par le VRS s'aggraver au point d'entraîner une hospitalisation de l'enfant qui en est atteint.

Le VRS est la principale cause d'affections des voies respiratoires inférieures, notamment la bronchiolite et la pneumonie, chez les jeunes enfants. Leur incidence est à son pic chez les nourrissons âgés de 2 à 6 mois et il infecte presque tous les enfants avant l'âge de 2 ans, lors d'épidémies annuelles sévissant généralement, au Québec, de la mi-novembre à la fin avril. Le traitement des enfants qui en sont atteints consiste principalement à soulager les symptômes. La primo-infection ne confère pas une immunité protectrice et, donc, une réinfection est possible durant la même saison ou les saisons subséquentes.

Environ 1 à 2 % des enfants atteints de bronchiolite seront malades au point de devoir être hospitalisés afin de recevoir de l'oxygénothérapie ou des soins d'appoint. Les frais d'hospitalisation représentent plus de la moitié du fardeau économique associé au VRS chez les enfants âgés de moins de 4 ans. La documentation scientifique rapporte que certaines populations d'enfants risquent plus que d'autres d'être hospitalisées, de séjourner plus longtemps à l'hôpital ou d'être admises dans une unité de soins intensifs. Il s'agit notamment de certains bébés prématurés, d'enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire, de maladie pulmonaire chronique du nouveau-né ou d'une cardiopathie congénitale dont les conséquences hémodynamiques sont cliniquement significatives. Parmi les enfants hospitalisés, certains peuvent avoir des séquelles à long terme. Toutefois, les décès sont rares.

Un programme d'immunoprophylaxie est en vigueur au Québec depuis plusieurs années. Il cible les populations pédiatriques jugées les plus à risque de complications en cas d'infection des voies respiratoires par le VRS.

L'objectif du présent rapport est de faire état des recommandations de l'INESSS concernant la mise à jour des critères d'admissibilité à ce programme en vue de la saison 2020-2021 et des modalités d'administration du palivizumab, en tenant compte de l'évolution de la science et de la pratique clinique.

1. BREF HISTORIQUE DE L'ÉVOLUTION DU PROGRAMME QUÉBÉCOIS D'IMMUNOPROPHYLAXIE

Juin 2005	Recommandation des premiers critères d'admissibilité au palivizumab
Juin 2006 et 2009	Modification de certains critères d'admissibilité au palivizumab
Août 2015	Réévaluation des critères d'admissibilité et soumission au MSSS d'un rapport préliminaire non publié.
Septembre 2015	Modification des critères d'admissibilité au palivizumab par le MSSS
Août 2016	Réévaluation et modification des critères d'admissibilité au palivizumab

En 2016, l'INESSS a procédé à la réévaluation des critères d'utilisation du palivizumab. Depuis, les populations admissibles à recevoir cette prophylaxie sont les suivantes.

- a) les bébés nés à moins de 33 semaines de grossesse et âgés de moins de 6 mois au moment du début de la saison du VRS;
- b) les bébés nés à terme ou près du terme, âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né, définie par un besoin d'oxygénothérapie à la naissance ou qui a persisté en raison d'une atteinte pulmonaire chronique autre que celles désignées dans les autres critères;
- ou
- c) les bébés prématurés, âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints de dysplasie bronchopulmonaire, définie par un besoin d'oxygénothérapie peu après la naissance et qui persiste jusqu'à au moins 28 jours de vie et jusqu'à un âge gestationnel d'au moins 36 semaines, et ce, en présence d'antécédents caractéristiques de la maladie;
- et
- d) qui ont eu besoin d'oxygénothérapie persistant dans les 6 mois qui précèdent le début de la saison du VRS ou qui en ont besoin durant la saison du VRS;
- e) les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints de fibrose kystique et qui présentent des symptômes respiratoires ou un retard staturo-pondéral significatif;
- f) les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante en raison d'un trouble neuromusculaire (le diagnostic doit être fourni sur la demande);

- g) les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante, en raison d'anomalie congénitale des voies aériennes supérieures (le diagnostic doit être fourni sur la demande);
- h) les enfants âgés de moins de 12 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints de cardiopathie congénitale, de cardiomyopathie ou de myocardite qui entraîne des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives, ou souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire modérée ou grave (la demande doit être soumise par un cardiologue pédiatrique pour garantir la justesse du diagnostic);
- i) les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, ayant subi une greffe de moelle osseuse, de cellules souches ou d'organe solide (cœur, foie ou poumon) dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS ou pendant la saison du VRS;
- j) les enfants nés à 36 semaines de gestation ou moins et âgés de moins de 6 mois au moment du début de la saison du VRS ou nés pendant celle-ci, résidant au Nunavik;
- k) les enfants nés à terme âgés de moins de 3 mois au début de la saison du VRS ou nés pendant celle-ci, résidant au Nunavik.

2. MÉTHODOLOGIE

L'INESSS a procédé à des travaux relatifs à la réévaluation des critères d'admissibilité au palivizumab pour la prévention des infections graves des voies respiratoires par le VRS chez l'enfant. À cette fin, le cadre d'évaluation retenu s'inspire de celui établi relativement à l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sur les listes des médicaments assurés au Québec. En effet, il inclut les volets de la valeur thérapeutique, de la justesse du prix et du rapport entre le coût et l'efficacité du produit, des conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et des services sociaux et celui des autres considérations, notamment de nature éthique ou sociétale. Il s'agit d'une démarche rigoureuse qui permet de formuler des recommandations fondées sur des données scientifiques, en plus des données expérientielles des cliniciens et des parents d'enfants. Ainsi, cela augmente les chances que la communauté médicale adhère à ces recommandations et que la population soit réceptive aux changements, le cas échéant.

Voici les principales actions accomplies.

- Sollicitation de la collaboration du fabricant du palivizumab pour fournir toute documentation pertinente à la réévaluation de celui-ci.
- Réalisation d'une revue systématique de la documentation scientifique visant à évaluer l'efficacité du palivizumab pour réduire les complications associées aux infections des voies respiratoires par le VRS.
- Analyse de la documentation scientifique sur le palivizumab en vue de formuler des recommandations sur son usage, ce qui inclut les études répertoriées lors de la revue systématique effectuée par l'INESSS, celles fournies par le fabricant et les données non publiées fournies par l'INSPQ.
- Analyse critique de l'étude pharmacoéconomique et de l'analyse d'impact budgétaire fournies par le fabricant, lesquelles ont respectivement pour objectif d'évaluer l'efficacité du palivizumab et l'impact de l'ajout du critère sur le budget, pour les bébés prématurés nés de 33 à 35 SG.
- Rencontre du comité d'experts sur l'usage du palivizumab, dont la liste des membres figure à l'annexe II du présent document (il regroupait notamment 8 médecins de spécialités diverses et 4 experts du CSEMI de l'INESSS).
- Présentation aux membres du CSEMI du compte rendu des travaux effectués par le comité d'experts, y compris ses propositions et son argumentaire. Le contenu des correspondances des parents et des associations de parents d'enfants prématurés reçues dans le cadre de la consultation a également été présenté et considéré par les membres du CSEMI. L'INESSS a également échangé avec la fondatrice et directrice générale de Préma-Québec.
- Rédaction et soumission du rapport au MSSS faisant état de recommandations de l'INESSS, et ce, en vue d'une mise en application pour la saison 2020-2021.

La grande majorité des études cliniques répertoriées sont rétrospectives et de faible niveau de preuve, et réalisées dans différents pays à partir de dossiers médicaux ou de données de facturation. La plupart de ces études incluent un petit nombre de patients dont l'AG à la naissance est très variable. Considérant cela, il est difficilement envisageable d'utiliser une approche fondée strictement sur des données probantes pour évaluer la pertinence de l'immunoprophylaxie chez certaines populations pédiatriques. C'est pourquoi les opinions des membres du comité d'experts sur l'usage du palivizumab et celles des sociétés savantes ont été jugées nécessaires pour formuler des recommandations.

3. RÉVISION DU PROGRAMME D'IMMUNOPROPHYLAXIE

3.1 Pertinence de l'usage du palivizumab chez différentes clientèles

3.1.1 Bébés prématurés présentant des facteurs de risque mis en évidence par Sampalis (2008)

3.1.1.1 Critère d'admissibilité québécois abrogé à partir de la saison 2015-2016

Saison 2014-2015	<u>Critère</u> Les bébés nés entre 33 et 35 6/7 semaines de grossesse, âgés de moins de 6 mois au début de la saison des infections par le VRS et qui présentent un pointage de plus de 48 à l'échelle de risque tirée de Sampalis (2008).																		
	<table><tr><th>Facteurs de risque</th><th>Points</th></tr><tr><td>Bébé de faible poids à la naissance pour son âge gestationnel (<10^e percentile) ¹</td><td>12</td></tr><tr><td>Bébé de sexe masculin</td><td>11</td></tr><tr><td>Bébé né en novembre, décembre ou janvier</td><td>25</td></tr><tr><td>Absence d'antécédents d'eczéma dans la famille immédiate du bébé (mère, père, frères ou sœurs)</td><td>12</td></tr><tr><td>Le bébé ou ses frères et sœurs fréquentent une garderie</td><td>17</td></tr><tr><td>En comptant le bébé, la maisonnée comprend plus de 5 membres</td><td>13</td></tr><tr><td>Il y a >= 2 fumeurs à la maison</td><td>10</td></tr><tr><td>Réf. : Sampalis JS et al. Development and Validation of a Risk Scoring Tool to Predict Respiratory Syncytial Virus Hospitalization in Premature Infants Born at 33 through 35 Completed Weeks of Gestation. Med Decis Making 2008; 28(4) : 471-480.</td><td>Total</td></tr></table>	Facteurs de risque	Points	Bébé de faible poids à la naissance pour son âge gestationnel (<10 ^e percentile) ¹	12	Bébé de sexe masculin	11	Bébé né en novembre, décembre ou janvier	25	Absence d'antécédents d'eczéma dans la famille immédiate du bébé (mère, père, frères ou sœurs)	12	Le bébé ou ses frères et sœurs fréquentent une garderie	17	En comptant le bébé, la maisonnée comprend plus de 5 membres	13	Il y a >= 2 fumeurs à la maison	10	Réf. : Sampalis JS et al. Development and Validation of a Risk Scoring Tool to Predict Respiratory Syncytial Virus Hospitalization in Premature Infants Born at 33 through 35 Completed Weeks of Gestation. Med Decis Making 2008; 28(4) : 471-480.	Total
	Facteurs de risque	Points																	
	Bébé de faible poids à la naissance pour son âge gestationnel (<10 ^e percentile) ¹	12																	
	Bébé de sexe masculin	11																	
	Bébé né en novembre, décembre ou janvier	25																	
	Absence d'antécédents d'eczéma dans la famille immédiate du bébé (mère, père, frères ou sœurs)	12																	
	Le bébé ou ses frères et sœurs fréquentent une garderie	17																	
	En comptant le bébé, la maisonnée comprend plus de 5 membres	13																	
	Il y a >= 2 fumeurs à la maison	10																	
Réf. : Sampalis JS et al. Development and Validation of a Risk Scoring Tool to Predict Respiratory Syncytial Virus Hospitalization in Premature Infants Born at 33 through 35 Completed Weeks of Gestation. Med Decis Making 2008; 28(4) : 471-480.	Total																		

3.1.1.2 Historique

L'abrogation du critère d'admissibilité à partir de la saison 2015-2016 faisait suite à un rapport préliminaire émis par l'INESSS en 2015. Les membres du comité d'experts sur l'usage du palivizumab avaient majoritairement proposé de ne plus offrir l'immunoprophylaxie aux enfants prématurés qui y étaient admissibles en vertu du critère mentionné ci-dessus. L'abrogation a été faite sous réserve d'en évaluer les conséquences, grâce à la mise en place d'un processus de suivi clinique de ces prématurés. Lors de l'évaluation du palivizumab en 2016, il a été conclu que l'abrogation de ce critère ne semblait pas, à première vue, avoir eu de conséquences cliniques significatives chez cette population par rapport à la population pédiatrique globale, et ce, ni sur le nombre d'hospitalisations, ni sur la gravité de l'atteinte durant la saison 2015-

2016. Cependant, il demeurerait impératif d'évaluer les conséquences du retrait de ce critère sur plusieurs années, parce que les caractéristiques des saisons du VRS varient dans le temps.

3.1.1.3 Documentation scientifique retenue

- Lignes directrices de l'American Academy of Pediatrics [(AAP). 2014] et de la Société canadienne de pédiatrie [Robinson et al., 2015]

Ces deux organismes, soit l'AAP et la SCP, ne recommandent plus la prophylaxie par le palivizumab chez les enfants visés par le critère décrit ci-dessus.

- Revue systématique de la documentation scientifique réalisée par l'INESSS [INESSS, 2019]

Une publication recensée rapporte des résultats sur l'efficacité du palivizumab chez des bébés prématurés nés à un AG de 33 à 35 semaines [Mochizuki *et al.*, 2017].

L'étude de Mochizuki *et al.* [2017] en est une cas-témoin qui a été menée au Japon. Elle a pour objet de déterminer l'effet de l'utilisation du palivizumab, dans la première année de vie, sur la récurrence de la respiration sifflante et de l'asthme atopique à l'âge de 6 ans. Elle porte sur 345 enfants ayant reçu au moins 3 doses de palivizumab et 95 enfants n'ayant reçu aucune prophylaxie. Le paramètre d'évaluation principal est la présence d'asthme atopique, définie par la présence de respiration sifflante récurrente et d'atopie. La respiration sifflante récurrente est définie par l'occurrence d'au moins 3 épisodes de respiration sifflante expiratoire diagnostiquée par un médecin au cours des 12 derniers mois. L'atopie est, quant à elle, définie par un taux sérique d'immunoglobulines E (IgE) totales de 30 UI/ml ou plus ou d'un taux d'IgE spécifiques pour *Dermatophagoides pteronyssinus* de 0,35 UI/ml ou plus.

Cette étude comporte des limites importantes. En effet, la définition de l'asthme atopique n'est pas jugée appropriée. L'augmentation du taux sérique d'IgE totales, tout comme la respiration sifflante, peuvent être présentes dans des conditions médicales autres que l'asthme atopique. De plus, l'étude a été réalisée sur des patients japonais, ce qui en affecte la validité externe.

Les résultats indiquent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le groupe qui a reçu le palivizumab et celui qui n'a reçu aucune prophylaxie pour ce qui est de l'asthme atopique. Par contre, les groupes se différencient quant à la respiration sifflante récurrente. Cependant, les limites de l'étude rendent ces résultats incertains.

- Documentation fournie par le fabricant

Parmi la documentation soumise par le fabricant, l'étude RSV-Quebec [Papenburg *et al.*, 2018; manuscrit non publié] a été retenue.

L'étude RSV-Quebec est une étude de cohorte rétrospective d'une durée de quatre ans, effectuée au Québec à partir de dossiers médicaux. Elle a pour but d'évaluer l'effet du retrait du critère d'admissibilité au palivizumab chez les enfants nés de 33 à 35 SG et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS, ou nés pendant celle-ci. Durant les saisons 2013-2014 (saison 1) et 2014-2015 (saison 2), un critère d'admissibilité était

en vigueur pour la prophylaxie par le palivizumab pour ces enfants, alors que ce critère n'était plus présent pendant les saisons 2015-2016 (saison 3) et 2016-2017 (saison 4). Le paramètre d'évaluation principal est le pourcentage d'enfants ayant été hospitalisés pour une infection des voies respiratoires causée par le VRS. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats obtenus sur la population totale de l'étude RSV-Quebec
[Papenburg *et al.*, 2018; manuscrit non publié]^a

Paramètre d'évaluation	Enfants des saisons 1 et 2 ^b (n = 3 353)	Enfants des saisons 3 et 4 ^c (n = 3 104)	Rapport de cote (IC95 %)
Hospitalisation en raison d'une infection par le VRS ^{d,e}	3,13 %	4,19 %	1,36 (1,04 à 1,77)
Hospitalisation en raison d'une infection par le VRS confirmé en laboratoire ^e	■ %	■ %	■ (■ à ■)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; VRS : Virus respiratoire syncytial.

- a Lorsque les résultats publiés dans l'affiche diffèrent de ceux du manuscrit, les résultats du manuscrit sont privilégiés.
- b Saisons 2013-2014 et 2014-2015 au cours desquelles le critère d'admissibilité au palivizumab était en vigueur.
- c Saisons 2015-2016 et 2016-2017 au cours desquelles le critère d'admissibilité au palivizumab n'était plus en vigueur.
- d L'infection par le VRS était confirmée ou non par un test de laboratoire.
- e Résultat exprimé en pourcentage d'enfants.

Analyse de sous-groupes de l'étude RSV-Quebec : Enfants hospitalisés en raison d'une infection causée par le virus respiratoire syncytial [Papenburg *et al.*, 2018 ; manuscrit non publié]^a

Paramètre d'évaluation	Enfants des saisons 1 et 2 ^b (n = 105)	Enfants des saisons 3 et 4 ^c (n = 130)	Valeur p
Durée du séjour à l'hôpital	5,2 jours	6 jours	nd
Admission aux soins intensifs ^d	21 %	19,2 %	nd
Durée du séjour aux soins intensifs	■ jours	■ jours	nd
Recours à la ventilation mécanique ^d	12,4 %	10 %	nd
Hospitalisations des enfants à risque modéré à élevé selon l'échelle de Sampalis [2008] ^e	(n = 54) 27,8 %	(n = 62) 41 %	p = ■

nd : Non disponible.

a Lorsque les résultats publiés dans l'affiche diffèrent de ceux du manuscrit, les résultats du manuscrit sont privilégiés.

b Saisons 2013-2014 et 2014-2015 au cours desquelles le critère d'admissibilité au palivizumab était en vigueur.

c Saisons 2015-2016 et 2016-2017 au cours desquelles le critère d'admissibilité au palivizumab n'était plus en vigueur.

d Résultat exprimé en pourcentage d'enfants.

e Parmi les enfants dont un parent/tuteur a rempli le questionnaire de Sampalis [2008].

Analyse de sous-groupes de l'étude RSV-Quebec : Enfants à risque modéré à élevé^a, hospitalisés en raison d'une infection par le virus respiratoire syncytial [Papenburg *et al.*, 2018; manuscrit non publié]^b

Paramètre d'évaluation	Enfants des saisons 1 et 2 ^c (n = 15)	Enfants des saisons 3 et 4 ^d (n = 26)	Valeur p
Durée du séjour à l'hôpital	7,5 jours	7,8 jours	nd
Admission aux soins intensifs ^e	26,7 %	26,9 %	nd
Durée du séjour aux soins intensifs	■ jours	■ jours	nd
Recours à la ventilation mécanique ^e	20 %	15,4 %	nd

nd : Non disponible.

a Selon l'échelle de Sampalis [2008].

b Lorsque les résultats publiés dans l'affiche diffèrent de ceux du manuscrit, les résultats du manuscrit sont privilégiés.

c Saisons 2013-2014 et 2014-2015 au cours desquelles le critère d'admissibilité au palivizumab était en vigueur.

d Saisons 2015-2016 et 2016-2017 au cours desquelles le critère d'admissibilité au palivizumab n'était plus en vigueur.

e Résultat exprimé en pourcentage d'enfants.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de cette étude sont les suivants.

- Cette étude est de faible niveau de preuve puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective effectuée à partir de dossiers médicaux.
- L'ancien critère d'admissibilité pour le palivizumab au Québec ciblait les enfants à risque modéré à élevé selon l'échelle de Sampalis. Toutefois, l'évaluation selon cette échelle n'a pas été effectuée pour l'ensemble des enfants inclus. En effet, seuls les enfants hospitalisés en raison d'une infection par le VRS ont été évalués selon cette échelle et, parmi eux, le questionnaire a été rempli pour environ 50 % des enfants, ce qui est déplorable.
- Le choix des saisons du VRS est approprié. Cependant, durant les saisons 1 et 2, le pourcentage d'enfants ayant reçu le palivizumab n'est pas connu, de même que le nombre de doses reçues, ce qui entraîne de l'incertitude sur les résultats. Ces limites sont principalement causées par l'absence de ces informations dans les banques de données utilisées pour la réalisation de l'étude.
- Les paramètres d'évaluation sont pertinents et représentent ceux attendus pour l'évaluation de l'effet de cette prophylaxie.
- Le nombre d'enfants inclus dans l'étude est élevé. Cependant, les analyses portant sur les enfants ayant un risque modéré à élevé, selon l'échelle Sampalis, concernent un petit nombre d'enfants. Cela est déplorable puisqu'il s'agit d'une

exigence du critère d'admissibilité qui était en vigueur au Québec au cours des saisons 1 et 2.

- Tous les enfants hospitalisés n'ont pas eu de test de laboratoire pour confirmer l'infection par le VRS. Cela pourrait s'expliquer notamment par le fait que depuis novembre 2014, la Société canadienne de pédiatrie [Friedman et al., 2014] ne recommande plus de test de confirmation de l'infection par le VRS en cas de bronchiolite, ce qui génère une limite à l'analyse puisque moins d'enfants pourraient ne pas avoir été testés après la publication de ces recommandations.
- Il n'y a pas eu d'analyse statistique pour plusieurs paramètres d'évaluation, ce qui limite les conclusions qui peuvent en être tirées.
- Bien que l'étude ait été réalisée dans un contexte de pratique clinique au Québec, la validité externe est compromise puisqu'elle ne cible pas que les enfants ayant un risque modéré à élevé selon l'échelle de Sampalis.

Les résultats indiquent qu'il y a une différence statistiquement significative pour ce qui est du pourcentage d'hospitalisations causées par une infection par le VRS entre les enfants des saisons 1 et 2, lorsque le critère d'admissibilité était en vigueur, comparativement à ceux des saisons 3 et 4. Toutefois, cette différence n'est que de 1,06 %, ce qui est jugé de faible ampleur. De plus, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes lorsque seules sont considérées les hospitalisations dont l'infection par le VRS est confirmée par un test de laboratoire.

Les résultats d'une analyse réalisée uniquement chez les patients hospitalisés indiquent que la durée du séjour à l'hôpital et aux soins intensifs est numériquement plus courte durant les saisons où le critère d'admissibilité pour le palivizumab était en vigueur, tandis que le pourcentage d'enfants admis aux soins intensifs et ayant eu recours à la ventilation mécanique est plus élevé pendant ces saisons.

Les résultats d'une analyse ciblant les enfants hospitalisés ayant un risque modéré à élevé sur l'échelle de Sampalis indiquent que, bien que le taux d'hospitalisation en raison d'une infection VRS soit supérieur chez les enfants des saisons 3 et 4, la différence n'est pas statistiquement significative. Par ailleurs, lorsque ces mêmes populations sont comparées, les résultats sont numériquement similaires entre les deux groupes pour la durée du séjour à l'hôpital et l'admission aux soins intensifs. Toutefois, il y aurait une tendance à ce que la durée du séjour aux soins intensifs soit plus longue chez les enfants des saisons 3 et 4, alors que le recours à la ventilation mécanique est numériquement plus fréquent chez les enfants des saisons 1 et 2.

Par ailleurs, une analyse de sensibilité ajustée selon l'intensité de la saison du VRS a été effectuée. Les résultats sont les suivants.

- Le rapport de cote ajusté selon les hospitalisations en raison d'une infection par le VRS pour les saisons 3 et 4, par rapport aux saisons 1 et 2, est de ■■■ (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] : ■■■ à ■■■).

- Le rapport de cote ajusté selon les hospitalisations en raison d'une infection par le VRS confirmée en laboratoire pour les saisons 3 et 4, par rapport aux saisons 1 et 2, est de ■ (IC95 % : ■ à ■).

Les résultats de cette analyse indiquent qu'il y a une différence statistiquement significative entre les saisons 1 et 2 comparativement aux saisons 3 et 4 pour ce qui est des hospitalisations causées par une infection par le VRS, qu'elle ait été confirmée ou non par un test de laboratoire. L'ajustement selon l'intensité de la saison du VRS est pertinent. Toutefois, il s'agit d'une analyse *post hoc*.

Conclusion

Peu d'études portant sur les bébés nés de 33 à 35 SG ont été réalisées depuis l'évaluation de 2016. Les limites de l'étude de Mochizuki ne permettent pas d'établir d'association entre l'infection par le VRS en bas âge et l'asthme; par conséquent, cette étude n'apporte pas d'informations supplémentaires pertinentes. La seule étude de qualité méthodologique acceptable est RSV-Quebec. Cependant, l'analyse principale, qui est la moins spécifique, indique une différence absolue de 1 % entre les hospitalisations chez les enfants des saisons 3 et 4, lorsque le critère d'admissibilité n'était plus en vigueur, et celles des saisons 1 et 2, alors que le critère était en place. Bien que résultat soit statistiquement significatif, ce bénéfice est considéré comme modeste. Par ailleurs, les données de cet essai ne permettent pas de tirer de conclusion sur les enfants à risque modéré à élevé selon l'échelle de Sampalis puisque le nombre total d'enfants ayant un tel risque, ainsi que le taux d'hospitalisations de ceux-ci, est inconnu. En outre, aucune conclusion ne peut être tirée concernant les autres facteurs de sévérité liés aux hospitalisations pour ces enfants, notamment la ventilation mécanique et l'admission aux soins intensifs, en raison du très faible nombre de bébés et de l'absence d'analyse statistique. Ainsi, cette étude présente trop de limites pour permettre d'ajouter un critère d'admissibilité pour les enfants nés de 33 à 35 SG.

3.1.1.4 Perspective du patient

Au cours des travaux d'évaluation des critères d'admissibilité au palivizumab, l'INESSS a reçu des correspondances de deux associations de patients, notamment la *Parents of Premies Association* et l'association *Préma-Québec*. Il a aussi reçu la correspondance d'un parent d'enfant atteint de dysplasie bronchopulmonaire. Les éléments mentionnés ci-après proviennent de ces correspondances.

La *Parents of Premies Association*, une association de parents d'enfants prématurés, rapporte que le palivizumab est un moyen efficace de prévenir une infection par le VRS, notamment chez des bébés prématurés. Elle évoque qu'il serait souhaitable que le palivizumab continue à être accessible pour les nourrissons et que ses critères d'admissibilité au Québec soient comparables à ceux de l'Ontario, afin qu'il y ait une équité. Pour les membres de cette association, non seulement un nouveau-né qui reçoit la prophylaxie est protégé contre une infection par le VRS, mais aussi, l'administration de celle-ci atténue également une partie du stress émotionnel que subiraient les parents si

leurs bébés prématurés, à la santé déjà fragile, venaient à être hospitalisés pour une infection respiratoire.

L'association *Préma-Québec* a pour principale mission de soutenir les familles vivant avec des enfants prématurés. Elle rapporte son inquiétude en lien avec de possibles modifications des critères d'admissibilité au palivizumab, ce qui pourrait entraîner une augmentation du nombre d'enfants prématurés qui ne reçoivent plus la prophylaxie. L'association mentionne que les bébés prématurés sont hospitalisés beaucoup plus fréquemment en raison d'une infection par le VRS s'ils n'ont pas accès à la prophylaxie, ce qui a un coût social important et peut mettre la santé de ces enfants, et parfois leur vie, en danger. Selon les membres de cette association, il serait souhaitable que l'INESSS revoie les critères d'admissibilité afin que davantage de bébés prématurés soient inclus. Ils évoquent également le fait que le palivizumab est une prophylaxie efficace en plus d'être bien toléré. L'association mentionne que, du fait de leur fragilité pulmonaire, tous les bébés prématurés devraient recevoir la prophylaxie afin de prévenir toute infection causée par le VRS et le fardeau d'une hospitalisation.

Un parent rapporte dans sa correspondance que son enfant est né prématurément avec une dysplasie bronchopulmonaire et qu'il est maintenant asthmatique. Selon cette mère, il serait souhaitable que la prophylaxie au palivizumab soit offerte à tous les enfants prématurés durant la saison du VRS, peu importe leur AG à la naissance. Elle mentionne également que ces bébés devraient recevoir du palivizumab durant au moins les deux premières années de vie. Pour cette mère, la prophylaxie est bénéfique comparativement au fardeau social et financier qu'engendre une hospitalisation causée par une infection par le VRS.

3.1.1.5 Opinion des membres du comité d'experts sur l'usage du palivizumab chez les bébés prématurés nés de 33 à 35 semaines de grossesse

Les experts mentionnent la présence d'une certaine incohérence. En effet, tous les enfants nés de 29 à 32 SG en bonne santé ont accès à la prophylaxie par le palivizumab, tandis qu'aucun bébé né de 33 à 35 SG ne peut le recevoir. Pourtant, les bébés prématurés nés à 33 SG et âgés de 3 mois ou moins au début de la saison du VRS seraient plus à risque de complications en cas d'infection par le VRS que ceux nés à 32 SG et âgés de 5 mois au début de la saison du VRS. Il apparaît donc logique que le palivizumab soit offert à ces enfants plus à risque. D'ailleurs, l'ancien critère d'admissibilité, basé sur l'échelle de risque de Sampalis, accordait beaucoup de poids au mois de naissance. Cependant, il serait inadéquat d'ajouter un critère d'admissibilité en se basant seulement sur l'âge de l'enfant au début de la saison du VRS, puisque ce critère ne serait pas appuyé par des données cliniques.

Certains experts mentionnent que le but premier de l'utilisation du palivizumab est de prévenir les formes les plus graves de l'infection par le VRS, soit celles où les enfants ont besoin de ventilation mécanique. Toutefois, les résultats de l'étude RSV-Quebec n'indiquent pas qu'il y aurait un bénéfice cliniquement significatif à l'utilisation du palivizumab sur le recours à celle-ci. Selon d'autres experts, une durée d'hospitalisation d'environ une semaine pour une infection en raison du VRS représente déjà un fardeau.

En outre, des experts mentionnent que même si le nombre d'enfants ayant reçu le palivizumab et le nombre de doses reçues sont inconnus, il est présumé que l'effet du palivizumab serait encore plus important dans une population constituée d'enfants à risque modéré à élevé selon l'échelle de Sampalis.

Par ailleurs, selon certains experts, l'étude RSV-Quebec indique un bénéfice modeste à l'utilisation du palivizumab, tandis que pour d'autres, l'étude présente trop de limites pour justifier l'ajout d'un critère d'admissibilité en fonction de ses résultats. Finalement, la majorité des experts considère que les nouvelles données cliniques évaluées ne permettent pas d'ajouter un critère d'admissibilité pour les enfants nés de 33 à 35 SG.

3.1.1.6 Recommandation de l'INESSS

Bien que les enfants prématurés nés de 33 à 35 SG constituent une population vulnérable, pour laquelle des inquiétudes concernant les infections par le VRS peuvent être présentes, les données évaluées ne permettent pas de démontrer que le palivizumab apporte un bénéfice clinique significatif chez cette population. Ainsi, compte tenu des résultats de l'analyse des données scientifiques, des recommandations des lignes directrices canadiennes et américaines et de l'opinion des membres du comité d'experts, les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que l'abrogation de ce critère doit être maintenue en vue des prochaines saisons du VRS.

3.1.2 Enfants résidant au Nunavik nés à terme

A. Critère d'admissibilité québécois

Saisons 2016-2017 à 2019-2020	<u>Critère</u> Les enfants nés à terme âgés de moins de 3 mois au début de la saison du VRS ou nés pendant celle-ci, résidant au Nunavik.
-------------------------------	--

B. Historique

L'ajout du critère d'admissibilité à partir de la saison 2016-2017 faisait suite au rapport émis par l'INESSS en 2016, dans lequel il était recommandé d'offrir l'immunoprophylaxie par le palivizumab aux enfants nés à terme, âgés de moins de 3 mois au début de la saison du VRS, résidant au Nunavik. Cette recommandation était notamment basée sur la consultation d'une experte des soins de santé dispensés dans le Grand Nord québécois afin de mieux comprendre le contexte particulier de cette région et de déterminer les besoins de santé qui n'y sont pas comblés.

Lors de l'évaluation de 2016, il a été conclu que les jeunes bébés du Nunavik nés à terme, qui ne présentent aucun facteur médical de risque d'infection grave pouvant conduire à une hospitalisation, risquent de développer des complications qui peuvent requérir un transfert dans un centre hospitalier universitaire en région urbaine. Les modalités de transport aérien sont complexes et difficiles, particulièrement à partir des villages les plus éloignés, et peuvent comporter des risques pour l'enfant en raison des délais d'attente pour avoir accès à des soins spécialisés. De plus, l'organisation des soins pour l'administration du palivizumab dans cette région ne semblait pas une entrave à la réussite d'un programme d'immunoprophylaxie lors de cette évaluation.

C. Documentation scientifique retenue

- Lignes directrices de l'AAP [(AAP). 2014] et de la SCP [Robinson et al., 2015]

L'AAP ne recommande pas officiellement l'usage du palivizumab pour protéger les Autochtones qui résident en Alaska ou les populations amérindiennes qui résident sur le territoire américain. Cependant, elle souligne le fait que le fardeau associé aux infections graves dues au VRS et les coûts associés au transport aérien requis pour l'hospitalisation des enfants qui en souffrent et qui résident dans des collectivités éloignées pourraient justifier un usage étendu à ces populations.

Selon la SCP, pendant la saison du VRS, on peut envisager d'administrer le palivizumab aux bébés inuits nés à terme, jusqu'à ce qu'ils atteignent l'âge de 6 mois, s'ils vivent dans des collectivités où des taux élevés et persistants d'hospitalisations dues à une infection par le VRS ont été documentés. Toutefois, la priorité devrait être d'offrir le palivizumab aux nourrissons prématurés et à ceux atteints d'une cardiopathie ayant des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives ou atteints de dysplasie bronchopulmonaire.

- Revue systématique de la documentation scientifique réalisée par l'INESSS [INESSS, 2019] et autre documentation

Lors de la revue systématique, une publication de l'Institut de santé publique du Québec [INSPQ, 2018] a été répertoriée. De plus, un manuscrit non publié fourni par l'INSPQ a été considéré.

Le manuscrit non publié fourni par l'INSPQ présente les résultats d'une étude de cohorte observationnelle. Elle a pour but d'évaluer l'effet de l'ajout d'un critère d'admissibilité au palivizumab pour les enfants résidants au Nunavik, nés à terme, en bonne santé et âgés de moins de 3 mois au début de la saison du VRS ou nés pendant celle-ci. L'étude comporte une phase rétrospective et une phase prospective. La période rétrospective porte sur les trois saisons du VRS qui précèdent la mise en place du critère d'admissibilité, soit celles de 2014, 2015 et 2016 pendant lesquelles les enfants ciblés n'avaient pas reçu de prophylaxie. La période prospective porte sur trois saisons du VRS après la mise en place du critère d'admissibilité, soit celles de 2017, 2018 et 2019 durant lesquelles les enfants ciblés pouvaient recevoir du palivizumab.

Les paramètres d'évaluation incluent notamment les hospitalisations causées par une infection par le VRS et l'efficacité du palivizumab durant la période prospective de l'étude. Pour ce dernier paramètre, les enfants ont été considérés comme protégés durant les 28 jours suivant l'administration de chaque dose de palivizumab. Les jours 29 à 43 après l'injection de la prophylaxie constituaient une période de *washout* de 15 jours, qui a été exclue des analyses puisque l'efficacité du palivizumab est difficilement évaluable durant celle-ci. Après la période de *washout* et tant qu'une autre dose n'était pas administrée, les enfants ont été considérés comme susceptibles à l'infection par le VRS. Les résultats sur le nombre annuel d'hospitalisations et les taux d'hospitalisations ont été ajustés selon les infections par le VRS potentiellement manquées en raison des enfants non testés et du manque de sensibilité du test antigénique utilisé pour certains d'entre eux.

Les principaux résultats sont les suivants.

- Durant la période rétrospective, le taux d'hospitalisations causées par une infection par le VRS après ajustement est de ■ cas par 1 000 naissances vivantes. Ce taux est de ■ cas par 1 000 naissances vivantes au cours de la période prospective.
- Pour ce qui est de la période rétrospective, le nombre annuel d'hospitalisations ajusté chez les enfants âgés de 0 à 2 mois varie de ■ à ■, alors que, durant la période prospective, il varie de ■ à ■. Pour les enfants âgés de 3 à 5 mois, le nombre d'hospitalisations annuel ajusté varie de ■ à ■ dans la phase rétrospective et de ■ à ■ dans la phase prospective.
- Durant les trois saisons prospectives, lorsque les enfants sont susceptibles ou protégés, les résultats d'efficacité du palivizumab à prévenir les hospitalisations causées par une infection par le VRS sont les suivants :
 - chez les enfants de 0 à 2 mois, pour la saison 2017 : ■ % (IC95 % : ■ % à ■ %);
 - chez les enfants de 0 à 2 mois pour la saison 2018 : ■ % (IC95 % : ■ % à ■ %);
 - chez les enfants de 0 à 2 mois pour la saison 2019 : ■ % (IC95 % : ■ % à ■ %);
 - chez les enfants de 0 à 4 mois pour la saison 2017 : ■ % (IC95 % : ■ % à ■ %);
 - chez les enfants de 0 à 5 mois pour la saison 2018 : ■ % (IC95 % : ■ % à ■ %);
 - chez les enfants de 0 à 5 mois pour la saison 2019 : ■ % (IC95 % : ■ % à ■ %).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de cette étude sont les suivants.

- Cette étude est de qualité méthodologique acceptable. Elle est toutefois de faible niveau de preuve, notamment puisqu'il s'agit d'une étude sans répartition aléatoire et comportant une partie rétrospective.
- Le nombre d'enfants inclus dans l'étude est faible, mais correspond à ce qui est attendu pour l'évaluation de l'efficacité du palivizumab chez cette population.
- Le choix des saisons du VRS est approprié. Cependant, certains enfants nés à terme et en bonne santé ont reçu du palivizumab avant l'ajout du nouveau critère et leur nombre n'est pas précisé.
- Dans la portion prospective de l'étude, ■ % des enfants ont reçu toutes les doses de palivizumab recommandées, ce qui a été jugé comme étant un faible taux d'observance à la prophylaxie.

- Ce ne sont pas tous les enfants qui ont eu un test de confirmation de l'infection par le VRS. Certains ont été testés avec le test antigénique local dont la sensibilité n'est que de ■ % comparativement au PCR (réaction en chaîne par polymérase). De plus, le pourcentage d'enfants pour lesquels un PCR a été réalisé au cours de la période rétrospective est de ■ %, ce qui est considéré comme faible. Durant la phase prospective, ce pourcentage varie beaucoup entre les saisons; toutefois, en moyenne, ■ % des épisodes respiratoires ont été testés par PCR, ce qui est acceptable.
- Durant la phase prospective de l'étude, ■ % des enfants hospitalisés pour lesquels un test PCR a démontré une infection par le VRS avaient également une infection concomitante par au moins un autre virus respiratoire, ce qui entraîne de l'incertitude sur la cause de l'hospitalisation.
- La méthode pour calculer l'efficacité du palivizumab est adéquate puisqu'elle prend en considération les jours où les enfants étaient protégés par la prophylaxie et ceux où ils étaient susceptibles à l'infection par le VRS. Il en est de même pour l'exclusion de l'analyse des jours 29 à 43 suivant l'administration du palivizumab, puisque l'efficacité de la prophylaxie durant cette période est incertaine.
- La validité externe de l'étude est adéquate puisqu'elle a été effectuée dans un contexte de pratique clinique au Nunavik alors que la population visée par le critère d'admissibilité est constituée d'habitants de cette région.

Les résultats indiquent que le taux d'hospitalisations causées par une infection par le VRS est numériquement plus faible après l'ajout du critère d'admissibilité, comparativement à la période où il n'était pas en vigueur. Par ailleurs, les résultats indiquent qu'il y a en moyenne numériquement moins d'hospitalisations causées par une infection par le VRS concernant les enfants âgés de 0 à 2 mois et ceux âgés de 3 à 5 mois, après l'ajout du critère d'admissibilité. Pour ce qui est de l'efficacité du palivizumab après la mise en place du critère d'admissibilité, elle varie beaucoup d'une année à l'autre, et ce, peu importe les tranches d'âge. De plus, les intervalles de confiance sont très larges.

- Considérations sociales et éthiques

La publication de l'INSPQ [INSPQ, 2018] répertoriée rapporte que des professionnels de la santé travaillant au Nunavik ont été interrogés en lien avec l'ajout du critère d'admissibilité pour les enfants nés à terme et en bonne santé dans cette région. Ils déplorent le court délai entre la décision d'ajouter le critère d'admissibilité et son implantation. Ils estiment ne pas avoir disposé d'informations suffisantes. Selon eux, des ressources supplémentaires auraient dû être affectées.

La question de la détermination des priorités des interventions en santé a également été soulevée. En effet, dans certains villages, seulement quelques infirmières sont présentes. Elles sont déjà surchargées à cause de certaines pathologies telles que la tuberculose. La prophylaxie chez les enfants nés à terme augmente le nombre d'enfants à vacciner, déjà important. De plus, les rotations constantes du personnel constituent un défi majeur

quant au maintien et au transfert d'une information de qualité.

Les professionnels interrogés dans le cadre de l'étude ont formulé des inquiétudes quant au caractère libre et éclairé du consentement. Faute d'informations suffisantes, des membres de la communauté et des professionnels de la santé ont eu l'impression d'être utilisés dans une recherche plutôt que de se voir offrir un vaccin.

Conclusion

L'étude clinique non publiée fournie par l'INSPQ portant sur les enfants du Nunavik nés à terme comporte des limites qui peuvent entraîner de l'incertitude sur ses conclusions. Les résultats de la comparaison des phases rétrospectives et prospectives indiquent numériquement une tendance en faveur d'une diminution des hospitalisations pendant l'utilisation de palivizumab. Cependant, lorsque son efficacité est évaluée en tenant compte des périodes protégées et susceptibles, il y a une variation importante entre les résultats des différentes saisons. Par ailleurs, des limites organisationnelles ainsi que des enjeux d'adhésion au traitement et d'acceptabilité, ont été rapportés; ces limites ont pu influencer les résultats.

D. Opinion des membres du comité d'experts sur l'usage du palivizumab chez les enfants résidant au Nunavik et nés à terme

Les experts mentionnent que le très court délai entre l'annonce du nouveau critère pour bébés nés à terme et le début de la saison du VRS a posé des problèmes organisationnels et de faisabilité dans la région. De plus, l'absence de consultation et d'implication de la population et de leurs leaders dans le processus d'implantation a mené à des problèmes d'acceptabilité du programme de prophylaxie. Par ailleurs, les experts rapportent que l'environnement social dans lequel évoluent ces enfants peut favoriser la propagation des virus, puisque plusieurs familles cohabitent dans des maisons surpeuplées. Des problèmes de qualité de l'air peuvent également être fréquents dans ces villages. Les infections respiratoires sont plus nombreuses chez cette population et les infections concomitantes par d'autres virus peuvent être présentes. Les bébés du Nunavik nés à terme, qui ne présentent aucun facteur médical de risque d'infection grave pouvant conduire à une hospitalisation, ont tout de même un très grand risque d'avoir une atteinte grave ou de développer des complications qui peuvent requérir un transfert en centre hospitalier région urbaine. Les transferts des enfants à Montréal impliquent alors des ressources non négligeables. Les modalités de transport aérien sont complexes et difficiles, particulièrement à partir des villages les plus éloignés, et peuvent comporter des risques pour l'enfant en raison des délais d'accès à des soins spécialisés.

Concernant l'étude, l'avis des membres du groupe d'experts est partagé. Certains d'entre eux jugent que les résultats d'efficacité sont décevants et insuffisants pour appuyer le critère. Par conséquent, ils mentionnent que d'un point de vue de justice distributive, le maintien du critère serait difficile à justifier. D'autres estiment plutôt que des données à

plus long terme seraient souhaitables avant de retirer le critère d'admissibilité, considérant que le recul que l'on a est de seulement trois ans et vu la complexité de sa mise en place sur le terrain. Ils estiment que le critère devrait être maintenu à la condition que cela s'accompagne d'une amélioration du fonctionnement global du système en place et du déploiement de ressources supplémentaires, de façon à faciliter l'implantation du programme de prophylaxie sans nuire aux autres services en place, à s'assurer de l'acceptabilité par la communauté et à optimiser l'adhésion au traitement. Par ailleurs, une meilleure coordination avec les membres des communautés devrait être mise de l'avant, de façon à améliorer la couverture.

E. Recommandation de l'INESSS

Les enfants du Nunavik représentent une population vulnérable et la complexité liée aux hospitalisations lorsqu'un transfert par transport aérien est nécessaire doit être considérée. Compte tenu des résultats de son analyse des données scientifiques, des recommandations des lignes directrices canadiennes et américaines et de l'opinion des membres du comité d'experts, les membres du CSEMI sont unanimement d'avis de recommander le maintien du critère, lequel est formulé comme suit :

- *Les enfants nés à terme âgés de moins de 3 mois au début de la saison du VRS ou nés pendant celle-ci, résidant au Nunavik*

Cependant, les membres du CSEMI sont d'avis de maintenir le critère d'admissibilité à la condition que le maintien du critère s'accompagne d'améliorations du fonctionnement global du système : des ressources supplémentaires doivent être déployées afin d'assurer l'inclusion et l'acceptation des populations ciblées, d'optimiser l'implantation et l'adhésion au traitement, sans affecter les ressources dédiées aux autres programmes de santé publique.

De plus, le financement dédié à l'évaluation de l'efficacité du palivizumab chez cette population devrait être prolongé. L'évaluation des répercussions personnelles et financières sur les familles et sur le système de santé (hospitalisations et transferts) est souhaitable. Par ailleurs, une meilleure coordination avec les membres des communautés devrait être mise de l'avant, de façon à optimiser la prophylaxie.

3.1.3 Enfants résidant au Nunavik, nés à 36 semaines de grossesse ou moins

A. Critère d'admissibilité québécois

Saisons 2016-2017 à 2019-2020	<u>Critère</u> Les enfants nés à 36 semaines de gestation ou moins et âgés de moins de 6 mois au moment du début de la saison du VRS ou nés pendant celle-ci, résidant au Nunavik.
-------------------------------	--

B. Documentation scientifique retenue

- Lignes directrices de l'AAP [(AAP). 2014] et de la SCP [Robinson et al., 2015]

L'AAP ne recommande pas officiellement l'usage du palivizumab pour protéger les Autochtones qui résident en Alaska ou les populations amérindiennes qui résident sur le

territoire américain. Cependant, elle souligne le fait que le fardeau associé aux infections graves dues au VRS et les coûts associés au transport aérien requis pour l'hospitalisation des enfants qui en souffrent et qui résident dans des collectivités éloignées pourraient justifier un usage étendu à ces populations.

La SCP recommande d'offrir le palivizumab aux nourrissons, nés à moins de 36 SG et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS, qui résident dans des collectivités éloignées où un transport aérien serait requis pour leur hospitalisation. La SCP ne sait pas si cette recommandation ne devrait être applicable qu'aux nourrissons inuits, à tous les nourrissons autochtones ou à tous les nourrissons des collectivités éloignées. L'incidence des hospitalisations dues au VRS dans une collectivité éloignée dans les années précédentes devrait être prise en compte lors de la prise de cette décision.

- Revue systématique de la documentation scientifique réalisée par l'INESSS [INESSS, 2019]

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été recensée ou retenue pour cette population.

C. Opinion des membres du comité d'experts sur l'usage du palivizumab chez les enfants résidant au Nunavik et nés à 36 semaines de grossesse ou moins

En l'absence de nouvelles données cliniques et de nouveaux éléments, les membres du comité d'experts sont d'avis de maintenir le critère d'admissibilité tel quel.

D. Recommandation de l'INESSS

Considérant l'absence de nouvelles données cliniques et l'opinion des membres du comité d'experts, les membres du CSEMI sont unanimement d'avis de maintenir le critère actuel qui est formulé comme suit :

- *Les enfants nés à 36 semaines de gestation ou moins et âgés de moins de 6 mois au moment du début de la saison du VRS ou nés pendant celle-ci, résidant au Nunavik.*

3.1.4 Bébés prématurés qui ne présentent aucun autre facteur de risque que la prématurité

A. Critère d'admissibilité québécois

Saisons 2016-2017 à 2019-2020	<u>Critère</u> Les bébés nés à moins de 33 semaines de grossesse et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS.
-------------------------------	--

B. Documentation scientifique retenue

- Lignes directrices de l'AAP[(AAP). 2014] et de la SCP [Robinson et al., 2015]

Concernant les cas d'extrême ou de grande prématurité, les récentes lignes directrices de ces deux sociétés savantes diffèrent quelque peu. Depuis 2014, l'AAP recommande l'immunoprophylaxie par le palivizumab chez les bébés prématurés, seulement si leur AG

est inférieur à 29 semaines et s'ils sont âgés de moins de 12 mois au début de la saison du VRS. Quant à la SCP, il est raisonnable, mais non essentiel, d'offrir le palivizumab aux bébés prématurés qui ne sont pas atteints de dysplasie bronchopulmonaire, seulement si leur AG est inférieur à 30 semaines et s'ils sont âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS.

- Revue systématique de la documentation scientifique réalisée par l'INESSS [INESSS, 2019]

Parmi les publications recensées, celles de [Bar-Yoseph *et al.*, 2019; Oz-Alcalay *et al.*, 2019; Priante *et al.*, 2019; Igde *et al.*, 2018; Scheltema *et al.*, 2018; Resch *et al.*, 2017a; Anderson *et al.*, 2017; Blake *et al.*, 2017; Carroll *et al.*, 2017; Cetinkaya *et al.*, 2017; Farber *et al.*, 2016; Prais *et al.*, 2016] ont été retenues.

Enfants nés de 32 à 35 SG

La publication de Sheltema *et al.* [2018] rapporte les données de la phase de prolongation jusqu'à 6 ans de l'étude MAKI [Blanken *et al.*, 2013]. Cette dernière est un essai de phase III, à répartition aléatoire à double insu, d'une durée de 1 an, réalisée aux Pays-Bas sur des enfants nés de 32 à 35 SG. L'étude de prolongation, réalisée à simple insu, a pour objet de déterminer l'effet de l'utilisation du palivizumab sur la présence d'asthme et la fonction pulmonaire à l'âge de 6 ans. Le paramètre d'évaluation principal est la présence d'asthme définie par une respiration sifflante rapportée par un parent ou l'utilisation de médicaments pour le traitement de l'asthme, tous deux dans les 12 derniers mois. Les résultats les plus pertinents à 6 ans sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats de la publication de Sheltema *et al.* [2018]

Paramètre d'évaluation (Proportion de patients)	Palivizumab (n = 199)	Aucune prophylaxie (n = 196)	Réduction du risque relatif (IC95 %)
Présence d'asthme	14,1 %	24,0 %	41,3 % (10,3 à 61,6)
Utilisation de médicaments pour l'asthme dans les 12 derniers mois	9,0 %	(n = 195) 12,8 %	29,5 % (-25,1 à 60,2)
Une respiration sifflante ou plus dans les 12 derniers mois	11,6 %	19,9 %	41,9 % (6,5 à 63,9)
Diagnostic d'asthme par un médecin dans les 12 derniers mois ^a	(n = 185) 10,3 %	(n = 182) 9,9 %	-3,8 % (-91,4 à 43,7)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Paramètre d'évaluation *post hoc*.

Cette étude comporte certaines limites. Le paramètre d'évaluation principal est empreint de subjectivité puisque la définition de l'asthme implique l'opinion des parents, ce qui ne permet pas une évaluation objective. De plus, il s'agit d'un paramètre évalué *a posteriori* et, donc, un biais de rappel est possible. Le diagnostic d'asthme par un médecin dans les 12 derniers mois aurait été un paramètre d'évaluation principal plus pertinent. Par ailleurs, les caractéristiques des enfants qui ont poursuivi dans la phase de prolongation sont très peu détaillées. Lors de la précédente évaluation de l'étude MAKI [INESSS, 2016], une hétérogénéité des caractéristiques de base des deux groupes avait été relevée; il est donc plausible que ces différences soient toujours présentes.

Les résultats indiquent qu'il y a une différence statistiquement significative entre les enfants qui ont reçu du palivizumab et ceux qui n'en ont pas reçu, pour ce qui est de la présence d'asthme. Cependant, il n'y a pas de différence entre les deux groupes lorsqu'il s'agit de l'asthme diagnostiqué par un médecin au cours des 12 derniers mois, de même que pour l'utilisation de médicaments contre l'asthme au cours des 12 derniers mois. Par ailleurs, il y a une différence statistiquement significative entre les deux groupes pour ce qui est de la présence d'au moins une respiration sifflante durant la dernière année.

Enfants nés de 29 à 36 SG

L'étude de [Farber *et al.*, 2016] est une étude de cohorte rétrospective réalisée à partir de données de réclamation au Texas. Elle vise à évaluer l'effet du palivizumab sur le taux d'hospitalisations causées par une infection par le VRS chez des enfants nés de 29 à 36 SG, sans maladie chronique. Elle porte sur 2 031 enfants nés de 29 à 32 SG et 12 066 enfants nés de 33 à 36 SG. Les enfants de ces deux groupes ont été répartis selon qu'ils avaient reçu le palivizumab ou non. Les principaux résultats sont les suivants :

Résultats de l'étude de [Farber *et al.*, 2016]

Paramètres d'évaluation	Palivizumab (au moins une dose)	Aucune prophylaxie	Valeur p
Taux d'hospitalisations causées par le VRS chez les enfants nés de 29 à 32 SG	(n = 843) 3,08 %	(n = 1 188) 4,97 %	p = 0,04
Taux d'hospitalisations causées par le VRS chez les enfants nés de 33 à 36 SG	(n = 442) 4,52 %	(n = 11 624) 4,16 %	p = 0,70

SG : Semaines de grossesse; VRS : Virus respiratoire syncytial

Par ailleurs, une analyse a été effectuée sur les sous-groupes d'enfants qui ont reçu de 80 à 100 % des doses de palivizumab, comparativement à l'absence de prophylaxie. Il en ressort que pour le taux d'hospitalisations en raison d'une infection par le VRS :

- le rapport de cote est de 0,30 (IC95 % : 0,12 à 0,78) chez les enfants nés de 29 à 32 SG;
- le rapport de cote est de 0,95 (IC95 % : 0,34 à 2,62) chez les enfants nés de 33 à 36 SG.

Cette étude comporte certaines limites. Il s'agit d'une étude sans répartition aléatoire et à devis ouvert, qui compare des enfants sélectionnés à partir de données de réclamation. Elle inclut un nombre élevé d'enfants; toutefois, une seule réclamation pour le palivizumab était nécessaire pour que l'enfant soit considéré comme ayant reçu la prophylaxie. Des analyses de sous-groupes ont été effectuées selon le pourcentage de doses reçues, mais seul un petit nombre de patients ont reçu de 80 % à 100 % des doses recommandées, ce qui entraîne de l'incertitude sur les résultats. Par ailleurs, il est déplorable qu'autant d'enfants nés de 29 à 32 SG n'aient pas reçu de prophylaxie.

Les résultats indiquent qu'il y a une différence statistiquement significative pour les hospitalisations causées par une infection par le VRS entre le groupe d'enfants nés de 29 à 32 SG qui a reçu le palivizumab comparativement à celui sans prophylaxie, alors qu'il n'y a pas de différence sur ce même paramètre chez les enfants nés de 33 à 36 SG. Il en est de même pour l'analyse de sous-groupes chez les enfants ayant reçu de 80 à 100 % des doses de palivizumab, car seuls les enfants nés de 29 à 32 SG présentent moins d'hospitalisations causées par une infection par le VRS.

Enfants nés de 29 à 35 SG

L'étude de [Priante *et al.*, 2019], une étude de cohorte rétrospective, a été réalisée dans trois unités de soins intensifs néonataux en Italie, à partir de dossiers médicaux. Elle a pour objectif de comparer l'incidence des hospitalisations causées par une infection au VRS chez des enfants nés de 29 à 35 SG entre deux saisons consécutives du VRS, soit avant et après des changements des critères d'admissibilité au palivizumab. Cette étude

comporte certaines limites. En effet, les deux saisons du VRS évaluées diffèrent quant aux critères d'admissibilité, notamment en ce qui concerne le nombre de semaines de gestation à la naissance. De plus, elle inclut des enfants qui ont pu recevoir du palivizumab pour une raison autre que la prématurité; ainsi, elle ne permet pas d'évaluer l'efficacité du palivizumab spécifiquement sur cette population. Par ailleurs, il n'y a pas eu d'analyse de sous-groupes selon la raison justifiant l'administration du palivizumab. Par conséquent, cette étude ne permet pas de tirer de conclusion spécifiquement sur une population d'enfants prématurés.

Enfants nés de 29 à 32 SG

L'étude de [Resch *et al.*, 2017a] , une étude de cohorte rétrospective, a été menée en Autriche à partir de dossiers médicaux. Elle a notamment pour objet de déterminer l'efficacité du palivizumab sur des enfants nés de 29 à 32 SG. Elle porte sur 262 enfants ayant reçu du palivizumab et 527 enfants n'ayant reçu aucune prophylaxie, suivis pendant au moins 2 saisons consécutives du VRS. Le paramètre principal d'évaluation est le pourcentage d'hospitalisations causées par une infection par le VRS lors de la première saison. Les principaux résultats sont les suivants.

- Au cours de la première saison, le pourcentage d'hospitalisations causées par une infection par le VRS dans le groupe d'enfants ayant reçu le palivizumab est de 3,1 %, alors qu'il est de 5,9 % dans le groupe d'enfants sans prophylaxie, pour un rapport de cote de 0,504 (Intervalle de confiance à 90 % [IC90 %] :0,259 à 0,981; $p = 0,042$).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour ce qui est de la durée de l'hospitalisation ($p = 0,62$), de l'admission aux soins intensifs ($p = 0,76$), de la durée du séjour aux soins intensifs ($p = 0,81$), du recours à la ventilation mécanique ($p = 0,76$) et de la durée du recours à la ventilation mécanique ($p = 0,91$).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de cette étude sont les suivants.

- Cette étude est de faible qualité méthodologique et comporte plusieurs limites. Il s'agit d'une étude sans répartition aléatoire et en devis ouvert, qui compare deux groupes d'enfants sélectionnés à partir de dossiers médicaux.
- Certains enfants hospitalisés pour une bronchiolite, qui n'ont pas été testés pour le VRS, ont été considérés comme ayant une infection par le VRS, ce qui est déploré.
- Différents paramètres d'évaluation secondaires portent seulement sur les patients hospitalisés ayant eu une infection par le VRS confirmé, ce qui est adéquat. Toutefois, ces analyses concernent un très faible nombre de patients.
- Un intervalle de confiance à 90 % a été choisi pour l'analyse statistique du paramètre d'évaluation principal, alors qu'un intervalle de confiance à 95 % aurait été souhaitable.

Les résultats indiquent qu'il y a une différence statistiquement significative entre le groupe ayant reçu le palivizumab comparativement à celui n'ayant pas reçu de prophylaxie, pour ce qui est des hospitalisations causées par une infection par le VRS. Cependant, compte tenu du fait que la borne supérieure de l'IC90 % frôle la valeur 1, il est possible qu'avec un intervalle de confiance à 95 %, le seuil de signification statistique n'ait pas été atteint. Par ailleurs, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour ce qui est des paramètres secondaires évalués chez les patients qui ont été hospitalisés en raison d'une infection par le VRS.

L'étude de [Blake *et al.*, 2017] est une étude de cohorte rétrospective effectuée aux États-Unis à partir de dossiers médicaux. Elle a notamment pour objectif d'évaluer l'effet des nouvelles recommandations américaines sur l'administration du palivizumab aux enfants nés de 29 à 32 SG. Elle porte sur 98 enfants nés avant la modification des recommandations, de même que 75 enfants nés après la modification. Des enfants de ces deux groupes ont reçu du palivizumab; toutefois, l'analyse des données a été effectuée selon la présence ou l'absence de prophylaxie plutôt que selon les recommandations en vigueur. Les paramètres évalués incluent notamment les hospitalisations causées par le VRS ainsi que la durée de ces hospitalisations. Les principaux résultats sont les suivants.

- Dans le groupe recevant le palivizumab, un des 7 patients hospitalisés (14,3 %) l'a été en raison d'une infection par le VRS, tandis que dans le groupe sans prophylaxie, 3 des 4 patients hospitalisés (75 %) l'ont été en raison d'une infection par le VRS. Malgré la différence numérique entre les deux groupes, cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,09$).
- La durée moyenne des hospitalisations a été de 2 jours en ce qui concerne les enfants ayant reçu le palivizumab et de 14,9 jours en ce qui concerne ceux n'ayant pas reçu de prophylaxie. Cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,08$).

Cette étude est de faible qualité méthodologique et comporte plusieurs limites. Il s'agit d'une étude sans répartition aléatoire et sans insu, qui compare deux groupes d'enfants évalués lors de différentes saisons du VRS. De plus, le très faible nombre d'enfants hospitalisés engendre de l'incertitude sur les résultats.

Bien qu'une différence numérique soit présente entre les groupes pour ce qui est des hospitalisations causées par une infection par le VRS et de la durée moyenne des hospitalisations, cette différence n'est pas statistiquement significative.

L'étude de [Bar-Yoseph *et al.*, 2019], une étude de cohorte rétrospective, a été menée en Israël. Elle a pour objectif de déterminer l'effet à long terme du palivizumab sur différents paramètres en lien avec l'asthme chez 42 enfants nés de 29 à 32 SG et âgés de plus de 5 ans. Les enfants ont été sélectionnés à partir de dossiers médicaux puis sollicités pour participer à l'étude. Au total, 27 enfants ayant reçu du palivizumab et 15 enfants n'ayant pas reçu de prophylaxie ont participé. Les paramètres évalués incluent notamment l'hyperactivité bronchique par le test de provocation à la méthacholine ainsi que la

fonction pulmonaire, dont le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), mesuré par la spirométrie.

Les résultats indiquent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le groupe d'enfants ayant reçu le palivizumab et celui n'ayant pas reçu de prophylaxie, pour tous les paramètres d'évaluation en lien avec l'hyperactivité bronchique et la fonction pulmonaire. De plus, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne les autres paramètres d'évaluation d'intérêts tels que l'utilisation de médicament pour un problème respiratoire, la respiration sifflante récurrente ou nocturne et les hospitalisations causées par un problème respiratoire. Toutefois, le faible nombre d'enfants inclus dans cette étude limite les conclusions qui peuvent en être tirées.

Enfants nés à moins de 29 SG

L'étude de [Prais *et al.*, 2016] est une étude de cohorte rétrospective effectuée en Israël. Elle vise notamment à évaluer l'effet du palivizumab sur des enfants de 7 à 10 ans nés à moins de 29 SG. Elle inclut 30 enfants ayant reçu le palivizumab et 33 enfants n'ayant pas reçu de prophylaxie, qui ont été sélectionnés à partir de dossiers médicaux. Les paramètres d'évaluation incluent notamment l'admission à l'hôpital, le diagnostic d'asthme par un médecin, la respiration sifflante dans la dernière année ainsi que la respiration sifflante au cours des deux premières années de vie. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Résultats de l'étude de [Prais *et al.*, 2016]

Paramètres d'évaluation (Proportion de patients)	Palivizumab (n = 30)	Aucune prophylaxie (n = 33)	Valeur p
Diagnostic d'asthme rapporté par un médecin	33 %	18 %	p = 0,25
Admission à l'hôpital en raison d'une infection par le VRS parmi tous les enfants admis	(n = 10) 20 %	(n = 32) 59,3 %	p = 0,033
Respiration sifflante au cours des 2 premières années de vie	27 %	70 %	p = 0,008
Respiration sifflante au cours de la dernière année	13 %	18 %	p = 0,73

VRS : Virus respiratoire syncytial

Cette étude est de faible qualité méthodologique; il s'agit d'un essai ouvert dans lequel il n'y a pas eu de répartition aléatoire et dont le nombre d'enfants de chacun des groupes est faible. Par ailleurs, le paramètre évaluant la respiration sifflante au cours des deux premières années de vie est basé sur un questionnaire rempli par les parents, alors que les enfants ont maintenant un âge moyen de 8,9 ans, ce qui peut avoir introduit un biais de rappel.

Les résultats indiquent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne le diagnostic d'asthme par un médecin. Pour ce qui est des admissions à l'hôpital en raison d'une infection par le VRS, elles sont moins fréquentes dans le groupe d'enfants ayant reçu le palivizumab. Par ailleurs, la proportion de patients ayant une respiration sifflante au cours des deux premières années de vie est statistiquement plus faible dans le groupe ayant reçu le palivizumab comparativement à celui n'ayant pas reçu de prophylaxie, alors qu'il n'y a pas de différence entre les groupes pour ce qui est de la respiration sifflante au cours de la dernière année.

Population mixte d'enfants (différentes tranches d'AG ou différentes pathologies)

L'étude de [Carroll *et al.*, 2017] est une étude de cohorte rétrospective réalisée aux États-Unis. Elle a pour but d'évaluer l'effet de l'observance au palivizumab sur le développement de l'asthme durant l'enfance. Elle inclut 6 571 enfants âgés de 4,5 à 6 ans, sélectionnés à partir de la cohorte PRISMA. Il s'agit d'une cohorte composée d'enfants présentant un risque élevé de contracter une infection par le VRS et admissibles au palivizumab. Les enfants retenus étaient principalement prématurés; cependant, des enfants ayant d'autres conditions médicales, notamment une maladie pulmonaire, ont également été sélectionnés. L'analyse a été effectuée selon trois groupes, soit :

- les enfants non observants au palivizumab (moins de 70 % des doses prévues);
- les enfants observants au palivizumab (70 % ou plus des doses prévues);
- les enfants qui n'ont pas reçu de prophylaxie.

Le paramètre d'évaluation principal est la présence d'asthme définie selon un algorithme qui incluait des soins de santé spécifiques à l'asthme et des données de facturation pour des médicaments utilisés dans le traitement de cette maladie. Deux modèles statistiques ont été utilisés, soit un modèle de régression logistique multivarié et un modèle ajusté à l'aide de score de propension. Une analyse de sous-groupes a également été réalisée selon les différentes raisons médicales conduisant à l'admissibilité au palivizumab. Les principaux résultats sont les suivants.

- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes ayant reçu le palivizumab et celui n'ayant pas reçu de prophylaxie pour ce qui est de la présence d'asthme, que ce soit chez les enfants ayant eu une observance au palivizumab de moins de 70 % ou bien de 70 % ou plus, et ce, peu importe le modèle statistique utilisé.

- Pour tous les sous-groupes déterminés selon les raisons médicales conduisant à l'admissibilité au palivizumab, il n'y a pas de différence statistiquement significative quant à la présence d'asthme entre les enfants ayant reçu le palivizumab et ceux n'ayant pas reçu de prophylaxie, et ce, peu importe l'observance au traitement et le modèle statistique utilisé.

Cette étude est de faible niveau de preuve et comporte certaines limites. Il s'agit d'une étude rétrospective sans répartition aléatoire et sans insu. Cependant, le nombre d'enfants inclus est considéré comme élevé. Par ailleurs, la population sélectionnée est hétérogène, mais des analyses de sous-groupes ont été effectuées selon certains critères d'admissibilité au palivizumab. Deux modèles statistiques ont été utilisés, ce qui est pertinent.

Les résultats indiquent que l'utilisation du palivizumab pour la prévention des infections par le VRS ne permettrait pas de prévenir la présence d'asthme chez des enfants maintenant âgés de 4,5 à 7 ans, et ce, peu importe l'observance à la prophylaxie.

L'étude d'[Igde *et al.*, 2018] est une étude de cohorte rétrospective effectuée en Turquie à partir de dossiers médicaux. Elle a pour but notamment d'évaluer l'effet protecteur du palivizumab sur le développement de l'asthme. Elle inclut 339 enfants sans maladie chronique et âgés de 2 à 5 ans, répartis en 3 groupes, selon la présence ou non de prématurité et selon la prophylaxie ou non au palivizumab.

Cependant, les deux groupes d'enfants prématurés sont nés à un AG médian qui diffère, soit 30 SG pour celui qui a reçu le palivizumab et 35 SG pour celui qui n'a pas reçu de prophylaxie. Puisque cette étude ne compare pas des populations similaires, elle n'apporte pas d'information supplémentaire pertinente.

L'étude d'[Oz-Alcalay *et al.*, 2019], une étude de cohorte rétrospective, a été menée en Israël à partir de dossiers médicaux. Elle a pour objet notamment de déterminer la morbidité associée à l'infection par le VRS. Elle inclut 426 enfants hospitalisés pour une bronchiolite causée par une infection par le VRS, répartis en quatre groupes selon leur admissibilité ou non au palivizumab, la présence ou non d'une condition sous-jacente, et le fait d'avoir reçu ou non la prophylaxie.

Cette étude présente des limites importantes. Elle ne permet pas de déterminer l'effet du palivizumab sur une population précise d'enfants puisque ces derniers pouvaient être atteints de conditions médicales diverses. De plus, deux groupes incluent un très faible nombre d'enfants, ce qui affecte la validité des résultats.

L'étude d'[Anderson *et al.*, 2017], une étude cas-témoin, a été réalisée au Canada et aux États-Unis. Elle vise à déterminer l'efficacité du palivizumab chez des enfants prématurés nés à différents âges gestationnels ou atteints de diverses maladies chroniques, dont la maladie pulmonaire chronique du prématuré ou la cardiopathie congénitale significative sur le plan hémodynamique. L'étude porte sur 434 enfants ayant reçu du palivizumab et 415 enfants n'ayant pas reçu de prophylaxie. Les paramètres d'évaluation comprennent notamment les hospitalisations, l'admission aux soins intensifs et le recours à la ventilation mécanique en raison d'une infection par le VRS. Toutefois, cette étude

comporte plusieurs limites. En effet, bien que des analyses de sous-groupes aient été effectuées, la population sélectionnée est hétérogène. De plus, malgré un ajustement à l'aide d'un score de propension, il y a des différences statistiquement significatives entre les caractéristiques de base des enfants ayant reçu le palivizumab et ceux sans prophylaxie. Par ailleurs, le sous-groupe d'enfants ayant une cardiopathie congénitale inclut également des enfants qui ont une maladie pulmonaire chronique du prématuré, ce qui ne permet pas d'évaluer spécifiquement l'efficacité du palivizumab dans ce sous-groupe.

L'étude de [Cetinkaya *et al.*, 2017] est une étude de cohorte prospective effectuée en Turquie. Elle a pour but notamment de déterminer quelle population d'enfants prématurés pourrait bénéficier de la prophylaxie par le palivizumab. Elle porte sur 202 enfants nés à 37 SG ou moins, qui avaient reçu ou non du palivizumab. Cependant, cette étude comporte des limites importantes. En effet, les enfants inclus ont été séparés selon différentes catégories d'AG à la naissance, mais aucune analyse statistique n'a été effectuée selon ces catégories. Par ailleurs, l'analyse statistique compare les hospitalisations entre le groupe ayant reçu du palivizumab et celui sans prophylaxie; cependant, les hospitalisations qui n'ont pas été causées par une infection par le VRS ont également été considérées. Ainsi, cette étude ne permet pas de déterminer l'efficacité du palivizumab à prévenir les hospitalisations en raison d'une infection par le VRS dans une population spécifique d'enfants prématurés.

- Documentation fournie par le fabricant

Parmi la documentation soumise par le fabricant, l'étude de Krilov [2019] et celle de Mitchell [2018] ont été examinées.

L'étude de [Krillov *et al.*, 2019] est une étude rétrospective effectuée aux États-Unis à partir de données de facturation. Elle a pour but notamment d'évaluer le taux et la gravité des hospitalisations causées par une infection par le VRS chez 12 558 enfants nés de 29 à 34 SG et 323 216 enfants nés à terme. Elle compare pour ces deux populations, les hospitalisations survenues durant les saisons de VRS de 2011 à 2014 à celles des saisons 2014 à 2017, soit avant et après la modification des lignes directrices américaines qui ne recommandent plus la prophylaxie par le palivizumab pour les enfants nés à 29 SG ou plus. De plus, les auteurs ont aussi comparé le taux d'hospitalisations chez les enfants prématurés à celui des enfants nés à terme. L'étude comporte certaines limites. En effet, elle ne permet pas d'évaluer l'effet de la prophylaxie puisque, tant durant les saisons 2011 à 2014 qu'au cours de celles de 2014 à 2017, des enfants prématurés ont reçu du palivizumab. De plus, la comparaison entre les enfants prématurés et ceux nés à terme n'est pas jugée pertinente puisqu'il s'agit de deux populations différentes. Par conséquent, cette étude ne permet pas de déterminer l'efficacité du palivizumab chez une population d'enfants prématurés, comparativement à l'absence de prophylaxie.

L'étude de [Mitchell *et al.*, 2018], une étude rétrospective, a été réalisée au Canada. Elle vise notamment à évaluer les hospitalisations causées par une maladie respiratoire ou par une infection par le VRS chez des enfants ayant reçu du palivizumab en raison de la fibrose kystique ou d'autres critères d'admissibilité. Les enfants ont été sélectionnés à partir du registre *Canadian RSV Evaluation Study of Palivizumab* (CARESS). Il s'agit d'un registre prospectif, longitudinal et observationnel, qui inclut les enfants qui ont reçu au moins une dose de palivizumab durant les saisons du VRS de 2005 à 2016. Par conséquent, tous les enfants qui ont participé à l'étude avaient reçu au moins une dose de palivizumab; ainsi, cette étude ne permet pas d'évaluer l'effet du palivizumab comparativement à l'absence de prophylaxie.

Conclusion

Concernant les bébés prématurés qui ne présentent aucun autre facteur de risque que la prématurité, peu d'études de qualité acceptable ont été publiées depuis l'évaluation du palivizumab en 2016. La très grande majorité des essais analysés sont des études rétrospectives de faible niveau de preuve, réalisées dans différents pays à partir de dossiers médicaux ou de données de facturation. La plupart de ces études incluent un petit nombre de patients dont l'AG à la naissance est très variable. Par conséquent, ces nouvelles données sont insuffisantes pour justifier une modification de l'AG limite afin d'être admissible au palivizumab.

3.1.4.1 Opinion des membres du comité d'experts sur l'usage du palivizumab chez les bébés prématurés qui ne présentent aucun autre facteur de risque que la prématurité

Les experts estiment que les prématurés dont l'AG est inférieur à 33 semaines et qui ne présentent aucun autre facteur de risque que la prématurité constituent toujours un groupe d'enfants considérés comme présentant un risque élevé d'infection grave par le

VRS. Par ailleurs, les études évaluées sont de faible niveau de preuve et n'apportent pas d'informations supplémentaires pertinentes permettant de modifier l'opinion antérieure sur l'efficacité du palivizumab dans cette population. Par conséquent, les experts sont d'avis que le critère d'admissibilité devrait être reconduit tel quel.

3.1.4.2 Recommandation de l'INESSS

Compte tenu des résultats de son analyse des données scientifiques, des recommandations des lignes directrices canadiennes et américaines et de l'opinion des membres du comité d'experts, les membres du CSEMI sont unanimement d'avis de maintenir le critère actuel, lequel est formulé comme suit :

- *Les bébés nés à moins de 33 semaines de grossesse et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS.*

3.1.5 Enfants atteints de diverses maladies ayant des conséquences significatives sur la fonction respiratoire

3.1.5.1 Enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire ou d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né

A. Critère d'admissibilité québécois

Saisons 2016-2017 à 2019-2020	<u>Critère</u> Les bébés nés à terme ou près du terme, âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS, atteints d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né, définie par un besoin d'oxygénothérapie à la naissance qui a persisté en raison d'une atteinte pulmonaire chronique autre que celles désignées dans les autres critères; ou Les bébés prématurés, âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS, atteints de dysplasie bronchopulmonaire, définie par un besoin d'oxygénothérapie peu après la naissance et qui persiste jusqu'à au moins 28 jours de vie et jusqu'à un âge gestationnel d'au moins 36 semaines, et ce, en présence d'antécédents caractéristiques de la maladie; et qui ont eu un besoin d'oxygénothérapie persistant dans les 6 mois précédant le début de la saison du VRS ou qui en ont besoin durant la saison du VRS.
---	--

B. Documentation scientifique retenue

- Positions de l'AAP [(AAP). 2014] et de la SCP [Robinson et al., 2015]

Les recommandations de l'AAP sont les suivantes.

- La prophylaxie au palivizumab est recommandée durant la première année de vie des bébés prématurés qui ont développé une maladie pulmonaire chronique associée à la prématurité, définie par le besoin d'oxygénothérapie à une concentration supérieure à 21 % durant les 28 premiers jours de vie, à un AG inférieur à 32 semaines.
- Durant la seconde année de vie, la prophylaxie au palivizumab sera considérée seulement chez des enfants qui correspondent à la définition de la maladie pulmonaire chronique associée à la prématurité donnée ci-dessus et dont l'état nécessite d'avoir recours à un traitement (corticothérapie chronique, diurétique, oxygénothérapie) au cours des 6 mois précédant le début de la seconde saison du VRS.

Les recommandations de la SCP sont les suivantes.

- Durant leur première année de vie, les enfants âgés de moins de 12 mois au début de la saison du VRS, atteints d'une maladie pulmonaire chronique associée à la prématurité (définie par le besoin d'oxygénothérapie à un AG de 36 semaines) et qui ont un besoin constant de diurétiques, de bronchodilatateurs, de stéroïdes ou de supplément d'oxygène, devraient recevoir du palivizumab.
- Durant la seconde année de vie, la prophylaxie est offerte aux enfants âgés de 12 à moins de 24 mois avant le début de la saison du VRS, atteints d'une maladie pulmonaire chronique de la prématurité (définie par le besoin d'oxygénothérapie à un AG de 36 semaines) et qui reçoivent toujours un supplément d'oxygène ou qui en ont été sevrés au cours des 3 mois précédant la saison du VRS en cours.
- Revue systématique de la documentation scientifique réalisée par l'INESSS [INESSS, 2019]

Les deux études suivantes ont été retenues dans la revue systématique : [Benoist *et al.*, 2016] et [Drummond *et al.*, 2016].

L'étude de [Drummond *et al.*, 2016] a été effectuée en France à partir de dossiers médicaux d'enfants nés entre janvier 2007 et décembre 2013. C'est une étude de cohorte rétrospective dont le but est notamment d'évaluer l'efficacité du palivizumab à diminuer le taux d'hospitalisations des enfants âgés de moins de 24 mois, atteints d'une maladie pulmonaire interstitielle et traités par des corticostéroïdes oraux ou intraveineux. Au total, 16 patients-saison ayant reçu le palivizumab et 18 patients-saison n'ayant eu aucune prophylaxie ont fait partie de l'étude. Les enfants nés avec une maladie pulmonaire chronique de la prématurité ont été exclus. Le paramètre d'évaluation principal est l'hospitalisation causée par une bronchiolite en raison d'une infection par le VRS. Les résultats sont présentés en nombre de patients-saison et non par patients, parce que les enfants qui ont reçu des corticostéroïdes seulement pendant l'une des deux saisons ne sont pas considérés durant la saison sans corticostéroïde. Il en va de même avec ceux qui ont reçu le palivizumab. Cette étude est affectée par quelques limites, notamment le petit nombre de patients et d'hospitalisations.

L'étude de [Benoist *et al.*, 2016] est une étude de cohorte rétrospective effectuée en France à partir de dossiers médicaux provenant de trois centres tertiaires. Elle a pour objet de déterminer le taux d'hospitalisations causées par une respiration sifflante chez des enfants atteints d'une hernie diaphragmatique congénitale. Au total, 53 patients ont reçu le palivizumab comparativement à 33 patients qui n'ont reçu aucune prophylaxie. Le paramètre d'évaluation principal de l'étude est le taux d'hospitalisations causées par une respiration sifflante.

Les résultats indiquent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes. Cette étude comporte toutefois des limites, notamment l'absence de répartition aléatoire et la possibilité d'introduction d'un biais de sélection. De plus, le nombre d'enfants ayant eu une infection par le VRS parmi les patients hospitalisés à cause d'une respiration sifflante n'est pas précisé. Par ailleurs, les auteurs ont analysé le taux d'hospitalisation causée par une infection par le VRS; toutefois, le nombre de patients est trop faible pour en tirer des conclusions.

- Autre documentation soumise par le fabricant

Aucune documentation n'a été fournie par le fabricant.

Conclusion

L'étude de Drummond cible des patients différents de ceux couverts par le critère actuel; par conséquent, elle n'apporte aucune nouvelle donnée concernant la prévention de l'infection par le VRS chez les enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire ou d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né. Par ailleurs, les limites de cette étude rendent incertaines les conclusions qui peuvent en être tirées sur l'effet du palivizumab chez les enfants atteints d'une maladie pulmonaire interstitielle. Il en est de même pour l'étude de Benoist, dont les limites ne permettent pas de conclure sur l'effet du palivizumab chez les enfants atteints d'une hernie diaphragmatique congénitale.

C. Opinion des membres du Comité d'experts sur l'usage du palivizumab chez les enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire ou d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né

Les experts maintiennent une fois de plus leur position quant à l'admissibilité de cette population telle qu'exprimée lors des travaux de 2016. Toutefois, il est fait mention que le libellé du critère actuel porte à confusion. Les membres sont d'avis de le modifier pour en accroître la compréhension, mais sans en changer l'esprit ni la population ciblée. Ainsi, la nouvelle formulation serait la suivante :

- *Les bébés prématurés, âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS :*
 - *qui sont atteints de dysplasie bronchopulmonaire, définie par un besoin d'oxygénothérapie qui persiste jusqu'à au moins 28 jours de vie et jusqu'à un âge gestationnel d'au moins 36 semaines, et ce, en présence d'antécédents caractéristiques de la maladie;*

et

- *qui ont un besoin d'oxygénothérapie persistant dans les 6 mois qui précèdent le début de la saison du VRS ou qui en ont besoin pendant la saison du VRS.*
- *Les bébés nés à terme, âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS :*
 - *qui sont atteints d'une maladie pulmonaire chronique, définie par un besoin d'oxygénothérapie à la naissance ou qui a persisté en raison d'une atteinte pulmonaire chronique autre que la dysplasie bronchopulmonaire;*
- et*
- *qui ont un besoin d'oxygénothérapie persistant dans les 6 mois qui précèdent le début de la saison du VRS ou qui en ont besoin pendant la saison du VRS.*

D. Recommandation de l'INESSS

À la lumière de la documentation évaluée et de l'opinion d'experts consultés, les membres du CSEMI sont unanimement d'avis de reconduire le critère actuel chez les enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire et de maladie pulmonaire chronique du nouveau-né. Toutefois, afin de bien saisir la différence entre ces deux types d'atteintes et de faciliter leur interprétation, ils recommandent de façon unanime les modifications du libellé du critère proposées par les membres du comité d'experts. Son libellé deviendrait donc :

- *Les bébés prématurés, âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS :*
 - *qui sont atteints de dysplasie bronchopulmonaire, définie par un besoin d'oxygénothérapie qui persiste jusqu'à au moins 28 jours de vie et jusqu'à un âge gestationnel d'au moins 36 semaines, et ce, en présence d'antécédents caractéristiques de la maladie;*
- et*
- *qui ont un besoin d'oxygénothérapie persistant dans les 6 mois qui précèdent le début de la saison du VRS ou qui en ont besoin pendant la saison du VRS.*
- *Les bébés nés à terme, âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS :*
 - *qui sont atteints d'une maladie pulmonaire chronique, définie par un besoin d'oxygénothérapie à la naissance ou qui a persisté en raison d'une atteinte pulmonaire chronique autre que la dysplasie bronchopulmonaire;*
- et*
- *qui ont un besoin d'oxygénothérapie persistant dans les 6 mois qui précèdent le début de la saison du VRS ou qui en ont besoin pendant la saison du VRS.*

3.1.5.2 Enfants atteints de fibrose kystique

A. Critère d'admissibilité québécois

Saisons 2016-2017 à 2019-2020	<u>Critère</u> Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints de fibrose kystique et qui présentent des symptômes respiratoires ou un retard staturo-pondéral significatifs.
-------------------------------	--

B. Documentation scientifique retenue

- Lignes directrices de l'AAP[(AAP). 2014] et de la SCP [Robinson et al., 2015]

Selon l'AAP, les données cliniques sont insuffisantes pour recommander l'administration de routine du palivizumab aux enfants atteints de fibrose kystique. Ce type de prophylaxie peut cependant être envisagé dans les circonstances suivantes.

- Durant la première année de vie d'un enfant atteint de fibrose kystique, lorsqu'un diagnostic d'atteinte pulmonaire chronique ou de retard staturo-pondéral est confirmé.
- Durant la deuxième année de vie d'un enfant atteint de fibrose kystique qui a reçu le palivizumab durant sa première année de vie, s'il présente des signes attestant un problème grave de santé (hospitalisation en raison de l'exacerbation d'une atteinte pulmonaire durant la première année ou d'une anomalie persistante observée à la radiographie ou à la tomographie du thorax malgré une stabilité de la maladie) ou s'il présente un retard staturo-pondéral inférieur ou égal au 10^e percentile.

Selon la SCP, le palivizumab ne devrait pas être administré de routine aux enfants atteints de fibrose kystique. Cette prophylaxie peut toutefois être envisagée chez les enfants âgés de moins de 24 mois atteints de fibrose kystique, seulement s'ils reçoivent de l'oxygénothérapie à domicile, s'ils ont été hospitalisés de façon prolongée en raison de la maladie pulmonaire grave ou s'ils sont gravement immunodéprimés.

- Revue systématique de la documentation scientifique réalisée par l'INESSS [INESSS, 2019]

Parmi les publications recensées, l'étude de [Bjornson *et al.*, 2018] a été retenue.

L'étude de [Bjornson *et al.*, 2018] est une étude de cohorte rétrospective, réalisée en Alberta à partir de dossiers médicaux. Elle vise à évaluer l'efficacité du palivizumab chez les enfants atteints de fibrose kystique. Elle compare deux cohortes d'enfants canadiens âgés de moins de 24 mois et atteints de fibrose kystique. La première cohorte inclut 84 enfants qui ont reçu un diagnostic de fibrose kystique de 2000 à 2009 et qui n'ont pas reçu de prophylaxie. La deuxième cohorte inclut 183 enfants recrutés pour faire partie du registre CARESS, qui ont reçu un diagnostic de fibrose kystique de 2005 à 2007 et qui ont reçu du palivizumab. Le paramètre d'évaluation le plus pertinent est le taux d'hospitalisations causées par une infection par le VRS. Les résultats sont les suivants.

- Le pourcentage d'hospitalisations causées par une infection par le VRS dans le groupe d'enfants ayant reçu le palivizumab est de 2,7 %, alors qu'il est de 6 % dans le groupe sans prophylaxie, ce qui représente 5 enfants dans chacun des groupes, soit un rapport de cote de 0,43 (IC95 % : 0,10 à 1,80; $p = 0,25$).

Cette étude comporte certaines limites. En effet, des différences statistiquement significatives sont présentes entre les caractéristiques de base des enfants des deux groupes. De plus, le nombre d'hospitalisations en raison d'une infection par le VRS peut avoir été sous-estimé, car seulement 53 % des enfants hospitalisés ont été testés pour le VRS. Par ailleurs, puisque seulement cinq patients dans chaque groupe ont été hospitalisés pour une infection par le VRS, les paramètres en lien avec les hospitalisations, tels que la durée de séjour à l'hôpital, l'admission aux soins intensifs et le recours à l'assistance respiratoire, concernent un trop faible nombre de patients pour que leurs résultats soient considérés.

Bien qu'une différence numérique soit présente entre les deux groupes pour ce qui est du pourcentage d'enfants hospitalisés en raison d'une infection causée par le VRS, le petit nombre d'enfants limite les conclusions qui peuvent être tirées de l'analyse statistique. De plus, les limites de l'étude engendrent de l'incertitude sur ces résultats.

- Documentation soumise par le fabricant

Aucune documentation n'a été fournie par le fabricant.

Conclusion

Les limites de l'étude de Bjornson rendent ses résultats incertains et aucune conclusion ne peut en être tirée.

C. Opinion des membres du comité d'experts sur l'usage du palivizumab chez les enfants atteints de fibrose kystique

L'étude analysée ne permet pas de modifier la position des membres du comité, qui demeure la même que celle exprimée en 2016. Ainsi, l'usage du palivizumab est toujours jugé cliniquement pertinent pour protéger les enfants âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS, atteints de fibrose kystique et qui présentent des symptômes respiratoires ou un retard staturo-pondéral significatifs.

D. Recommandation de l'INESSS

À la lumière de la documentation évaluée et de l'opinion d'experts consultés, les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que le critère doit être maintenu pour la prochaine saison du VRS. La formulation de celui-ci se lit comme suit :

- *Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints de fibrose kystique et qui présentent des symptômes respiratoires ou un retard staturo-pondéral significatifs.*

3.1.5.3 Enfants atteints d'un trouble neuromusculaire

A. Critère d'admissibilité québécois

Saisons 2016-2017 à 2019-2020	<u>Critère</u> Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante en raison d'un trouble neuromusculaire (le diagnostic doit être fourni sur la demande).
-------------------------------	--

B. Documentation scientifique retenue

- Lignes directrices de l'AAP [(AAP). 2014] et de la SCP [Robinson et al., 2015]

Selon l'AAP, le palivizumab pourrait être administré au cours de la première année de vie des enfants qui sont atteints d'une maladie neuromusculaire dont les manifestations diminuent la capacité d'évacuation des sécrétions des voies aériennes supérieures en raison d'une toux inefficace, car il est connu que ces enfants risquent une hospitalisation prolongée en cas d'infection grave des voies respiratoires inférieures.

Selon la SCP, le palivizumab ne devrait pas être administré de routine aux enfants qui présentent une obstruction des voies aériennes supérieures. Toutefois, ce médicament peut être considéré pour protéger les enfants âgés de moins de 24 mois qui reçoivent de l'oxygénothérapie à domicile, qui sont gravement immunodéprimés ou dont l'état a nécessité une hospitalisation prolongée en raison d'une maladie pulmonaire grave.

- Revue systématique de la documentation scientifique réalisée par l'INESSS [INESSS, 2019]

Aucune nouvelle publication n'a été recensée et retenue pour cette population.

- Documentation soumise par le fabricant

Aucune documentation n'a été fournie par le fabricant.

C. Opinion des membres du Comité d'experts sur l'usage du palivizumab chez les enfants atteints d'un trouble neuromusculaire

En l'absence de nouvelles données cliniques ou de nouveaux éléments, la position des membres du comité demeure la même que celle exprimée lors des travaux de 2016. Ainsi, l'usage du palivizumab est toujours jugé cliniquement pertinent pour protéger les enfants âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS et dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante en raison d'un trouble neuromusculaire.

D. Recommandation de l'INESSS

Considérant le manque de nouvelles données cliniques et l'opinion des membres du comité d'experts, les membres du CSEMI sont unanimement d'avis de recommander le maintien du critère sans modification, lequel avait été formulé en 2016 comme suit :

- Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante en raison d'un trouble neuromusculaire (le diagnostic doit être fourni sur la demande).

3.1.5.4 Enfants atteints d'une anomalie congénitale des voies respiratoires supérieures

A. Critère d'admissibilité québécois

Saisons 2016-2017 à 2019-2020	<u>Critère</u> Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante, en raison d'anomalies congénitales des voies aériennes supérieures (le diagnostic doit être fourni sur la demande).
-------------------------------	---

B. Documentation scientifique retenue

- Lignes directrices de l'AAP [(AAP). 2014] et de la SCP [Robinson et al., 2015]

Selon l'AAP, le palivizumab pourrait être administré durant la première année de vie des enfants atteints d'une anomalie congénitale qui diminue la capacité d'évacuation des sécrétions des voies aériennes supérieures en raison d'une toux inefficace, parce qu'il est connu qu'ils risquent une hospitalisation prolongée en cas d'infection des voies respiratoires inférieures graves.

Pour la SCP, le palivizumab ne devrait pas être administré de routine aux enfants atteints d'une obstruction des voies aériennes supérieures. Toutefois, la prophylaxie peut être considérée chez les enfants âgés de moins de 24 mois qui sont sous oxygénothérapie à domicile, qui sont gravement immunodéprimés ou dont l'état a nécessité une hospitalisation prolongée en raison d'une maladie pulmonaire grave.

- Revue systématique de la documentation scientifique réalisée par l'INESSS [INESSS, 2019]

Aucune nouvelle publication n'a été recensée et retenue pour cette population.

- Documentation soumise par le fabricant

Aucune documentation n'a été fournie par le fabricant.

C. Opinion des membres du Comité d'experts sur l'usage du palivizumab chez les enfants atteints d'une anomalie congénitale des voies respiratoires supérieures

Les membres du comité d'experts maintiennent la même opinion que celle exprimée en 2016. Ainsi, l'usage du palivizumab est toujours jugé cliniquement pertinent pour protéger les enfants âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS, dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante en raison d'une anomalie congénitale des voies respiratoires supérieures.

D. Recommandation de l'INESSS

Considérant l'absence de nouvelles données cliniques et l'opinion des membres du comité d'experts, les membres du CSEMI recommandent le maintien du critère sans aucune modification en vue de la prochaine saison du VRS, critère formulé comme suit :

- *Les enfants âgés de moins de 24 mois, au moment du début de la saison du VRS, dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante, en raison d'anomalie congénitale des voies aériennes supérieures (le diagnostic doit être fourni sur la demande).*

3.1.5.5 Enfants atteints d'une cardiopathie

A. Critère d'admissibilité québécois

Saison 2016-2017 à 2019-2020	<u>Critère</u> Les enfants âgés de moins de 12 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints de cardiopathie congénitale, de cardiomyopathie ou de myocardite qui entraînent des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives, ou souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire modérée ou grave (la demande doit être soumise par un cardiologue pédiatrique pour garantir la justesse du diagnostic).
------------------------------	--

B. Documentation scientifique retenue

- Lignes directrices de l'AAP [(AAP). 2014] et de la SCP [Robinson et al., 2015]

L'AAP recommande l'immunoprophylaxie par le palivizumab chez les enfants âgés de moins de 12 mois au début de la saison du VRS et atteints d'une cardiopathie congénitale entraînant des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives. Elle ajoute les spécifications suivantes.

- Les enfants atteints d'une cardiopathie non cyanogène, qui reçoivent un médicament pour contrôler l'insuffisance cardiaque congestive et qui nécessiteront une chirurgie cardiaque.
- Les enfants atteints d'hypertension artérielle pulmonaire modérée à grave.

La SCP recommande également l'immunoprophylaxie par le palivizumab chez les enfants âgés de moins de 12 mois au début de la saison du VRS, atteints d'une cardiopathie congénitale entraînant des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives.

- Revue systématique de la documentation scientifique réalisée par l'INESSS [INESSS, 2019]

Une étude a été retenue dans la revue systématique. Il s'agit de l'étude de [Chiu et al., 2018].

L'étude de [Chiu et al., 2018], une étude rétrospective multicentrique, a été réalisée à Taiwan dans quatre centres de cardiologie pédiatrique, à partir de dossiers médicaux.

Elle a pour objectif, notamment, d'évaluer l'effet du palivizumab chez des enfants atteints de cardiopathie congénitale ayant des conséquences hémodynamiques significatives. L'étude porte sur 747 enfants qui ont reçu du palivizumab et 809 patients qui n'ont reçu aucune prophylaxie. Les paramètres évalués sont, entre autres, les hospitalisations causées par une infection par le VRS, la durée de ces hospitalisations ainsi que le séjour dans une unité de soins intensifs causé par une infection par le VRS. Cette étude de faible qualité méthodologique comporte un certain nombre de limites. En effet, elle a été effectuée dans une région subtropicale sans saison du VRS bien définie, ce qui constitue une atteinte importante à la validité externe de l'étude. En outre, les enfants ont reçu six doses de palivizumab, comme préconisé par le programme de prophylaxie taiwanais, ce qui diffère de la recommandation d'un maximum de quatre à cinq doses par saison du VRS au Québec. Par ailleurs, tous les enfants n'étaient pas testés pour le VRS dans le groupe sans prophylaxie, alors qu'ils l'ont tous été dans celui qui a reçu le palivizumab.

Les résultats indiquent que les enfants atteints de cardiopathie congénitale avec des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives et qui ont reçu la prophylaxie au palivizumab auraient moins de risque d'être hospitalisés en raison d'une infection par le VRS que les enfants qui n'ont reçu aucune prophylaxie.

- Documentation soumise par le fabricant

Aucune documentation n'a été fournie par le fabricant.

Conclusion

L'étude de Chiu n'apporte aucune nouvelle donnée justifiant une modification de critère sur les cardiopathies congénitales.

C. Opinion des membres du Comité d'experts sur l'usage du palivizumab chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale

Dans le libellé du critère, il est mentionné que la demande doit être soumise par un cardiologue pédiatrique pour garantir la justesse du diagnostic; cependant, selon les experts consultés, aucune vérification de la validité de la signature du cardiologue qui soumet la demande ne semble être effectuée. Bien que la mise en place d'un système de validation du prescripteur ait été suggérée, ils sont d'avis qu'il est difficile d'implanter un tel système et qu'il faut se fier à la bonne foi des professionnels de la santé.

Par ailleurs, les experts sont d'avis que les nouvelles données analysées ne justifient pas de modification du critère d'admissibilité en vigueur pour la population ciblée. Toutefois, il est suggéré de modifier le libellé du critère en y retirant le terme *myocardite*, car la notion de cardiomyopathie englobe déjà les cas de myocardites qui seraient admissibles. Le but du critère est de cibler toutes les pathologies cardiaques (y compris les myocardites) lorsqu'elles entraînent une cardiomyopathie avec des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives. Les experts recommandent la modification du critère afin d'en accroître la cohérence et la compréhension, sans en charger le sens, ni la population ciblée. Ainsi, la nouvelle formulation du critère serait la suivante :

- Les enfants âgés de moins de 12 mois au début de la saison du VRS, atteints de cardiopathie congénitale ou de cardiomyopathie qui entraîne des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives, ou souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire modérée ou grave. La demande doit être soumise par un cardiologue pédiatrique pour garantir la justesse du diagnostic.

D. Recommandation de l'INESSS

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis de maintenir le critère d'admissibilité en vigueur, mais en retirant le terme *myocardite* afin d'en accroître la cohérence et d'en faciliter la compréhension, sans en changer le sens, ni la population ciblée. Ainsi, pour la saison du VRS 2020-2021, le libellé du critère serait le suivant :

- Les enfants âgés de moins de 12 mois au début de la saison du VRS, atteints de cardiopathie congénitale ou de cardiomyopathie qui entraîne des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives, ou souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire modérée ou grave. La demande doit être soumise par un cardiologue pédiatrique pour garantir la justesse du diagnostic.

3.1.5.6 Enfants immunodéprimés

A. Critère d'admissibilité québécois

	<u>Critère</u>
Saisons 2016-2017 à 2019-2020	Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, ayant subi une greffe de moelle osseuse, de cellules souches ou d'organe solide (cœur, foie ou poumon), dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS ou pendant la saison du VRS.

B. Documentation scientifique retenue

- Lignes directrices de l'AAP [(AAP). 2014] et de la SCP [Robinson et al., 2015]

Selon l'AAP, le palivizumab pourrait être administré aux enfants âgés de moins de 24 mois qui sont gravement immunodéprimés durant la saison du VRS.

Selon la SCP, le palivizumab ne devrait pas être administré de façon systématique aux enfants atteints d'un déficit immunitaire, sauf à ceux âgés de moins de 24 mois qui reçoivent de l'oxygénothérapie à domicile, qui sont gravement immunodéprimés ou dont l'état a nécessité une hospitalisation prolongée en raison d'une maladie pulmonaire grave.

- Revue systématique de la documentation scientifique réalisée par l'INESSS [INESSS, 2019]

Aucune publication n'a été recensée concernant la population précitée.

- Documentation soumise par le fabricant

Aucune documentation n'a été fournie par le fabricant.

C. Opinion des membres du Comité d'experts sur l'usage du palivizumab chez les enfants immunodéprimés

En l'absence de nouvelles données concernant la prophylaxie des enfants ayant subi une greffe, les membres sont d'avis que le critère devrait être reconduit. Par ailleurs, le cas des bébés avec un syndrome d'immunodéficience combinée sévère a été discuté par les membres du comité. Ces derniers proposent de reconduire le critère d'admissibilité actuel sans modification, compte tenu de la faible prévalence de cette condition et du manque de nouvelles données cliniques. Ils mentionnent que les demandes d'accès au palivizumab pour ces patients devraient être évaluées au cas par cas.

- *Les enfants âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS, ayant subi une greffe de moelle osseuse, de cellules souches ou d'organe solide (cœur, foie ou poumon), et ce, dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS ou pendant la saison du VRS.*

D. Recommandation de l'INESSS

En l'absence de nouvelles données cliniques et considérant l'opinion des membres du comité d'experts, les membres du CSEMI recommandent le maintien du critère sans aucune modification, lequel est formulé comme suit :

- *Les enfants âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS, ayant subi une greffe de moelle osseuse, de cellules souches ou d'organe solide (cœur, foie ou poumon), et ce, dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS ou pendant la saison du VRS.*

3.2 Modalités d'administration du palivizumab

A. Documentation scientifique retenue

- Lignes directrices de l'AAP [(AAP). 2014] et de la SCP [Robinson et al., 2015]

Aucune de ces deux lignes directrices ne recommande l'administration du palivizumab à des enfants âgés de 24 mois ou plus au début de la saison du VRS.

Elles ne recommandent pas non plus la poursuite de l'administration du palivizumab après la survenue d'une infection par le VRS confirmée, parce que les récurrences d'infection par le VRS au cours d'une même saison sont peu communes (moins de 0,5 %). En outre, la SCP mentionne que le nombre de sujets (enfants) à traiter pour éviter une hospitalisation serait sans aucun doute très élevé si l'on poursuivait la prophylaxie dans ce contexte.

La SCP ne recommande pas le palivizumab dans la prévention des infections nosocomiales, car il s'agirait d'une stratégie coûteuse.

L'AAP préconise un maximum de cinq doses de palivizumab à raison de 15 mg/kg chaque mois durant la saison du VRS. Les enfants nés durant celle-ci en requerraient moins. Elle recommande d'amorcer l'administration du palivizumab juste avant le congé de l'hôpital ou très peu de temps après le départ.

La SCP recommande un maximum de trois à cinq doses par saison (15 mg/kg/dose),

quatre doses étant probablement suffisantes pour tous les groupes à risque, si le palivizumab est administré seulement en présence d'activité du VRS dans la collectivité, particulièrement si les deuxième, troisième et quatrième doses sont administrées à 38 jours d'intervalle. Aucune donnée probante ne soutient l'administration de plus de cinq doses en une seule saison du VRS. L'administration du palivizumab devrait être amorcée juste avant le congé de l'hôpital.

B. Opinion des membres du Comité d'experts sur les modalités d'administration du palivizumab

Les membres sont d'avis de reconduire les modalités d'administration du palivizumab en vigueur, étant donné qu'elles sont toujours appropriées.

C. Recommandation de l'INESSS

Les membres du CSEMI adhèrent aux propos des membres du comité des experts et entérinent ainsi la proposition de garder les modalités d'administration du palivizumab telles que formulées lors des travaux de 2016. Celles-ci sont les suivantes :

Les dates de début et de fin de la saison du VRS devraient être indiquées dans la circulaire d'Héma-Québec.

Le calendrier d'administration du palivizumab doit respecter la saison du VRS, qui s'échelonne du 1^{er} novembre au 31 mars au Québec, à l'exception du Nunavik où celle-ci est retardée de deux mois, soit du 1^{er} janvier au 31 mai.

Le palivizumab devrait être administré à raison d'un maximum de quatre ou cinq doses par saison, selon la date du début de la prophylaxie propre à l'enfant et celle de la fin de la saison du VRS.

Une dose additionnelle au cours de la saison du VRS doit être administrée aux enfants soumis à un processus de circulation sanguine extracorporelle en raison d'une chirurgie.

Aucune dose de palivizumab ne devrait être administrée après la date de fin fixée, sauf dans les circonstances particulières suivantes.

- Si le VRS est toujours en pleine activité au Nunavik, une dose devrait être administrée en juin aux enfants admissibles au palivizumab qui ont quitté l'hôpital au cours des mois de février à mai après leur naissance.
- Dans les autres régions du Québec, une dose devrait être administrée en avril à certains prématurés, si le VRS est toujours en pleine activité dans la collectivité. Il s'agit notamment de ceux qui ont quitté l'hôpital au cours des mois de janvier à mars après leur naissance.

Le palivizumab ne doit pas être administré aux enfants âgés de 24 mois ou plus au début de la saison du VRS.

L'intervalle entre les doses devrait être d'environ 28 jours.

L'administration du palivizumab devrait avoir lieu dans les 48 à 72 heures avant qu'un enfant admissible au palivizumab n'obtienne son congé de l'hôpital après la naissance.

La prophylaxie doit être cessée après qu'un enfant a été hospitalisé en raison d'une infection des voies respiratoires par le VRS dont la présence a été confirmée par un test de laboratoire.

L'administration du palivizumab en vue de prévenir les infections nosocomiales par le VRS n'est pas indiquée.

4. JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente d'une fiole de 50 mg et de 100 mg de palivizumab est respectivement de 752,30 \$ et de 1 504,50 \$. En considérant une administration tous les mois pour une saison d'une durée de 5 mois, le coût de traitement du palivizumab est de 4 739 \$ pour un bébé de 4,2 kg, soit le poids moyen des bébés inscrits au registre canadien du palivizumab (registre CARESS) pour les saisons 2013-2014 et 2014-2015. À noter que les pertes en médicament n'ont pas été considérées, compte tenu du fait qu'en pratique, les cliniciens administrent la prophylaxie en groupe chez les bébés afin d'éviter ces pertes.

5. RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Du point de vue pharmacoéconomique, compte tenu du fait que l'INESSS recommande le maintien de l'abrogation du critère d'admissibilité au palivizumab pour les bébés prématurés nés de 33 à 35 SG, à la suite de l'évaluation réalisée par les membres du groupe d'experts et du CSEMI, l'évaluation de l'efficacité du produit n'a pas été réalisée.

En ce qui concerne les autres critères d'admissibilité, lesquels portent notamment sur la population d'enfants du Nunavik nés à terme, ils sont tous maintenus. Il est important de souligner que lors de la réévaluation des critères d'admissibilité au palivizumab en août 2016, il n'avait pas été possible d'évaluer l'efficacité de ce produit chez ces différentes populations. Cela s'expliquait notamment par la faiblesse ou l'absence de preuves cliniques suffisamment robustes pour être introduites dans le modèle pharmacoéconomique. À noter qu'en raison de constats similaires quant à la qualité des études analysées dans les présents travaux, il n'a pas été davantage possible d'évaluer l'efficacité du palivizumab.

6. 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)

Aux fins de l'élaboration des recommandations, les éléments suivants ont été considérés pour chacune des populations : la vulnérabilité de la population concernée, l'anxiété des parents associée à l'hospitalisation d'un enfant, laquelle est parfois d'une durée prolongée après la naissance, et enfin, les risques et les inconvénients d'une hospitalisation pour l'enfant et sa famille.

L'infection par le VRS entraîne également des conséquences sur le système de santé. En effet, lorsque l'infection se complique, certains enfants doivent être hospitalisés. Parfois, l'infection peut mener à une admission aux soins intensifs. Une supplémentation en oxygène et de la ventilation mécanique peuvent également être nécessaires. Des ressources hospitalières doivent donc être mobilisées.

- Contexte des communautés autochtones éloignées

Cette section n'a pas fait l'objet d'une révision par un médecin doté d'une expérience de la pratique au Nunavik puisqu'au moment de la révision, le contexte d'urgence sanitaire liée au coronavirus était présent au Québec. Les informations proviennent des données recueillies en 2016.

Le Nunavik compte 14 communautés inuites et le village cri de Whapmagoostui dont une partie est située au Nunavik et l'autre dans la région des Terres-Cries-de-la-Baie-James. Chaque village est desservi par un centre local de services communautaires (urgence 24 heures), où du personnel infirmier clinicien exerce en première ligne, et par deux hôpitaux régionaux (Ungava [Kuuujuaq] et Baie d'Hudson [Puvirnituq]), où pratiquent notamment des médecins de famille. Ce n'est donc pas dans toutes les communautés que l'on peut trouver un médecin.

- Concernant les communautés de la région des Terres-Cries-de-la-Baie-James, les services de deuxième ligne sont offerts par l'Hôpital de Val-d'Or et celui de Chibougamau, et le centre tertiaire de référence attiré est l'Hôpital de Montréal pour enfants. En cas de débordement de son unité de soins intensifs, les enfants sont dirigés vers le Centre hospitalier universitaire de Sainte-Justine ou vers un centre tertiaire de Québec. Le transfert des enfants vers l'un ou l'autre de ces centres hospitaliers se fait toujours par avion.
- Concernant les communautés du Nunavik, les enfants sont habituellement traités d'abord dans un hôpital régional. Les enfants qui résident dans les communautés

isolées (sans accès routier) y sont transférés par avion, alors que les enfants qui résident près des hôpitaux régionaux s'y rendent par transport routier. Ensuite, si la situation l'exige, l'enfant est transféré par avion à l'Hôpital de Montréal pour enfants.

Les centres locaux de services communautaire transfèrent automatiquement les enfants à un hôpital régional (ou directement au centre tertiaire de référence dans certains cas) si leur état exige plus de 6 heures de soins. Quant à la décision de transférer un enfant d'un hôpital régional à un centre tertiaire, elle relève des médecins. Il arrive fréquemment que ceux-ci ne tardent pas à le faire, pour différentes raisons : tout délai augmente le risque de complications, horaire fixe des avions, etc. À moins de contraintes météorologiques ou autres, deux vols réguliers quotidiens sont prévus systématiquement pour relier les populations de chaque communauté sans accès routier. Ces vols servent notamment au transfert des enfants vers l'Hôpital de Val-d'Or ou celui de Chibougamau, ou encore vers le centre tertiaire de référence. Si l'état d'un enfant requiert d'obtenir rapidement des soins et que la situation survient entre les heures de vol des avions réguliers, on fait appel à un avion nolisé, dont les services sont beaucoup plus coûteux. Une infirmière peut avoir à accompagner la mère et l'enfant. Lorsque l'état de l'enfant requiert des soins intensifs, on fait appel à l'avion-ambulance (EVAQ-Challenger) pour son transfert à un centre tertiaire. En ce qui a trait au parent accompagnateur, il doit prendre un autre avion; les frais de transport, d'hébergement et de nourriture sont assumés par le gouvernement fédéral. Un changement d'accompagnateur est permis toutes les deux semaines et occasionne donc des dépenses additionnelles, sans compter qu'il est possible d'avoir à payer l'accompagnateur. Des coûts sociaux doivent être considérés. Par exemple, ce sont les mères qui accompagnent généralement l'enfant et ce sont elles qui, le plus souvent, occupent un emploi. Elles doivent également confier le soin de leurs autres enfants, souvent assez nombreux, à d'autres personnes. De plus, si la mère d'un enfant malade est professeur ou qu'elle est responsable de garderie, ces services ne seront plus offerts pendant le temps qu'elle sera au chevet de son enfant.

La prévention par le palivizumab des infections graves par le VRS des enfants du Nunavik revêt donc un caractère particulier. L'évaluation de cette prophylaxie ne peut se faire sans tenir compte du contexte de ces communautés éloignées, compte tenu des conséquences mentionnées sur les familles et le système de santé.

6.1 Analyse économique

Étant donné que l'INESSS recommande que les critères d'admissibilité au palivizumab soient maintenus, leur impact financier sur le budget du système public de santé et de services sociaux est nul, considérant qu'il s'agit de coûts déjà engagés.

CONCLUSION

Le mode d'évaluation qu'adopte usuellement l'INESSS pour les médicaments à inscrire sur les listes des médicaments présente des défis dans le cas d'un produit comme le palivizumab. Il s'est avéré que les études répertoriées sont, en grande majorité, des études rétrospectives de faible niveau de preuve, dont la plupart incluent un faible nombre de patients. De surcroît, l'usage du palivizumab n'est pas documenté en ce qui concerne certaines populations pédiatriques. L'INESSS, conformément à ses modalités d'évaluation des médicaments [INESSS 2018], a procédé à l'évaluation des données scientifiques à l'aide d'un groupe d'experts, et en considérant les données expérientielles rapportées par les parents.

Parmi les recommandations finales résumées au début du rapport, l'INESSS souhaite, pour conclure, mettre l'accent sur les points suivants.

- La revue systématique indique une absence de données cliniques concernant certaines des populations ciblées, de même que la présence d'un très faible nombre d'études de qualité. La grande majorité des études répertoriées sont rétrospectives et de faible niveau de preuve; elles ont été effectuées à partir de dossiers médicaux ou de données de facturation. La plupart de ces études incluent un petit nombre de patients dont l'AG à la naissance est très variable.
- L'abrogation du critère concernant les bébés prématurés nés de 33 à 35 SG doit être maintenue. L'étude analysée, réalisée au Québec, présente trop de limites pour permettre de recommander la réintroduction d'un critère d'admissibilité pour ces enfants.
- Le critère d'admissibilité ciblant les enfants du Nunavik nés à terme doit être maintenu. Ce maintien doit s'accompagner d'améliorations du fonctionnement global du système : des ressources supplémentaires doivent être déployées afin d'assurer l'inclusion et l'acceptation des populations ciblées, d'optimiser l'implantation et l'adhésion au traitement, sans affecter les ressources dédiées aux autres programmes de santé publique. De plus, le financement dédié à l'évaluation de l'efficacité du palivizumab chez cette population devrait être prolongé. L'évaluation des répercussions personnelles et financières sur les familles et sur le système de santé (hospitalisations et transferts) est souhaitable. Par ailleurs, une meilleure coordination avec les membres des communautés devrait être mise de l'avant, de façon à optimiser la prophylaxie.
- L'INESSS préconise le maintien des modalités d'administration du palivizumab en vigueur, notamment la poursuite des mesures ayant pour but de favoriser l'efficacité du palivizumab.
- Compte tenu de la recommandation de maintien des critères d'admissibilité du palivizumab et de la qualité insuffisante des données répertoriées dans les présents travaux, il n'y a pas lieu d'effectuer une évaluation du rapport entre le coût et l'efficacité chez les différentes populations d'intérêt.

- L'impact financier net demeure nul puisque les coûts d'acquisition du palivizumab sont déjà engagés.

RÉFÉRENCES

- (AAP). AAOPCoID. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014;134(2):415-20.
- Anderson EJ, Carosone-Link P, Yogev R, Yi J, Simoes EAF. Effectiveness of Palivizumab in High-risk Infants and Children: A Propensity Score Weighted Regression Analysis. *The Pediatric infectious disease journal* 2017;36(8):699-704.
- Bar-Yoseph R, Haddad J, Hanna M, Kessel I, Kugelman A, Hakim F, Bentur L. Long term follow-up of Palivizumab administration in children born at 29-32 weeks of gestation. *Respiratory medicine* 2019;150:149-53.
- Benoist G, Mokhtari M, Deschildre A, Khen-Dunlop N, Storme L, Benachi A, Delacourt C. Risk of Readmission for Wheezing during Infancy in Children with Congenital Diaphragmatic Hernia. *PloS one* 2016;11(5):e0155556.
- Bjornson C, Chan P, Li A, Paes B, Lanctot KL, Mitchell I. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in infants with cystic fibrosis: is there a need? *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 2018;37(6):1113-8.
- Blake SM, Tanaka D, Bendz LM, Staebler S, Brandon D. Evaluation of the Financial and Health Burden of Infants at Risk for Respiratory Syncytial Virus. *Advances in neonatal care* : official journal of the National Association of Neonatal Nurses 2017;17(4):292-8.
- Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, Bont L. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368(19):1791-9.
- Carroll KN, Gebretsadik T, Escobar GJ, Wu P, Li SX, Walsh EM, et al. Respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants and development of childhood asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2017;139(1):66-71.e3.
- Cetinkaya M, Oral TK, Karatekin S, Cebeci B, Babayigit A, Yesil Y. Efficacy of palivizumab prophylaxis on the frequency of RSV-associated lower respiratory tract infections in preterm infants: determination of the ideal target population for prophylaxis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 2017;36(9):1629-34.
- Chiu SN, Wang JN, Fu YC, Chung HT, Chang LY, Wu MH, et al. Efficacy of a Novel Palivizumab Prophylaxis Protocol for Respiratory Syncytial Virus Infection in Congenital Heart Disease: A Multicenter Study. *The Journal of pediatrics* 2018;195:108-14.e1.

- Drummond D, Thumerelle C, Reix P, Fayon M, Epaud R, Clement A, et al. Effectiveness of palivizumab in children with childhood interstitial lung disease: The French experience. *Pediatric pulmonology* 2016;51(7):688-95.
- Farber HJ, Buckwold FJ, Lachman B, Simpson JS, Buck E, Arun M, et al. Observed effectiveness of palivizumab for 29–36-week gestation infants. *Pediatrics* 2016;138(2):e20160627.
- Friedman J, Rieder MJ, Walton J, Société canadienne de pédiatrie Cdsa, Comité de pharmacologie et des substances dangereuses. La bronchiolite : recommandations pour le diagnostic, la surveillance et la prise en charge des enfants de un à 24 mois. *Paediatrics & child health* 2014;19(9):492-8.
- Igde M, Kabasakal H, Ozturk O, Karatekin G, Aygun C. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus and subsequent development of asthma. *Minerva pediatrica* 2018;70(3):252-9.
- INESSS. Mise à jour de la revue systématique sur l'effet du palivizumab sur la diminution des complications associées au virus respiratoire syncytial chez les enfants (Version non officielle réservée à la ministre de la Santé et des Services sociaux). 2019.
- INESSS. Réévaluation des critères d'admissibilité au palivizumab (Synagis^{MC}) pour la prévention des infections graves par le virus respiratoire syncytial chez l'enfant. 2016.
- INSPQ. Evaluation of new palivizumab immunoprophylaxis recommendations in Nunavik infants : results for 2014 to 2017. 2018.
- Krilov LR, Fergie J, Goldstein M, Brannman L. Impact of the 2014 American Academy of Pediatrics Immunoprophylaxis Policy on the Rate, Severity, and Cost of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among Preterm Infants. *American journal of perinatology* 2019;37(2):174-83.
- Mitchell I, Wong SK, Paes B, M R, Bjornson C. Respiratory Syncytial Virus prophylaxis in cystic fibrosis: the canadian registry of palivizumab data(2005-2016). *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 2018;37:1345-52.
- Mochizuki H, Kusuda S, Okada K, Yoshihara S, Furuya H, Simoes EAF. Palivizumab Prophylaxis in Preterm Infants and Subsequent Recurrent Wheezing. Six-Year Follow-up Study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2017;196(1):29-38.
- Oz-Alcalay L, Ashkenazi S, Glatman-Freedman A, Weisman-Demri S, Lowenthal A, Livni G. Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in the Palivizumab Prophylaxis Era: Need for Reconsideration of Preventive Timing and Eligibility. *The Israel Medical Association journal* : IMAJ 2019;21(2):110-5.
- Papenburg J, Defoy I, Massé E, Caouette G, Lebel MH. Impact of the Withdrawal of Palivizumab Immunoprophylaxis on the Incidence of Respiratory Syncytial Virus

- Hospitalizations Among Infants Born at 33 to 35 Weeks Gestational Age in the Province of Quebec, Canada (RSV-QC Study). Washington, DC 2018 : Hot Topics Neonatology Conference 2018:1.
- Prais D, Kaplan E, Klinger G, Mussaffi H, Mei-Zahav M, Bar-Yishay E, et al. Short- and Long-term Pulmonary Outcome of Palivizumab in Children Born Extremely Prematurely. *Chest* 2016;149(3):801-8.
- Priante E, Tavella E, Girardi E, Militello MA, Mardegan V, Maule MM, et al. Restricted Palivizumab Recommendations and the Impact on RSV Hospitalizations among Infants Born at > 29 Weeks of Gestational Age: An Italian Multicenter Study. *American journal of perinatology* 2019;36(S 02):S77-S82.
- Resch B, Bramreiter VS, Kurath-Koller S, Freidl T, Urlsberger B. Respiratory syncytial virus associated hospitalizations in preterm infants of 29 to 32 weeks gestational age using a risk score tool for palivizumab prophylaxis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 2017a;36(6):1057-62.
- Robinson J, Le Saux N, pédiatrie. Scd, d'immunisation Cdmie. Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection / Prévenir les hospitalisations pour l'infection par le virus respiratoire syncytial. *Pediatr Child Health* 2015;20(6):321-33.
- Sampalis JS, Langley J, Carbonell-Estrany X, Paes B, O'Brien K, Allen U, et al. Development and validation of a risk scoring tool to predict respiratory syncytial virus hospitalization in premature infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Med Decis Making* 2008;28(4):471-80.
- Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J, Blanken MO, Rovers MM, Naaktgeboren CA, et al. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2018;6(4):257-64.

ANNEXE I

[Revue systématique](#) – Mise à jour de la revue systématique sur l'effet du palivizumab sur la diminution des complications associées au virus respiratoire syncytial chez les enfants
[INESSS, 2019]

ANNEXE II

Membres du Comité d'experts sur l'usage du palivizumab

Présidente du comité

Dre Sylviane Forget, gastroentérologue, Hôpital de Montréal pour enfants

Experts cliniciens externes

Dre Nathalie Boulanger, médecin de famille, centre de santé de Tulattavik de l'Ungava

Dr Patrick Daigneault, pédiatre pneumologue, CHU de Québec-Université Laval

Dr Arnaud Gagneur, pédiatre en néonatalogie et en médecine périnatale, CHUS-Hôpital Fleurimont

Dre Anne Fournier, pédiatre cardiologue, CHU Ste-Justine

Dr Jesse Papenburg, pédiatre infectiologue, Hôpital de Montréal pour enfants

Dre Caroline Quach, pédiatre infectiologue, CHU Ste-Justine

Dr Charles Rohlicek, pédiatre cardiologue, Hôpital de Montréal pour enfants

Dre Miriam Santschi, pédiatre intensiviste, CIUSS-CHUS-Hôpital Fleurimont

Membres experts du CSEMI

Mme Béatrice Godard, professeure titulaire, École de santé publique, Université de Montréal

M. Bernard Keating, éthicien, Université Laval

Dre Geneviève Soucy, microbiologiste infectiologue, CHU de Québec

Membres de la permanence de l'INESSS (non-votants)

Mme Marie-Claude Aubin, coordonnatrice en pharmacoeconomie

Mme Kathy Barbeau, professionnelle scientifique en pharmacothérapie

Mme Aline Dongmo, professionnelle scientifique en pharmacothérapie

Mme Marie Hotte, coordonnatrice scientifique en pharmacothérapie

M Cédric Jehanno, professionnel scientifique en pharmacoeconomie

Mme Fatiha Karam, professionnelle scientifique en santé

ANNEXE III

Résumé des critères d’admissibilité des programmes d’immunoprophylaxie par le palivizumab en vigueur au Canada^a pour la saison du VRS 2020-2021

Populations	Québec	Colombie-Britannique	Alberta	Saskatchewan	Manitoba	Ontario	Nouveau-Brunswick	Nouvelle-Écosse	Île-du-Prince-Édouard	Terre-Neuve-et-Labrador	Territoire du Nunavut	Territoires du Nord Ouest ^b	Territoire du Yukon
Bébés prématurés	AG < 33 semaines + Âgés < 6 mois en début de saison	AG < 29 semaines + Retour à domicile après la naissance ≥ 2018-09-01	AG ≤ 28 ^{6/7} semaines + Nés > 2019-05-31 AG de 29 ^{0/7} à 32 ^{6/7} + nés <°2019-09-30	AG <30 semaines, nés le 1er juin ou après AG < 33 semaines, nés le 1er septembre ou plus tard dans l'année + Âge ≤ 6 mois au début de la saison	Aucun renseignement particulier disponible	AG ≤ 32 semaines + Âge < 6 mois au début de la saison ou durant celle-ci	AG ≤ 32 ^{6/7} semaines + Âge < 6 mois au début de la saison	AG ≤ 32 ^{0/7} semaines + Âge ≤ 6 mois au début de la saison (né le 1er juin ou après)	AG ≤ 32 ^{0/7} semaines + Âge ≤ 6 mois au début de la saison (né le 1er juin ou après)	AG ≤ 32 semaines + Âge ≤ 6 mois au début de la saison	AG ≤ 35 ^{6/7} semaines + Âge ≤ 6 mois au début de la saison	AG < 32 ^{6/7} semaines + Nés > 2018-05-31	AG < 29 ^{0/7} semaines + Retour à domicile après la naissance ≥ 2018-09-01
		AG de 29 à 34 ^{6/7} semaines, sans BDP + Retour à domicile après la naissance ≥ 2018-10-01 + Score ≥ 42 points, calculé avec l'outil d'évaluation des risques ^c d'infection grave	AG de 33 ^{0/7} à 35 ^{6/7} semaines + Nés > 2019-10-31 + Score > 55 points, calculé avec l'outil d'évaluation des risques d'infection grave ^c	AG de 33 ^{0/7} à 35 ^{6/7} semaines + Nés durant la saison du VRS en cours (novembre-février) + Score ≥ 60 points, calculé avec l'outil d'évaluation des risques d'infection grave ^c		AG de 33 à 35 semaines + Âge < 6 mois au début de la saison ou durant celle-ci + Non-résidents d'une collectivité isolée + Score ≥ 49 points, calculé avec l'outil d'évaluation des risques d'infection grave ^c	AG de 33 à 35 semaines + Âge < 6 mois au début de la saison ou durant celle-ci + Score ≥ 49 points, calculé avec l'outil d'évaluation des risques d'infection grave ^c					AG de 33 ^{0/7} à 35 ^{6/7} semaines + Nés > 2018-10-31 + Facteurs de risque (pas de renseignement sur le score minimal requis calculé avec l'outil d'évaluation des risques d'infection grave ^c)	AG de 29 ^{0/7} à 34 ^{6/7} semaines + Retour à domicile après la naissance ≥ 2018-10-01 + Score > 41 points, calculé avec l'outil d'évaluation des risques d'infection grave ^c
Enfants atteints de maladie pulmonaire chronique (MPC) ou de bronchodysplasie pulmonaire (BDP)	Âge < 24 mois en début de saison + BPD ^d ou MPC du nouveau-né ^e + besoin persistant en O ₂ < 6 mois avant la saison ou pendant celle-ci	Ex-prématurés Âge ≤ 12 mois au début de la saison + BDP/MCP ^f + Besoin continu en O ₂ ≥ 2018-07-01 dû à la MPC ^g Évaluation au cas par cas	Ex-prématuré AG ≤ 35 ^{6/7} semaines + Enfants d'âge < 24 mois au 2019-12-01 + MPC + Besoin en O ₂ à domicile après 2018-05-31	Âge ≤ 24 mois au début de saison + BDP/MPC + Besoin d'O ₂ ou d'une thérapie médicale Âge ≤ 24 mois au début de saison	Aucun renseignement particulier disponible	Âge < 24 mois au début de la saison + BDP/MPC + Besoin d'O ₂ ou d'une thérapie médicale < 6 mois avant le début de la saison	Âge ≤ 24 mois au début de la saison + BDP/MPC + Besoin d'O ₂ ou d'une thérapie médicale < 6 mois avant le début de la saison (juin à novembre)	Âge < 24 mois au début de la saison + BDP/MPC + Besoin d'O ₂ ou d'une thérapie médicale < 6 mois avant le début de la saison (juin à novembre)	Âge < 24 mois au début de la saison + BDP/MPC + Besoin d'O ₂ ou d'une thérapie médicale < 6 mois avant le début de la saison (juin à novembre)	Âge ≤ 24 mois au début de la saison + BDP/MPC + Besoin d'O ₂ < 6 mois avant le début de la saison	Âge < 12 mois au début de la saison + MPC de la prématurité + Besoin d'O ₂ durant la saison ou Traitement médicamenteux (diurétiques,	Prématurés âgés ≤ 35 ^{6/7} semaines et enfants < 24 mois au 2018-12-01 + BDP/MPC + MPC + Besoin en O ₂ à domicile	Prématurés + MPC définie par un besoin d'O ₂ à domicile et cpap > 28 jours + Né le ou après le 2017-11-01 et besoin d'O ₂ après le 2018-07-01 _____

Populations	Québec	Colombie-Britannique	Alberta	Saskatchewan	Manitoba	Ontario	Nouveau-Brunswick	Nouvelle-Écosse	Île-du-Prince-Édouard	Terre-Neuve-et-Labrador	Territoire du Nunavut	Territoires du Nord Ouest ^b	Territoire du Yukon
Enfants atteints de fibrose kystique	Âge < 24 mois au début de la saison + symptômes respiratoires ou retard de croissance significatif	Âge > 12 mois le 1er novembre 2013 et BDP grave Évaluation au cas par cas Nés ≥ 2016-11-01 + maladie symptomatique	ou Besoin à long terme d'une prophylaxie ou Exacerbation respiratoire ayant nécessité des stéroïdes systémiques Enfants nés pendant la saison en cours, notamment durant les mois de novembre, décembre, janvier ou février								bronchodilatateurs ou stéroïdes) ____Âge < 24 mois au début de la saison + BDP/MPC de la prématurité + Besoin d'O ₂ durant la saison ou le sevrage de l'O ₂ a eu lieu < 3 mois avant le début de la saison Évaluation au cas par cas Âge < 24 mois au début de la saison + Fibrose kystique + Besoin en O ₂ à domicile ou Antécédent d'hospitalisation de longue durée en raison d'une maladie pulmonaire grave ou enfants gravement immunodéprimés	après 2018-05-31 ou Besoin à long terme d'une prophylaxie ou Exacerbation respiratoire ayant nécessité des stéroïdes systémiques Enfants âgés < 24 mois au 2018-12-01	Évaluation au cas par cas pour les prématurés + BDP grave + nés en ou après 2018-11-01 Cas par cas Enfants nés ≥ 2016-11-01 + Maladie symptomatique
Enfants atteints de troubles neuromusculaires	Âge < 24 mois au début de la saison + dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante par des troubles neuromusculaires	Évaluation au cas par cas Bébés nés ≤ 2016-11-01 + maladie neuromusculaire progressive empêchant	Bébés à termes ou prématurés âgés < 24 le 2019-12-01, à l'exception de l'amyotrophie spinale de type I si le poids < 15 kg (pas de restriction d'âge)	Évaluation au cas par cas	Aucun renseignement disponible	Évaluation au cas par cas	Évaluation au cas par cas Âge < 24 mois + maladie neuromusculaire progressive empêchant l'évacuation des sécrétions	Évaluation au cas par cas	Évaluation au cas par cas	Évaluation au cas par cas	Évaluation au cas par cas	Évaluation au cas par cas	Évaluation au cas par cas bébés nés le ou après le 2016-11-01) + Maladie neuromusculaire progressive empêchant l'évacuation des sécrétions

Populations	Québec	Colombie-Britannique	Alberta	Saskatchewan	Manitoba	Ontario	Nouveau-Brunswick	Nouvelle-Écosse	Île-du-Prince-Édouard	Terre-Neuve-et-Labrador	Territoire du Nunavut	Territoires du Nord Ouest ^b	Territoire du Yukon
Enfants atteints d'anomalies congénitales des voies aériennes supérieures	Âge < 24 mois au début de la saison + Anomalies congénitales des voies respiratoires supérieures entravant l'évacuation des sécrétions des voies aériennes de façon importante	l'évacuation des sécrétions Évaluation au cas par cas	Âge < 24 mois au 2019-12-01 + Anomalie congénitale des voies respiratoires telle que fistule trachéo-œsophagienne ou hernie diaphragmatique congénitale + besoin persistant O₂ à domicile	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Évaluation au cas par cas	Évaluation au cas par cas	Évaluation au cas par cas	Évaluation au cas par cas	Aucun renseignement particulier disponible	Évaluation au cas par cas Âge < 24 mois au début de la saison + Obstruction des voies aériennes supérieures + Besoin en O₂ à domicile ou Antécédent d'hospitalisation de longue durée en raison d'une maladie pulmonaire grave ou Immunodépression grave	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible
Enfants atteints de cardiopathie congénitale et de cardiomyopathie	Enfants âgés < 12 mois au début de la saison + cardiopathie congénitale et cardiomyopathie cliniquement significative du point de vue hémodynamique ou HTAP modérée ou grave (Demande soumise par un cardiologue pédiatrique)	Enfants âgés < 12 mois au 2018-11-01 et nés le 2017-11-01 ou après + Maladie cardiaque congénitale aux conséquences hémodynamiques significatives (Demande soumise par un cardiologue pédiatrique)	Enfants âgés < 24 mois au 2019-12-01 + Maladie cardiaque congénitale ayant des conséquences hémodynamiques graves (liste fournie) (Demande soumise par un cardiologue pédiatrique)	Enfants âgés ≤ 24 mois au début de saison + Maladie cardiaque congénitale ayant des conséquences hémodynamiques importantes et diagnostiquée par un cardiologue	Aucun renseignement particulier disponible	Enfants âgés < 12 mois au début de la saison + Maladie cardiaque congénitale cyanogène ou non cyanogène, ayant des conséquences hémodynamiques importantes + nécessitant une chirurgie correctrice ou un traitement médicamenteux. _____ Évaluation au cas par cas pour les bébés de 12-24 mois avec une Maladie cardiaque congénitale ayant	Enfants âgés < 24 mois au début de la saison + Maladie cardiaque congénitale cyanogène ou non cyanogène, ayant des conséquences hémodynamiques importantes + nécessitant une chirurgie correctrice ou un traitement médicamenteux	Enfants âgés < 24 mois au début de la saison + Maladie cardiaque importante du point de vue hémodynamique (diagnostiquée par un cardiologue pédiatre)+	Enfants âgés < 24 mois au début de la saison + Maladie cardiaque importante du point de vue hémodynamique (diagnostiquée par un cardiologue)	Enfants âgés ≤ 24 mois au début de la saison + Maladie cardiaque congénitale cyanogène ou non cyanogène, ayant des conséquences hémodynamiques importantes + nécessitant une chirurgie correctrice ou un traitement médicamenteux	Enfants âgés < 12 mois au début de la saison + Maladie cardiaque importante du point de vue hémodynamique + nécessitant une chirurgie correctrice ou un traitement médicamenteux (diurétiques, bronchodilatateurs ou stéroïdes)	Enfants nés > 2014-12-01 + Maladie cardiaque importante du point de vue hémodynamique	Prématurés nés le ou après le 2017-11-01 + Maladie cardiaque chronique ayant des conséquences hémodynamiques importantes (Approbation du cardiologue)

Populations	Québec	Colombie-Britannique	Alberta	Saskatchewan	Manitoba	Ontario	Nouveau-Brunswick	Nouvelle-Écosse	Île-du-Prince-Édouard	Terre-Neuve-et-Labrador	Territoire du Nunavut	Territoires du Nord Ouest ^b	Territoire du Yukon
Enfants immunodéprimés (ayant subi une greffe de moelle osseuse, de cellules souches ou d'organe solide)	Âge < 24 mois au début de la saison + Transplantation du cœur, du foie ou du poumon ou Greffe de cellules souches et Survenues < 6 mois avant le début de la saison	Évaluation au cas par cas Pour les enfants nés le ou après le 2016-11-01+ Immunodéficience grave (greffe de cellules souches)	Enfants âgés < 24 mois au 2019-12-01 + immunodéficience significative, à l'exception de cas de greffe de cellule souche ou de moelle osseuse (pas de restriction d'âge requis)	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	des conséquences hémodynamiques importantes Évaluation au cas par cas	Évaluation au cas par cas	Évaluation au cas par cas	Évaluation au cas par cas	Aucun renseignement particulier disponible	Évaluation au cas par cas Enfants âgés < 24 mois au début de la saison + Immunodépression grave + Besoin en O₂ à domicile ou Antécédent d'hospitalisation de longue durée en raison d'une maladie pulmonaire grave	Enfants âgés < 24 mois au 2014-12-01 + Immunodéficience grave	Évaluation au cas par cas Enfants âgés ≤ 24 mois au début de la saison + Immunodéficience grave (exemple : greffe de cellules souches)
Enfants résidant dans une collectivité isolée	1-Les enfants nés à 36 semaines de gestation ou moins et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS ou nés pendant celle-ci, résidant au Nunavik 2-Les enfants nés à terme, âgés de moins de 3 mois au début de la saison du VRS ou nés pendant celle-ci, résidant au Nunavik	Pas de critère particulier, mais l'outil d'évaluation des risques d'infection grave^c prend en considération un lieu de résidence situé dans une région éloignée, soit à plus d'une heure de route ou à plus de 100 km de l'hôpital le plus près	Pas de critère particulier, mais l'outil d'évaluation des risques d'infection grave^c prend en considération un lieu de résidence situé à plus de 2 heures de route de l'hôpital le plus près qui fournit les soins requis par une bronchiolite	Enfants nés à un AG ≤ 36 semaines durant la saison du VRS + qui vivent au nord de la Ronge	Aucun renseignement particulier disponible	Enfants nés à un AG de 33 à 35 semaines + Âge < 6 mois au début de la saison ou durant celle-ci + Résident d'une collectivité isolée où un hôpital fournissant des soins pédiatriques n'est pas facilement accessible et qui oblige un transport par ambulance pour y être admis.	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Enfants nés à un AG ≤ 36 semaines + Âge < 6 mois au début de la saison + Résidents d'une collectivité nordique, isolée ou éloignée, selon une évaluation de la facilité d'accès aux soins médicaux et d'autres facteurs connus pour augmenter le risque de complications de l'infection	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible.	L'ensemble du territoire du Yukon est considéré comme une région éloignée. L'outil d'évaluation des risques d'infection grave^c en tient compte.
Enfants atteints du syndrome de Down	Aucun critère d'admissibilité	Évaluation au cas par cas Enfants âgés < 24 mois sans maladie cardiaque importante	Enfants âgés < 12 mois au 2019-12-01	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Enfants âgés < 24 mois au début de la saison + Atteints ou non d'une maladie	Évaluation au cas par cas enfants âgés <12 mois +	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Évaluation au cas par cas Enfants âgés < 24 mois au début de la saison +	Âge ≤ 12 mois au 2014-12-01	Évaluation au cas par cas Enfants nés ≥ 2018-09-01 + Sans maladie cardiaque importante du point de vue hémodynamique

Populations	Québec	Colombie-Britannique	Alberta	Saskatchewan	Manitoba	Ontario	Nouveau-Brunswick	Nouvelle-Écosse	Île-du-Prince-Édouard	Terre-Neuve-et-Labrador	Territoire du Nunavut	Territoires du Nord Ouest ^b	Territoire du Yukon
		+ Syndrome de Down				cardiaque congénitale	syndrome de Down associé à une condition cardiaque				Syndrome de Down et Besoin en O ₂ à domicile ou Antécédent d'hospitalisation de longue durée en raison d'une maladie pulmonaire		+ Facteurs de risque (score minimal calculé avec l'outil d'évaluation des risques ^c d'infection grave non indiqué)
a Les renseignements figurant dans ce tableau proviennent de documents trouvés sur le Web ou fournis par le fabricant du palivizumab. En cas de disparité avec les documents officiels de chaque province ou territoire canadiens, ces derniers prévalent. b La seule information trouvée concerne les critères en vigueur pour la saison du VRS 2018-2019. c Les outils d'évaluation des risques d'infection grave par le VRS pouvant conduire à une hospitalisation peuvent différer selon la province ou le territoire. d La BDP est définie par un besoin en oxygène persistant chez un bébé prématuré après 28 jours de vie et ayant atteint au moins 36 semaines d'âge gestationnel, en plus de présenter une histoire caractéristique de la maladie. e La MPC du nouveau-né est définie par un besoin en oxygène persistant chez un nouveau-né à terme ou près du terme en raison d'une condition pulmonaire chronique non spécifiée dans les autres critères. f La BDP/MCP est définie par un besoin continu en oxygène ou de ventilation par pression positive continue après 28 jours de vie. g LA MPC est définie par une dépendance à l'oxygène ou à la CPAP, après 28 jours de vie ou à un âge corrigé de 36 semaines. AG Âge gestationnel. CPAP Ventilation par pression positive continue. DCIS Déficit immunitaire combiné grave. HTP Hypertension pulmonaire. O₂ Oxygène.													

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

