

AVIS AU MINISTRE
DE
L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE
EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN MARS 2024

Date de transmission au ministre de la Santé :

11 mars 2024

© Gouvernement du Québec, 2024

Avis transmis au ministre le 11 mars 2024

TABLE DES MATIÈRES

BEYFORTUS ^{MC}	4
<i>PRÉVENTION DES INFECTIONS GRAVES PAR LE VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL CHEZ L'ENFANT</i>	4

Les recommandations émises par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux dans le présent avis font suite à des évaluations réalisées par le Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ou la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement, conformément à leurs mandats respectifs.

Annexe I : Tableau des recommandations de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmises au ministre le 11 mars 2024

Veillez prendre note qu'en vertu de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (RLRQ., chapitre I-13.03), l'INESSS doit publier les avis et recommandations qu'il formule au ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

D^r Howard Bergman, professeur de médecine de famille et de médecine, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université McGill

M. Jean-Denis Constantin, spécialiste infonuagique SaaS, Oracle Canada ULC

M^{me} Cynthia De Champlain, professeure agrégée et directrice adjointe au module sciences de la gestion, Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue (UQAT)

D^{re} Michèle de Guise, présidente-directrice générale, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

M. Nicolas Fernandez, professeur agrégé, Faculté de médecine, Université de Montréal. Membre patient / usager

M. Régis Hakin, coordonnateur, bureau exécutif du réseau universitaire intégré de santé et de services sociaux (RUISSS) de l'Université de Montréal

M^{me} Lucille Juneau, infirmière, gestionnaire, consultante dans le réseau de la santé et des services sociaux et dans les réseaux universitaires intégrés de santé et de services sociaux

M^{me} Patricia Lefebvre, pharmacienne, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

D^{re} Maryse Turcotte, médecin de famille, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

M^{me} Helen-Maria Vasiliadis, professeure titulaire, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

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

Présidente

D^{re} Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement de santé

Membres

D^{re} Danuta Balicki, hémato-oncologue

D^r David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

D^r Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale. Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M^{me} Justine Côté, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

D^{re} Nathalie Daaboul, hémato-oncologue, Hôpital Charles Lemoyne, CISSS de la Montérégie Centre. Professeur adjoint de clinique, Université de Sherbrooke

M^{me} France Dumont, directrice générale et secrétaire de l'ordre des technologues en imagerie médicale, en radio-oncologie et en électrophysiologie médicale du Québec

M. Kristian Filion, professeur agrégé au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

D^r Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Emily Gibson McDonald, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

M^{me} Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

M^{me} Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

D^r Alex Halme, interniste et gériatre, CISSS Gaspésie, Hôpital de Sainte-Anne-des-Monts

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

M^{me} Maude Laberge, professeure agrégée, Faculté de médecine, Université Laval

M^e Thérèse Leroux, professeure honoraire et associée, Faculté de droit, Université de Montréal

M. Yannick Mélançon Laître, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier St-Jacques

M^{me} Miruna Minea-Burga, économiste

M. Claude Pérusse, physicien, conseiller à la Direction des services techniques, CISSS de la Montérégie-Centre

D^r Daniel Rizzo, médecin de famille, Médecin de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, médecin conseil CNESST

Membre citoyen

M^{me} Mélanie Gagnon

Spécialités des autres cliniciens consultés : cardiologie, médecine de famille, médecine néonatale et périnatale, microbiologie médicale et infectiologie, pédiatrie ainsi que santé publique et médecine préventive.

Les recommandations de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription ou le refus d'inscrire des médicaments sur la *Liste des médicaments* du régime général ainsi que sur la *Liste des médicaments — Établissements* apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers évalués.

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

BEYFORTUS^{MC}

Prévention des infections graves par le virus respiratoire syncytial chez l'enfant

Avis transmis au ministre en mars 2024

Marque de commerce : Beyfortus

Dénomination commune : Nirsévimab

Fabricant : SanofiPast

Forme : Solution pour injection intramusculaire (seringue)

Teneurs : 100 mg/ml (0,5 et 1 ml)

Inscription – Avec conditions (Ensemble de la population)

Inscription – Avec conditions (Population vulnérable à la maladie grave due au VRS)

RECOMMANDATION – ENSEMBLE DE LA POPULATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Beyfortus^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour la prévention de la maladie grave des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS), chez les nouveau-nés et nourrissons âgés de 8 mois ou moins, ainsi que dans la population qui continue de présenter des facteurs de risque de développer une infection grave causée par le VRS à leur 2^e saison du VRS, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue

- ◆ Pour la prévention de la maladie grave des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS), chez les nouveau-nés et nourrissons qui satisfont aux critères suivants :
 - être âgés de moins de 8 mois au début de leur première saison du VRS ou pendant celle-ci;
ou
 - être âgés de moins de 19 mois au début de leur deuxième saison du VRS et présenter l'une des conditions suivantes :
 - une dysplasie bronchopulmonaire;
 - une maladie pulmonaire chronique;
 - une cardiopathie congénitale ou une cardiomyopathie significative sur le plan hémodynamique;
 - la fibrose kystique;
 - le syndrome de Down;
 - une entrave importante à l'évacuation des sécrétions des voies aériennes, en raison d'un trouble neuromusculaire ou d'une anomalie congénitale des voies aériennes supérieures;

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

- avoir subi une greffe de moelle osseuse, de cellules souches ou d'organe solide.

La dose de nirsévimab autorisée au début ou au cours de la première saison est de 50 mg pour les enfants de moins de 5 kg de poids corporel et de 100 mg pour ceux de 5 kg ou plus. Elle est de 200 mg à la deuxième saison, quel que soit le poids corporel de l'enfant.

Une dose additionnelle au cours de la saison du VRS peut être envisagée chez les enfants soumis à un processus de circulation sanguine extracorporelle en raison d'une chirurgie cardiaque.

Il est à noter que les nouveau-nés et nourrissons dont la mère a reçu un vaccin dirigé contre le VRS, et qui sont nés plus de deux semaines après l'administration du vaccin, ne sont pas admissibles au nirsévimab à leur première saison du VRS.

RECOMMANDATION – POPULATION VULNÉRABLE À LA MALADIE GRAVE DUE AU VRS

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Beyfortus^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour la prévention des complications, chez les populations pédiatriques présentant des facteurs de risque de développer une infection grave causée par le VRS ou résidant dans des régions isolées, si la condition suivante est respectée.

Condition

- Médicament d'exception.

Considérations liées à l'implantation

Advenant l'inscription du nirsévimab uniquement pour la population présentant le risque de développer une infection grave, il serait souhaitable que les représentants de certaines des communautés isolées soient rencontrés pour en assurer l'acceptabilité dans la population et favoriser l'implantation optimale du programme.

Indication reconnue

- ◆ pour la prévention de la maladie grave des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS), chez les nouveau-nés et nourrissons :
 - âgés de moins de 8 mois au début de leur première saison du VRS ou pendant celle-ci et présentant l'une des conditions suivantes :
 - être nés à moins de 37 semaines de grossesse;
 - résider dans une communauté isolée;ou
 - âgés de moins de 8 mois au début de leur première saison du VRS ou pendant celle-ci, ou âgés de moins de 19 mois au début de leur deuxième saison du VRS, et présentant l'une des conditions suivantes :
 - une dysplasie bronchopulmonaire;
 - une maladie pulmonaire chronique;
 - une cardiopathie congénitale ou une cardiomyopathie significative sur le plan hémodynamique;
 - une hypertension artérielle pulmonaire modérée ou grave;

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

- la fibrose kystique;
- le syndrome de Down;
- une entrave importante à l'évacuation des sécrétions des voies aériennes, en raison d'un trouble neuromusculaire ou d'anomalie congénitale des voies aériennes supérieures;
- avoir subi une greffe de moelle osseuse, de cellules souches ou d'organe solide.

La dose de nirsévimab autorisée au début ou au cours de la première saison est de 50 mg pour les enfants de moins de 5 kg de poids corporel et de 100 mg pour ceux de 5 kg ou plus. Elle est de 200 mg à la deuxième saison, quel que soit le poids corporel de l'enfant.

Une dose additionnelle au cours de la saison du VRS peut être envisagée chez les enfants soumis à un processus de circulation sanguine extracorporelle en raison d'une chirurgie cardiaque.

Il est à noter que les nouveau-nés et nourrissons dont la mère a reçu un vaccin dirigé contre le VRS, et qui sont nés plus de deux semaines après l'administration du vaccin, ne sont pas admissibles au nirsévimab à leur première saison du VRS.

Évaluation

L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès ([CDP – Remboursement et accès](#)). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens, d'un épidémiologiste biostatisticien, d'un infirmier praticien, d'experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'un physicien, d'un gestionnaire du réseau, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les 5 aspects prévus par la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences, sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé, de l'inscription du médicament sur la liste. Si la valeur thérapeutique n'est pas reconnue, l'INESSS n'évalue pas les autres aspects. L'appréciation globale de la valeur tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques, telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres cliniciens, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants. Dans les présents travaux, un comité consultatif constitué de médecins de famille du Nunavik, de pédiatres, d'infectiologues, d'un cardiologue pédiatrique, de médecins-conseils de l'Institut national de santé publique du Québec ainsi que de représentants d'Héma-Québec et du Comité sur l'immunisation du Québec, a été mis en place. Les membres de ce comité ont participé à l'appréciation des données afin de les contextualiser dans la pratique québécoise, et fait part de leurs savoirs expérientiels pour soutenir l'évaluation du produit par l'équipe projet et le CDP – Remboursement et accès.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le nirsévimab est un agent d'immunisation passive, plus précisément, un anticorps monoclonal humain recombinant neutralisant (IgG1κ), qui se lie à un épitope bien conservé du site antigénique Ø sur la protéine de préfusion dans les sous-types A et B du VRS. Il agit en neutralisant le VRS et en inhibe la fusion avec la cellule. Une triple substitution d'acides aminés dans sa région Fc augmente sa demi-vie sérique,

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

ce qui prolonge son action. Il s'administre par voie intramusculaire (IM), à raison de 1 injection par saison. Au début ou au cours de la 1^{re} saison, la dose est de 50 ou 100 mg, selon le poids de l'enfant, et de 200 mg avant la 2^e saison du VRS pour les enfants vulnérables et admissibles. Il a reçu un avis de conformité de Santé Canada pour la prévention de maladies graves des voies respiratoires inférieures causées par le VRS, chez :

- les nouveau-nés et les nourrissons entamant leur 1^{re} saison du VRS;
- les enfants âgés de 24 mois ou moins et considérés comme vulnérables à la maladie grave due au VRS pendant leur 2^e saison du VRS. La population vulnérable peut inclure, sans s'y limiter, les enfants atteints d'une dysplasie bronchopulmonaire, d'une cardiopathie congénitale significative sur le plan hémodynamique, d'états immunodéprimés, du syndrome de Down, de la fibrose kystique, d'une maladie neuromusculaire et de malformations congénitales des voies respiratoires.

Le nirsévimab n'empêche pas la transmission du VRS; il agit plutôt sur le risque qu'une infection par le VRS s'aggrave au point de nécessiter une assistance médicale, voire l'hospitalisation de l'enfant atteint.

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la 1^{re} demande de poursuite d'évaluation de Beyfortus^{MC} formulée par l'INESSS pour les saisons subséquentes à celle de 2023-2024 pour ce traitement préventif. Cette évaluation est réalisée de façon prioritaire et urgente à la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) à des fins d'inscription sur la *Liste des médicaments – Établissements*, afin d'assurer la gratuité de son accès advenant son inscription.

Il est à noter qu'Abrysvo^{MC}, vaccin bivalent inactivé contenant les protéines de préfusion pré-F RSVA et RVSB, a obtenu son avis de conformité de Santé Canada le 21 décembre 2023. Il est indiqué « pour l'immunisation active de la personne enceinte, entre la 32^e et la 36^e semaine de grossesse, afin de prévenir les maladies des voies respiratoires inférieures (VRI), sévères ou non, causées par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez le nourrisson, de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois » et est en cours d'évaluation au Comité sur l'immunisation du Québec.

Bref historique

Saison 2023-2024 :
[Refus d'inscription](#)
Juillet 2023 Décision du ministre : Surseoir – 2023-11

Saisons subséquentes :
[Maintien à l'étude](#)

Cette évaluation avait été réalisée à des fins de couverture par Héma-Québec et non dans un contexte d'évaluation aux fins d'inscription sur les listes des médicaments. La recommandation avait pour objectif la mise à jour de la circulaire ministérielle sur la prévention des infections dues au VRS, et des formulaires afférents. L'INESSS avait procédé à une évaluation globale de la valeur de Beyfortus^{MC} en appliquant les mêmes critères et la même approche multidimensionnelle que pour toute autre évaluation.

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

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Épidémiologie

Le VRS est l'une des principales causes d'infections des voies respiratoires inférieures (IVRI). Son incidence culmine chez les nourrissons âgés de 2 à 6 mois et il infecte presque tous les enfants avant l'âge de 2 ans (INSPQ 2018). Les taux d'hospitalisations en raison d'une infection par le VRS sont plus élevés chez les enfants de moins de 1 an, et plus particulièrement au cours des 2 premiers mois de la vie (Hall 2013). Au Canada, la saison du VRS commence généralement en octobre ou novembre et dure jusqu'en avril ou mai, la plupart des cas étant signalés entre décembre et mars. Avant l'année 2020, le profil saisonnier des infections dues au VRS était très constant. Cependant, depuis la levée des mesures préventives mises en place afin de limiter la progression du virus de la COVID-19, la circulation des différents virus respiratoires s'est modifiée, avancée et intensifiée (Olsen 2021).

Symptomatologie et complications

L'infection se manifeste souvent par une maladie des voies respiratoires supérieures ou inférieures, telles qu'une pneumonie, une bronchiolite ou une trachéobronchite. Les symptômes les plus fréquents sont notamment la rhinorrhée, les éternuements, la toux, la pharyngite, les céphalées, la fatigue et la fièvre. Les infections par le VRS évoluent dans environ 50 % des cas vers une IVRI.

Hospitalisation

Au Canada, les taux d'hospitalisation sont d'environ 24 par 1 000 enfants-années pour les bébés âgés de moins de 6 mois, 10,2 pour ceux de moins de 1 an et 4,8 pour ceux de moins de 3 ans (Fitzpatrick 2021, Pisesky 2016). Environ 1 à 2 % des enfants atteints de bronchiolite sont hospitalisés pour recevoir de l'oxygénothérapie ou des soins d'appoint. Certains peuvent garder des séquelles à long terme; toutefois, les décès sont rares. Certaines populations, dites vulnérables à la maladie grave, sont davantage susceptibles de développer une infection grave en raison de facteurs de risque tels que la prématurité, la maladie pulmonaire chronique, la cardiopathie congénitale, le jeune âge (moins de 6 semaines), l'immunodéficience, la fibrose kystique, le syndrome de Down et le lieu de résidence (communautés du Nord ou isolées) (Wingert 2021).

Traitement

Le traitement des enfants atteints d'une infection grave due au VRS consiste principalement à soulager les symptômes. Actuellement, un programme du MSSS, géré par Héma-Québec, assure l'accès au palivizumab, seule prophylaxie remboursée aux populations pédiatriques jugées les plus exposées au risque de complications en cas d'infection des voies respiratoires par le VRS, ou à certaines populations résidant au Nunavik. Il s'administre par injection IM 1 fois par mois pendant la saison du VRS, soit sur une durée de 4 à 5 mois. Les critères d'utilisation et les modalités d'administration du palivizumab sont jusqu'à maintenant publiés chaque année dans la circulaire d'Héma-Québec ([Héma-Québec 2023](#)).

Besoin de santé

En raison du nombre grandissant de consultations dans les urgences des établissements de santé depuis les dernières années et l'apparition de nouvelles souches virales telles que le virus COVID-19, il existe un besoin de protéger l'ensemble des nouveau-nés et nourrissons de la maladie grave due à l'infection causée par le VRS. Les populations les plus vulnérables à une infection grave liée au VRS, soit les prématurés et ceux qui sont atteints d'une maladie cardiaque, pulmonaire ou neuromusculaire, ou encore

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

d'anomalies des voies respiratoires peuvent actuellement recevoir le palivizumab, agent de prophylaxie administré mensuellement durant la saison du VRS. Malgré cela, il existe un besoin de nouveaux traitements préventifs efficaces, bien tolérés et dont la posologie et la voie d'administration sont simples. Ce dernier besoin est encore plus important concernant certaines populations résidant en région isolée, pour lesquelles l'administration mensuelle répétée du palivizumab constitue un défi.

Analyse des données

Nouveau-nés et nourrissons en bonne santé, nés à au moins 29 semaines de grossesse (SG) ou à terme, et âgés de moins de 12 mois

Évaluation antérieure

Les essais de Griffin (2020) et MELODY (Hammit 2022), ainsi que l'analyse de Simões (2023) regroupant ces 2 premières études, avaient été évalués.

Les études de Griffin et MELODY sont respectivement des essais de phase IIb et III, multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, qui ont pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du nirsévimab à celles d'un placebo. Elles ont été conduites sur des enfants nés prématurément, de 29 à moins de 35 SG (Griffin) ou nés à au moins 35 SG, dont la plupart (86 %) étaient nés à terme (MELODY), et sans facteurs de risque de complication de l'infection à VRS. Ces études ont pour but d'évaluer la réduction des IVRI dues au VRS et nécessitant une assistance médicale ainsi que les hospitalisations dues à une infection par le VRS. En raison de la pandémie de COVID-19 et de la difficulté à recruter des participants pour l'étude MELODY, le protocole a été amendé afin d'atteindre une taille d'échantillon suffisante. Ainsi, dans cette étude, la population en intention de traiter initialement prévue d'environ 3 000 participants a été modifiée pour correspondre à la population en ITT de la cohorte primaire, regroupant environ 1 500 participants.

Ces études sont de bonne qualité méthodologique et l'ensemble des éléments clés soulevés par l'INESSS lors de l'évaluation antérieure concernant les validités interne et externe subsistent ([INESSS 2023](#)).

Ces études ont démontré que le nirsévimab est supérieur au placebo pour réduire le risque de survenue :

- d'une IVRI causée par le VRS et nécessitant une assistance médicale chez les enfants nés prématurément (réduction du risque relatif [RRR] = 70,1 %; intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] : 52,3 à 81,2 %; $p < 0,001$) ou à terme (RRR = 74,5 %; IC95 % : 49,6 à 87,1 %; $p < 0,001$);
- d'une hospitalisation, pendant les 5 mois suivant l'injection du traitement, chez les enfants nés prématurément (RRR = 78,4 %; IC95 % : 51,9 % à 90,3 %; $p < 0,001$).

Le nirsévimab semble efficace sur les 2 sous-types du VRS (VRS-A et VRS-B). Par ailleurs, le profil d'innocuité du nirsévimab se distingue peu de celui du placebo.

Nouvelles données

Dans les présents travaux, l'INESSS a retenu les analyses de Muller (2023) et Wilkins (2023b) réalisées à partir des données des études de Griffin (2020) et MELODY (Hammit 2022), ainsi que l'étude HARMONIE (Drysdale 2023), au regard de la population en bonne santé.

La publication de Muller rapporte les résultats d'innocuité obtenus en combinant la cohorte primaire de l'étude MELODY à une cohorte supplémentaire regroupant les 1 500 participants recrutés ultérieurement,

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

pour un total de 2 994 enfants. Les résultats correspondent à l'analyse finale de l'innocuité et sont cohérents avec ceux qui ont été observés à la 1^{re} analyse intermédiaire (Hammit). Les données d'efficacité de la cohorte supplémentaire étaient collectées en vue d'une analyse descriptive uniquement (RRR = 76,4 % [IC95 % : 62,3 à 85,2 %] pour les IVRI causées par le VRS et nécessitant une assistance médicale, et RRR = 76,8 % [IC95 % : 49,4 à 89,4 %] pour les hospitalisations).

La publication de Wilkins (2023b) rapporte les résultats d'analyse des taux d'anticorps neutralisants dirigés contre le VRS. Ils ont été obtenus à partir des données des études de Griffin et de la cohorte primaire de MELODY. Les résultats montrent qu'au cours de la saison du VRS, les taux d'anticorps augmentent après l'administration du nirsévimab et diminuent dans le temps tout en demeurant supérieurs aux taux mesurés à la naissance. Cela laisse penser que l'administration de 1 dose confère une protection durant toute la saison du VRS.

L'étude HARMONIE est une étude ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du nirsévimab à celles de l'absence d'intervention. Elle a été réalisée sur 8 058 enfants nés à au moins 29 SG, qui entraient dans leur 1^{re} saison du VRS et qui ne présentaient pas de facteur de risque élevé de la maladie grave. Les résultats de nature descriptive montrent que le nirsévimab est plus efficace que l'absence d'intervention pour prévenir les hospitalisations en raison d'une IVRI due au VRS (RRR = 83,3 % [IC95 % : 68,2 à 91,2]). De plus, le profil d'innocuité du nirsévimab est comparable à celui qui est observé chez les enfants ne recevant pas de traitement prophylactique.

En somme, les résultats d'innocuité de ces nouvelles données sont comparables à ceux des données évaluées antérieurement. Quant aux données d'efficacité, bien qu'elles soient de nature descriptive, elles appuient les résultats des études, déjà évaluées, de Griffin et MELODY.

Populations présentant un risque accru de développer une infection grave

Évaluation antérieure

L'étude MEDLEY (Domachowske 2022) est un essai de phase II/III multicentrique, multicohorte, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'innocuité et l'efficacité du nirsévimab à celles du palivizumab. Elle a été réalisée sur une cohorte d'enfants prématurés (nés à 35 SG ou moins) et une cohorte d'enfants atteints d'une cardiopathie congénitale ou d'une maladie pulmonaire chronique. Ces enfants, âgés de 12 mois ou moins au début de la saison du VRS et admissibles au palivizumab selon les recommandations locales, ont été répartis pour recevoir le nirsévimab ou le palivizumab.

Le paramètre d'évaluation principal est l'innocuité. Les mesures d'efficacité telles que la survenue d'IVRI associées au VRS et nécessitant une assistance médicale ou une hospitalisation constituent des paramètres d'évaluation secondaires. Bien que la durée de l'étude soit de 2 ans, un amendement du protocole prévoit 2 analyses intermédiaires. La 1^{re} est réalisée à la fin de la 1^{re} saison du VRS et correspond à celle qui est évaluée.

Les résultats de l'étude MEDLEY avaient permis de conclure que le profil d'innocuité du nirsévimab était similaire à celui du palivizumab pour la 1^{re} saison du VRS, et ce, chez des nouveau-nés et nourrissons prématurés (moins de 35 SG) ou atteints d'une maladie cardiaque ou pulmonaire. De plus, le nirsévimab semblait à tout le moins aussi efficace que le palivizumab pour réduire les IVRI dues au VRS. Cependant, l'absence d'analyse statistique et le très faible nombre d'événements rendaient ces résultats incertains.

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

En l'absence de données d'efficacité et d'innocuité portant sur la dose de 200 mg de nirsévimab recommandée pour la 2^e saison du VRS chez les enfants présentant le risque de développer une infection grave, une mise à jour des résultats de l'étude MEDLEY était attendue par mesure de précaution.

Nouvelles données

Dans les présents travaux, l'INESSS a retenu de nouvelles données de l'étude MEDLEY (Domachowske 2023a, Wilkins 2023a), ainsi que l'étude MUSIC (Domachowske 2023b).

Étude MEDLEY

Pour la 2^e saison du VRS, l'étude MEDLEY a été réalisée sur la cohorte d'enfants atteints d'une maladie cardiaque ou pulmonaire. Ceux qui avaient reçu du nirsévimab pour la 1^{re} saison du VRS en recevaient à nouveau pour la 2^e saison, à la dose recommandée de 200 mg, et ceux qui avaient reçu du palivizumab ont été répartis pour recevoir, par voie IM, 1 des traitements suivants :

- 200 mg de nirsévimab au jour 0, puis 1 injection de placebo par mois pendant 4 mois;
- 15 mg/kg de palivizumab par mois pendant 5 mois.

Les paramètres d'évaluation sont identiques à ceux de la 1^{re} saison et demeurent descriptifs. Cette étude est de qualité méthodologique modérée et l'ensemble des éléments clés soulevés lors de l'évaluation antérieure concernant les validités interne et externe subsistent ([INESSS 2023](#)).

À la 2^e analyse intermédiaire (Domachowske 2023a), 70,0, 72,5 et 69,0 % des enfants ayant respectivement reçu du nirsévimab pour les 2 saisons du VRS, du palivizumab pour la saison 1 puis du nirsévimab ou du palivizumab pour la saison 2, ont rapporté au moins 1 effet indésirable durant les 150 jours suivant la 1^{re} injection de la 2^e année de traitement. Dans les différents groupes recevant le nirsévimab et le palivizumab, la proportion d'enfants ayant eu au moins 1 effet indésirable est similaire. La majorité des effets indésirables est d'intensité légère à modérée et apparaît dans les 30 jours suivant l'injection. Ceux qui sont liés au traitement sont principalement des infections. Quant aux effets indésirables graves, leur fréquence est semblable en ce qui concerne l'ensemble des enfants. Aucun décès n'a été rapporté.

La proportion d'enfants ayant développé des anticorps dirigés contre le nirsévimab est faible; elle est nulle 151 jours après la 1^{re} injection de la 2^e année de traitement. De plus, ces taux d'anticorps sont similaires au cours des 2 saisons du VRS pour lesquelles les enfants ont reçu du nirsévimab (Wilkins 2023a).

Les résultats d'innocuité ainsi que ceux concernant les anticorps dirigés contre le médicament, obtenus dans la 2^e analyse intermédiaire, soit à la fin de la 2^e saison du VRS, sont cohérents avec ceux qui sont obtenus à la fin de la 1^{re} saison du VRS, à la dose de 50 ou 100 mg de nirsévimab, selon le poids corporel de l'enfant.

En ce qui a trait à l'efficacité, à la 2^e analyse intermédiaire, 96,2 % des enfants avaient terminé les 5 mois de traitement de la 2^e saison. Aucune analyse n'a pu être réalisée puisque, quel que soit le traitement préventif reçu, aucune IVRI associée au VRS et nécessitant une assistance médicale n'est survenue au cours de cette période. De plus, aucune analyse statistique n'était prévue.

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

Étude MUSIC

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective, réalisée sur 100 enfants âgés de 24 mois ou moins et présentant une immunodépression (immunodéficiences primaires, corticostéroïdes à hautes doses, chimiothérapie, greffe, thérapies immunosuppressives, virus de l'immunodéficiences humaine [VIH]). Tous les enfants ont reçu du nirsévimab à la dose recommandée. Le paramètre d'évaluation principal est l'innocuité.

Plusieurs enfants inclus dans cette étude ne correspondent pas à la population admissible au palivizumab au Québec. En effet, les enfants traités par un corticostéroïde ou infectés par le VIH ne sont pas admissibles au palivizumab, car ils ne sont pas considérés comme présentant un risque très élevé de développer une infection grave due au VRS. Cependant, les résultats montrent que le profil d'innocuité du nirsévimab concernant les 2 saisons du VRS est comparable à celui qui est observé dans l'étude MEDLEY.

Caractéristiques du médicament

Le traitement préventif par le nirsévimab ne nécessite que 1 seule injection par saison de VRS en raison de sa longue demi-vie sérique. Cela lui confère un avantage par rapport à l'agent de prévention actuel, le palivizumab, qui nécessite 1 injection par mois durant toute la saison du VRS.

Une étude observationnelle réalisée au Luxembourg (Ernst 2024), qui a pour but d'estimer la couverture vaccinale par le nirsévimab pour la saison 2023-2024, a été répertoriée. Les enfants âgés de moins de 12 mois et en bonne santé ou âgés de moins de 24 mois et présentant le risque de développer une infection grave due au VRS pouvaient recevoir du nirsévimab; le nirsévimab a été administré à 84 % d'entre eux à la naissance. Ces données observationnelles laissent croire que le nirsévimab pourrait être bien accepté.

Perspective du patient

Au cours de l'évaluation du nirsévimab, l'INESSS a reçu 1 communication de l'association Canadian Premature Babies Foundation. Cet organisme a notamment effectué des sondages auprès de parents d'enfants prématurés. Les principaux éléments mentionnés sont résumés ci-dessous.

Les parents de bébés prématurés sont préoccupés par l'infection due au VRS, car l'état de santé de leur enfant est précaire. Ils considèrent que la prématurité devrait faire partie des critères de priorité pour le remboursement des agents prophylactiques, afin de protéger adéquatement leurs enfants. Une réhospitalisation de leur bébé prématuré pour une infection à VRS figure au sommet des inquiétudes des familles. Ils décrivent les lourdes répercussions émotionnelles et psychologiques sur les parents et la fratrie.

Actuellement, les prématurés nés à moins de 33 SG ont accès au palivizumab, à raison de 1 injection mensuelle durant la saison du VRS. Une protection qui ferait diminuer les complications et les hospitalisations causées par l'infection au VRS, et qui requerrait le moins d'injections possible tout en étant bien tolérée est recherchée par les familles. En effet, les familles désirent être rassurées quant au profil d'innocuité d'un nouveau traitement avant son administration à leur enfant, et ce, dans toutes les populations prématurées qui pourraient le recevoir. Les répondants estiment que la prophylaxie devrait être accessible au plus grand nombre d'enfants prématurés, qu'ils soient en bonne santé ou non, et sans

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

égard à l'âge gestationnel. En effet, pour des raisons d'équité, ils souhaitent la protection de l'ensemble des enfants prématurés (moins de 37 SG) afin d'éviter le plus possible les complications et réhospitalisations dues au VRS. Les parents ajoutent qu'ils seraient soulagés que le nombre d'injections soit réduit, puisque leur nouveau-né déjà fragilisé a dû subir maintes fois des agressions cutanées.

Perspective du clinicien

Au cours de l'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune communication de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Les infections par le VRS sont nombreuses et peuvent mener à l'hospitalisation des enfants, principalement des enfants prématurés ou atteints d'une maladie les rendant plus susceptibles de développer une infection grave. Ces populations ont actuellement accès à une protection par le palivizumab. Cependant, puisque le VRS infecte presque tous les enfants avant l'âge de 2 ans, les cliniciens souhaitent que la prévention de la maladie grave causée par le VRS soit offerte à une large population de nouveau-nés et de nourrissons afin de diminuer les risques pour la santé des enfants et de réduire la pression sur le réseau de la santé.

À la 1^{re} évaluation, les cliniciens consultés étaient d'avis que, pour la 1^{re} saison du VRS, le nirsévimab était supérieur au placebo, la différence étant jugée cliniquement significative. Ils considéraient que le nirsévimab présentait une efficacité et une innocuité comparables à celles du palivizumab et lui conféraient un avantage en raison de sa posologie à dose unique. Les nouvelles données concernant cette 1^{re} saison confirment leur précédent avis.

Quant à la 2^e saison du VRS à la dose de 200 mg, les cliniciens estiment que les nouvelles données de l'étude MEDLEY montrent que le nirsévimab est bien toléré et que son profil d'innocuité est similaire à celui du palivizumab. Quant à l'efficacité, ils sont d'avis que l'ensemble des données disponibles sur le nirsévimab est suffisant pour le recommander aux patients les plus vulnérables. En effet, les résultats issus des études menées sur les enfants nés à terme (MELODY) ou prématurés (Griffin) indiquent que le nirsévimab procure des bénéfices significatifs en termes de réduction des IVRI dues au VRS nécessitant une assistance médicale, comparativement au placebo. Ils estiment que ces données peuvent être extrapolées à la population pédiatrique susceptible de développer une infection grave due au VRS, car il n'y a aucune raison de croire que ces enfants présenteraient des réponses différentes. De surcroît, l'extrapolation de données pharmacocinétiques appuie l'efficacité comparable du nirsévimab et du palivizumab dans la population atteinte de maladies pulmonaires ou cardiaques, et ce, pendant les 2 saisons du VRS.

Par ailleurs, de nouvelles données (Wilkins 2023a) rassurent les cliniciens quant aux différentes appréhensions soulignées antérieurement au regard d'un effet rebond et du développement d'anticorps neutralisants. En outre, les données illustrant la conservation du site de liaison du nirsévimab sur le VRS, depuis des décennies, sont rassurantes (Martín-Torres 2023).

Les cliniciens partagent l'avis de l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) qui recommande le nirsévimab chez les enfants âgés de moins de 8 mois pour la 1^{re} saison du VRS aux États-Unis, ce qui revient à couvrir la quasi-totalité des enfants. De la même manière, l'ACIP recommande la vaccination de certaines populations âgées de 8 à 19 mois pour la 2^e saison du VRS. Advenant le besoin de circonscrire la

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

population admissible au nirsévimab, les cliniciens sont aussi ouverts à l'idée de réduire l'âge d'admissibilité des enfants (p. ex. 6 mois ou 3 mois) pour améliorer l'efficacité d'un éventuel programme de prévention des complications dues à une infection par le VRS, puisque la grande majorité des complications graves surviennent chez les enfants les plus jeunes (Bourdeau 2023).

Bien que les cliniciens souhaitent que les enfants de 8 mois ou moins soient tous admissibles au nirsévimab, ils sont conscients que la recommandation de l'INESSS pourrait être différente pour des raisons économiques. Dans un tel cas, ils estiment que les enfants présentant le risque de développer une maladie grave devraient être ciblés selon des critères d'admissibilité moins stricts que ceux qui sont actuellement appliqués pour le palivizumab. Ils ont émis certaines suggestions :

- L'âge de prématurité pourrait être étendu afin de pouvoir offrir une protection à l'ensemble des nouveau-nés et nourrissons prématurés (nés à moins de 37 SG).
- Les nouveau-nés ou nourrissons atteints du syndrome de Down devraient également recevoir une prophylaxie pour leur 1^{re} saison du VRS.
- L'âge des enfants résidant dans les régions isolées du Québec pourrait être étendu jusqu'à 8 mois ou moins, notamment en raison du besoin de transport aérien pour avoir accès à un centre de service.
- Permettre la poursuite de la prophylaxie pour les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale ou d'une cardiomyopathie n'est pas un besoin évoqué par les cliniciens, bien que, dans l'étude MEDLEY, les enfants aient été traités pour 2 saisons.
- Circonscrire l'ensemble de la population en bonne santé aux nouveau-nés et nourrissons les plus jeunes (âgés de moins de 6 mois, voire 3 mois) pourrait être pertinent, puisque ce sont chez les patients les plus jeunes que les complications surviennent le plus souvent et occasionnent un important fardeau sur le système de santé en termes d'hospitalisations.

Enfin, advenant le remboursement du nirsévimab et du vaccin Abrysvo^{MC}, les cliniciens privilégieraient le nirsévimab parce que son efficacité semble supérieure et qu'il a un profil d'innocuité favorable.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

- Le VRS représente l'une des principales causes d'IVRI. Il infecte presque tous les enfants avant l'âge de 2 ans. Bien que les infections dues au VRS puissent ne toucher que les voies aériennes supérieures et occasionner des symptômes légers à modérés, elles évoluent dans 50 % des cas vers une IVRI, qui nécessite dans certains cas une assistance médicale, voire l'hospitalisation.
- Un traitement prophylactique, le palivizumab, est actuellement offert et efficace pour les enfants considérés comme étant les plus exposés au risque de développer des complications à la suite d'une infection par le VRS.
- Puisque la prophylaxie actuelle ne couvre que les enfants les plus vulnérables et qu'elle s'administre à raison de 1 injection mensuelle pendant les 4 à 5 mois de la saison du VRS, il existe un besoin de nouvelles options permettant de couvrir l'ensemble des nouveau-nés et des nourrissons et dont l'administration est facilitée.
- Les résultats des études de Griffin et MELODY démontrent que, pour une 1^{re} saison, le nirsévimab est plus efficace que le placebo pour réduire le risque de survenue 1) d'une IVRI causée par le VRS

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

nécessitant une assistance médicale chez les enfants nés prématurément ou à terme et 2) d'une hospitalisation, pendant les 5 mois suivant l'injection du traitement, chez les enfants nés prématurément. Son profil d'innocuité se distingue peu de celui du placebo.

- Les résultats de l'étude MEDLEY, réalisée sur des enfants prématurés ou atteints d'une maladie pulmonaire ou cardiaque, montrent que le profil d'innocuité du nirsévimab est similaire à celui du palivizumab pour les 2 saisons du VRS. Les cliniciens considèrent que les nouvelles données concernant la dose de 200 mg de nirsévimab, recommandée pour la 2^e saison du VRS, sont rassurantes. Ils estiment que le nirsévimab est au moins aussi efficace que le palivizumab et que les 2 traitements sont bien tolérés.
- Une association de parents d'enfants prématurés souligne l'importance d'inclure l'ensemble de la population prématurée, au lieu de limiter l'âge gestationnel, notamment pour des raisons d'équité.
- Les cliniciens considèrent que tous les enfants ciblés par l'indication de Santé Canada devraient recevoir la prophylaxie par le nirsévimab.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du nirsévimab est reconnue pour la prévention de la maladie grave des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) des nouveau-nés et nourrissons âgés de 8 mois ou moins, ainsi que dans la population chez qui le risque de développer une infection grave persiste pour sa 2^e saison du VRS.

Motifs de la position unanime

- Les membres du comité sont d'avis que le nirsévimab procure des bénéfices cliniques significatifs comparativement au placebo quant à la réduction des infections des voies respiratoires inférieures (IVRI) qui nécessitent une assistance médicale ainsi que des hospitalisations dues à une infection par le VRS, et ce, dans la population pédiatrique en bonne santé, née à terme ou prématurée, pendant la 1^{re} saison du VRS.
- Bien que les données d'efficacité comparatives avec le palivizumab ne soient pas robustes, ils estiment que les résultats obtenus auprès de la population la plus vulnérable sont rassurants et appuyés par ceux qui sont obtenus comparativement au placebo chez des enfants en bonne santé.
- Les membres considèrent que le nirsévimab est bien toléré puisque son profil d'innocuité s'apparente à celui du placebo. De plus, pour les 2 saisons du VRS, son profil d'innocuité est semblable à celui du palivizumab.
- Les nouvelles données obtenues à la dose de 200 mg de nirsévimab, recommandée pour la 2^e saison du VRS dans la population pédiatrique la plus vulnérable, rassurent les membres. Ils estiment que ces données répondent à leurs préoccupations émises antérieurement.
- Les membres sont d'avis que le nirsévimab comblerait le besoin de l'ensemble des nouveau-nés et nourrissons d'avoir accès à un traitement prophylactique dont l'administration est simple. Quant à la population vulnérable, le nirsévimab constitue une option de traitement comparable au palivizumab et à l'administration moins contraignante.

JUSTESSE DU PRIX

Le coût d'acquisition de Beyfortus^{MC} et de ses principaux comparateurs se trouvent dans le tableau suivant.

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

Coût d'acquisition de Beyfortus^{MC} et de ses principaux comparateurs

Médicament	Posologie considérée ^a	Prix unitaire ^b	Coût d'acquisition du traitement par saison ^c
Nirsévimab, Sol. Inj. IM Beyfortus ^{MC}	<u>Poids corporel < 5 kg :</u> 50 mg IM, 1 injection avant ou pendant la 1^{re} saison du VRS <u>Poids corporel ≥ 5 kg :</u> 100 mg IM, 1 injection avant ou pendant la 1^{re} saison du VRS <u>2^e saison du VRS :</u> 200 mg IM, avant ou pendant la saison du VRS	952 \$/seringue préremplie de 100 mg/ml (0,5 ml) 952 \$/seringue préremplie de 100 mg/ml (1,0 ml)	<u>1^{re} saison :</u> 952 \$ <u>2^e saison :</u> 1 904 \$
COMPARATEURS^d			
Absence de prophylaxie			S. o.
Palivizumab, Sol. Inj. IM Synagis ^{MC}	1 administration de 15 mg/kg tous les 28 jours pendant la saison du VRS ^e	752,30 \$/fiolle de 100 mg/ml (0,5 ml) 1 504,50 \$/fiolle de 100 mg/ml (1,0 ml)	≤ 3,33 kg : 3 762 \$ > 3,33 à ≤ 6,67 kg : 7 523 \$ > 6,67 à ≤ 10 kg : 11 284 \$ > 10 à ≤ 13,33 kg : 15 045 \$

s. o. : Sans objet; Sol. Inj. IM : Solution pour injection intramusculaire; VRS : Virus respiratoire syncytial.

a La posologie considérée est celle recommandée dans les monographies de produit.

b Il s'agit des prix soumis par les fabricants.

c Ce calcul tient compte d'une utilisation en continu et d'une adhésion parfaite au traitement. Ce coût est calculé selon le poids d'un enfant et exclut une marge bénéficiaire. À des fins de simplification, un enfant est réputé rester dans le même intervalle de poids durant la saison et le coût inclut les pertes de médicament. En pratique, des fioles sont partagées pour minimiser ces pertes.

d L'absence de prophylaxie est le comparateur principal du nirsévimab pour la majorité des nouveau-nés et des nourrissons au début ou pendant leur 1^{re} saison du VRS. Cependant, le palivizumab est le comparateur pertinent chez les grands prématurés du Québec et chez les prématurés du Nunavik jusqu'à l'âge de 6 mois. Il l'est également chez les enfants de 12 mois ou moins, présentant un risque de maladie grave causée par le VRS et atteints de cardiopathie congénitale, et chez les enfants de 24 mois ou moins, immunodéprimés ou atteints de dysplasie pulmonaire, de fibrose kystique, d'une maladie neuromusculaire ou d'une anomalie des voies respiratoires.

e Les enfants qui amorcent le palivizumab recevront généralement 4 ou 5 doses par saison. Cinq doses ont été retenues pour le calcul du coût d'acquisition.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ : ENSEMBLE DE LA POPULATION

L'évaluation de l'efficacité du nirsévimab par l'INESSS repose sur l'examen d'une analyse coût-utilité soumise par le fabricant et reposant sur une approche populationnelle. Les principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS, les modifications effectuées, les limites relevées ainsi que les résultats obtenus se trouvent ci-dessous.

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

Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

Type d'analyse	Coût-utilité, selon une approche déterministe
Population ciblée	Nouveau-nés et nourrissons qui ne sont pas admissibles au palivizumab
Traitements comparés	Nirsévimab comparativement à l'absence de prophylaxie
Perspective de l'analyse retenue	Sociétale
Horizon temporel	1 an ^a
Modèle et modélisation	Représentation de l'arbre décisionnel utilisé : LÉGENDE IVRI : Infection des voies respiratoires inférieures VRS : Virus respiratoire syncytial SI : Soins intensifs
Principales sources des données cliniques	Fitzpatrick 2021, Griffin 2020, Hammitt 2022 (MELODY), Pisesky 2016, Rafferty 2022
Coûts considérés	D'acquisition, d'administration, d'hospitalisation, directs pour les proches aidants, indirects dus à la perte en productivité

a Bien que l'horizon temporel soit de 1 an, l'analyse considère les enfants à leur 1^{re} saison du VRS ainsi que des enfants additionnels admissibles à leur 2^e saison.

Principales modifications effectuées par l'INESSS

- Risque d'IVRI associée au VRS nécessitant une assistance médicale : Les données utilisées par le fabricant reposent sur des références dont la validité externe est faible. À partir de données canadiennes plus récentes, l'INESSS a appliqué un risque d'infection différent et a notamment validé cette modification par l'entremise du taux d'hospitalisation de base qui en découle (Rafferty 2022). Le taux obtenu est similaire à celui qui est estimé chez les moins de 1 an, soit de 10,2 par 1 000 enfants-années (Pisesky 2016). Il s'agit du scénario supérieur. Pour le scénario inférieur, l'INESSS a augmenté le risque d'infection pour que ce taux d'hospitalisation de base qui en découle soit similaire à celui qui est estimé chez les moins de 6 mois, soit d'environ 24 par 1 000 enfants-années (Fitzpatrick 2021).
- Horizon temporel : Le fabricant a retenu un horizon temporel à vie. L'INESSS est plutôt d'avis qu'une durée de 1 an est suffisamment longue pour tenir compte de l'ensemble des effets pertinents du nirsévimab ainsi que des coûts associés.
- Années de vie perdues pondérées par la qualité par hospitalisation : Le fabricant a retenu une valeur publiée originalement en 2005, dont la population était des enfants prématurés nés à moins de 35 SG, et ce, exclusivement aux États-Unis. L'INESSS retient plutôt la valeur d'une étude prospective plus récente et effectuée chez des enfants nés à terme dans plusieurs pays (Mao 2023).

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

Principales limites et incertitudes relevées par l'INESSS

- Mesure des bénéfices : Compte tenu de la nature aiguë des événements et de leur courte durée, du manque de données quant à un potentiel gain de survie ainsi que de l'âge de la population considérée, l'INESSS a également considéré une analyse coût-efficacité par hospitalisation évitée.
- Variabilité du taux d'hospitalisation de base : Le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) est particulièrement sensible au taux d'hospitalisation. Une incertitude demeure, puisque cette mesure varie au sein des groupes d'âge et d'un groupe à l'autre (McLaughlin 2022). Ainsi, les scénarios inférieur et supérieur permettent de couvrir différentes estimations ponctuelles, mesurées par la méthode privilégiée du *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) pour leurs scénarios de référence (McMorrow 2022, McLaughlin). Toutefois, si le nirsévimab était plutôt limité aux enfants en bonne santé à un âge maximal moindre tel que 3 ou 6 mois au début de la saison, le scénario inférieur aurait la prépondérance. Chez les enfants de moins de 1 an, le groupe d'âge 0-3 mois compte pour environ 50 %, ou plus, des hospitalisations. De même, le groupe d'âge 0-6 mois compte pour plus de 75 % des hospitalisations (Amini 2019, Bourdeau 2023).

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

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Beyfortus^{MC} à l'absence de prophylaxie pour la prévention de la maladie grave des voies respiratoires inférieures causée par le VRS, chez les nouveau-nés et les nourrissons non admissibles au palivizumab

	ΔQALY	ΔCoût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT			
SCÉNARIO DE RÉFÉRENCE ^a	66,73	17 330 245	259 697
INESSS			
SCÉNARIO INFÉRIEUR ^{b,c,d,e}	39,53	58 724 040	1 484 521
SCÉNARIO SUPÉRIEUR ^{b,c,d,f}	18,05	67 045 776	3 714 180
Pour atteindre les RCUI ci-dessous, le prix soumis de Beyfortus ^{MC} doit être réduit d'au moins :			
Scénario inférieur			
50 000 \$/QALY gagné			78 %
100 000 \$/QALY gagné			75 %
Scénario supérieur			
50 000 \$/QALY gagné			91 %
100 000 \$/QALY gagné			89 %

ΔCoût : Différence de coût; ΔQALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; IVRI : Infection des voies respiratoires inférieures; MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental; VRS : Virus respiratoire syncytial.

- a Une approche populationnelle reposant sur une cohorte de 84 918 naissances vivantes avec ■ % des enfants qui recevraient le nirsévimab a été retenue.
- b Une approche populationnelle reposant sur une cohorte de 83 733 enfants, avec environ 94 % de ceux-ci qui recevraient le nirsévimab, a été retenue.
- c D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de référence du fabricant, notamment quant aux coûts, à l'efficacité du nirsévimab, aux risques de mortalité de toutes causes et aux complications associées aux IVRI.
- d L'utilisation de la perspective du MSSS a un impact marginal sur les résultats.
- e Scénario selon lequel le risque d'IVRI est augmenté pour que le taux de base d'hospitalisation de base soit d'environ 24 par 1 000 enfants-années, ce taux étant estimé chez les enfants de moins de 6 mois (Fitzpatrick 2021).
- f Scénario selon lequel le taux d'hospitalisation de base est d'environ 10,2 par 1 000 enfants-années, ce taux étant estimé chez les enfants de moins de 1 an (Pisesky 2016).

Cependant, pour considérer l'ensemble de la population dans sa totalité, la population admissible au palivizumab doit également être considérée. Ainsi, de manière exploratoire à partir de l'analyse, il est attendu que le RCUI soit inférieur compte tenu du coût d'acquisition moindre du nirsévimab et de l'efficacité jugée similaire par les cliniciens consultés. Le RCUI serait de 1,2 et de 3,1 M\$/QALY gagné pour les scénarios inférieur et supérieur, respectivement. Pour atteindre un RCUI de 50 000 \$/QALY gagné, le prix soumis devrait être réduit d'au moins de 62 et de 75 %.

Dans le cadre d'une analyse coût-efficacité, le nirsévimab permettrait d'éviter 981 et 448 hospitalisations sur 1 an pour un coût incrémental d'environ 59 et 67 M\$, selon les scénarios inférieur et supérieur, respectivement. Ces résultats représentent une dépense additionnelle de 59 852 à 149 645 \$ par hospitalisation évitée. Lorsqu'une durée médiane de 4 jours d'hospitalisation, estimée dans une étude québécoise chez les moins de 6 mois (Amini 2019), est prise en compte, le coût par journée d'hospitalisation évitée varie de 12 042 à 31 015 \$.

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

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ : POPULATION VULNÉRABLE À LA MALADIE GRAVE DUE AU VRS

L'évaluation de l'efficacité du nirsévimab par l'INESSS repose sur sa propre analyse suivant l'examen d'une analyse coût-utilité soumise par le fabricant. Suivant les constats cliniques qu'il émet, une analyse coût-conséquences est plutôt privilégiée. Les principales caractéristiques de cette analyse et ses résultats se retrouvent ci-dessous.

Principales caractéristiques de l'analyse de l'INESSS

Type d'analyse	Coût-conséquences
Population ciblée	Nouveau-nés et nourrissons vulnérables à la maladie grave due au VRS, et admissibles au palivizumab
Traitements comparés	Nirsévimab comparativement au palivizumab
Perspective de l'analyse retenue	Ministère de la Santé et des Services sociaux
Horizon temporel	1 an ^a
Principales sources des données cliniques	MEDLEY
Coûts considérés	D'acquisition et d'administration

VRS : Virus respiratoire syncytial.

a Bien que les coûts présentés soient associés à 1 an, certains enfants recevront un traitement prophylactique pendant 2 ans pour être couverts sur 2 saisons du VRS.

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

Résultats de l'analyse coût-conséquences comparant Beyfortus^{MC} au palivizumab pour la prévention de la maladie grave des voies respiratoires inférieures causée par le VRS, chez les nouveau-nés et les nourrissons vulnérables à celle-ci et admissibles au palivizumab

	Nirsévimab	Palivizumab
Données cliniques		
Efficacité : Incidence de l'infection des voies respiratoires basses causée par le VRS et nécessitant une assistance médicale ^a		
1 ^{re} saison ^b		
2 ^e saison ^c	Aucune IVRI n'a été rapportée ^d	Aucune IVRI n'a été rapportée
Innocuité		
1 ^{re} saison ^b	Le profil d'innocuité du nirsévimab est similaire à celui du palivizumab pour la 1 ^{re} saison.	
2 ^e saison ^c	Les résultats d'innocuité relatifs à la dose de 200 mg (2 ^e saison) du nirsévimab ne diffèrent pas de ceux qui sont observés à la dose de 50 ou de 100 mg (1 ^{re} saison).	
Autres données		
Fréquence d'administration (par saison du VRS)	1	5 ^e
Voie d'administration	IM	
Données économiques		
Coût de traitement total	966,24 \$	\$
Coûts d'acquisition du médicament ^a	952 \$	\$
Coûts d'administration ^f	14,24 \$	71,20 \$

IM : Intramusculaire; IVRI : Infection des voies respiratoires basses; VRS : Virus respiratoire syncytial.

- a Incidence mesurée dans les 150 jours suivant la 1^{re} dose de la saison respective (étude MEDLEY). Aucun plan d'analyse statistique comparative n'était prévu au protocole.
- b Comprend les cohortes des nouveau-nés et des nourrissons prématurés et atteints de cardiopathie congénitale ou d'une maladie pulmonaire congénitale.
- c Comprend uniquement la cohorte des nouveau-nés et des nourrissons atteints de cardiopathie congénitale ou d'une maladie pulmonaire congénitale.
- d Résultats appuyés par les taux d'anticorps jugés équivalents à chacune des 2 saisons du VRS pour laquelle les enfants ont reçu du nirsévimab comme traitement prophylactique (Wilkins 2023a).
- e Le nombre d'injections peut varier en contexte réel de soins.
- f Le coût peut varier selon le professionnel de la santé et l'établissement où les produits sont administrés.
- g Coût moyen par enfant, calculé à partir des ■ sur le nombre de fioles obtenues pour la saison 2019-2020. Un coût moyen différent inférieur est observable pour la saison 2022-2023, soit ■.

Il faut toutefois noter que la définition de la population vulnérable pour l'indication potentielle du nirsévimab peut être plus large que celle des enfants admissibles au palivizumab. Dans le cas d'une définition élargie, les enfants admissibles au palivizumab représenteraient environ 25 % de la population vulnérable alors que les autres n'auraient actuellement pas accès à une prophylaxie. Lorsque ces 2 sous-populations sont considérées comme un tout pour constituer une population vulnérable étendue, de manière exploratoire dans une analyse coût-utilité, il est possible d'observer une dominance du

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

nirsévimab, c'est-à-dire qu'il génère plus de QALY et est moins coûteux que son panier de comparateurs composé du palivizumab et de l'absence de prophylaxie. Cependant, cette conclusion est générée par les résultats particulièrement hétérogènes des 2 sous-populations. Des économies sont attendues advenant le remplacement du palivizumab par le nirsévimab, sans toutefois que se dégagent des bénéfices cliniques dans l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité jugées comparables par les cliniciens consultés. En contrepartie, des bénéfices incrémentaux sont attendus pour les enfants qui ne sont pas admissibles au palivizumab.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Conséquences sur la santé des bébés et répercussions sur les familles

Actuellement, seuls les bébés les plus vulnérables, c'est-à-dire les nouveau-nés et nourrissons nés prématurément ou atteints d'une maladie cardiaque, pulmonaire ou neuromusculaire, ou encore d'anomalies des voies respiratoires sont admissibles au palivizumab en traitement de prévention d'une IVRI due au VRS. Cependant, tous les jeunes enfants, qu'ils soient en bonne santé ou non, ont un risque d'infection. Bien que l'infection affecte dans bien des cas uniquement les voies respiratoires supérieures et qu'elle provoque des symptômes légers ou modérés, des cas graves surviennent et peuvent entraîner des complications à court ou moyen terme (c.-à-d. otite moyenne, pneumonie) ainsi qu'à long terme (c.-à-d. asthme) (Chatterjee 2021, Coutts 2020). La qualité de vie des bébés infectés, de la fratrie et des parents est affectée (Díez-Gandía 2021). De plus, les infections dues au VRS sont une cause d'absentéisme au travail pour les parents ou proches aidants. Bien qu'un produit agissant sur la transmission du VRS serait souhaitable, les agents d'immunisation passive, tels le palivizumab et le nirsévimab, n'agissent pas sur cette dernière.

Répercussions sur l'organisation et les ressources du système de santé et des services sociaux

Les IVRI dues au VRS causent un fardeau important sur le système de santé et de services sociaux en raison des nombreuses consultations médicales et visites à l'urgence qui y sont liées, ainsi que des hospitalisations qu'elles entraînent. Actuellement, une des priorités est de réduire le nombre de consultations pour des infections virales afin d'alléger le fardeau sur le système de santé. L'accès à un traitement préventif qui cible tous les nouveau-nés et nourrissons entrant dans ou pendant leur 1^{re} saison du VRS, contrairement au palivizumab, ainsi que les enfants les plus exposés au risque de développer une infection grave pendant la 2^e saison, pourrait contribuer, d'une part, à alléger le fardeau pesant sur les ressources du système de santé en réduisant les consultations médicales et les visites à l'urgence et, d'autre part, à accroître l'utilisation des ressources nécessaires à la vaccination de tous ces enfants. Soulignons que l'accès à un agent prophylactique ne nécessitant que 1 seule dose par saison du VRS constitue un avantage important concernant le recours aux ressources professionnelles et organisationnelles. Cependant, ce recours augmenterait globalement si l'ensemble des enfants devait recevoir 1 injection de nirsévimab avant ou pendant la 1^{re} saison du VRS, et ce, malgré l'injection unique requise. Le nirsévimab devrait être donné à l'hôpital dans les 48 h suivant la naissance. Cependant, des centres devraient être destinés à offrir le traitement prophylactique aux enfants qui ne peuvent le recevoir à la naissance. Logistiquement, une certaine appréhension concernant l'implantation du nirsévimab a été rapportée lors de la rencontre du comité consultatif.

Contrairement à l'évaluation antérieure, les membres du comité consultatif estiment que le délai pour envisager l'ajout d'un nouvel agent prophylactique pour la prochaine saison du VRS est raisonnable. Par

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

ailleurs, alors que les quantités de nirsévimab auraient été limitées et incertaines pour la saison 2023-2024, il semble que l'approvisionnement en nirsévimab serait suffisant pour l'ensemble de la population du Québec pour la saison 2024-2025 du VRS.

L'agent prophylactique actuel, le palivizumab, nécessite 1 injection par mois durant toute la saison du VRS, ce qui implique généralement 4 à 5 doses. Cela signifie le recours mensuel aux ressources du système de santé. Les cliniciens estiment qu'advenant le remboursement du nirsévimab, l'accès simultané aux 2 agents pourrait être une source d'erreur d'administration, puisque les doses et posologies diffèrent. Ainsi, ils recommandent d'éviter la disponibilité simultanée des 2 produits.

Considérations éthiques

Il est important de rappeler qu'actuellement, le fabricant de Synagis^{MC}, AstraZeneca, a accès aux dossiers médicaux des enfants afin d'identifier ceux qui satisfont aux critères d'admissibilité du palivizumab. L'inscription du nirsévimab sur la *Liste des médicaments – Établissements* permettrait de mettre fin à cette pratique qui soulève des préoccupations éthiques et de confidentialité.

Populations isolées

Les enfants du Nunavik nés à 36 SG ou moins et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS ou nés pendant celle-ci, ont accès au palivizumab, notamment parce qu'une éventuelle hospitalisation de ces enfants nécessite un transport aérien vers les établissements des centres urbains. Les déplacements étant plus difficiles dans cette région, la persistance thérapeutique est un enjeu important. L'accès à un traitement ne nécessitant que 1 seule dose serait un atout majeur. Advenant l'intention de donner à cette population un accès au nirsévimab différent de celui de l'ensemble de la population, les cliniciens consultés recommandent de consulter les représentants du territoire nordique du Québec avant d'en faire l'implantation. En effet, une étude qualitative menée afin de connaître l'expérience et l'opinion de professionnels de la santé dans les contrées du nord du Québec (Lorcy 2020) a montré que l'implantation d'un nouveau programme représente certains défis tels que la surcharge de travail des professionnels de la santé ainsi que des enjeux éthiques concernant l'acceptabilité du palivizumab. Cette étude a aussi relevé des enjeux de communication et il a été suggéré que la population inuite devrait être informée et consultée afin de pouvoir faire un choix éclairé quant au traitement prophylactique, des preuves du besoin et de l'efficacité du traitement devant leur être démontrées avant la mise en place d'un tel programme (Lorcy). À cet égard, le gouvernement du Québec recommande systématiquement l'adoption d'approches en sécurisation culturelle lors d'intervention en santé et en services sociaux auprès des Premières Nations et des Inuits (MSSS 2021). De plus, l'administration unique du nirsévimab représente un avantage qui pourrait être accueilli favorablement par la population des régions isolées, où l'accès à un centre hospitalier est difficile.

Vaccin destiné aux femmes enceintes

Advenant la potentielle disponibilité du vaccin Abrysvo^{MC}, certains cliniciens soulèvent un enjeu organisationnel concernant la vérification de l'obtention de ce vaccin par la mère au moment de l'administration du nirsévimab et d'innocuité advenant le cas où la mère aurait reçu le vaccin pendant sa grossesse. De plus, mentionnons que les enfants nés dans les 2 semaines suivant l'administration d'Abrysvo^{MC} à leur mère ne seront pas protégés adéquatement et devront recevoir une prophylaxie, selon leur admissibilité.

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

Analyse d'impact budgétaire

Un examen sommaire de l'analyse d'impact budgétaire fournie par le fabricant a été effectué. Au cours de celui-ci, des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les valeurs et paramètres ayant une incidence sur la population admissible au traitement, le marché et les parts de marché, ainsi que le coût des traitements et les facteurs influençant ce coût. Après cet examen, l'INESSS s'attend à ce que l'inscription du nirsévimab ait sur 3 ans une incidence supérieure à 10 M\$ sur le budget des établissements de santé. Comme fixé par les modalités de sa mesure temporaire d'allègement des évaluations scientifiques économiques ([Avis aux fabricants, 2023](#)), il a donc réalisé une analyse d'impact budgétaire.

Les principales hypothèses de ces analyses ainsi que leurs résultats sont présentés ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Valeurs (valeurs autres)		
	Fabricant	INESSS	
		SCÉNARIO A	SCÉNARIO B
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT			
Population considérée	Ensemble de la population	Ensemble de la population	Population vulnérable
Nombre annuel de naissances vivantes (sur 3 ans)	93 068, 97 432 et 102 000	83 058, 83 058 et 83 058 (±5 %)	7 714, 7 732 et 7 749
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS			
Proportion de nouveau-nés et de nourrissons qui recevraient le nirsévimab annuellement ^a	■ %	94 % ^b	99 % ^b
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT			
Coût moyen par enfant (sur 3 ans) ^c			
Nirsévimab ^d	952 \$	952 \$	
Absence de prophylaxie	s. o.	s. o.	
Palivizumab	7 995 \$	■ \$	

s. o. : Sans objet; VRS : Virus respiratoire syncytial.

a Couverture par la prophylaxie au nirsévimab attendue à la fin de l'année.

b Proportion d'enfants recevant le nirsévimab, qui serait du même ordre de grandeur que la couverture vaccinale contre le pneumocoque au Québec (Kiely 2021).

c Le coût moyen par personne exclut les coûts d'administration et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Coût par personne pour la 1^{re} saison du VRS. Il est de 1 904 \$ à la 2^e saison.

e Coût moyen par enfant, calculé à partir des ■ sur le nombre de fioles obtenues pour la saison 2019-2020. Un coût moyen alternatif a été calculé en analyse de sensibilité à partir de la saison 2022-2023, soit ■

L'analyse d'impact budgétaire réalisée par l'INESSS comprend notamment ces différences :

- Nombre annuel de naissances vivantes : L'INESSS retient l'hypothèse selon laquelle il y aurait un nombre annuel constant de naissances vivantes dans les prochaines années, en raison du nombre relativement stable des 6 dernières années, contrairement au fabricant qui retient une augmentation.
- Proportion de nouveau-nés et nourrissons qui recevraient le nirsévimab : L'INESSS constate que le fabricant estime que la couverture du nirsévimab serait faible. L'Institut est plutôt d'avis que cette dernière serait du même ordre de grandeur que la couverture vaccinale contre le pneumocoque au Québec (Kiely 2021). Cette hypothèse est appuyée par l'avis des cliniciens consultés ainsi que par

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

- des données de vie réelle en Europe concernant l'utilisation du nirsévimab (Ernst 2024, López-Lacort 2024).
- Coût du palivizumab : L'INESSS retient un coût moyen par enfant recevant le palivizumab [REDACTED] à celui du fabricant. Les enfants nés au cours de la saison du VRS ne recevront pas la totalité des doses. Selon les cliniciens consultés, les rendez-vous pour l'administration du palivizumab sont également organisés afin de permettre le partage de fioles, ce qui réduit les pertes.

Limites de l'analyse :

- Population vulnérable : Une incertitude demeure quant aux nouveau-nés et nourrissons qui satisfont à plus d'un critère d'admissibilité. Ils pourraient être comptés en double dans l'estimation de la population. Cette limite surestime le nombre d'enfants qui recevront le nirsévimab, ce qui atténue les économies présentées dans le scénario B.
- Coût total du palivizumab par saison : Le coût moyen par enfant recevant le palivizumab est estimé à partir du nombre total de fioles par saison. Cependant, ce nombre a varié substantiellement dans les dernières années; par conséquent, son estimation pour les prochaines années est incertaine. L'INESSS a donc retenu les données de la dernière saison avant la pandémie COVID-19 (2019-2020), alors que pour certaines analyses de sensibilité, il a pris en compte celles de la saison la plus récente (2022-2023).

SCÉNARIO A : ENSEMBLE DE LA POPULATION

Impacts budgétaires de l'inscription de Beyfortus^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour la prévention de la maladie grave des voies respiratoires inférieures causée par le VRS, chez l'ensemble des nouveau-nés et des nourrissons

Perspective du budget des établissements de santé		An 1	An 2	An 3	Total
FABRICANT	Nombre de personnes	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Impact brut ^a	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$
	Impact net ^a	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$
INESSS	Nombre de personnes	78 139	78 147	78 155	234 441 ^b
	Impact brut ^a	74 826 248 \$	74 841 480 \$	74 856 712 \$	224 524 440 \$
	Impact net ^a	62 386 661 \$	62 098 970 \$	61 803 903 \$	186 289 534 \$
	Analyses de sensibilité déterministes	Scénario inférieur ^c			175 196 829 \$
		Scénario supérieur ^d			211 010 332 \$

VRS : Virus respiratoire syncytial.

- a Les estimations excluent la marge bénéficiaire du grossiste et les coûts d'administration. Il faut toutefois noter que considérant le nombre de nouveau-nés et de nourrissons qui auront reçu le nirsévimab selon l'analyse de l'INESSS, cette marge bénéficiaire pourrait être au-delà de 10 M\$.
- b Nombre total de nouveau-nés et de nourrissons qui auront reçu le nirsévimab sur 3 ans.
- c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un nombre annuel de naissances vivantes inférieur de 5 % (74 117, 74 125 et 74 133, sur 3 ans).
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'un nombre annuel de naissances vivantes supérieur de 5 % (81 885, 81 893 et 81 901, sur 3 ans) ainsi que d'un coût inférieur du palivizumab, comme observé lors de la saison 2022-2023.

Advenant que le déterminant principal d'admissibilité soit l'âge en début de saison à moins de 6 mois pour les enfants nés à terme plutôt que la notion d'exposition à une 1^{re} saison du VRS (ou un âge de moins de 8 mois), les dépenses additionnelles attendues dans les 3 prochaines années seraient d'environ 169 M\$

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

(158 à 194 M\$) pour l'administration du nirsévimab chez 216 081 nouveau-nés et nourrissons sur 3 ans. Cependant, dans le contexte d'une saison du VRS précoce, ce seuil d'âge restreint n'aurait pas d'impact sur la dépense attendue. Les résultats du tableau ci-dessus s'appliqueraient.

Si l'âge en début de saison était réduit à moins de 3 mois pour les nouveau-nés et les nourrissons nés à terme, les dépenses additionnelles attendues dans les 3 prochaines années seraient d'environ 113 M\$ (102 à 138 M\$) pour l'administration du nirsévimab chez 157 548 nouveau-nés et nourrissons sur 3 ans.

SCÉNARIO B : POPULATION VULNÉRABLE À LA MALADIE GRAVE DUE AU VRS

Impacts budgétaires de l'inscription de Beyfortus^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour la prévention de la maladie grave des voies respiratoires inférieures causée par le VRS, chez les nouveau-nés et les nourrissons vulnérables à celle-ci

Perspective du budget des établissements de santé		An 1	An 2	An 3	Total
INESSS	Nombre de personnes	7 761	7 779	7 797	23 337 ^a
	Impact brut ^b	7 826 196 \$	7 851 318 \$	7 875 518 \$	23 553 032 \$
	Impact net ^b	-4 613 391 \$	-4 891 192 \$	-5 177 292 \$	-14 681 875 \$
	Analyse de sensibilité déterministe		Scénario autre ^c		-1 055 498 \$

VRS : Virus respiratoire syncytial.

a Nombre total de nouveau-nés et de nourrissons qui auront reçu le nirsévimab sur 3 ans.

b Les estimations excluent la marge bénéficiaire du grossiste et les coûts d'administration.

c Les estimations sont réalisées, sur l'impact net, en tenant compte d'un coût inférieur du palivizumab, comme observé lors de la saison 2022-2023.

Les résultats présentés tiennent compte notamment de la totalité des nouvelles naissances dans les régions sociosanitaires Nord-du-Québec (10), Nunavik (17) et Terres-Cries-de-la-Baie-James (18) ainsi que la communauté maritime des Îles-de-la-Madeleine. Ces régions sélectionnées ne représentent toutefois pas l'ensemble des communautés isolées du Québec. Ainsi, en guise de seconde analyse de sensibilité, l'INESSS a calculé l'impact budgétaire en ajoutant aux régions précitées la région sociosanitaire Côte-Nord (09). L'impact budgétaire net varie alors de -12,7 M\$ à +938 929 \$ pour l'administration du nirsévimab chez 25 432 nouveau-nés et nourrissons sur 3 ans.

Lorsque les analyses sont effectuées à partir d'une population vulnérable davantage circonscrite, c'est-à-dire lorsque les prématurés nés à moins de 35 SG sont retenus (critère de sélection utilisé dans l'étude pivot de Griffin [2020]), les économies attendues seraient d'environ 9,3 à 22,9 M\$ pour l'administration du nirsévimab chez 14 721 nouveau-nés et nourrissons sur 3 ans.

Dans le même ordre d'idée, si les composantes du critère d'admissibilité associées spécifiquement à l'âge et à la prématurité (âge gestationnel) étaient limitées à moins de 6 mois au début de la saison du VRS et aux enfants nés à moins de 33 SG, comme pour le palivizumab, les économies attendues seraient d'environ 15,3 à 28,9 M\$ pour l'administration du nirsévimab chez 8 391 nouveau-nés et nourrissons sur 3 ans.

À titre informatif, le vaccin maternel Abrysvo^{MC} pourrait être offert dans les prochaines années, ce qui réduirait la population admissible au nirsévimab dans les 2 scénarios présentés.

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

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- Le nirsévimab est plus efficace qu'un placebo pour réduire les IVRI dues au VRS et nécessitant une assistance médicale dans la population âgée de 12 mois ou moins sans condition de vulnérabilité (Griffin et MELODY). Le profil d'innocuité du nirsévimab se différencie peu de celui du placebo.
- Pour la 1^{re} saison du VRS, le nirsévimab semble aussi efficace que le palivizumab pour réduire les IVRI dues au VRS et nécessitant une assistance médicale dans la population présentant le risque de développer une infection grave due au VRS (MEDLEY), bien qu'une incertitude demeure en raison de l'absence d'analyse statistique. De plus, son profil d'innocuité est similaire à celui du palivizumab.
- Pour la 2^e saison du VRS, pour laquelle la dose de nirsévimab était doublée, l'efficacité comparative entre le nirsévimab et le palivizumab n'a pu être établie en raison de l'absence d'analyse statistique et d'IVRI nécessitant une assistance médicale. Le profil d'innocuité est demeuré comparable à celui de l'année précédente et similaire à celui du palivizumab (MEDLEY). Les cliniciens consultés reconnaissent que le nirsévimab est supérieur au placebo, la différence étant jugée cliniquement significative. Ils considèrent que le nirsévimab est d'efficacité et d'innocuité comparables à celles du palivizumab et ils lui confèrent un avantage en raison de sa posologie à dose unique.
- Une association de parents d'enfants prématurés souligne l'importance d'inclure l'ensemble de la population prématurée au lieu de limiter l'âge de prématurité, notamment pour des raisons d'équité.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le prix de vente garanti de 1 seringue préremplie de 100 mg/ml de nirsévimab est de 952 \$. Il s'agit du même prix pour les 2 formats (0,5 et 1,0 ml), ce qui correspond au coût d'acquisition pour la 1^{re} saison. Le coût d'acquisition pour la 2^e saison est de 1 904 \$. Le coût d'acquisition pour les 2 saisons est toutefois moindre que celui du palivizumab.
- Chez l'ensemble de la population excluant celle qui est admissible au palivizumab, une analyse coût-utilité a été retenue pour évaluer l'efficacité du nirsévimab comparativement à l'absence de prophylaxie. Le RCUI moyen est estimé entre 1,5 et 3,7 M\$/QALY gagné.
- Chez l'ensemble de la population incluant celle qui est admissible au palivizumab, le RCUI est estimé entre 1,2 et 3,1 M\$/QALY gagné. Il s'agit de résultats exploratoires.
- Chez la population vulnérable à la maladie grave due au VRS, le nirsévimab est estimé dominant en comparaison d'un panier de comparateurs composé du palivizumab et de l'absence de prophylaxie. Ce constat est établi à partir d'une analyse coût-utilité exploratoire.

Conséquences sur la santé de la population et sur le système de santé et des services sociaux de l'inscription du médicament

Effet du médicament sur la santé de la population

- Puisque le nirsévimab est indiqué par Santé Canada chez tous les nouveau-nés et nourrissons de moins de 12 mois, il pourrait contribuer à réduire la survenue des IVRI, des consultations et des

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

hospitalisations qui y sont liées, chez une plus large population que celle qui est admissible au palivizumab.

- La réduction des IVRI et des hospitalisations pourrait mener à une diminution de l'absentéisme des parents au travail.
- La réduction des hospitalisations causées par le VRS aurait un effet positif sur l'accès aux ressources hospitalières pour d'autres populations de patients.

Impact budgétaire

- Lorsque l'ensemble de la population est considéré, des coûts d'environ 186 M\$ pourraient s'ajouter au budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'inscription du nirsévimab pour la prévention de la maladie grave des VRI causée par le VRS. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle environ 234 441 enfants recevraient le nirsévimab au cours de ces années.
- Lorsque la population vulnérable à la maladie grave due au VRS est considérée, des économies d'environ 1,1 à 14,7 M\$ pourraient être attendues sur le budget des établissements de santé au cours des 3 premières années suivant l'inscription du nirsévimab pour la prévention de la maladie grave des VRI causée par le VRS. Ces estimations reposent sur l'hypothèse selon laquelle 23 337 enfants recevraient le nirsévimab au cours de ces années.
- L'impact budgétaire est particulièrement sensible à une modification des critères d'admissibilité chez les 2 populations.
- Les cliniciens considèrent qu'il faudrait offrir la prévention à l'ensemble de la population. Toutefois, advenant la nécessité de restreindre la population admissible au nirsévimab pour des raisons économiques, ils estiment que la population vulnérable à la maladie grave à la suite d'une infection par le VRS devrait être priorisée. Cette population devrait correspondre à celle qui est admissible au palivizumab, en y ajoutant d'autres enfants considérés comme étant vulnérables.

Capacité organisationnelle

- Les consultations médicales pour une infection par le VRS représentent une grande proportion des consultations en ambulatoire et à l'urgence chez les enfants.
- Il semble que l'approvisionnement en nirsévimab serait suffisant pour l'ensemble de la population du Québec pour la saison 2024-2025 du VRS.
- Au moment de la présente évaluation, le délai d'implantation du nirsévimab pour la prochaine saison est plus raisonnable qu'au moment de l'évaluation antérieure.
- Le remboursement du nirsévimab pourrait entraîner une pression logistique sur le système de santé, particulièrement si l'ensemble de la population est couvert.
- Actuellement, l'identification des enfants admissibles au palivizumab repose sur le soutien du fabricant.
- Advenant l'utilisation du nirsévimab pour la protection d'une population pédiatrique des communautés isolées différente de celle de l'ensemble du reste de la population du Québec, une consultation auprès des représentants de ces régions serait nécessaire pour en assurer l'acceptabilité dans la population et favoriser l'implantation optimale du programme.

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

Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi

Ensemble de la population

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont majoritairement d'avis d'inscrire Beyfortus^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour la prévention de la maladie grave des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS), chez les nouveau-nés et nourrissons âgés de 8 mois ou moins, ainsi que dans la population qui reste vulnérable à la maladie grave pour sa 2^e saison du VRS.

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

Motifs de la position majoritaire

- Les membres du comité sont d'avis que le nirsévimab procure des bénéfices cliniques significatifs comparativement au placebo quant à la réduction des infections des voies respiratoires inférieures (IVRI) qui nécessitent une assistance médicale ainsi que des hospitalisations dues à une infection par le VRS, et ce, dans la population pédiatrique en bonne santé, née à terme ou prématurée, pendant la 1^{re} saison du VRS.
- En l'absence de données robustes d'efficacité comparatives avec le palivizumab, ils estiment que les résultats exploratoires obtenus dans la population présentant le risque de développer une infection grave sont rassurants et appuyés par ceux qui sont obtenus comparativement au placebo chez des enfants en bonne santé.
- Les membres considèrent que le nirsévimab est bien toléré. Son profil d'innocuité pour la 1^{re} saison du VRS est semblable à celui qui est observé dans le cas du palivizumab.
- Les membres jugent que les nouvelles données documentant l'innocuité du nirsévimab à la dose de 200 mg, recommandée pour la 2^e saison du VRS dans la population pédiatrique la plus vulnérable, sont rassurantes.
- Les membres sont d'avis que le nirsévimab comble le besoin de l'ensemble des nouveau-nés et nourrissons d'avoir accès à un traitement prophylactique efficace et sécuritaire et dont l'administration est simple. Quant à la population la plus vulnérable, le nirsévimab constitue une option de traitement comparable au palivizumab et à l'administration moins contraignante.
- À la lumière des analyses économiques effectuées, les membres estiment que le nirsévimab ne constitue pas une option de traitement efficiente au prix soumis. Ce rapport défavorable entre le coût et l'efficacité, combiné à l'importante incidence budgétaire, justifie une atténuation du fardeau économique comme condition d'inscription.
- Les membres reconnaissent que le fardeau des IVRI sur le système de santé est lourd durant la saison du VRS. Ils estiment que le nirsévimab pourrait réduire l'utilisation des ressources liées à la prise en charge des complications d'une infection par le VRS, en raison de sa posologie unidose et de la large population ciblée par son indication. De plus, le nirsévimab pourrait réduire les répercussions sur les parents des enfants malades, tel l'absentéisme au travail.
- Les membres sont sensibles à l'importance de conserver un accès équitable et gratuit à la prophylaxie, et ce, qu'elle soit inscrite sur la Liste des médicaments – Établissements ou accessible par tout autre programme articulé par le MSSS.

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

- Contrairement à la saison antérieure (2023-2024), les membres estiment que les délais d'implantation du nirsévimab ne représentent plus un enjeu pour la prochaine saison (2024-2025). Cependant, ils soulignent l'importance qu'une quantité suffisante de nirsévimab pour couvrir la population admissible soit garantie.
- Les membres soulignent l'importance de la résolution des enjeux éthiques liés à la confidentialité des données concernant l'identification des enfants admissibles au palivizumab.

Motifs de la position minoritaire

- Bien que les membres de la position minoritaire partagent les avis que ceux de la position majoritaire quant aux arguments populationnels, cliniques et organisationnels, ils auraient plutôt recommandé de ne pas inscrire Beyfortus^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements*, pour des raisons exclusivement économiques.
- Au regard de l'ampleur de l'inefficacité et de l'impact budgétaire attendu en cas de couverture de l'ensemble des nouveau-nés et nourrissons, certains membres considèrent que les bénéfices populationnels envisagés ne justifient pas un tel fardeau économique sur le système de santé.
- Certains sont également d'avis qu'une incertitude importante persiste concernant les estimés tandis que le remboursement du nirsévimab pourrait engendrer des coûts additionnels qui sont jugés très élevés.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du nirsévimab pour la prévention de la maladie grave des voies respiratoires inférieures causée par le VRS dans l'ensemble de la population constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

Population vulnérable à la maladie grave due au VRS

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'inscrire Beyfortus^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour la prévention de la maladie grave des voies respiratoires inférieures causée par le VRS des nouveau-nés et nourrissons vulnérables à la maladie grave

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

Motifs de la position unanime

- Les membres considèrent que le nirsévimab est aussi efficace que le palivizumab pour réduire les IVRI dues au VRS et nécessitant une assistance médicale dans la population âgée de 24 mois ou moins et présentant le risque de développer une infection grave due au VRS.
- Les données indiquent que le nirsévimab est bien toléré. Son profil d'innocuité est semblable à celui qui est observé dans le cas du palivizumab, et ce, pendant les 2 premières saisons du VRS.

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

- Les membres jugent que les nouvelles données documentant l'innocuité du nirsévimab à la dose de 200 mg, recommandée pour la 2^e saison du VRS dans la population pédiatrique vulnérable, sont rassurantes.
- Les membres reconnaissent le besoin d'un traitement prophylactique à 1 seule injection pour la population pédiatrique la plus susceptible de développer une infection grave due au VRS, et la possibilité d'élargir la population admissible à un traitement prophylactique pour y inclure la population vulnérable, alors que le palivizumab n'est offert qu'à la population hautement vulnérable à la maladie grave. S'appuyant sur les données, et les perspectives des patients et des cliniciens, ils sont d'avis d'étendre notamment l'âge gestationnel à 37 semaines de grossesse, l'âge d'admissibilité des bébés résidant dans des communautés isolées à 8 mois et l'âge des enfants présentant une condition cardiaque à 19 mois.
- À la lumière des analyses économiques effectuées, les membres estiment que le nirsévimab constitue une option de traitement efficiente au prix soumis.
- Les membres reconnaissent que le fardeau des IVRI sur le système de santé est lourd durant la saison du VRS. Ils estiment que le nirsévimab pourrait réduire l'utilisation des ressources liées à la prise en charge des complications d'une infection par le VRS, et celles qui sont liées à l'administration du traitement, en raison de sa posologie unidose.
- Contrairement à la saison antérieure (2023-2024), les membres estiment que les délais d'implantation du nirsévimab ne représentent plus un enjeu pour la prochaine saison (2024-2025). De plus, ils sont rassurés de savoir que les quantités de nirsévimab seraient suffisantes.
- Les membres sont sensibles à l'importance de conserver un accès équitable et gratuit à la prophylaxie, et ce, indépendamment de la voie de distribution.
- Les membres soulignent l'importance qu'une quantité suffisante de nirsévimab pour couvrir la population admissible soit garantie.
- Les membres recommandent une consultation auprès des représentants des communautés isolées pour assurer l'acceptabilité du nirsévimab dans la population et favoriser l'implantation optimale de la prophylaxie.
- Pour des raisons éthiques, les membres recommandent que l'identification des enfants admissibles au nirsévimab ne repose pas sur le soutien du fabricant, comme c'est le cas actuellement pour le palivizumab.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du nirsévimab pour la prévention de la maladie grave des voies respiratoires inférieures causée par le VRS dans la population vulnérable à la maladie grave due au VRS constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Advenant le besoin de circonscrire, pour des motifs économiques, l'indication proposée pour l'ensemble de la population, celle-ci pourrait cibler la population âgée de 3 mois ou moins au début de la saison du VRS ou pendant celle-ci ainsi que l'ensemble de la population vulnérable à la maladie grave, puisque les complications surviennent le plus souvent chez les jeunes enfants. L'indication serait la suivante :

- ◆ pour la prévention de la maladie grave des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS), chez les nouveau-nés et nourrissons qui satisfont aux critères suivants :

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

- être âgés de moins de 3 mois au début de leur première saison du VRS ou pendant celle-ci; ou
- être âgés de moins de 8 mois au début de leur première saison du VRS ou pendant celle-ci et présenter l'une des conditions suivantes :
 - être nés à moins de 37 semaines de grossesse;
 - résider dans une communauté isolée;
 ou
- être âgés de moins de 8 mois au début de leur première saison du VRS ou pendant celle-ci ou être âgés de moins de 19 mois au début de leur deuxième saison du VRS, et présenter l'une des conditions suivantes :
 - une dysplasie bronchopulmonaire;
 - une maladie pulmonaire chronique;
 - une cardiopathie congénitale ou une cardiomyopathie significative sur le plan hémodynamique;
 - une hypertension artérielle pulmonaire modérée ou grave;
 - la fibrose kystique;
 - le syndrome de Down;
 - une entrave importante à l'évacuation des sécrétions des voies aériennes, en raison d'un trouble neuromusculaire ou d'anomalie congénitale des voies aériennes supérieures;
 - avoir subi une greffe de moelle osseuse, de cellules souches ou d'organe solide.

La dose de nirsévimab autorisée au début ou au cours de la première saison est de 50 mg pour les enfants de moins de 5 kg de poids corporel et de 100 mg pour ceux de 5 kg ou plus. Elle est de 200 mg pour la deuxième saison, quel que soit le poids corporel de l'enfant.

Une dose additionnelle au cours de la saison du VRS peut être envisagée chez les enfants soumis à un processus de circulation sanguine extracorporelle en raison d'une chirurgie cardiaque.

Il est à noter que les nouveau-nés et nourrissons dont la mère a reçu un vaccin dirigé contre le VRS, et qui sont nés plus de deux semaines après l'administration du vaccin, ne sont pas admissibles au nirsévimab pour leur première saison du VRS.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amini R, Gilca R, Boucher FD, et coll.** Respiratory syncytial virus contributes to more severe respiratory morbidity than influenza in children < 2 years during seasonal influenza peaks. *Infection*. 2019;47(4):595-601.
- **Bourdeau M, Vadlamudi NK, Bastien N, et coll.** Pediatric RSV-associated hospitalizations before and during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10): e2336863.
- **Chatterjee A, Mavunda K, Krilov LR.** Current state of respiratory syncytial virus disease and management. *Infectious diseases and therapy*. 2021;10(Suppl 1):5-16.
- **Coutts J, Fullarton J, Morris C, et coll.** Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma. *Pediatric pulmonology*. 2020;55:1104-1110.
- **Díez-Gandía E, Gómez-Álvarez C, López-Lacort M, et coll.** The impact of childhood RSV infection on children's and parents' quality of life: a prospective multicenter study in Spain. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):924.

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

- **Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, et coll.** Safety of nirsevimab for RSV in infants with heart or lung disease or prematurity. *N Engl J Med.* 2022;386(9):892-94.
- **Domachowske JB, Chang Y, Atanasova V, et coll.** Safety of re-dosing nirsevimab prior to RSV season 2 in children with heart or lung disease. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2023a;12(8):477-80.
- **Domachowske JB, Wählby Hamren U, Basavaraju B, et coll.** Safety, tolerability, and pharmacokinetics of nirsevimab for the prevention of RSV disease in immunocompromised children aged ≤ 24 months: Music, an open label, phase 2 trial. *Blood* 2023b; 142, Supplement 1: 1173.
- **Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, et coll.** Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med.* 2023;389(26):2425-35.
- **Ernst C, Bejko D, Gaasch L, et coll.** Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg. *Euro Surveill.* 2024;29(4).
- **Fitzpatrick T, McNally JD, Stukel TA, et coll.** Palivizumab's real-world effectiveness: a population-based study in Ontario, Canada, 1993–2017. *Arch Dis Child.* 2021;106(2):173-9.
- **Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et coll.** Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med.* 2020;383(5):415-25.
- **Hall C, Weinberg G, Blumkin A, et coll.** Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics.* 2013;132(2):e341-8.
- **Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, et coll.** Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med.* 2022;386(9):837-46.
- **Héma-Québec.** Circulaire HQ-23-035, Informations sur la disponibilité du Synagis® pour la saison 2023-2024. Disponible à : <https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/23-035.pdf>.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Beyfortus^{MC} – Prévention des infections graves par le virus respiratoire syncytial chez l'enfant. Québec. Qc :INESSS;2023. Disponible à : https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2023/Beyfortus_2023_07.pdf
- **Institut national de santé publique du Québec.** Mesures de prévention et de contrôle des virus respiratoires, incluant l'influenza, dans les milieux de soins : caractéristiques des agents infectieux. 2018. Disponible à : Mesures de prévention et de contrôle des virus respiratoires, incluant l'influenza, dans les milieux de soins : caractéristiques des agents infectieux (inspq.qc.ca).
- **Kiely M, Ouakki M, Audet D, et coll.** Étude sur la couverture vaccinale des enfants québécois âgés de 1 an, 2 ans et 7 ans en 2019 [En ligne]. Québec : Institut national de santé publique du Québec; 2021, 197 p. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/publications/2776>
- **López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, et coll.** Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. *Eurosurveillance* [Internet]. 2024;29(6). Disponible à : <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.6.2400046>
- **Lorcy A, Gilca R, Dubé E, et coll.** Feasibility and ethical issues: experiences and concerns of healthcare workers regarding a new RSV prophylaxis programme in Nunavik, Quebec. *Int J Circumpolar Health* 2020;79(1):1742564.
- **Mao Z, Li X, Dacosta-Urbieto A, et coll.** Economic burden and health-related quality-of-life among infants with respiratory syncytial virus infection: A multi-country prospective cohort study in Europe. *Vaccine.* 2023;41(16):2707-15.
- **Martinón-Torres F, Mirás-Carballal S et Durán-Parrondo C.** Early lessons from the implementation of universal respiratory syncytial virus prophylaxis in infants with long-acting monoclonal antibodies, Galicia, Spain, September and October 2023. *Euro Surveill.* 2023;28(49).
- **McLaughlin JM, Khan F, Schmitt HJ, et coll.** Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalization Rates among US Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Infectious Diseases.* 2022;225(6):1100-11.
- **McMorrow M.** Respiratory Syncytial Virus (RSV) seasonality in the United States and the burden of RSV in children. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. CDC. 2022. 202208(80803). Disponible à : <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/118593>

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

- **Ministère de la Santé et des Services sociaux.** La sécurisation culturelle en santé et en services sociaux : vers des soins et des services culturellement sécurisants pour les Premières Nations et les Inuit. 2021. Disponible à : [La sécurisation culturelle en santé et en services sociaux – Vers des soins et des services culturellement sécurisants pour les Premières Nations et les Inuit -Édition mars 2021 \(gouv.qc.ca\)](https://gouv.qc.ca/la-securisation-culturelle-en-sante-et-en-services-sociaux-vers-des-soins-et-des-services-culturellement-securisants-pour-les-premieres-nations-et-les-inuit-edition-mars-2021).
- **Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nunez B, et coll.** Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med* 2023;388(16):1533-34.
- **Olsen SJ, Winn AK, Budd AP, et coll.** Changes in influenza and other respiratory virus activity during the COVID-19 pandemic — United States, 2020–2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(29):1013-19.
- **Pisesky A, Benchimol EI, Wong CA, et coll.** Incidence of hospitalization for respiratory syncytial virus infection amongst children in Ontario, Canada: a population-based study using validated health administrative data. *PLoS ONE.* 2016;11(3):e0150416.
- **Rafferty E, Paulden M, Buchan SA, et coll.** Evaluating the Individual Healthcare Costs and Burden of Disease Associated with RSV Across Age Groups. *PharmacoEconomics.* 2022;40(6):633-45.
- **Shoukat A, Abdollahi E, Galvani AP, et coll.** Cost-effectiveness analysis of nirsevimab and maternal RSVpreF vaccine strategies for prevention of Respiratory Syncytial Virus disease among infants in Canada: a simulation study. *The Lancet Regional Health - Americas.* 2023;28:100629.
- **Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, et coll.** Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health.* 2023;7(3):180-9.
- **Wilkins D, Wählby-Hamén U, Chang Y, et coll.** Nirsevimab is associated with higher and more sustained RSV neutralizing antibody responses compared with standard of care palivizumab: observations from a 2:1 randomized, phase 2/3 trial in medically vulnerable children (MEDLEY). *IDweek 2023a; Boston, Massachusetts, USA.*
- **Wilkins D, Yuan Y, Chang Y, et coll.** Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants. *Nat Med.* 2023b;29(5):1172-9.
- **Wingert A, Pillay J, Moore DL, et coll.** Burden of illness in infants and young children hospitalized for respiratory syncytial virus: A rapid review. *Can Commun Dis Rep.* 2021;47(9):381-96.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

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

Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
Beyfortus	nirsévimab	Sol. Inj. I.M. (ser)	100 mg/ml (0,5 ml)	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d’exception Atténuation du fardeau économique (Ensemble de la population)
Beyfortus	nirsévimab	Sol. Inj. I.M. (ser)	100 mg/ml (1 ml)	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d’exception Atténuation du fardeau économique (Ensemble de la population)
Beyfortus	nirsévimab	Sol. Inj. I.M. (ser)	100 mg/ml (0,5 ml)	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d’exception (Population vulnérable)
Beyfortus	nirsévimab	Sol. Inj. I.M. (ser)	100 mg/ml (1 ml)	Inscription – Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d’exception (Population vulnérable)

