INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

RAPPORT FINAL

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

Transmission au ministre : 29 juillet 2016

Publication officielle : 9 août 2016

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

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ VI
SUMMARY XX
1. INTRODUCTION 1
2. BREF HISTORIQUE DE L'ÉVOLUTION DU PROGRAMME QUÉBÉCOIS D'IMMUNOPROPHYLAXIE 2
3. MÉTHODOLOGIE 3
4. RÉVISION DU PROGRAMME D'IMMUNOPROPHYLAXIE 6
4.1 Pertinence de l'usage du palivizumab chez différentes clientèles 6
4.1.1 Bébés prématurés qui ne présentent autre facteur de risque que la prématurité 6
A. Critères d'admissibilité québécois 6
B. Historique 6
C. Documentation scientifique retenue 7
D. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab 9
E. Recommandation de l'INESSS 10
4.1.2 Bébés prématurés présentant des facteurs de risque mis en évidence par Sampalis [2008] 10
A. Critères d'admissibilité québécois 10
B. Historique 10
C. Documentation scientifique retenue 11
D. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab 21
E. Recommandation de l'INESSS 23
4.1.3 Enfants atteints de diverses maladies ayant des conséquences significatives sur la fonction respiratoire 23
4.1.4 Enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire ou d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né 23
A. Critères d'admissibilité québécois 23
B. Historique 24
C. Documentation scientifique retenue 24
D. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab 29
E. Recommandation de l'INESSS 30
4.1.5 Enfants atteints de fibrose kystique 31
A. Critères d'admissibilité québécois 31
B. Historique 31
C. Documentation scientifique retenue 31
D. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab 34
E. Recommandation de l'INESSS 35
4.1.6 Enfants atteints d'un trouble neuromusculaire 36
A. Critères d'admissibilité québécois 36
B. Historique 36

C. Documentation scientifique retenue 36
D. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab 38
E. Recommandation de l'INESSS 39
4.1.7 Enfants atteints d'une anomalie congénitale des voies respiratoires supérieures 39
A. Critères d'admissibilité québécois 39
B. Historique 39
C. Documentation scientifique retenue 40
D. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab 41
E. Recommandation de l'INESSS 41
4.1.8 Enfants atteints d'une cardiopathie 42
A. Critères d'admissibilité québécois 42
B. Historique 42
C. Documentation scientifique retenue 43
D. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab 45
E. Recommandation de l'INESSS 46
4.1.9 Enfants immunodéprimés 46
A. Critères d'admissibilité québécois 46
B. Historique 46
C. Documentation scientifique retenue 47
D. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab 50
E. Recommandation de l'INESSS 50
4.1.10 Enfants résidant dans des collectivités éloignées 50
A. Critères d'admissibilité québécois 50
B. Historique 51
C. Documentation scientifique retenue 51
D. Contexte des communautés autochtones éloignées 54
E. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab 56
F. Recommandation de l'INESSS 58
4.1.11 Enfants atteints du syndrome de Down 58
A. Critères d'admissibilité québécois 58
B. Historique 58
C. Documentation scientifique retenue 59
D. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab 60
E. Recommandation de l'INESSS 61
4.1.12 Enfants atteints d'une maladie métabolique 61
A. Critères d'admissibilité québécois 61
B. Historique 61
C. Documentation scientifique retenue 61
D. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab 62
E. Recommandation de l'INESSS 62
4.1.13 Enfants issus d'une naissance multiple 62

A. Critères d'admissibilité québécois 62
B. Historique 62
C. Documentation scientifique 63
D. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab 63
E. Recommandation de l'INESSS 63
4.2 Optimisation des modalités d'administration du palivizumab 63
4.2.1 Administration du palivizumab à des enfants âgés de 24 mois ou plus 63
A. Historique 63
B. Documentation scientifique retenue 63
C. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab 63
D. Recommandation de l'INESSS 64
4.2.2 Poursuite de l'administration du palivizumab après la survenue d'une infection par le VRS 64
A. Documentation scientifique retenue 64
B. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab 64
C. Recommandation de l'INESSS 64
4.2.3 Administration du palivizumab au cours de l'hospitalisation 65
A. Documentation scientifique retenue 65
B. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab 65
C. Recommandation de l'INESSS 65
4.2.4 Modalités d'administration du palivizumab: nombre de doses et intervalles entre l'administration de celles-ci, détermination de la saison du VRS, calendrier d'administration, etc. 65
A. Contexte 65
B. Documentation scientifique retenue 66
C. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab 66
D. Recommandation de l'INESSS 67
4.3 Autres considérations 68
5. JUSTESSE DU PRIX 68
6. RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ 68
7. CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES) 69
7.1 Analyse économique 69
7.2 Défis associés au respect des modalités d'administration 70
7.3 Défis associés aux valeurs 70
7.4 Considérations d'éthique procédurale 71
8. CONCLUSION 71
RÉFÉRENCES 73
ANNEXE I 77
ANNEXE II 78
ANNEXE III 79

RÉSUMÉ

Le 2 juin 2015, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a reçu une demande de la Direction générale des services de santé et de médicine universitaire (DGSSMU) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) visant à réévaluer les critères d'admissibilité au programme québécois d'immunoprophylaxie par le palivizumab (Synagis[MC]) pour la prévention de l'infection par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez l'enfant, en vue d'une optimisation de l'usage du palivizumab durant la saison 2015-2016.

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

Travaux d'évaluation (saison 2015-2016)

Dans les délais impartis, l'INESSS a été en mesure, entre autres, de procéder à une recension ciblée de la documentation scientifique, de prendre connaissance des recommandations des sociétés canadienne et américaine de pédiatrie, d'échanger avec le fabricant du produit (AbbVie) et de consulter un comité d'experts. Le rôle des membres du comité était de collaborer à l'analyse des données scientifiques et de fournir l'expertise clinique dans le domaine de l'immunoprophylaxie par le palivizumab chez les enfants à risque d'infection grave par le VRS. Le comité regroupait notamment des infectiologues, des pneumologues et des cardiologues spécialisés en pédiatrie, des pédiatres, des néonatalogistes ainsi que des membres du Comité scientifique d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Une attention particulière a été portée à la composition de ce comité, afin que ses membres soient issus des principaux réseaux universitaires intégrés de santé (RUIS), où sont soignées les clientèles pédiatriques vulnérables visées par l'immunoprophylaxie à l'étude dans le présent rapport. Parmi les membres, figuraient ceux qui ont reçu d'Héma-Québec le mandat d'évaluer les demandes d'autorisation hors critères relatives au palivizumab. En dépit des étapes réalisées, l'INESSS jugeait que son analyse n'était pas suffisamment approfondie pour respecter ses standards de qualité et de rigueur scientifique. Une approche inspirée par la prudence en a ainsi découlé, menant au dépôt d'un rapport de propositions préliminaires (non publié), accompagné d'une recommandation à poursuivre les travaux scientifiques en vue de la saison 2016-2017. De fait, une analyse scientifique rigoureuse et exhaustive des données cliniques s'imposait.

Précisons que des modifications aux critères d'utilisation du palivizumab en vue de la saison 2015-2016 ont tout de même été apportées à la circulaire d'Héma-Québec à partir, notamment, de certaines propositions préliminaires du comité consultatif incluses dans le rapport préliminaire et des recommandations des sociétés canadienne et américaine de pédiatrie.

Travaux d'évaluation (saison 2016-2017)

Une revue systématique de la documentation scientifique a été menée par l'INESSS [2016, voir l'annexe I], afin de répertorier toute l'information pertinente relative à la question suivante : « Quelle est l'efficacité du palivizumab en prophylaxie pour réduire le risque de complications associées au VRS (hospitalisations, séquelles à long terme et décès) chez les enfants, comparativement à l'administration d'un placébo ou à l'absence de prophylaxie? ». Les résultats extraits des études incluaient, outre les hospitalisations, les séjours dans une unité de soins intensifs et le recours à l'assistance respiratoire. La recherche a porté sur plusieurs populations d'enfants qui présentent des facteurs de risque reconnus d'infection grave ou un problème de santé suspecté d'en être un.

En parallèle de la revue systématique, l'INESSS a procédé au recensement et à l'analyse de plusieurs études observationnelles de cohortes, prospectives ou rétrospectives, qui se rapportaient principalement soit aux conséquences de l'usage du palivizumab dans un contexte de vie réelle dans différents pays, soit à la détection de groupes d'enfants qui présentaient des facteurs de risque associés à une incidence accrue d'hospitalisations dues à une infection par le VRS.

Par ailleurs, l'INESSS a consulté à nouveau le comité consultatif auquel s'est jointe une pédiatre spécialisée dans les soins de santé dans le Grand Nord québécois, soit les régions sociosanitaires du Nord-du-Québec, du Nunavik et des Terres-Cries-de-la-Baie-James.

Les principaux constats découlant de l'ensemble des étapes réalisées sont les suivants :

- La revue systématique a permis de confirmer l'absence d'études sur plusieurs des populations ciblées et l'existence d'un très faible nombre d'études comparatives, à répartition aléatoire de qualité, dont la validité externe est amoindrie par les progrès en matière de soins de santé en pédiatrie réalisés au cours des dernières décennies. La documentation répertoriée en parallèle était constituée principalement d'études observationnelles prospectives ou rétrospectives dont la qualité était très variable, soit de très faible à bonne. L'INESSS a constaté à un problème majeur d'hétérogénéité des différentes études, ce qui a rendu la comparaison des résultats très ardue et leur application à notre contexte clinique, limitée. Les sources les plus fréquentes d'hétérogénéité influant sur les résultats sont, notamment, la variation des caractéristiques des saisons du VRS selon les régions, la non-uniformité des normes de pratique selon les centres participants et leur évolution dans le temps ainsi que l'absence de groupe témoin. Un autre des problèmes rencontrés est le manque de puissance statistique de certaines études qui portaient sur de petits nombres d'enfants, entre autres, ceux atteints d'une maladie à faible prévalence. Enfin, il est peu probable que des études de qualité supérieure soient éventuellement réalisées, particulièrement dans le cas des problèmes de santé rares.
- L'abrogation du critère concernant les bébés prématurés nés entre 33 et 35 6/7 semaines de grossesse ne semble pas, à première vue, avoir eu de conséquences cliniques significatives chez cette population par rapport à la population pédiatrique globale, et ce, ni sur le nombre d'hospitalisations, ni sur la gravité de l'atteinte durant la saison du VRS 2015-2016. Cependant, il demeure impératif d'évaluer les conséquences du retrait de ce critère sur plusieurs années, parce

que les caractéristiques des saisons du VRS varient dans le temps. D'ailleurs la saison dernière a présenté une dynamique particulière, soit un début tardif de la période d'infection et une prévalence importante du virus de l'influenza de type B.

- La consultation d'une experte des soins de santé dispensés dans le Grand Nord québécois a permis de mieux comprendre le contexte particulier de cette région et de déterminer les besoins de santé qui n'y sont pas comblés. Ainsi, il s'avère que les jeunes bébés du Nunavik nés à terme, qui ne présentent aucun facteur médical de risque d'infection grave pouvant conduire à une hospitalisation, sont tout de même très à risque de développer des complications qui peuvent requérir un transfert en centre hospitalier universitaire en région urbaine. Les modalités de transport aérien sont complexes et difficiles, particulièrement à partir des villages les plus éloignés, et peuvent comporter des risques pour l'enfant en raison des délais d'attente d'avoir accès à des soins spécialisés. Les bébés prématurés de cette région dont l'âge gestationnel (AG) est inférieur à 36 semaines représentent également une population à cibler. Enfin, l'organisation des soins dans le Grand Nord québécois ne semble pas une entrave à la réussite d'un programme d'immunoprophylaxie adapté à cette région.
- En dépit de l'élaboration d'un modèle pharmacoéconomique adapté au Québec, il s'avère qu'aucune conclusion fiable n'a pu être tirée au regard de l'efficience du palivizumab en prophylaxie dans les différentes populations visées dans les recommandations du présent rapport. Cela s'explique par la faiblesse de la preuve clinique concernant certaines d'entre elles ou par l'absence totale de données sur d'autres. Par conséquent, l'efficience du palivizumab n'a pas pu être évaluée.
- Par ailleurs, les coûts pour le palivizumab ont été relativement stables au fil des saisons 2010-2011 à 2014-2015 ; ils augmentaient en moyenne au rythme de 1,8 % annuellement. Ces coûts sont passés de 16,8 M$ en 2014-2015 à 8,9 M$ en 2015-2016, soit une diminution de 47 %. Le nombre d'enfants traités a diminué de 35 %, alors que le coût moyen par enfant a diminué de 18 %. Pendant ce temps, dans le reste du Canada, le nombre d'enfants traités a aussi diminué, mais seulement de 9,6 %. Précisons que le nombre d'autorisations hors critères a également diminué en 2015-2016.
- La vulnérabilité des populations concernées, l'anxiété associée à l'hospitalisation d'enfants qui ont été parfois hospitalisés pendant une période prolongée à la naissance et, enfin, les risques et les inconvénients des hospitalisations pour l'enfant et sa famille sont des éléments importants à considérer.

L'évaluation du palivizumab en immunoprophylaxie à l'aide du cadre d'évaluation retenu a présenté des défis. Il s'agit d'un produit à visée préventive, plutôt que curative, des méfaits d'une infection par le VRS susceptibles de se compliquer. La valeur thérapeutique du produit a d'abord été étudiée relativement aux différentes populations jugées à risque. Il s'avère que la qualité de la preuve disponible (données cliniques et épidémiologiques) concernant plusieurs de ces populations est généralement faible, voire inexistante. C'est pourquoi l'opinion des experts et des sociétés canadienne et américaine de pédiatrie a dû être prise en compte, de telle sorte que la valeur thérapeutique a pu être établie sur une appréciation clinique que l'INESSS considère tout à fait acceptable compte tenu de la nature du médicament. Dans cette optique, il était d'une importance capitale de former un comité qui assure une bonne représentativité. Soulignons que les considérations économiques n'ont pas été prises en compte

dans l'appréciation de la valeur thérapeutique. À partir du moment où la pertinence scientifique ou clinique de l'usage du palivizumab a été établie, l'INESSS a ensuite évalué l'ensemble des considérations propres à la réduction des méfaits associés à une infection par le VRS, laquelle peut se compliquer au point de nécessiter l'hospitalisation de l'enfant qui en est atteint. L'approche globale préconisée constitue, de l'avis de l'INESSS, le meilleur niveau de preuve qui puisse appuyer les recommandations formulées dans le présent rapport.

Les tableaux suivants synthétisent les recommandations de l'INESSS relatives à l'usage du palivizumab en vue de la saison du VRS 2016-2017 chez les différentes populations et à ses modalités d'administration.

Bébés prématurés sans autre facteur de risque que la prématurité

CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ QUÉBÉCOIS	
Saison 2014-2015	**Critère n°1** Les bébés nés à moins de 33 semaines de grossesse et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS.
Saison 2015-2016	**Critère n°1** Les bébés nés à moins de 33 semaines de grossesse et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS.
RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES	
SCP (Robinson *et al.*, 2015)	Sans être indispensable, chez les bébés prématurés, sans dysplasie bronchopulmonaire, seulement s'ils sont nés avant la 30e semaine de gestation et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS.
AAP, 2014	Chez les bébés prématurés, seulement si leur AG est inférieur à 29 semaines et s'ils sont âgés de moins de 12 mois au début de la saison du VRS.
DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE RETENUE	
Notario *et al.*, 2014; Andabaka *et al.*, 2013; Tavsu *et al.*, 2013; Checchia *et al.*, 2011; Grimaldi *et al.*, 2007; IMpact-RSV, 1998.	
OPINION DES MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LE PALIVIZUMAB	
Les membres sont unanimement d'avis de maintenir le critère de 2015-2016.	
RECOMMANDATION DE L'INESSS	
Saison 2016-2017	**Maintien du critère de 2015-2016 : Les bébés nés à moins de 33 semaines de grossesse et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS**

Bébés prématurés présentant des facteurs de risque mis en évidence par Sampalis [2008]

CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ QUÉBÉCOIS	
Saison 2014-2015	**Critère n°2** Les bébés nés entre 33 et 35 6/7 semaines de grossesse, âgés de moins de 6 mois au début de la saison des infections par le VRS et qui présentent un pointage de plus de 48 à l'échelle de risque, tirée de Sampalis [2008].
Saison 2015-2016	Abrogation du critère
RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES	
SCP (Robinson *et al.*, 2015)	La prophylaxie par le palivizumab n'est pas recommandée
AAP, 2014	
DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE RETENUE	
Anderson *et al.*, 2016; analyse regroupée d'Anderson (manuscrit en cours de révision par les pairs); Ryan *et al.*, 2016; Stranak *et al.*, 2016; Ambrose *et al.*, 2014 (REPORT); Notario *et al.*, 2014; Blanken *et al.*, 2013; Mitchell *et al.*, 2011 (CARESS); Paes *et al.*, 2009, Mitchell *et al.*, 2006; Law *et al.*, 2004; Wegner *et al.*, 2004; IMpact-RSV,	

1998.	
OPINION DES MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LE PALIVIZUMAB	
Les membres sont majoritairement d'avis de maintenir l'abrogation du critère de 2014-2015, conditionnellement à la mise en place d'un processus objectif et indépendant de suivi de cette population.	
RECOMMANDATION DE L'INESSS	
Saison 2016-2017	**Maintien de l'abrogation du critère de 2014-2015, conditionnellement à l'instauration d'un suivi structuré et indépendant de l'état des enfants visés**

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

CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ QUÉBÉCOIS	
Saison 2014-2015	**Critère n° 3** Les enfants âgés de moins de 24 mois, présentant : • une maladie chronique pulmonaire; ou • une condition médicale avec complications respiratoires sévères; **et** • qui ont eu besoin d'oxygène dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS; ou • qui en besoin pendant la saison du VRS.
Saison 2015-2016	**Critère n° 2** Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né (définie par le besoin d'oxygène à 36 semaines d'âge gestationnel) ou de dysplasie bronchopulmonaire (définie par un besoin d'oxygène à 28 jours de vie et jusqu'à au moins 36 semaines d'âge gestationnel) **et** : • qui ont eu besoin d'oxygène dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS; ou • qui en ont besoin pendant la saison du VRS.
RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES	
SCP (Robinson *et al.*, 2015)	Durant la première année de vie des enfants âgés de moins de 12 mois au début de la saison du VRS, atteints d'une maladie pulmonaire chronique de la prématurité (définie comme un besoin d'oxygène à 36 semaines d'AG) et qui ont un besoin constant de diurétiques, de bronchodilatateurs, de stéroïdes ou de suppléments d'oxygène. Durant la seconde année de vie des enfants âgés de 12 mois à moins de 24 mois avant le début de la saison du VRS, atteints d'une maladie pulmonaire chronique de la prématurité (définie comme un besoin d'oxygène à 36 semaines d'AG), qui reçoivent toujours de l'oxygène ou qui en ont été sevrés au cours des trois mois précédant la saison du VRS en cours.
AAP, 2014	Durant la première année de vie des bébés prématurés qui ont développé une maladie pulmonaire chronique liée à la prématurité, définie par le besoin d'oxygène à une concentration supérieure à 21 % durant les 28 premiers jours de vie à un AG inférieur à 32 semaines 0 jour. Durant la seconde année de vie des enfants satisfaisant à la définition de la maladie pulmonaire chronique liée à la prématurité ci-dessus et qui continuent d'avoir besoin d'un traitement (corticothérapie chronique, diurétique, oxygène) au cours des six mois précédant le début de la seconde saison du VRS.
DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE RETENUE	
Notario *et al.*, 2014; Mitchell *et al.*, 2011 (CARESS); Chang *et al.*, 2010; Mitchell *et al.*, 2006; Grimaldi *et al.*, 2004; Pedraz *et al.*, 2003; Boyce *et al.*, 2000; IMpact-RSV 1998.	
OPINION DES MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LE PALIVIZUMAB	

Les membres sont unanimement d'avis de modifier le critère de 2015-2016 pour en faciliter la compréhension.	
RECOMMANDATION DE L'INESSS	
Saison 2016-2017	**Modification du critère de 2015-2016 :** - **Les bébés nés à terme ou près du terme, âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS, atteints d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né, définie par un besoin d'oxygénothérapie à la naissance qui a persisté en raison d'une atteinte pulmonaire chronique autre que celles désignées dans les autres critères;** **ou** - **Les bébés prématurés, âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS, atteints de dysplasie bronchopulmonaire, définie par un besoin d'oxygénothérapie peu après la naissance et qui persiste jusqu'à au moins 28 jours de vie et jusqu'à un âge gestationnel d'au moins 36 semaines, et ce, en présence d'antécédents caractéristiques de la maladie;** **et** - **qui ont eu un besoin d'oxygénothérapie persistant dans les 6 mois précédant le début de la saison du VRS ou qui en ont besoin durant la saison du VRS.**

Enfants atteints de fibrose kystique

CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ QUÉBÉCOIS	
Saison 2014-2015	**Critère n° 3** Les enfants âgés de moins de 24 mois, présentant : • une maladie chronique pulmonaire; ou • une condition médicale avec complications respiratoires sévères; **et** • qui ont eu besoin d'oxygène dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS; ou • qui en besoin pendant la saison du VRS. Certains cas autorisés à la suite d'une demande hors critères
Saison 2015-2016	**Critère n° 3** Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints de fibrose kystique et qui présentent des symptômes respiratoires ou un retard staturo-pondéral significatifs.
RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES	
SCP (Robinson *et al.*, 2015)	Le palivizumab ne devrait pas être administré de façon routinière aux enfants atteints de fibrose kystique. Il peut cependant être envisagé dans les cas suivants : Enfants âgés de moins de 24 mois atteints de fibrose kystique, seulement s'ils reçoivent de l'oxygène à domicile, s'ils ont été hospitalisés de façon prolongée en raison de la maladie pulmonaire grave ou s'ils sont gravement immunodéprimés.
AAP, 2014	Le palivizumab ne devrait pas être administré de façon routinière chez les enfants atteints de fibrose kystique. Il peut cependant être envisagé dans les circonstances suivantes : Durant la première année de vie d'un enfant atteint de fibrose kystique avec une évidence clinique de maladie chronique pulmonaire ou d'un retard staturo-pondéral. Durant la deuxième année de vie d'un enfant atteint de fibrose kystique qui a reçu le palivizumab durant sa première année, s'il présente des signes attestant d'une condition médicale grave (hospitalisation pour une exacerbation pulmonaire durant la première année ou anomalies persistantes à la radiographie ou la tomographie du thorax malgré une stabilité de la maladie) ou s'il présente un retard staturo-pondéral (≤ 10e percentile).

DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE RETENUE	
Groves *et al.*, 2016; Robinson *et al.*, 2014; Winterstein *et al.*, 2013; Giebels *et al.*, 2008.	
OPINION DES MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LE PALIVIZUMAB	
Les membres sont unanimement d'avis de maintenir le critère de 2015-2016.	
RECOMMANDATION DE L'INESSS	
Saison 2016-2017	**Maintien du critère de 2015-2016 : Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints de fibrose kystique et qui présentent des symptômes respiratoires ou un retard staturo-pondéral significatifs.**

Enfants présentant des troubles neuromusculaires

CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ QUÉBÉCOIS	
Saison 2014-2015	Aucun critère; certains cas autorisés à la suite d'une demande hors critères
Saison 2015-2016	**Critère n° 4** Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon important en raison d'un trouble neuromusculaire.
RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES	
SCP (Robinson *et al.*, 2015)	Le palivizumab ne devrait pas être administré de façon routinière aux enfants présentant une obstruction des voies aériennes supérieures. Toutefois, ce médicament peut être considéré pour les enfants âgés de moins de 24 mois qui reçoivent de l'oxygène à domicile, ont eu une hospitalisation prolongée causée par une maladie pulmonaire grave ou qui sont gravement immunodéprimés.
AAP, 2014	Le palivizumab pourrait être administré au cours de la première année de vie des enfants présentant une maladie neuromusculaire dont les manifestations diminuent la capacité d'évacuation des sécrétions des voies aériennes supérieures en raison d'une toux inefficace, car il est connu qu'ils sont à risque d'hospitalisation prolongée en cas d'infection des voies respiratoires inférieures graves.
DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE RETENUE	
Kristensen *et al.*, 2012; Zachariah *et al.*, 2011.	
OPINION DES MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LE PALIVIZUMAB	
Les membres sont unanimement d'avis de maintenir le critère de 2015-2016.	
RECOMMANDATION DE L'INESSS	
Saison 2016-2017	**Maintien du critère de 2015-2016 : Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon important en raison d'un trouble neuromusculaire. Le diagnostic doit être fourni sur la demande**

Enfants présentant des anomalies congénitales des voies respiratoires supérieures

CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ QUÉBÉCOIS	
Saison 2014-2015	Aucun critère; certains cas autorisés à la suite d'une demande hors critères
Saison 2015-2016	**Critère n° 5** Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante, en raison d'anomalies congénitales des voies aériennes supérieures.
RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES	
SCP (Robinson *et al.*, 2015)	Le palivizumab ne devrait pas être administré de façon routinière aux enfants présentant une obstruction des voies aériennes supérieures. Toutefois, ce médicament peut être considéré pour les enfants âgés de moins de 24 mois qui reçoivent de l'oxygène à domicile, ont eu une hospitalisation prolongée causée par

	une maladie pulmonaire grave ou qui sont gravement immunodéprimés.
AAP, 2014	Le palivizumab pourrait être administré durant la première année de vie des enfants présentant une anomalie congénitale qui diminue la capacité d'évacuation des sécrétions des voies aériennes supérieures en raison d'une toux inefficace, car il est connu qu'ils sont à risque d'hospitalisation prolongée en cas d'infection des voies respiratoires inférieures graves.
DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE RETENUE	
Kristensen *et al.*, 2012; Zachariah *et al.*, 2011.	
OPINION DES MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LE PALIVIZUMAB	
Les membres sont unanimement d'avis de maintenir le critère de 2015-2016.	
RECOMMANDATION DE L'INESSS	
Saison 2016-2017	**Maintien du critère de 2015-2016 : Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante, en raison d'anomalie congénitale des voies aériennes supérieures. Le diagnostic doit être fourni sur la demande.**

Enfants atteints de maladies cardiaques

CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ QUÉBÉCOIS	
Saison 2014-2015	**Critère n°4** Les enfants âgés de moins de 24 mois souffrant de cardiopathie congénitale qui entraîne des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives.
Saison 2015-2016	**Critère n°6** Les enfants âgés de moins de 12 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints de cardiopathie congénitale, de cardiomyopathie ou de myocardite qui entraînent des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives ou souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire modérée ou grave (la demande doit être soumise par un cardiologue pédiatrique pour garantir la justesse du diagnostic).
RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES	
SCP (Robinson *et al.*, 2015)	Chez les enfants âgés de moins de 12 mois au moment du début de la saison du VRS atteints d'une cardiopathie congénitale entraînant des conséquences hémodynamiquement significative.
AAP, 2014	Chez les enfants âgés de moins de 12 mois au moment du début de la saison du VRS atteints d'une cardiopathie congénitale entraînant des conséquences hémodynamiquement significative, incluant : • Enfants atteints d'une maladie cardiaque acyanogène qui reçoivent un médicament pour contrôler l'insuffisance cardiaque congestive et qui nécessitera une chirurgie cardiaque. • Enfants souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire modérée à grave.
DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE RETENUE	
Harris *et al.*, 2011; Bellavance *et al.*, 2006; Feltes *et al.*, 2003; Boyce *et al.*, 2000; Wang *et al.*, 1997.	
OPINION DES MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LE PALIVIZUMAB	
Les membres sont unanimement d'avis de maintenir le critère de 2015-2016.	
RECOMMANDATION DE L'INESSS	
Saison 2016-2017	**Maintien du critère de 2015-2016 : Les enfants âgés de moins de 12 mois, au moment du début de la saison du VRS, atteints de cardiopathie congénitale, de cardiomyopathie ou de myocardite qui entraîne des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives ou souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire modérée ou grave (la demande doit être soumise par un cardiologue pédiatrique pour garantir la justesse du diagnostic).**

Enfants immunodéprimés

CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ QUÉBÉCOIS	
Saison 2014-2015	**Critère n° 5** Enfants âgés de moins de 24 mois ayant subi une greffe de moelle osseuse ou une greffe de cellules souches dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS ou pendant la saison du VRS. Certains cas autorisés à la suite d'une demande hors critères.
Saison 2015-2016	**Critère n° 7** Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, ayant subi une greffe de moelle osseuse, de cellules souches ou d'organe solide (cœur, foie ou poumon), dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS ou pendant la saison du VRS.
RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES	
SCP (Robinson *et al.*, 2015)	Le palivizumab ne devrait pas être administré de façon routinière aux enfants atteints de déficits immunitaires, sauf à ceux âgés de moins de 24 mois qui reçoivent de l'oxygène à domicile, ont eu une hospitalisation prolongée causée par une maladie pulmonaire grave ou qui sont gravement immunodéprimés.
AAP, 2014	Le palivizumab pourrait être administré aux enfants âgés de moins de 24 mois qui, durant la saison du VRS, sont gravement immunodéprimés ou qui subiront une greffe de cœur.
DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE RETENUE	
Asner *et al.*, 2013; El Saleeby *et al.*, 2008; Hall *et al.*, 1986.	
OPINION DES MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LE PALIVIZUMAB	
Les membres sont unanimement d'avis de maintenir le critère de 2015-2016.	
RECOMMANDATION DE L'INESSS	
Saison 2016-2017	**Maintien du critère de 2015-2016 : Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, ayant subi une greffe de moelle osseuse, de cellules souches ou d'organe solide (cœur, foie ou poumon) dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS ou pendant la saison du VRS.**

Enfants résidant dans les communautés éloignées

CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ QUÉBÉCOIS	
Saison 2014-2015	Aucun critère; certains cas autorisés à la suite d'une demande hors critères
Saison 2015-2016	Aucun critère; certains cas autorisés à la suite d'une demande hors critères
RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES	
SCP (Robinson *et al.*, 2015)	Le palivizumab devrait être offert aux nourrissons, nés avant la 36e semaine de gestation et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS, résidant dans des communautés éloignées où un transport aérien serait requis pour leur hospitalisation. Il est incertain si cette recommandation ne devrait être applicable qu'aux nourrissons inuits, à tous les nourrissons autochtones ou à tous les nourrissons des communautés éloignées.
AAP, 2014	L'usage du palivizumab pour les autochtones résidant en Alaska, ni pour les populations amérindiennes demeurant sur le territoire étatsunien n'est pas formellement recommandé. Cependant, le fardeau lié aux infections graves dues au VRS et les coûts associés au transport aérien requis pour l'hospitalisation des enfants qui en souffrent et qui résident dans des communautés éloignées pourraient justifier un usage élargi pour ces populations.
DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE RETENUE	
Banerji *et al.*, 2014; Banerji *et al.*, 2013; Singleton *et al.*, 2003.	

OPINION DES MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LE PALIVIZUMAB	
Les membres sont unanimement d'avis d'ajouter des critères pour les enfants nés à 36 semaines de grossesse ou moins et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS, résidant en région éloignée où l'accès à des soins de santé en cas d'état grave requiert un transport aérien, ainsi que pour ceux nés à terme âgés de moins de 3 mois au début de la saison du VRS, résidant en région éloignée où l'accès à des soins de santé en cas d'état grave requiert un transport aérien.	
RECOMMANDATION DE L'INESSS	
Saison 2016-2017	**Ajout de critères :** - **Les enfants nés à 36 semaines de gestation ou moins et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS ou nés pendant celle-ci, résidant au Nunavik** - **Les enfants nés à terme âgés de moins de 3 mois au début de la saison du VRS ou nés pendant celle-ci, résidant au Nunavik**

Enfants atteints du syndrome de Down

CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ QUÉBÉCOIS	
Saison 2014-2015	Aucun critère; certains cas autorisés à la suite d'une demande hors critères
Saison 2015-2016	Aucun critère; aucun cas connu autorisé à la suite d'une demande hors critères
RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES	
SCP (Robinson *et al.*, 2015)	Le palivizumab ne devrait pas être administré de façon routinière aux enfants atteints du syndrome de Down. Il peut être raisonnable de le faire pour ceux qui sont âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS et qui reçoivent de l'oxygène à domicile ou ont eu une hospitalisation prolongée causée par une maladie pulmonaire grave ou encore s'ils sont gravement immunodéprimés.
AAP, 2014	Enfants atteints du syndrome de Down s'ils présentent une maladie cardiaque, une maladie pulmonaire chronique, une difficulté à libérer les sécrétions des voies aériennes ou s'ils sont prématurés à moins de 29 semaines d'AG.
DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE RETENUE	
Yi *et al.*, 2014.	
OPINION DES MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LE PALIVIZUMAB	
Les membres sont unanimement d'avis de ne pas ajouter de critère relativement à cette population.	
RECOMMANDATION DE L'INESSS	
Saison 2016-2017	**Maintien de l'absence de critère**

Enfants atteints d'une maladie métabolique

CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ QUÉBÉCOIS	
Saison 2014-2015	Aucun critère; certains cas autorisés à la suite d'une demande hors critères.
Saison 2015-2016	Aucun critère; aucun cas connu autorisé hors critères
RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES	
SCP (Robinson *et al.*, 2015)	Aucune recommandation formulée concernant cette population.
AAP, 2014	
DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE RETENUE	
Kristensen *et al.*, 2012.	
OPINION DES MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LE PALIVIZUMAB	
Les membres sont unanimement d'avis de ne pas ajouter de critère et de maintenir le processus d'autorisation hors critères au cas par cas, sous réserve de la révision de la liste des maladies comportant les risques les plus élevés de décompensation importante.	
RECOMMANDATION DE L'INESSS	
Saison 2016-2017	**Maintien de l'absence de critère**

Enfants issus d'une naissance multiple

CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ QUÉBÉCOIS	
Saison 2014-2015	Aucun critère; certains cas autorisés à la suite d'une demande hors critères
Saison 2015-2016	Aucun critère; aucun cas connu autorisé à la suite d'une demande hors critères
RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES	
SCP (Robinson *et al.*, 2015)	Aucune recommandation formulée concernant cette population
AAP, 2014	
DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE RETENUE	
Aucune	
OPINION DES MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LE PALIVIZUMAB	
Les membres sont unanimement d'avis de ne pas ajouter de critère et de cesser d'autoriser l'administration de palivizumab aux jumeaux sains d'enfants admissibles à recevoir le palivizumab par le processus d'autorisation hors critères.	
RECOMMANDATION DE L'INESSS	
Saison 2016-2017	**Maintien de l'absence de critère**

Enfants âgés de 24 mois ou plus

CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ QUÉBÉCOIS	
Saison 2014-2015	Aucun critère; cas refusés à la suite d'une demande hors critères
Saison 2015-2016	Aucun critère; cas refusés à la suite d'une demande hors critères
RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES	
SCP (Robinson *et al.*, 2015)	L'administration du palivizumab à des enfants âgés de 24 mois ou plus au début de la saison du VRS n'est pas recommandée.
AAP, 2014	
DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE RETENUE	
Aucune	
OPINION DES MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LE PALIVIZUMAB	
Les membres sont unanimement d'avis de ne pas autoriser l'usage du palivizumab chez cette population.	
RECOMMANDATION DE L'INESSS	
Saison 2016-2017	**Maintien de l'absence de critère** **Ajout d'une mention d'exclusion dans la circulaire**

Poursuite de l'administration du palivizumab après la survenue d'une infection par le VRS

CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ QUÉBÉCOIS	
Saison 2014-2015	Aucune mention dans la circulaire
Saison 2015-2016	La prophylaxie devra être cessée dans le cas où une infection à VRS a été confirmée chez l'enfant.
RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES	
SCP (Robinson *et al.*, 2015)	La poursuite du palivizumab après la survenue d'une infection par le VRS confirmée n'est pas recommandée.
AAP, 2014	
DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE RETENUE	
Aucune	
OPINION DES MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LE PALIVIZUMAB	
Les membres sont unanimement d'avis de ne pas poursuivre l'usage du palivizumab après la survenue d'une infection par le VRS confirmée chez les enfants dont l'état a nécessité une hospitalisation.	
RECOMMANDATION DE L'INESSS	
Saison 2016-2017	**Maintien de la mention dans la circulaire avec modification : La prophylaxie par le palivizumab doit être cessée après qu'un enfant ait été hospitalisé en raison d'une**

	infection des voies respiratoires par le VRS dont la présence a été confirmée par un test de dépistage.

Administration du palivizumab au cours de l'hospitalisation

CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ QUÉBÉCOIS	
Saison 2014-2015	Aucune mention dans la circulaire
Saison 2015-2016	Aucune mention dans la circulaire
RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES	
SCP (Robinson *et al.*, 2015)	Amorcer l'administration du palivizumab juste avant le congé de l'hôpital. Le palivizumab n'est pas recommandé pour la prévention des infections nosocomiales.
AAP, 2014	Amorcer l'administration du palivizumab juste avant le congé de l'hôpital ou très peu de temps après le départ.
DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE RETENUE	
Aucune	
OPINION DES MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LE PALIVIZUMAB	
Les membres sont unanimement d'avis que l'administration du palivizumab devrait avoir lieu dans les 48 à 72 heures avant le congé de l'enfant qui y est admissible et que la date de la deuxième dose devrait alors être immédiatement être fixée.	
RECOMMANDATION DE L'INESSS	
Saison 2016-2017	**Ajout de deux mentions dans la circulaire :** - **L'administration du palivizumab devrait avoir lieu dans les 48 à 72 heures avant qu'un enfant admissible au palivizumab obtienne son congé de l'hôpital après la naissance.** - **L'administration du palivizumab en vue de prévenir les infections nosocomiales par le VRS n'est pas indiquée.**

Modalités d'administration du palivizumab

CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ QUÉBÉCOIS	
Saison 2014-2015	L'immunisation par le palivizumab est recommandée selon une administration aux 4 semaines, débutant en novembre. Normalement 5 doses doivent être administrées par saison, avec un maximum de 6 doses, si nécessaire.
Saison 2015-2016	L'immunisation par le palivizumab est recommandée selon une administration aux 4 semaines, débutant à la mi-novembre. Un maximum de 5 doses doit être administré par saison, la dernière dose ne devant pas être administrée au-delà du mois de mars.
RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES	
SCP (Robinson *et al.*, 2015)	Maximum de trois à cinq doses par saison (15 mg/kg/dose), quatre doses étant probablement suffisantes pour tous les groupes à risque, si le palivizumab est administré seulement en présence d'activité du VRS dans la collectivité, particulièrement si les deuxième, troisième et quatrième doses sont administrées à 38 jours d'intervalle. Il n'y a aucune preuve soutenant l'administration de plus de cinq doses en une seule saison du VRS.
AAP, 2014	Maximum de cinq doses à raison de 15 mg/kg à chaque mois durant la saison du VRS. Les enfants nés durant celle-ci en requerraient moins.
DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE RETENUE	
Feltes *et al.*, 2003.	
OPINION DES MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF SUR LE PALIVIZUMAB ET RECOMMANDATION DE L'INESSS	
Saison 2016-2017	- **La date du début et celle de la fin de la saison du VRS devraient faire partie de la circulaire (1er novembre au 31 mars). La période de la saison du VRS au Nunavik est retardée d'un mois par rapport à celle des régions méridionales, soit du 1er décembre au 30 avril.**

	- **Le palivizumab devrait être administré à raison d'un maximum de quatre doses ou cinq doses par saison, selon la date du début de la prophylaxie propre à l'enfant et celle de la fin de la saison du VRS.** • **Une dose additionnelle au cours de la saison du VRS doit être donnée dans le cas des enfants soumis à un processus de circulation sanguine extracorporelle en raison d'une chirurgie.** - **Aucune dose de palivizumab ne devrait être donnée après la date de la fin fixée, sauf dans les circonstances particulières suivantes :** • **Si le VRS est toujours en pleine activité au Nunavik, une dose devrait être administrée en mai aux enfants admissibles au palivizumab qui ont quitté l'hôpital au cours des mois de février à avril après leur naissance.** • **Pour les autres régions du Québec, une dose devrait être administrée en avril à certains prématurés, si le VRS est toujours en pleine activité dans la collectivité. Il s'agit de ceux qui ont quitté l'hôpital au cours des mois de janvier à mars après leur naissance.** - **L'intervalle entre les doses devrait être environ de 28 jours.** - **Un calendrier provincial avec des dates fixes devrait être élaboré et inclus dans la circulaire. Ce calendrier devrait être adapté pour les enfants du Nunavik.**

Conclusion

La poursuite des travaux d'évaluation de l'INESSS en 2016 a permis de réaliser que le mode d'évaluation qu'il adopte usuellement pour des médicaments à inscrire sur les listes de médicaments présente des défis pour un produit à visée préventive comme le palivizumab. Il s'est avéré que les études de qualité et de niveau de preuve élevés sont peu nombreuses et datent de plusieurs années, si bien que leur validité externe est compromise. Le reste de la documentation se limite à de nombreuses études observationnelles qui, pour la plupart, étaient de faible qualité méthodologique. De surcroît, l'usage du palivizumab n'est pas documenté chez certaines populations pédiatriques, jugées à risque d'infection grave par le VRS pour qui des autorisations hors critères avaient été accordées. Enfin, il est peu probable que de bonnes études, ayant pour but de comparer l'effet du palivizumab à un placébo, soient éventuellement menées, à court ou moyen terme, auprès de ces clientèles vulnérables à faible prévalence. Dans un tel contexte, l'INESSS en est arrivé à la conclusion qu'il était quasiment impossible de juger du bien-fondé de l'usage du palivizumab chez les différentes populations identifiées, en se basant sur une approche strictement basée sur des données probantes, comme il le préconise de façon générale. C'est pourquoi il a accordé, dans certaines situations, un poids important à l'opinion des experts spécialisés du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab et des sociétés savantes. Il s'agit là d'une démarche exceptionnelle et circonstancielle.

Parmi les recommandations finales, l'INESSS souhaite mettre de l'emphase sur les points suivants :

- L'abrogation du critère concernant les bébés prématurés nés entre 33 et 35 6/7 semaines de grossesse ne semble pas, à première vue, avoir eu de conséquences cliniques significatives chez cette population par rapport à la population pédiatrique globale, et ce, ni sur le nombre d'hospitalisations, ni sur la gravité de l'atteinte durant la saison du VRS 2015-2016. Cependant, l'INESSS croit qu'il est impératif d'évaluer les conséquences du retrait de ce critère sur plusieurs années, parce que les caractéristiques des saisons du VRS varient dans le temps. D'ailleurs la saison dernière a présenté une dynamique particulière, soit un début tardif de la période d'infection et une prévalence importante du virus de l'influenza de type B.

- L'INESSS estime que l'organisation de l'immunoprophylaxie par le palivizumab et des soins prodigués aux enfants résidant au Nunavik est suffisante pour garantir une bonne application de ses recommandations à l'égard des bébés prématurés ou nés à terme. Ces clientèles sont très vulnérables, car ils présentent plusieurs facteurs de risque d'infection grave par le VRS clairement reconnus de par le monde; elles sont indéniablement parmi celles les plus à risque au Québec. De plus, considérant le vécu communautaire des habitants du Grand Nord et leurs perceptions face aux infections graves qui ont décimé leur peuple dans le passé, l'INESSS est d'avis que ces communautés seront engagées dans un programme d'immunoprophylaxie.

- L'INESSS insiste sur la mise en application de toutes les mesures recommandées ayant pour but de favoriser la persistance de l'effet du palivizumab. De fait, le maintien d'une concentration sérique du palivizumab suffisante pour garantir une prophylaxie constante durant les périodes d'activité intense du VRS est la clé du succès d'un programme d'immunoprophylaxie. Ainsi, le besoin d'un calendrier d'administration et la nécessité d'autoriser une dose additionnelle dans les circonstances particulières décrites précédemment s'imposent.

- Bien qu'il ait été inhabituel d'inclure par le passé des critères d'exclusion dans la circulaire du programme d'immunoprophylaxie, l'INESSS croit que maintenant cette avenue devrait être adoptée pour limiter la soumission inutile de demandes hors critères.

- La mise en place d'un suivi structuré et indépendant des conséquences des nouvelles recommandations est incontournable. Compte tenu du fardeau économique lié aux complications des infections des voies respiratoires par le VRS et à l'immunoprophylaxie, l'INESSS croit essentiel que la tenue d'un registre, qui pourrait s'inspirer de ceux qui sont tenus par d'autres provinces canadiennes, est devenue essentielle. Les difficultés éprouvées pour évaluer l'efficience du palivizumab proviennent en grande partie de l'absence de données comparatives contemporaines québécoises.

SUMMARY

Notice Reevaluation of the eligibility criteria for palivizumab (Synagis) for the 2016-2017 season

On June 2, 2015, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) received a request from the Direction générale des services de santé et de médecine universitaire (DGSSMU) of the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) to reexamine the eligibility criteria for Québec's palivizumab (Synagis®) immunoprophylaxis program for the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants and young children, with a view to optimizing the use of palivizumab during the 2015-2016 season.

The assessment framework used to carry out this task is based on that established for evaluating drugs for their entry on the lists of insured drugs in Québec. The framework includes the following aspects: the product's therapeutic value, the reasonableness of its price, its cost-effectiveness, the impact on the health of the general public and on the other components of the health and social services system, and other considerations, such as ethical and societal considerations.

Assessment activity (2015-2016 season)

In a timely manner, INESSS was able, among other things, to conduct a targeted review of the scientific literature, to examine the Canadian and American pediatric societies' recommendations, to speak with the product's manufacturer (AbbVie) and to consult a committee of experts. The role of the committee's members was to assist in analyzing the scientific data and to provide clinical expertise in the area of palivizumab immunoprophylaxis in infants and young children at risk for severe RSV infection. The committee consisted mainly of pediatric infectious disease specialists, pediatric respirologists and pediatric cardiologists; pediatricians; neonatologists; and members of the Comité scientifique d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Special attention was given to the composition of this committee to ensure that its members were from the main integrated university health networks (RUISs), in which vulnerable pediatric patients for whom the immunoprophylaxis examined in this report is intended are treated. Among the members were those asked by Héma-Québec to evaluate nonconforming authorization requests for palivizumab. Despite these various steps, INESSS did not feel that its analysis was thorough enough for it to meet its standards of quality and scientific rigour. There thus emerged a cautious approach that led to the submission of a report containing preliminary proposals (unpublished), which was accompanied by a recommendation to continue its scientific activity with a view to the 2016-2017 season. Actually, a rigorous and thorough scientific analysis of the clinical data was necessary.

It will be noted that changes to the palivizumab utilization criteria for the 2015-2016 were nonetheless made to the Héma-Québec circular on the basis of, among other things, certain preliminary proposals by the advisory committee included in the preliminary report and of the Canadian and American pediatric societies recommendations.

Assessment activity (2016-2017 season)

INESSS conducted a systematic review of the scientific literature [2016, see Appendix I] to identify all the relevant data concerning the following question: What is the prophylactic efficacy of palivizumab in

reducing the risk of complications associated with RSV (hospitalizations, long-term sequelae and death) in infants and young children compared to the administration of placebo or to no prophylaxis? The results taken from the studies included, apart from hospitalizations, intensive care unit stays and the use of assisted ventilation. The research concerned several populations of infants and young children with recognized risk factors for severe infection or a health problem suspected of being one.

In parallel with the systematic review, INESSS identified and analyzed several prospective and retrospective observational cohort studies mainly concerning the impact of using palivizumab in a real-world setting in different countries or the identification of groups of infants and young children with risk factors associated with an increased incidence of hospitalization due to RSV infection.

In addition, INESSS once again consulted the advisory committee, which a pediatrician had joined who specializes in health care in Québec's Far North, that is, the health and social services regions of the Nord-du-Québec, Nunavik and the Terres-Cries-de-la-Baie-James.

The main observations arising from all these steps are as follows:

- The systematic review confirmed the absence of studies involving several of the target populations and the existence of a very small number of quality randomized, controlled studies, whose external validity is diminished by the advances in pediatric health care made over the past few decades. The literature identified in parallel consists mainly of prospective and retrospective observational studies of highly variable quality, from very poor to good. INESSS noticed a major heterogeneity problem with the different studies, which made comparing the results a very difficult task and their application to our clinical context, limited. The most frequent sources of heterogeneity influencing the results include the differences in the characteristics of the RSV seasons according to the region, the lack of uniformity in the practice standards according to the participating centre and their changes over time, and the absence of a control group. Another problem encountered was the lack of statistical power of certain studies that involved a small number of subjects, among others, those with a low-prevalence disease. Lastly, it is unlikely that studies of superior quality will eventually be carried out, especially in the case of rare health problems.
- The revocation of the criterion concerning preterm infants born at 33 to 35 $^{6/7}$ weeks' gestation did not, on the face of it, seem to have had any significant clinical consequences in this population relative to the general pediatric population, either in terms of the number of hospitalizations or the degree of damage, during the 2015-2016 RSV season. However, it is imperative that the consequences of revoking this criterion be evaluated over several years because the characteristics of RSV seasons vary over time. For instance, the last season was marked by a particular set of dynamics, namely, a late start of the infection season and a high prevalence of the influenza type B virus.
- Consulting an expert on the health care available in Québec's Far North provided INESSS with a better understanding of the specific context in this region and enabled it to identify its unmet health-care needs. It is observed that Nunavik infants born at term who do not have any medical risk factors for severe infection that could lead to hospitalization are nonetheless at high risk for developing complications that potentially require a transfer to a university hospital in an urban area. The logistics of air transportation are complex and difficult, especially air transportation from the most remote villages, and can entail risks for the infant because of the wait times for accessing specialized care. Preterm infants of less than 36 weeks' gestational age (GA) in this region constitute

another target population. Lastly, the organization of care in Québec's Far North does not seem to be an obstacle to the success of an immunoprophylaxis program adapted to this region.

- Despite the development of a pharmacoeconomic model adapted to Québec, no reliable conclusion could be drawn with respect to the efficiency of palivizumab prophylaxis in the different populations targeted by the recommendations of this report. This can be explained by the weakness of the clinical evidence for some of these populations or by the complete lack of data on others. Consequently, the efficiency of palivizumab could not be evaluated.
- The costs for palivizumab were relatively stable during the 2010-2011 to 2014-2015 seasons, increasing at an average rate of 1.8% per year. They went from $16.8 million in 2014-2015 to $8.9 million in 2015-2016, a decrease of 47%. The number of infants and young children treated decreased by 35%, while the average cost per infant or young child decreased by 18%. During this time, in the rest of Canada, the number of infants and young children treated decreased as well, but only by 9.6%. It should be noted that the number of nonconforming authorizations also decreased in 2015-2016.

- The vulnerability of the populations in question, the anxiety associated with hospitalizing infants and young children, who, in some cases, were hospitalized for a prolonged period at birth, and, lastly, the risks and drawbacks of hospitalization for the infant or young child and his/her family are important considerations.

The assessment of palivizumab immunoprophylaxis using the selected assessment framework was challenging. It concerned a drug intended for preventive rather than curative purposes, and the harm caused by an RSV infection that can cause complications. Its therapeutic value was first examined with regard to the different populations considered to be at risk. It was found that the quality of the available evidence (clinical and epidemiological data) concerning a number of these populations is generally poor or that there is no evidence at all. This is why the opinions of experts and of the Canadian and American pediatric Society had to be taken into account, so that the therapeutic value could be determined by a clinical assessment that INESSS considers entirely acceptable, given the nature of the drug. This said, it was crucially important to form a committee ensuring good representativeness. It will be noted that economic considerations were not taken into account when assessing the drug's therapeutic value. From the moment the scientific or clinical relevance of using palivizumab was established, INESSS examined all the considerations pertaining to the reduction of the harm associated with RSV infection, which can become complicated to the point of requiring hospitalization of the affected individual. The recommended overall approach is, in INESSS's opinion, the best level of evidence that can support the recommendations formulated in this report.

The following tables summarize INESSS's recommendations regarding the use of palivizumab for the 2016-2017 RSV season in the different populations and its administration schedule.

Preterm infants with no risk factors other than prematurity

QUÉBEC ELIGIBILITY CRITERIA	
2014-2015 season	**Criterion No. 1** Infants born at <33 weeks' gestation and <6 months of age at the start of the RSV season.
2015-2016 season	**Criterion No. 1** Infants born at <33 weeks' gestation and <6 months of age at the start of the RSV

	season.
RECOMMENDATIONS OF LEARNED SOCIETIES	
CPS (Robinson *and al.*, 2015)	Although not essential, in preterm infants without bronchopulmonary dysplasia, only if they were born before 30 weeks' gestation and are <6 months of age at the start of the RSV season.
AAP, 2014	In preterm infants, only if they were born at <29 weeks' gestation and are <12 months of age at the start of the RSV season.
SCIENTIFIC LITERATURE CONSULTED	
Notario *and al.*, 2014; Andabaka *and al.*, 2013; Tavsu *and al.*, 2013; Checchia *and al.*, 2011; Grimaldi *and al.*, 2007; IMpact-RSV, 1998.	
OPINION OF THE MEMBERS OF THE PALIVIZUMAB ADVISORY COMMITTEE	
The members are unanimously of the opinion that the 2015-2016 criterion should be maintained.	
INESSS'S RECOMMENDATION	
2016-2017 season	**Maintain the 2015-2016 criterion: Infants born at <33 weeks' gestation and <6 months of age at the start of the RSV season.**

Preterm infants with risk factors identified by Sampalis [2008]

QUÉBEC ELIGIBILITY CRITERIA	
2014-2015 season	**Criterion No. 2** Infants born at 33 to 35 $^{6/7}$ weeks' gestation and who are <6 months of age at the start of the RSV infection season and have a score >48 on the risk scale presented by Sampalis (2008).
2015-2016 season	Criterion revoked.
RECOMMENDATIONS OF LEARNED SOCIETIES	
CPS (Robinson *and al.*, 2015)	Palivizumab prophylaxis is not recommended.
AAP, 2014	
SCIENTIFIC LITERATURE CONSULTED	
Anderson *and al.*, 2016; analyse regroupée d'Anderson (manuscript under peer review); Ryan *and al.*, 2016; Stranak *and al.*, 2016; Ambrose *and al.*, 2014 (REPORT); Notario *and al.*, 2014; Blanken *and al.*, 2013; Mitchell *and al.*, 2011 (CARESS); Paes *and al.*, 2009, Mitchell *and al.*, 2006; Law *and al.*, 2004; Wegner *and al.*, 2004; IMpact-RSV, 1998.	
OPINION OF THE MEMBERS OF THE PALIVIZUMAB ADVISORY COMMITTEE	
Most of the members are of the opinion that the revocation of the 2014-2015 criterion be maintained on the condition that an objective and independent process is put in place to monitor this population.	
INESSS'S RECOMMENDATION	
2016-2017 season	**Maintain the revocation of the 2014-2015 criterion on the condition that an independent, structured monitoring of these infants' outcome is put in place.**

Children with bronchopulmonary dysplasia or chronic lung disease of the newborn

QUÉBEC ELIGIBILITY CRITERIA	
2014-2015 season	**Criterion No. 3** Children <24 months of age with: • a chronic lung disease; or • a medical condition with severe respiratory complications; **and** • who required oxygen during the 6 months preceding the RSV season; or • who require oxygen during the RSV season.
2015-2016 season	**Criterion No. 2** Children <24 months of age at the start of the RSV season who have chronic lung disease of the newborn (defined as the need for oxygen at 36 weeks' gestational age) or bronchopulmonary dysplasia (defined as the need for oxygen at 28 days of life and until at least 36 weeks' gestational age) **and:** • who required oxygen during the 6 months preceding the RSV season; or • who require oxygen during the RSV season.
RECOMMENDATIONS OF LEARNED SOCIETIES	
CPS (Robinson *and al.*, 2015)	During the first year of life of infants <12 months of age at the start of the RSV season who have chronic lung disease of prematurity (defined as the need for oxygen at 36 weeks' GA) and who have an ongoing need for diuretics, bronchodilators, steroids or supplemental oxygen. During the second year of life of children aged 12 months to <24 months before the start of the RSV season who have chronic lung disease of prematurity (defined as the need for oxygen at 36 weeks' GA), who are still on oxygen or who were weaned from it during the 3 months preceding the current RSV season.
AAP, 2014	During the first year of life of preterm infants who develop chronic lung disease of prematurity defined as gestational age <32 $^{0/7}$ weeks and a requirement for >21% oxygen for at least the first 28 days after birth. During the second year of life of infants who satisfy the above definition of chronic lung disease of prematurity and who continue to require treatment (chronic corticosteroid therapy, diuretic therapy or oxygen) during the 6 months preceding the start of the second RSV season.
SCIENTIFIC LITERATURE CONSULTED	
Notario *and al.*, 2014; Mitchell *and al.*, 2011 (CARESS); Chang *and al.*, 2010; Mitchell *and al.*, 2006; Grimaldi *and al.*, 2004; Pedraz *and al.*, 2003; Boyce *and al.*, 2000; IMpact-RSV 1998.	
OPINION OF THE MEMBERS OF THE PALIVIZUMAB ADVISORY COMMITTEE	
The members are unanimously of the opinion that the 2015-2016 criterion should be modified to make it easier to understand.	
INESSS'S RECOMMENDATION	

2016-2017 season	**Modification of the 2015-2016 criterion:** - **Term or near-term children <24 months of age at the start of the RSV season who have chronic lung disease of the newborn, defined as the need for oxygen therapy at birth that has persisted because of chronic lung damage other than that mentioned in the other criteria;** **or** - **Preterm children <24 months of age at the start of the RSV season with bronchopulmonary dysplasia, defined as the need for oxygen therapy shortly after birth that persists up to at least 28 days of life and up to a gestational age of at least 36 weeks, with the presence of a characteristic history of the disease;** **and** - **who have required ongoing chronic oxygen therapy during the 6 months preceding the start of the RSV season or who require oxygen therapy during the RSV season.**

Children with cystic fibrosis

QUÉBEC ELIGIBILITY CRITERIA	
2014-2015 season	**Criterion No. 3** Children <24 months of age with: • a chronic lung disease; or • a medical condition with severe respiratory complications; **and** • who required oxygen during the 6 months preceding the RSV season; or • who require oxygen during the RSV season. Certain cases authorized upon a nonconforming request.
2015-2016 season	**Criterion No. 3** Infants <24 months of age at the start of the RSV season with cystic fibrosis who present with significant respiratory symptoms or failure to thrive.
RECOMMENDATIONS OF LEARNED SOCIETIES	
CPS (Robinson *et al.*,2015)	Palivizumab should not be administered routinely to children with cystic fibrosis. It may, however, be considered in the following cases: Children <24 months of age with cystic fibrosis, only if they are on home oxygen, if they have had a prolonged hospitalization for severe pulmonary disease or are severely immunocompromised.
AAP , 2014	Palivizumab should not be administered routinely to children with cystic fibrosis. It may, however, be considered in the following cases: During the first year of life of an infant with cystic fibrosis with clinical evidence of

	chronic lung disease or failure to thrive. During the second year of life of a child with cystic fibrosis who received palivizumab during his/her first year, if he/she has signs of a serious medical condition (hospitalization for pulmonary exacerbation during the first year of life or abnormalities on chest radiography or computed tomography that persist when the disease is stable) or if he/she presents with failure to thrive (≤10th percentile).
SCIENTIFIC LITERATURE CONSULTED	
Groves *and al.*, 2016; Robinson *and al.*, 2014; Winterstein *and al.*, 2013; Giebels *and al.*, 2008.	
OPINION OF THE MEMBERS OF THE PALIVIZUMAB ADVISORY COMMITTEE	
The members are unanimously of the opinion that the 2015-2016 criterion should be maintained.	
INESSS'S RECOMMENDATION	
2016-2017 season	**Maintain the 2015-2016 criterion: Children <24 months of age at the start of the RSV season with cystic fibrosis who present with significant respiratory symptoms or failure to thrive.**

Children with neuromuscular disorders

QUÉBEC ELIGIBILITY CRITERIA	
2014-2015 season	No criterion. Certain cases authorized upon a nonconforming request.
2015-2016 season	**Criterion No. 4** Children <24 months of age at the start of the RSV season in whom the clearance of airway secretions is significantly impaired because of a neuromuscular disorder.
RECOMMENDATIONS OF LEARNED SOCIETIES	
CPS (Robinson *and al.*, 2015)	Palivizumab should not be administered routinely to children with an upper airway obstruction. However, this drug may be considered for children <24 months of age who are on home oxygen, have had a prolonged hospitalization for severe pulmonary disease or are severely immunocompromised.
AAP, 2014	Palivizumab may be administered during the first year of life of infants with a neuromuscular disease whose manifestations reduce the ability to clear upper airway secretions because of ineffective cough, since it is known that they are at risk for a prolonged hospitalization in the event of a severe lower respiratory tract infection.
SCIENTIFIC LITERATURE CONSULTED	
Kristensen *and al.*, 2012; Zachariah *and al.*, 2011.	
OPINION OF THE MEMBERS OF THE PALIVIZUMAB ADVISORY COMMITTEE	
The members are unanimously of the opinion that the 2015-2016 criterion should be maintained.	
INESSS'S RECOMMENDATION	
2016-2017 season	**Maintain the 2015-2016 criterion: Children <24 months of age at the start of the RSV season in whom the clearance of airway secretions is significantly impaired because of a neuromuscular disorder. The diagnosis must be indicated on the request.**

Children with congenital anomalies of the upper respiratory tract

QUÉBEC ELIGIBILITY CRITERIA	
2014-2015 season	No criterion. Certain cases authorized upon a nonconforming request.
2015-2016 season	**Criterion No. 5** Children <24 months of age at the start of the RSV season in whom the clearance of airway secretions is significantly impaired because of congenital anomalies of the upper respiratory tract.
RECOMMENDATIONS OF LEARNED SOCIETIES	
CPS (Robinson *and al.*, 2015)	Palivizumab should not be administered routinely to children with an upper airway obstruction. However, this drug may be considered for children <24 months of age who are on home oxygen, have had a prolonged hospitalization for severe pulmonary disease or are severely immunocompromised.
AAP, 2014	Palivizumab may be administered during the first year of life of infants with a congenital anomaly that reduces the ability to clear upper airway secretions because of ineffective cough, since it is known that they are at risk for a prolonged hospitalization in the event of a severe lower respiratory tract infection.
SCIENTIFIC LITERATURE CONSULTED	
Kristensen *and al.*, 2012; Zachariah *and al.*, 2011.	
OPINION OF THE MEMBERS OF THE PALIVIZUMAB ADVISORY COMMITTEE	
The members are unanimously of the opinion that the 2015-2016 criterion should be maintained.	
INESSS'S RECOMMENDATION	
2016-2017 season	**Maintain the 2015-2016 criterion: Children <24 months of age at the start of the RSV season in whom the clearance of airway secretions is significantly impaired because of a congenital anomaly of the upper airways. The diagnosis must be indicated on the request.**

Children with heart disease

QUÉBEC ELIGIBILITY CRITERIA	
2014-2015 season	**Criterion No. 4** Children <24 months of age with congenital heart disease with clinically significant hemodynamic consequences.
2015-2016 season	**Criterion No. 6** Infants <12 months of age at the start of the RSV season with congenital heart disease, cardiomyopathy or myocarditis that has clinically significant hemodynamic consequences or with moderate to severe pulmonary hypertension (the request must be submitted by a pediatric cardiologist to ensure the accuracy of the diagnosis).
RECOMMENDATIONS OF LEARNED SOCIETIES	
CPS (Robinson *and al.*, 2015)	Infants <12 months of age at the start of the RSV season with congenital heart disease with hemodynamically significant consequences.
AAP, 2014	In infants <12 months of age at the start of the RSV season with hemodynamically significant congenital heart disease, including: • Infants with acyanotic heart disease who are on medication to control

	congestive heart failure and who will require cardiac surgery. • Infants with moderate to severe pulmonary hypertension.
SCIENTIFIC LITERATURE CONSULTED	
Harris *and al.*, 2011; Bellavance and *al.*, 2006; Feltes and *al.*, 2003; Boyce and *al.*, 2000; Wang and *al.*, 1997.	
OPINION OF THE MEMBERS OF THE PALIVIZUMAB ADVISORY COMMITTEE	
The members are unanimously of the opinion that the 2015-2016 criterion should be maintained.	
INESSS'S RECOMMENDATION	
2016-2017 season	**Maintain the 2015-2016 criterion: Children <12 months of age at the start of the RSV season who have congenital heart disease, cardiomyopathy or myocarditis that has clinically significant hemodynamic consequences or moderate to severe pulmonary hypertension (the request must be submitted by a pediatric cardiologist to ensure the accuracy of the diagnosis).**

Immunocompromised children

QUÉBEC ELIGIBILITY CRITERIA	
2014-2015 season	**Criterion No. 5** Children <24 months of age who have undergone a bone marrow or stem cell transplant during the 6 months preceding the RSV season or during the RSV season. Certain cases authorized upon a nonconforming request.
2015-2016 season	**Criterion No. 7** Children <24 months of age at the start of the RSV season who have undergone a bone marrow, stem cell or solid organ (heart, liver or lung) transplant during the 6 months preceding the RSV season or during the RSV season.
RECOMMENDATIONS OF LEARNED SOCIETIES	
CPS (Robinson *and al.*, 2015)	Palivizumab should not be administered routinely to children with immune deficits, with the exception of those <24 months of age who are on home oxygen, have had a prolonged hospitalization for severe pulmonary disease or are severely immunocompromised.
AAP, 2014	Palivizumab may be administered to children <24 months of age who, during the RSV season, are severely immunocompromised or are to undergo a heart transplant.
SCIENTIFIC LITERATURE CONSULTED	
Asner *and al.*, 2013; El Saleeby *and al.*, 2008; Hall *and al.*, 1986.	
OPINION OF THE MEMBERS OF THE PALIVIZUMAB ADVISORY COMMITTEE	
The members are unanimously of the opinion that the 2015-2016 criterion should be maintained.	
INESSS'S RECOMMENDATION	
Saison 2016-2017	**Maintain the 2015-2016 criterion: Children <24 months of age at the start of the RSV season who have undergone a bone marrow, stem cell or solid organ (heart, liver or lung) transplant during the 6 months preceding the RSV season or during the RSV season.**

Infants in remote communities

QUÉBEC ELIGIBILITY CRITERIA	
2014-2015 season	No criterion. Certain cases authorized upon a nonconforming request.
2015-2016 season	No criterion. Certain cases authorized upon a nonconforming request.
RECOMMENDATIONS OF LEARNED SOCIETIES	
CPS (Robinson *and al.*, 2015)	Palivizumab should be offered to infants in remote communities born before 36 weeks' gestational age and <6 months of age at the start of the RSV season who would require air transportation for hospitalization. It is not clear whether this recommendation should apply only to Inuit infants, to all Aboriginal infants or to all infants in remote communities.
AAP, 2014	The use of palivizumab for the Alaska Native population or for Amerindian populations on US territory is not formally recommended. However, the burden associated with severe RSV infections and the costs associated with air transportation required for hospitalizing children with such infections living in remote communities could justify a broader use of palivizumab in these populations.
SCIENTIFIC LITERATURE CONSULTED	
Banerji *and al.*, 2014; Banerji and *al.*, 2013; Singleton and *al.*, 2003.	
OPINION OF THE MEMBERS OF THE PALIVIZUMAB ADVISORY COMMITTEE	
The members are unanimously of the opinion that criteria should be added for infants born at ≤36 weeks' gestational age who are <6 months of age at the start of the RSV season and who live in a remote area where access to health care in the event of a serious medical condition would require air transportation and for those born at term who are <3 months of age at the start of the RSV season and who live in a remote area where access to health care in the event of a serious medical condition would require air transportation.	
INESSS'S RECOMMENDATION	
2016-2017 season	**Additional criteria:** - **Nunavik infants born at ≤36 weeks' gestational age who are <6 months of age at the start of the RSV or born during the RSV season.** - **Nunavik infants born at term and who are <3 months of age at the start of the RSV season or born during the RSV season.**

Children with Down syndrome

QUÉBEC ELIGIBILITY CRITERIA	
2014-2015 season	No criterion. Certain cases authorized upon a nonconforming request.
2015-2016 season	No criterion. No known cases authorized upon a nonconforming request.
RECOMMENDATIONS OF LEARNED SOCIETIES	
CPS (Robinson *and al.*, 2015)	Palivizumab should not be administered routinely to children with Down syndrome. It may be reasonable to do so to those <24 months of age at the start of the RSV season and who are on home oxygen, have had a prolonged hospitalization for severe pulmonary disease or are severely immunocompromised.
AAP, 2014	Children with Down syndrome if they have heart disease, chronic lung disease or impaired clearance of airway secretions or were born preterm at <29 weeks' GA.
SCIENTIFIC LITERATURE CONSULTED	
Yi *and al.*, 2014.	
OPINION OF THE MEMBERS OF THE PALIVIZUMAB ADVISORY COMMITTEE	

The members are unanimously of the opinion that no criteria should be added for this population.	
INESSS'S RECOMMENDATION	
2016-2017 season	**Maintain the absence of criteria.**

Children with a metabolic disease

QUÉBEC ELIGIBILITY CRITERIA	
2014-2015 season	No criterion. Certain cases authorized upon a nonconforming request.
2015-2016 season	No criterion. No known cases authorized upon a nonconforming request.
RECOMMENDATIONS OF LEARNED SOCIETIES	
CPS (Robinson *and al.*, 2015)	No recommendations concerning this population are provided.
AAP, 2014	
SCIENTIFIC LITERATURE CONSULTED	
Kristensen *and al.*, 2012.	
OPINION OF THE MEMBERS OF THE PALIVIZUMAB ADVISORY COMMITTEE	
The members are unanimously of the opinion that no criteria should be added and that the nonconforming authorization process be maintained on a case-by-case basis, subject to a review of the list of diseases involving the highest risk of severe decompensation.	
INESSS'S RECOMMENDATION	
2016-2017 season	**Maintain the absence of criteria.**

Infants of a multiple birth

QUÉBEC ELIGIBILITY CRITERIA	
2014-2015 season	No criterion. Certain cases authorized upon a nonconforming request.
2015-2016 season	No criterion. No known cases authorized upon a nonconforming request.
RECOMMENDATIONS OF LEARNED SOCIETIES	
CPS (Robinson *and al.*, 2015)	No recommendations concerning this population are provided.
AAP, 2014	
SCIENTIFIC LITERATURE CONSULTED	
None	
OPINION OF THE MEMBERS OF THE PALIVIZUMAB ADVISORY COMMITTEE	
The members are unanimously of the opinion that no criteria should be added and that the administration of palivizumab to healthy twins of infants who qualify for palivizumab through the nonconforming authorization process no longer be authorized.	
INESSS'S RECOMMENDATION	
Saison 2016-2017	**Maintain the absence of criteria.**

Children 24 months of age or older

QUÉBEC ELIGIBILITY CRITERIA	
2014-2015 season	No criterion. Cases refused upon a nonconforming request.
2015-2016 season	No criterion. Cases refused upon a nonconforming request.
RECOMMENDATIONS OF LEARNED SOCIETIES	
CPS (Robinson *and al.*, 2015)	The administration of palivizumab to children ≥24 months of age at the start of the RSV season is not recommended.
AAP, 2014	
SCIENTIFIC LITERATURE CONSULTED	
None	
OPINION OF THE MEMBERS OF THE PALIVIZUMAB ADVISORY COMMITTEE	
The members are unanimously of the opinion that the use of palivizumab in this population should not be authorized.	
INESSS'S RECOMMENDATION	
2016-2017 season	**Maintain the absence of criteria.** **Include a statement of exclusion in the circular.**

Continuing to administer palivizumab after the occurrence of RSV infection

QUÉBEC ELIGIBILITY CRITERIA	
2014-2015 season	No mention in the circular.
2015-2016 season	Prophylaxis should be discontinued if RSV infection has been confirmed in the infant or young child.
RECOMMENDATIONS OF LEARNED SOCIETIES	
CPS (Robinson *and al.*, 2015)	Continuing to administer palivizumab after the occurrence of confirmed RSV infection is not recommended.
AAP, 2014	
SCIENTIFIC LITERATURE CONSULTED	
None	
OPINION OF THE MEMBERS OF THE PALIVIZUMAB ADVISORY COMMITTEE	
The members are unanimously of the opinion that palivizumab should not continue to be used after the occurrence of confirmed RSV infection in infants or young children whose condition has required hospitalization.	
INESSS'S RECOMMENDATION	
2016-2017 season	**Maintain the statement in the circular, with changes: Palivizumab prophylaxis should be discontinued after an infant or young child has been hospitalized for an RSV respiratory infection that has been confirmed by a screening test.**

Administration of palivizumab during hospitalization

QUÉBEC ELIGIBILITY CRITERIA	
2014-2015 season	No mention in the circular.
2015-2016 season	No mention in the circular.
RECOMMENDATIONS OF LEARNED SOCIETIES	

CPS (Robinson *and al.*, 2015)	Start palivizumab just before discharge from hospital. Palivizumab is not recommended for the prevention of nosocomial infections.
AAP, 2014	Start palivizumab just before discharge from hospital or very shortly thereafter.
SCIENTIFIC LITERATURE CONSULTED	
None	
OPINION OF THE MEMBERS OF THE PALIVIZUMAB ADVISORY COMMITTEE	
The members are unanimously of the opinion that palivizumab should be administered to an infant who qualifies for it 48 to 72 hours before his/her discharge and that the date for the second dose should, at that point, be set immediately.	
INESSS'S RECOMMENDATION	
2016-2017 season	**Include the following two statements in the circular:** - **Palivizumab should be administered 48 to 72 hours before an infant who qualifies for it is discharged from hospital after birth.** - **Administering palivizumab to prevent nosocomial RSV infections is not recommended.**

Palivizumab administration schedule

QUÉBEC ELIGIBILITY CRITERIA	
2014-2015 season	The recommended administration schedule for palivizumab immunization is every 4 weeks, starting in November. Normally, 5 doses should be administered per season, with a maximum of 6 doses, if necessary.
2015-2016 season	The recommended administration schedule for palivizumab immunization is every 4 weeks, starting in mid-November. A maximum of 5 doses should be administered per season, the last dose not to be administered after the month of March.
RECOMMENDATIONS OF LEARNED SOCIETIES	
CPS (Robinson *and al.*, 2015)	A maximum of 3 to 5 doses per season (15 mg/kg/dose), 4 doses probably being sufficient for all at-risk groups if palivizumab is administered only in the presence of RSV activity in the community, especially if the second, third and fourth doses are administered at 38-day intervals. There is no evidence supporting the administration of more than 5 doses in a single RSV season.
AAP, 2014	A maximum of 5 doses at the rate of 15 mg/kg each month during the RSV season. Infants born during the RSV season would require less.
SCIENTIFIC LITERATURE CONSULTED	
Feltes *et al.*, 2003.	
OPINION OF THE MEMBERS OF THE PALIVIZUMAB ADVISORY COMMITTEE AND INESSS'S RECOMMENDATION	
2016-2017 season	- **The start and end dates of the RSV season should be indicated in the circular (November 1 to March 31). In Nunavik, the RSV season starts a month later than in southern regions, extending from December 1 to April 30.** - **Palivizumab should be administered at a rate of no more than 4 or 5 doses per season, depending on the prophylaxis start date specific to the child and the end date of the RSV season.** • **An additional dose during the RSV season should be administered to children undergoing extracorporeal blood circulation for surgical purposes.** - **No palivizumab doses should be administered after the set end date, except in**

	the following special circumstances: • **If there is still strong RSV activity in Nunavik, one dose should be administered in May to infants eligible for palivizumab discharged from hospital in February, March or April after their birth.** • **For the other regions of Québec, one dose should be administered in April to certain preterm infants if there is still strong RSV activity in the community, specifically, those discharged from hospital in January, February or March after their birth.** - **The dosing interval should be approximately 28 days.** - **A provincial calendar with set dates should be created and included in the circular. The calendar should be adjusted for Nunavik infants.**

Conclusion

Upon continuing its assessment activity in 2016, INESSS realized that the assessment method that it usually uses for drugs to be entered on the lists of medications poses challenges when applied to a prophylactic drug like palivizumab. It was found that the studies of high quality and of a high level of evidence are scarce and were carried out many years ago, with the result that their external validity is compromised. The rest of the literature consists only of numerous observational studies, which, for the most part, were of low methodological quality. Furthermore, the use of palivizumab is not documented in certain pediatric populations considered at risk for severe RSV infection and for which nonconforming authorizations had been granted. Lastly, it is unlikely that good studies aimed at comparing the effect of palivizumab with that of placebo will eventually be conducted in the short or medium term in these vulnerable, low-prevalence groups. This said, INESSS concluded that it was nearly impossible to assess the merits of using palivizumab in the different populations identified, using a strictly evidence-based approach, as it generally recommends. This is why, in certain situations, it accorded significant weight to the opinion of the specialized experts on the Advisory Committee on the Use of Palivizumab and the opinions of the learned societies. This was an exceptional and circumstantial approach.

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

- The revocation of the criterion concerning preterm infants born at 33 to 35 $^{6/7}$ weeks' gestation did not, on the face of it, seem to have had any clinically significant consequences in this population compared to the general pediatric population, either in terms of the number of hospitalizations or the degree of damage, during the 2015-2016 RSV season. However, INESSS feels that it is imperative to evaluate the consequences of revoking this criterion over several years because the characteristics of RSV seasons vary over time. For instance, the last season was marked by a particular set of dynamics, namely, a late start of the infection period and a high prevalence of the influenza type B virus.

- INESSS believes that the organization of palivizumab immunoprophylaxis and of the care provided to Nunavik infants is adequate to ensure the proper application of its recommendations regarding term and preterm infants. These infants are highly vulnerable because they have several risk factors for severe RSV infection that are clearly recognized worldwide. They are unquestionably among the populations most at risk in Québec. Furthermore, given the community experience of residents of the Far North and their perceptions of the serious infections that have decimated their people in the past, INESSS feels that these communities will be engaged in an immunoprophylaxis program.

- INESSS emphasizes applying all the recommended measures aimed at prolonging palivizumab's effect. Indeed, maintaining a high enough serum palivizumab concentration to ensure ongoing prophylaxis during periods of intense RSV activity is the key to the success of an immunoprophylaxis program. Therefore, there is a need for an administration schedule and to authorize an additional dose in the special circumstances mentioned above.

- Although it was, in the past, unusual to include exclusion criteria in the circular for the immunoprophylaxis program in the past, INESSS believes that this approach should now be adopted to limit the pointless submission of nonconforming requests.

- Putting in place structured, independent monitoring of the consequences of the new recommendations is a must. Given the economic burden associated with the complications of RSV respiratory tract infections and with immunoprophylaxis, INESSS believes that it is now essential to maintain a registry, which could be modelled after those maintained by other Canadian provinces. The difficulties encountered in evaluating the efficiency of palivizumab are due, in large part, to the absence of contemporary comparative data for Québec.

1. INTRODUCTION

En vue d'optimiser l'usage du palivizumab et de déterminer ensuite le budget à y attribuer, le MSSS a demandé à l'INESSS de réviser les critères d'admissibilité du programme québécois d'immunoprophylaxie par le palivizumab. La publication récente de nouvelles lignes directrices aux États-Unis et au Canada constituait le premier incitatif à revoir cette question, tandis que le nombre croissant de demandes de palivizumab pour des indications hors critères en était le second.

Le palivizumab (Synagis[MC]) est un agent d'immunisation passive, plus précisément un anticorps monoclonal humain (IgG1κ), commercialisé sous la forme d'une poudre pour injection par voie intramusculaire. Le 6 mars 2015, une nouvelle formulation en solution pour injection intramusculaire a reçu un avis de conformité de Santé Canada le 6 mars 2015. Celle-ci devrait être offerte au cours de la saison du VRS 2016-2017 sans coût additionnel. Cette formulation sera plus facile d'usage, car elle sera prête à l'emploi, contrairement à la poudre, qui doit être reconstituée et administrée après 20 minutes de repos. Le palivizumab agit en neutralisant le VRS et en inhibe la fusion. Il est indiqué « pour la prévention d'affections graves des voies respiratoires inférieures causées par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les enfants hautement susceptibles de contracter une infection par le VRS ». Soulignons que le palivizumab n'empêche pas la transmission du VRS; il influe plutôt sur le risque de voir une infection par le VRS s'aggraver au point d'entraîner une hospitalisation de l'enfant qui en est atteint.

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

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

Un programme d'immunoprophylaxie est en vigueur au Québec depuis juin 2005. Il cible les populations pédiatriques jugées les plus à risque de complications lors d'une infection des voies respiratoires par le VRS.

L'objectif du présent rapport est de faire état des recommandations de l'INESSS concernant la mise à jour des critères d'admissibilité à ce programme en vue de la saison 2016-2017 et des modalités d'administration du palivizumab en tenant compte de l'évolution de la science et de la pratique clinique.

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

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

Les critères d'admissibilité au palivizumab à partir desquels l'INESSS a procédé à la quatrième évaluation de Synagis[MC] sont ceux qui étaient en vigueur durant la saison du VRS 2014-2015, à savoir :

1. les bébés nés à moins de 33 semaines de grossesse et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS;
2. les bébés nés entre 33 et 35 6/7 semaines de grossesse, âgés de moins de 6 mois au début de la saison des infections par le VRS et qui présentent un pointage de plus de 48 à l'échelle de risque de Sampalis [2008];
3. les enfants âgés de moins de 24 mois, présentant :

   une maladie chronique pulmonaire;

   ou

   une condition médicale avec complications respiratoires sévères;

   et

   qui ont eu besoin d'oxygène dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS;

   ou

   qui en ont besoin pendant la saison du VRS;
4. les enfants âgés de moins de 24 mois souffrant de cardiopathie congénitale qui entraîne des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives;
5. les enfants âgés de moins de 24 mois ayant subi une greffe de moelle osseuse ou une greffe de cellules souches dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS ou pendant la saison du VRS.

Bien que le MSSS ait modifié les critères d'admissibilité la saison dernière (2015-2016), l'évaluation qui suivra a pour point d'origine les critères de la saison 2014-2015, parce que ce sont ces critères qui étaient en vigueur au début des travaux de l'INESSS sur cette question.

3. MÉTHODOLOGIE

L'INESSS a procédé à des travaux relatifs à la réévaluation des critères d'admissibilité au palivizumab pour la prévention des infections graves des voies respiratoires par le VRS chez l'enfant. À cette fin, le cadre d'évaluation retenu en 2015 s'inspire de celui établi relativement à l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sur les listes des médicaments assurés au Québec. En effet, il inclut les volets de la valeur thérapeutique, de la justesse du prix et du rapport entre le coût et l'efficacité du produit, des conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et des services sociaux et celui des autres considérations, notamment de nature éthique ou sociétale. Il s'agit d'une démarche rigoureuse qui permet de formuler des recommandations fondées sur des données scientifiques, en plus de prendre en considération la disponibilité des ressources de toute nature et la dimension éthique. Ainsi, cela augmente les chances que la communauté médicale adhère à ces recommandations et que la population soit réceptive aux changements, le cas échéant.

Les travaux ont été effectués en deux phases en raison de l'ampleur de la complexité de la tâche et des différentes dimensions à considérer pour formuler des recommandations pertinentes sur l'usage du palivizumab.

Voici les principales actions accomplies au cours de ces deux phases :

Phase I (2015)

- Sollicitation de la collaboration du fabricant de Synagis[MC] pour fournir toute documentation pertinente à la réévaluation du palivizumab
- Analyse préliminaire par l'INESSS de l'ensemble de la documentation recueillie
- Évaluation de certaines demandes de palivizumab dont la justification était hors critères
- Formation et première rencontre du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab dont la liste des membres figure à l'annexe II du présent document (il regroupait notamment 12 médecins de spécialités diverses et 3 experts du CSEMI de l'INESSS).
- Élaboration d'un modèle pharmacoéconomique propre à l'INESSS et détermination des hypothèses à valider pour tenir compte du contexte québécois
- Présentation, aux membres du CSEMI, du compte rendu des travaux effectués par le comité consultatif, y compris ses propositions et son argumentaire
- Rédaction et soumission d'un rapport préliminaire au MSSS faisant état de propositions de l'INESSS sous réserve de la poursuite d'une analyse plus approfondie de la documentation scientifique, et ce, en vue d'une mise en application pour la saison 2016-2017

Phase II (2016)

- Réalisation d'une revue systématique de la documentation scientifique visant à évaluer l'efficacité du palivizumab pour réduire les complications associées aux infections des voies respiratoires (IVR) par le VRS

- Deuxième rencontre du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab, dont la liste des membres présentée à l'annexe II a légèrement changé en raison de contraintes personnelles de certains de ces membres.
- Consultation d'une pédiatre spécialisée dans les soins de santé dans le Grand Nord québécois
- Poursuite de l'analyse de la documentation scientifique sur le palivizumab, y compris celle fournie par le fabricant, en vue de formuler des recommandations finales sur son usage, de l'évaluation de son efficience et des conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé ainsi que des autres considérations notamment de nature éthique ou sociétales
- Présentation, aux membres du CSEMI, du compte rendu de la deuxième rencontre du comité consultatif en vue de finaliser son évaluation et d'élaborer les recommandations finales
- Rédaction et soumission du rapport final

Pour réaliser la phase II des travaux, l'INESSS a cru nécessaire d'effectuer une revue de la documentation en vue de répertorier de façon exhaustive les publications portant sur l'effet du palivizumab en prophylaxie sur la réduction des hospitalisations dues au VRS chez les enfants à risque, comparativement à l'administration d'un placébo ou à l'absence de prophylaxie. En parallèle, l'INESSS a recensé plusieurs études observationnelles de cohortes, prospectives ou rétrospectives, qui portaient principalement, soit sur les conséquences de l'usage du palivizumab dans un contexte de vie réelle dans différents pays, soit à la détection de groupes d'enfants qui présentent des facteurs de risque associés à une incidence accrue d'hospitalisations dues à une infection par le VRS. Plus de 150 publications ont été examinées en vue d'une sélection des plus pertinentes. Ainsi, une trentaine d'entre elles ont été soumises à l'appréciation du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab, en plus de nombreux autres documents d'intérêt. De façon générale, les experts consultés ont jugé que le niveau de preuve de ces publications était faible.

L'approfondissement de l'analyse des données scientifiques a permis de confirmer l'absence d'études sur certaines populations ciblées et que seul un petit nombre d'études comparatives à répartition aléatoire de qualité sont disponibles. De plus, l'INESSS s'est buté à un problème majeur d'hétérogénéité entre les différentes études, ce qui a rendu la comparaison de leurs résultats très ardue et leur extrapolation à notre contexte clinique, limitée. Les sources les plus fréquentes d'hétérogénéité influant sur les résultats sont les suivantes :

- La durée des saisons du VRS varie entre les différents pays et même entre les régions d'un même pays; il en est de même de la durée d'observation dans les études.
- Les tests de dépistage sont rarement réalisés de routine et les différents tests utilisés n'ont pas tous la même sensibilité.
- Les normes de pratique ne sont pas uniformes dans les différents centres participants aux études en plus d'avoir évolué dans le temps.
- Le devis de la plupart des études ne comporte pas de groupe témoin.
- Les variables confondantes prises en considération dans l'analyse statistique diffèrent notamment quant à leur nature et à leur nombre ou elles n'ont tout simplement pas été prises en compte.

Considérant ce qui précède, il est devenu difficilement envisageable d'utiliser une approche fondée strictement sur des données probantes pour évaluer la pertinence de rendre accessible l'immunoprophylaxie à certaines populations pédiatriques. C'est pourquoi les opinions du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab et celles des sociétés savantes ont été jugées suffisantes dans plusieurs cas pour formuler des recommandations.

4. RÉVISION DU PROGRAMME D'IMMUNOPROPHYLAXIE

4.1 PERTINENCE DE L'USAGE DU PALIVIZUMAB CHEZ DIFFÉRENTES CLIENTÈLES

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

A. Critères d'admissibilité québécois

Saison 2014-2015	**Critère n°1** Les bébés nés à moins de 33 semaines de grossesse et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS.
Saison 2015-2016	**Critère n°1** Les bébés nés à moins de 33 semaines de grossesse et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS.

B. Historique

Les données probantes à partir desquelles le critère n° 1 énoncé ci-dessus a été établi provenaient de l'étude IMpact-RSV [1998], un essai multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, où le groupe témoin a reçu un placébo. L'une des populations à l'étude était constituée de bébés nés à 35 semaines de gestation ou moins, qui ne présentaient aucun autre facteur de nature médicale qui puisse faire augmenter le risque d'hospitalisation en raison d'une IVR par le VRS, notamment une cardiopathie ou la dysplasie bronchopulmonaire. L'autre population était constituée par des enfants âgés de moins de 24 mois atteints de dysplasie bronchopulmonaire nécessitant un traitement. Les principaux résultats comparant le groupe des enfants qui ont reçu le palivizumab et celui des enfants qui ont reçu un placébo sont les suivants :

- Le taux d'hospitalisations chez les enfants prématurés qui ont reçu le palivizumab était de 1,8 % alors qu'il était de 8,1 % chez ceux qui ont reçu le placébo, pour une réduction du risque relatif d'hospitalisation par rapport au placébo de 78 % (IC à 95 % : 66 % à 90 %, $p < 0,001$).
- La réduction du risque relatif d'hospitalisation chez les enfants dont l'AG est inférieur à 32 semaines qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui ont reçu le placébo, est de 47 % ($p = 0,003$).
- Concernant l'ensemble des enfants recrutés au Canada, le taux d'hospitalisations dues au VRS était de 8,8 % chez les enfants qui ont reçu le palivizumab et de 14,7 % chez ceux qui ont reçu un placébo, soit une réduction du risque relatif d'hospitalisation de 40 %.

Cette étude avait été jugée de bonne qualité méthodologique et son niveau de preuve était considéré comme élevé. Les résultats démontraient clairement la supériorité du palivizumab par rapport au placébo pour diminuer les hospitalisations en cas d'infections graves par le VRS dans la population totale. Précisons cependant que les taux d'hospitalisations étaient plus élevés chez les enfants recrutés au Canada, comparativement à ceux de la population totale, et ce, concernant chacune des sous-populations. En outre, les avantages du palivizumab semblaient de moindre importance chez les bébés canadiens.

À titre informatif, mentionnons que Notario [2014] a réalisé récemment une analyse *post hoc* de l'étude IMpact-RSV qui avait pour objet d'évaluer l'efficacité du palivizumab par rapport à celle d'un placébo en stratifiant la cohorte des 727 enfants prématurés en 11 sous-groupes d'AG. Les résultats concernant les enfants visés par le critère n° 1 sont les suivants :

- Chez les enfants dont l'AG est inférieur à 29 semaines, 2 % (2/102) des enfants qui ont reçu le palivizumab ont été hospitalisés, comparativement à 10 % (4/40) de ceux qui ont reçu un placébo, soit une réduction du risque relatif d'hospitalisation non statistiquement significative (80,4 %, IC à 95 % : -8,3 % à 97,4 %).
- Chez les enfants dont l'AG varie de 29 semaines à 32 semaines, 1,6 % (4/256) des enfants qui ont reçu le palivizumab ont été hospitalisés, comparativement à 8,2 % (9/117) de ceux qui ont reçu le placébo, soit une réduction du risque relatif d'hospitalisation de 79,7 % (IC à 95 % : 35,7 % à 96,9 %).

En résumé, les résultats de l'analyse de Notario ont montré la supériorité du palivizumab en prophylaxie, comparativement à l'administration d'un placébo pour réduire la fréquence des hospitalisations dans le sous-groupe des enfants dont l'AG varie de 29 semaines à 32 semaines de gestation. Aucune différence n'a pu être détectée dans le sous-groupe des enfants nés à moins de 29 semaines de gestation. De l'avis de l'INESSS, cette conclusion est incertaine, parce que l'analyse n'a pas été prévue a priori dans l'étude IMpact-RSV et que cette dernière n'a pas été conçue de manière à garantir une puissance statistique suffisante pour détecter une différence dans les sous-groupes stratifiés en fonction de l'AG. Néanmoins, il est intéressant de connaître les taux absolus d'hospitalisations et de les mettre en parallèle avec ceux observés dans des études plus récentes. Bien que l'étude IMpact-RSV soit de bonne qualité, l'INESSS estime que sa validité externe est amoindrie en raison de progrès substantiels en matière de soins de néonatalogie et des modifications dans les normes de pratique depuis 1998.

En 2015, les membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab avaient proposé à l'unanimité le maintien du critère n° 1.

C. Documentation scientifique retenue

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

Concernant les cas d'extrême ou de grande prématurité, les récentes lignes directrices de ces deux sociétés savantes diffèrent. Depuis 2014, le comité de l'AAP sur les maladies infectieuses, AAP Committee on Infectious Diseases, recommande l'immunoprophylaxie par le palivizumab chez les bébés prématurés, seulement si leur AG est inférieur à 29 semaines et s'ils sont âgés de moins de 12 mois au début de la saison du VRS. Quant à la SCP [Robinson *et al.*, 2015], sans juger indispensable l'immunoprophylaxie par le palivizumab, elle la recommande maintenant chez les bébés prématurés, qui ne sont pas atteints de dysplasie bronchopulmonaire, seulement si leur AG est inférieur à 30 semaines et s'ils sont âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS.

Revue systématique de la documentation scientifique réalisée par l'INESSS [2016]

La méta-analyse de Checchia [2011], dont la qualité méthodologique est moyenne, est peu utile, parce que l'analyse a regroupé des études dont les populations et les méthodologies sont trop hétérogènes, ce qui compromet la fiabilité des résultats. Quant à la méta-analyse d'Andabaka [2013], dont la qualité méthodologique est bonne, les résultats finaux reposent sur ceux de seulement deux des études répertoriées, ce qui laisse douter de la pertinence de cette méta-analyse. Compte tenu de ce qui précède, une analyse individuelle des études répertoriées dans la revue systématique a plutôt été préconisée. Parmi ces études, les seules dont la qualité méthodologique est jugée suffisante sont l'étude IMpact-RSV [1998] analysée ci-dessus et celles de Grimaldi [2007] et de Tavsu [2013].

L'étude de Grimaldi [2007], une étude observationnelle réalisée en France, avait pour objet d'évaluer l'efficacité du palivizumab chez des enfants prématurés dont l'AG est de 30 semaines ou moins et qui ne sont pas atteints de dysplasie bronchopulmonaire, définie par un besoin persistant d'oxygénothérapie jusqu'à au moins 28 jours de vie, en comparant une cohorte prospective et une cohorte rétrospective. Étaient inclus tous les enfants hospitalisés en raison d'une bronchiolite causée par le VRS, confirmée par un test de dépistage de routine, au cours de cinq saisons du VRS, soit de décembre à avril, de 1999 à 2003, s'ils étaient nés au cours de la période du 15 avril au 31 janvier et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS. Le palivizumab n'a pas été administré au cours des saisons 1999, 2000 et 2001 (cohorte historique) du VRS, alors qu'il l'a été pendant les 2 dernières saisons (cohorte prospective) du VRS. Les principaux résultats sont les suivants :

- En l'absence d'immunoprophylaxie par le palivizumab, 13,5 % (16/118) des enfants ont été hospitalisés, comparativement à 2 % (1/70) de ceux qui ont reçu le palivizumab, soit une différence absolue de 11,5 % ($p < 0,0001$) démontrant l'efficacité supérieure du palivizumab à diminuer la fréquence des hospitalisations associées au VRS.
- Le nombre de sujets (enfants) à traiter pour éviter une hospitalisation (NST) est de 6 (IC à 95 % : 4 à 11).

Cette étude est jugée de faible qualité méthodologique. Une des principales limites est l'absence de critères uniformes prédéfinis pour hospitaliser un enfant. De plus, les pédiatres des hôpitaux ont été impliqués directement pour consigner prospectivement les données cliniques relatives aux bronchiolites, ce qui peut constituer une source additionnelle de biais. Néanmoins, certains points positifs sont à souligner, notamment la réalisation de routine des tests de dépistage, la conservation du même type de test dans un même hôpital au cours des cinq saisons du VRS, ce qui limitait un biais dû à des variations de sensibilité de détection du VRS. En outre, l'administration du palivizumab aux enfants avant leur congé de l'hôpital après la naissance était systématique s'ils répondaient aux exigences précitées, sauf en cas de refus des parents; cette pratique augmentait les chances d'avoir une cohorte complète. Les résultats ont indiqué un taux élevé d'hospitalisations en l'absence d'immunoprophylaxie, ce qui laisse croire que les grands prématurés sont très à risque d'infection grave par le VRS. Bien que ce mode de comparaison soit imparfait, le taux d'hospitalisations obtenu dans cette étude paraît supérieur à ceux observés dans les sous-groupes d'enfants prématurés dont l'AG était inférieur à 29 semaines ou variait de 29 semaines à 30 semaines, rapportés par Notario en provenance de l'étude IMpact-RSV. Il en est de même pour l'ampleur de la différence entre les proportions d'enfants, soit ceux qui ont reçu le palivizumab et ceux qui ne l'ont pas reçu.

L'étude comparative, monocentrique et à répartition aléatoire réalisée en Turquie par Tavsu visait à évaluer le taux d'hospitalisations obtenu au cours de la deuxième saison du VRS chez des enfants qui étaient admissibles au palivizumab au cours de leur première année de vie. Les participants étaient des enfants prématurés dont l'AG était inférieur à 32 semaines et qui n'étaient pas atteints de maladie pulmonaire chronique, de cardiopathie ou d'un autre problème grave de santé. Au cours de la saison du VRS 2009-2010, 83 enfants ont été répartis en 2 groupes; dans l'un ils ont reçu le palivizumab, alors que dans l'autre ils ne l'ont pas reçu. Au cours de la saison suivante, les enfants des deux groupes n'ont aucune immunoprophylaxie. Les résultats de cette étude sont les suivants :

- Au cours de la première saison, le taux d'hospitalisations observé dans le groupe des enfants qui ont reçu le palivizumab était nul, alors qu'il était de 24,4 % dans le groupe témoin, soit un rapport de cotes (RC, *odds ratio*) de 3,86 (IC à 95 % : 1,47 à 10,13).
- Les résultats n'ont pas changé au cours de la seconde saison.

La qualité méthodologique de cette étude a été jugée bonne et les groupes étaient homogènes sur le plan des paramètres connus; la spécificité et la sensibilité du test de dépistage étaient élevées. Les résultats ont montré clairement que le palivizumab permet de diminuer le taux d'hospitalisations attribuables au VRS, soit une différence absolue substantielle de 24,4 % entre les deux groupes. Étonnamment, ce résultat a été reproduit au cours de la deuxième saison, alors qu'aucun des groupes n'a reçu le palivizumab. Malgré quelques limites de l'étude, l'INESSS juge que l'ampleur de la différence observée est suffisante pour attester de la supériorité de l'effet du palivizumab.

En conclusion, peu d'études de qualité acceptable ont été publiées depuis l'étude IMpact-RSV dont la validité externe s'est amoindrie. Néanmoins, les résultats des dernières études ne contredisent pas ceux de l'étude IMpact-RSV dans les cas d'extrême ou de grande prématurité, chez les prématurés qui ne présentent aucun facteur médical de risque autre que la prématurité, ce qui indique que le palivizumab est plus efficace qu'un placébo, ou que l'absence de prophylaxie, pour prévenir les hospitalisations associées au VRS chez les enfants prématurés dont l'AG est de 32 semaines ou moins. Par conséquent, l'INESSS est d'avis que la valeur thérapeutique du palivizumab est démontrée à sa satisfaction relativement à la population visée. Enfin, il estime que les données sont actuellement insuffisantes pour modifier à la baisse l'AG limite pour être admissible au palivizumab.

D. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab

Selon des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab, la néonatologie a connu des progrès importants au cours des dernières années, si bien que les prématurés sont désormais en meilleure santé et présentent d'atteinte pulmonaire résiduelle moindre qu'autrefois, qu'ils soient atteints ou non de dysplasie bronchopulmonaire. Cependant, ils estiment que les prématurés dont l'AG est inférieur à 33 semaines, qui ne présentent aucun autre facteur de risque que la prématurité, constituent toujours un groupe d'enfants jugés à risque élevé d'infection grave par le VRS. Par ailleurs, la qualité méthodologique des études publiées n'est pas assez bonne pour justifier de sélectionner, à partir de leurs résultats, un groupe d'AG dont les enfants seraient plus susceptibles d'être à risque. Par conséquent, les experts sont d'avis que le critère n° 1 devrait être reconduit tel quel, en se fondant sur les résultats de l'étude IMpact-RSV, bien que la validité externe de celle-ci se soit amoindrie avec le temps.

E. Recommandation de l'INESSS

Compte tenu des résultats de son analyse des données scientifiques et de l'opinion du Comité consultatif, l'INESSS recommande le maintien du critère n° 1, lequel est formulé comme suit :

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

4.1.2 Bébés prématurés présentant des facteurs de risque mis en évidence par Sampalis [2008]

A. Critères d'admissibilité québécois

<table>
<tr><td>Saison 2014-2015</td><td>
Critère n°2
Les bébés nés entre 33 et 35 6/7 semaines de grossesse, âgés de moins de 6 mois au début de la saison des infections par le VRS et qui présentent un pointage de plus de 48 à l'échelle de risque tirée de Sampalis [2008]
<table>
<tr><th>Facteurs de risque</th><th>Points</th></tr>
<tr><td>Bébé de faible poids à la naissance pour son âge gestationnel (<10e percentile) [1]</td><td>12</td></tr>
<tr><td>Bébé de sexe masculin</td><td>11</td></tr>
<tr><td>Bébé né en novembre, décembre ou janvier</td><td>25</td></tr>
<tr><td>Absence d'antécédents d'eczéma dans la famille immédiate du bébé (mère, père, frères ou sœurs)</td><td>12</td></tr>
<tr><td>Le bébé ou ses frères et sœurs fréquentent une garderie</td><td>17</td></tr>
<tr><td>En comptant le bébé, la maisonnée comprend plus de 5 membres</td><td>13</td></tr>
<tr><td>Il y a >= 2 fumeurs à la maison</td><td>10</td></tr>
<tr><td>Réf. : Sampalis JS et al. Development and Validation of a Risk Scoring Tool to Predict Respiratory Syncytial Virus Hospitalization in Premature Infants Born at 33 through 35 Completed Weeks of Gestation. Med Decis Making 2008; 28(4) : 471-480.</td><td>Total</td></tr>
</table>
[1]Basé sur la courbe de croissance Canadienne publiée par Kramer et al., 2001.
</td></tr>
<tr><td>Saison 2015-2016</td><td>Abrogation du critère</td></tr>
</table>

B. Historique

Les données probantes ayant servi à établir le critère n° 2 énoncé ci-dessus provenaient de l'étude IMpact-RSV décrite et évaluée précédemment. Les principaux résultats d'intérêt concernant la catégorie d'enfants prématurés décrite ci-dessus sont les suivants :

- Le taux d'hospitalisations chez les enfants qui ont reçu le palivizumab était de 1,8 %, comparativement à 8,1 % chez ceux qui ont reçu un placébo, soit une réduction du risque relatif d'hospitalisation de 78 % (IC à 95 % : 66 % à 90 %, p < 0,001).
- La réduction du risque relatif d'hospitalisation par rapport à l'administration d'un placébo dans le groupe d'enfants nés à un AG de 32 semaines à 35 semaines était de 80 % (p = 0,002).

Selon diverses sources, on estime que les bébés nés à un AG de 33 semaines à 35 semaines représentent environ 5 % des naissances. En raison du nombre élevé de cas admissibles au palivizumab et des coûts associés à son usage, plusieurs chercheurs ont tenté de déterminer des facteurs qui prédisposent à une infection grave des voies respiratoires par le VRS pouvant nécessiter une hospitalisation. Une telle approche permettrait ensuite de cibler les enfants suffisamment à risque pour recevoir le palivizumab. Ainsi, dans le but d'optimiser l'utilisation des ressources, l'outil validé d'évaluation du risque d'hospitalisation de Sampalis [2008] avait été retenu par l'INESSS pour effectuer la sélection des enfants à risque moyen et risque élevé d'hospitalisation.

À titre informatif, mentionnons que les résultats de l'analyse *post hoc* de Notario, décrite et critiquée précédemment, indiquent que 2,2 % (3/136) des enfants, nés à une AG de 33 semaines à 35 semaines qui ont reçu le palivizumab ont été hospitalisés, comparativement à 8,2 % (6/73) de ceux qui ont reçu le placébo, soit une réduction du risque relatif non statistiquement significative de 73,2 % (IC à 95 % : -10,8 % à 96,4 %).

En résumé, les résultats de l'analyse indiquaient que les taux absolus d'hospitalisations absolus obtenus dans le sous-groupe de bébés nés à un AG de 33 semaines à 35 semaines ressemblaient à ceux obtenus dans la population globale de l'étude IMpact-RSV, sans toutefois prouver l'efficacité supérieure du palivizumab en prophylaxie. Cette conclusion demeure incertaine, notamment parce que l'étude IMpact-RSV n'a pas été conçue pour procéder à des analyses de sous-groupes. Néanmoins, il est intéressant de connaître les taux absolus d'hospitalisations et de les comparer à ceux observés dans des études plus récentes.

En 2015, les membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab avaient majoritairement proposé de ne plus offrir l'immunoprophylaxie par le palivizumab aux enfants prématurés qui y étaient admissibles en vertu du critère n° 2 mentionné ci-dessus, conditionnellement à la mise en place d'un processus de suivi structuré de ces enfants par le MSSS. En outre, dans son rapport préliminaire, l'INESSS avait exprimé des réserves quant à l'abrogation immédiate du critère en question pour la saison 2015-2016, parce qu'il souhaitait poursuivre l'analyse de la documentation scientifique.

C. Documentation scientifique retenue

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

Ces deux organismes, soit l'AAP et la SCP, ne recommandent plus la prophylaxie par le palivizumab chez les enfants visés par le critère n° 2 décrit ci-dessus.

Revue systématique de la documentation scientifique réalisée par l'INESSS [2016]

Plusieurs publications recensées rapportent des résultats sur l'efficacité du palivizumab chez des bébés prématurés. Cependant, peu d'entre elles renseignent sur son effet spécifiquement chez ceux nés à un AG de 33 semaines à 35 semaines et qui ne souffrent pas de dysplasie bronchopulmonaire ou d'une cardiopathie congénitale, soit les enfants visés par le critère n° 2 mentionné précédemment. C'est pourquoi les études qui présentent des résultats relatifs aux enfants, nés à un AG de 32 semaines à 35 semaines ont aussi été examinées, car elles incluent la population visée par le critère d'admissibilité à réévaluer. Ainsi, les études retenues sont celles de Blanken [2013], Mitchell [2006] et Wegner [2004]

L'étude MAKI (Blanken) est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, réalisé en Europe, plus précisément aux Pays-Bas, d'avril 2008 à décembre 2010. Cette étude avait pour objectif secondaire de comparer l'efficacité du palivizumab à celle d'un placébo pour prévenir les hospitalisations associées à une infection des voies respiratoires (IVR) par le VRS (confirmée par un test de dépistage), chez 429 enfants prématurés en bonne santé dont l'AG variait de 33 à 35 semaines et dont l'âge chronologique était inférieur à 6 mois au début de la saison du VRS. Les résultats indiquent que 0,9 % des enfants qui ont reçu le palivizumab durant la saison du VRS ont été hospitalisés, comparativement à 5,1 % de ceux qui ne l'avaient pas reçu, soit une différence absolue de 4,2 % et une réduction du risque relatif d'hospitalisations de 82 % (IC à 95 % : 18 % à 157 %, p = 0,01).

Cette étude a été jugée de bonne qualité méthodologie. Il s'avère cependant que l'intervalle de confiance précité est large, ce qui témoigne d'un résultat imprécis concernant le taux d'hospitalisations, peut-être parce que ce paramètre était secondaire et que la taille de l'échantillon n'avait pas été déterminée en fonction de celui-ci. Par ailleurs, l'INESSS a observé une hétérogénéité entre les deux groupes, sur le plan de leurs caractéristiques de base, qui ne semble pas avoir été prise en compte lors de l'analyse statistique, ce qui est susceptible d'influer sur les taux d'hospitalisations. Par ailleurs, les facteurs environnementaux susceptibles d'influencer le risque d'infection grave n'ont pas été documentés, ce qui ne permet pas d'évaluer si les deux groupes présentaient le même niveau de risque. Malgré tout, l'INESSS reconnaît que le palivizumab est efficace pour prévenir les hospitalisations chez les bébés prématurés visés. Cependant, la mise en parallèle des taux d'hospitalisations observés dans le contexte de pratique clinique de cette étude indique qu'ils sont inférieurs à ceux observés dans l'étude IMpact-RSV, ce qui laisse supposer que l'ampleur de l'effet du palivizumab s'est amoindrie avec le temps.

L'étude canadienne de Mitchell [2006], une observationnelle et rétrospective de cohorte, avait pour objet d'évaluer les conséquences de l'usage du palivizumab sur le nombre d'hospitalisations dues à une IVR par le VRS, confirmée par un test de dépistage, et ce, sur une période couvrant 6 saisons de VRS, en utilisant des données tirées de dossiers médicaux d'enfants prématurés, nés à un AG de moins de 36 semaines, résidant dans les villes de Calgary et d'Edmonton. Un programme d'immunoprophylaxie par le palivizumab, élaborés à partir des recommandations de l'AAP, est entré en vigueur en 1999 à Calgary. Par contre, un tel programme a été instauré seulement en 2003 à Edmonton. Les enfants prématurés ont été classés en 2 groupes, selon qu'ils étaient jugés à risque élevé ou à risque moyen d'hospitalisation. Le risque élevé correspondait aux bébés : 1) nés à un AG de moins de 33 semaines ou 2) nés à un AG de 33 à 35 semaines et qui avaient moins 6 mois avant le début de la saison du VRS ou pendant celle-ci, atteints de maladie pulmonaire chronique du prématuré ou qui recevaient de l'oxygénothérapie à domicile après leur congé de l'hôpital. Un risque moyen était présent si les enfants étaient nés à un AG de 33 à 35 semaines, qui ne présentaient aucun facteur médical de risque autre que la prématurité, et qui avaient moins de 6 mois précédant le début de la saison du VRS ou pendant celle-ci. Les taux d'hospitalisations ont été calculés pour la période dite « pré-palivizumab » qui couvre 3 saisons du VRS, soit de 1995 à 1998, et pour la période dite « post-palivizumab » qui couvre elle aussi 3 saisons du VRS, soit de 1999 à 2002, pendant laquelle le programme d'immunoprophylaxie était en vigueur à Calgary, mais pas à Edmonton. Les principaux résultats observés chez les enfants prématurés à risque moyen d'hospitalisation dans les deux villes sont les suivants :

- À Calgary, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les taux d'hospitalisations avant et après l'entrée en vigueur du programme d'immunoprophylaxie, soit 3,3 % contre 2,7 % respectivement, p = 0,389.
- À Edmonton, le taux d'hospitalisations a diminué durant la période post-palivizumab par rapport à la période pré-palivizumab (2,1 % contre 4,1 % respectivement, p = 0,021), et ce, en dépit de l'absence de programme d'immunoprophylaxie dans cette ville durant les 6 saisons du VRS couvertes par l'étude.
- Les taux d'hospitalisations de 1995 à 1998 sont comparables dans les deux villes, soit 3,3 % à Calgary et 4,1 % à Edmonton, alors qu'aucun enfant n'a reçu le palivizumab en prophylaxie.

Il s'agit d'une étude jugée de bonne qualité méthodologique. De fait, elle consiste en une analyse populationnelle sur un paramètre d'évaluation indépendant des évaluateurs. Les résultats observés à Calgary indiquent que l'efficacité du palivizumab en prophylaxie est supérieure à l'absence d'immunoprophylaxie pour prévenir les hospitalisations associées à une infection par le VRS. Les taux d'hospitalisations obtenus à Edmonton sont du même ordre de grandeur que le taux d'hospitalisation obtenu à Calgary dans le groupe où les enfants n'ont pas reçu le palivizumab. Cela laisse supposer qu'il n'y a pas eu de variation majeure dans la pratique médicale entre les deux villes ni au fil du temps.

L'étude de Wegner [2004], une étude observationnelle rétrospective de cohorte réalisée en Caroline du Nord, avait pour objectif d'évaluer les coûts directs associés à l'immunoprophylaxie par le palivizumab et au traitement du VRS chez des enfants prématurés nés à un AG de 32 à 35 semaines, âgés de moins de 1 an, comparativement à ceux qui n'ont pas reçu le palivizumab, concernant la saison du VRS 2002-2003. Ces bébés ne devaient pas être atteints de cardiomyopathie ou de maladie pulmonaire chronique. Par contre, ils devaient présenter au moins 2 des 4 facteurs de risque faisant partie des critères d'admissibilité en vigueur à cette époque concernant ce groupe de bébés prématurés. Les résultats n'ont montré aucune différence (p = 0,0782) entre la proportion d'enfants hospitalisés pour une IVR par le VRS qui avaient reçu le palivizumab (5/185 ou 2,7 %) et celle des enfants qui ne l'ont pas reçu (12/182 ou 6,6 %). En outre, aucune différence entre les groupes n'a été détectée relativement au nombre total de jours d'hospitalisation et à celui des séjours dans une l'unité de soins intensifs.

Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique selon les standards d'évaluation d'une étude observationnelle. Cependant, l'INESSS ne peut écarter une limite importante qui peut influer sur la précision des résultats. De fait, des hospitalisations ont été comptabilisées, à partir du diagnostic dans la base de données lorsque le test de dépistage du VRS n'avait pas été réalisé. En contrepartie, la sensibilité du test de dépistage du VRS est d'environ 80 % à 90 %. Dans l'appréciation de cette étude, il faut prendre en considération le fait que les caractéristiques des saisons du VRS sont variables dans le temps et que les résultats ne portent que sur une saison. Quoiqu'il en soit, ceux-ci laissent supposer que le palivizumab ne procure que peu ou pas d'avantages pour prévenir les hospitalisations dans le groupe d'enfants prématurés à l'étude qui présentaient des facteurs de risque, sans que l'on sache précisément si le risque d'hospitalisation était moyen ou élevé.

Autre documentation

Puisque l'ampleur des taux d'hospitalisations obtenus dans les essais comparatifs IMpact-RSV et MAKI diffère, l'INESSS a jugé bon de se documenter sur l'évolution des taux d'hospitalisations à partir d'études observationnelles, en mettant l'accent sur celles réalisées aux États-Unis et au Canada. L'INESSS a répertorié celles d'Ambrose [2014 (REPORT)], de Mitchell [2011 (CARESS)], de Ryan [2016], de Paes [2009] et de Law [2004 (PICNIC)]. De plus, parmi la documentation soumise par le fabricant du palivizumab, l'étude SENTINEL1 d'Anderson [2016], une analyse groupée d'Anderson (manuscrit en cours de révision par les pairs) et l'étude PONI de Stranak [2016] ont été examinées plus particulièrement.

Études chez des enfants ayant reçu du palivizumab

L'étude de Paes [2009], une étude monocentrique et prospective de cohorte réalisée en Ontario, portait sur 430 bébés prématurés nés à un AG de 33 à 35 semaines, âgés de moins de 6 mois au début des saisons du VRS 2005-2008 ou pendant celles-ci. Ces enfants ont été répartis en 3 groupes selon leur niveau de risque d'hospitalisation due à une IVR par le VRS, déterminé à l'aide de l'outil de Sampalis. Seuls les enfants jugés à risque moyen ou élevé d'infection grave ont reçu le palivizumab. Les résultats indiquent qu'aucun des enfants ayant reçu le palivizumab n'a été hospitalisé, alors que 1,45 % (5/346) de ceux à faible risque, qui ne l'ont pas reçu, l'ont été (5/346).

Bien qu'une étude observationnelle n'offre pas le meilleur niveau de preuve, l'INESSS estime que la qualité méthodologique de l'étude de Paes est acceptable pour ce type d'études. Les résultats montrent que le palivizumab a été efficace pour prévenir les hospitalisations dues à une infection par le VRS. Cependant, l'absence de groupe témoin ne permet pas de comparer son effet à celui de l'absence d'immunoprophylaxie. Les résultats sont donc peu utiles pour comparer, dans un contexte de pratique clinique, l'importance des avantages du palivizumab entre les deux sous-groupes d'enfants qui l'ont reçu, en fonction de leur niveau de risque d'hospitalisation respectif. Quoi qu'il en soit, il s'avère que le palivizumab a permis de prévenir totalement les hospitalisations chez les groupes qui l'ont reçu. Enfin, sur les 430 enfants de la cohorte totale, 5 ont été hospitalisés, soit un taux calculé d'hospitalisations de 1,2 %, ce qui est inférieur numériquement au taux de 2,2 % rapporté dans l'analyse *post hoc* de Notario pour une population semblable (8,2 %).

L'étude CARESS, une étude pancanadienne, observationnelle et prospective, visait à constituer un registre d'enfants recrutés d'octobre 2005 à mai 2009 qui avaient reçu au moins 1 dose de palivizumab, à partir duquel des analyses comparatives d'intérêt pouvaient être effectuées sur plusieurs paramètres. Pour être admissibles, les enfants devaient présenter au moins 1 des facteurs de risque d'infection grave des voies respiratoires suivants : la prématurité (AG de 35 semaines ou moins), une dysplasie bronchopulmonaire ou une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né, une cardiopathie dont les conséquences hémodynamiques étaient cliniquement significatives ou tout autre problème de santé reconnu, tel qu'une anomalie congénitale des voies aériennes ou un trouble neuromusculaire. L'un des paramètres principaux était le taux d'hospitalisations dues à une IVR par le VRS confirmée par un test de dépistage. Les principaux résultats sont les suivants :

- Sur les 5 286 enfants alors inscrits dans le registre, 3 741 (70,8 %) avaient pour seul facteur de risque la prématurité. Leur taux d'hospitalisations pour une infection par le VRS a été de 1,12 %, alors que celui de la population totale a été de 1,38 %.
- Le groupe des enfants prématurés est celui qui présentait le plus faible taux d'hospitalisations chez les usagers du palivizumab, soit 1,12 % comparativement à 1,31 % chez les enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire ou de maladie pulmonaire chronique, à 1,99 % chez ceux qui étaient sont atteints d'une cardiopathie et à 2,78 % chez les autres ($p < 0,0005$).
- Sur les 3 741 enfants prématurés, 45,5 % étaient nés à un AG de 28 semaines ou moins, 38,7 % étaient nés à un AG de 29 à 32 semaines, alors que 15,7 % étaient nés à un AG de 33 à 35 semaines. Le taux d'hospitalisations dues à une infection par le VRS observé dans les 3 sous-groupes est similaire (soit respectivement 1,34 %, 1,25 % et 0,2 %; $p = 0,395$).

Le registre CARESS est une source de données intéressante, car il donne un aperçu des taux d'hospitalisations selon une évaluation en contexte réel au Canada. De plus, les données recueillies ont fait l'objet d'analyses selon diverses stratifications. L'INESSS est d'avis que la qualité de cette étude est bonne considérant le type de devis utilisé. L'étude CARESS a pour avantage d'avoir évalué un des facteurs souvent négligés, soit la fidélité au traitement, ce qui peut influer sur les résultats. À cet égard, aucune différence entre les patients hospitalisés et ceux qui ne l'ont pas été n'a été rapportée. Par ailleurs, fait important à souligner, environ 81 % des hospitalisations dues au VRS ont fait l'objet d'un test de dépistage de ce virus, un pourcentage jugé appréciable. Les éléments précités contribuent à augmenter la fiabilité des résultats observés. À la lumière de ceux-ci, l'INESSS est d'avis que le taux d'hospitalisations chez les enfants prématurés qui ont reçu le palivizumab est faible. Bien qu'aucune différence n'ait été détectée quant au taux d'hospitalisations entre les enfants dont l'AG varie de 29 à 32 semaines et ceux dont l'AG varie de 33 à 35 semaines, aucune conclusion ne peut être tirée au regard de l'ampleur de la différence relative sur le plan de l'efficacité du palivizumab entre ces deux groupes en l'absence de groupe de comparaison. Malgré les limites d'une simple comparaison entre deux études, il semble que le taux absolu d'hospitalisations dans le groupe d'enfants dont l'AG varie de 33 à 35 semaines observé dans l'étude CARESS soit plus faible que celui obtenu dans l'étude IMpact-RSV et rapporté par Notario (0,2 % contre 2,2 %).

Études chez des enfants n'ayant pas reçu de palivizumab

L'étude PICNIC, une étude observationnelle, multicentrique et prospective, porte sur une cohorte canadienne de 1 832 bébés prématurés, nés à un AG de 32 à 35 semaines, suivis durant la première saison du VRS (2001-2002 ou 2002-2003) dans leur première année de vie et qui n'ont pas reçu de palivizumab. L'étude visait notamment à élaborer un outil de prédiction du risque d'infection grave des voies respiratoires par le VRS pouvant donner lieu à une hospitalisation. Les résultats indiquent que 140 enfants ont été hospitalisés pour une infection respiratoire, mais un test de dépistage du VRS a été réalisé seulement chez 69 % d'entre eux ($n = 96$). Finalement, 66 de ces 96 bébés ont obtenu un résultat positif à ce test, ce qui donne un taux d'hospitalisations associées de façon certaine au VRS de 3,6 % (66/1 832), et ce, tous facteurs de risque confondus.

La qualité méthodologique de cette étude est jugée bonne. Les forces principales de cette étude sont qu'elle est prospective, qu'elle a été menée au Canada dans de nombreux centres primaires, secondaires et tertiaires et qu'elle est plus récente que l'étude IMpact-RSV [1998]. En outre, le

paramètre d'évaluation principal y est bien défini et une analyse statistique bien conçue a été prévue. La décision d'hospitaliser un enfant relevait de médecins qui n'étaient pas impliqués dans l'étude et n'était pas influencée par la participation ou non de l'enfant à celle-ci. Enfin, la collecte des données a été faite de manière rigoureuse. Bien que certaines d'entre elles aient été recueillies lors d'un entretien avec les parents ou les gardiens des enfants, les entrevues étaient régulières, soit à tous les mois du suivi des enfants, ce qui permettait de vérifier si les facteurs de risque à ces moments étaient différents de ceux déterminés au commencement de l'étude. Un des désavantages de cette étude est la courte durée d'observation de 2 saisons du VRS, sachant que les caractéristiques des saisons varient dans le temps. En outre, 44 enfants hospitalisés n'ont pas fait l'objet d'un test de dépistage du VRS. Enfin, des enfants prématurés étaient admissibles au palivizumab à cette époque et ils ont été exclus de l'étude; leur nombre n'a pas été rapporté. Cependant, il est probable qu'ils aient été considérés comme plus à risque d'IVR graves que ceux qui ne l'ont pas reçu. Par conséquent, la cohorte n'est peut-être pas complètement représentative des enfants prématurés dont l'AG varie de 33 à 35 semaines. En résumé, cette étude présente un plus grand nombre d'éléments favorables que d'éléments défavorables. C'est pourquoi le taux d'hospitalisations observé (3,6 %) peut être raisonnablement jugé fiable et il s'avère plus faible que celui rapporté dans l'analyse de Notario pour une population similaire (8,2 %).

L'étude REPORT, une étude observationnelle et prospective, a été menée aux États-Unis 2 saisons du VRS, soit 2009-2010 et 2010-2011, dans plus de 35 états. Elle avait pour objet de déterminer l'incidence des infections par le VRS, détectées par un test de laboratoire, et les facteurs de risque qui y sont associés. La cohorte était constituée d'enfants prématurés nés à un AG de 32 à 35semaines au cours des mois de mai à février et qui étaient âgés de 6 mois ou moins lors du recrutement. En outre, ils ne devaient pas être atteints d'une cardiopathie ayant des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives ou de la maladie pulmonaire chronique du prématuré, ni avoir reçu de palivizumab ou avoir été considérés pour le recevoir. La collecte des données était effectuée de septembre à mai. Les principaux résultats sont les suivants :

- Le nombre total de participants s'élève à 1 646 et leur répartition selon l'AG et l'âge chronologique à chaque mois du recrutement était équitable. Un suivi complet a été réalisé chez environ 82 % ou 85 % des enfants selon la saison du VRS. Seulement 13 % de sujets auraient été admissibles au palivizumab en fonction des critères de l'APP alors en vigueur.
- Sur les 1 646 enfants, 82 (5 %) ont été hospitalisés, mais le dossier médical de 38 (46 %) d'entre eux ne contenait pas les résultats du test de dépistage du virus et 4 (5 %) d'entre eux n'auraient jamais subi ce test. Il ne reste donc que 57 enfants (3,5 %) chez qui une infection par le VRS a clairement été confirmée, ce qui donne lieu à un taux d'incidence d'hospitalisations pour 100 enfants-années de 7,7 (IC à 95 % : 5,8 à 9,9) de septembre à mai et de 11,8 (IC à 95 % : 8,9 à 15,4) de novembre à mars.
- Chez les enfants hospitalisés, 16 % ont fait un séjour dans une unité de soins intensifs et 11 % ont eu besoin d'assistance respiratoire (ventilation mécanique).

Cette étude a l'avantage d'avoir été réalisée à grande échelle aux États-Unis et assez récemment. Cependant, certaines lacunes doivent être soulignées, parce qu'elles pourraient avoir contribué à sous-estimer le taux d'incidence des hospitalisations dues à une IVR par le VRS.

- Les résultats du test de dépistage d'un grand nombre de patients n'étaient pas disponibles.

- La cohorte contient principalement des patients qui étaient inadmissibles au palivizumab, ce qui porte à croire qu'ils puissent être à risque moins élevé d'infections graves.
- Une proportion non négligeable d'enfants n'a pas été suivie pendant toute la durée de l'étude.
- Des disparités dans les critères d'hospitalisations sont possibles compte tenu du grand nombre de centres participants.

Le taux d'hospitalisations de 3,5 % pour une IVR par le VRS confirmée par un test de dépistage, observé durant les périodes s'échelonnant de septembre à mai, est inférieur à celui obtenu dans l'analyse de Notario chez les enfants qui n'avaient pas reçu de palivizumab et dont l'AG est similaire (10,1 %). Cependant, cette comparaison est biaisée en raison du nombre de mois de suivi plus élevé dans l'étude REPORT, soit 9 mois comparativement à 5 mois dans l'étude IMpact-RSV. Ainsi, un plus grand nombre d'hospitalisations a pu être comptabilisé dans l'étude REPORT. Si toutes les hospitalisations pour une IVR par le VRS n'ayant pas été confirmées par un test de dépistage étaient considérées comme telles, le taux d'hospitalisations grimperait à 5 %. Malgré cela, il demeurerait inférieur à celui de l'analyse *post hoc* de l'étude IMpact-RSV de Notario.

L'étude de Ryan [2016], une étude rétrospective d'une cohorte néo-écossaise, a été réalisée à partir de bases de données administratives. Elle portait sur 2 811 enfants prématurés, nés à un AG de 32 à 35 semaines, du 1er juin 1998 au 30 juin 2008, suivis pendant 10 saisons de VRS et âgés de moins de 12 mois au moment de la première hospitalisation due à une infection par le VRS. Ils ne devaient pas être atteints d'une cardiomyopathie ou d'une maladie pulmonaire, ni avoir reçu de palivizumab. Cette étude visait à déterminer si un sous-groupe de ces enfants était à risque plus élevé d'hospitalisation en fonction de certains facteurs de risque présents à la naissance. Le taux d'hospitalisations pour l'ensemble des 10 saisons du VRS couvertes par l'étude a été de 3,1 %. En outre, à partir des 17 facteurs potentiels de risque analysés, il n'a pas été possible de créer un outil de prédiction permettant de discerner une sous-population d'enfants à moyen risque d'hospitalisation d'une sous-population à haut risque.

De l'avis de l'INESSS, cette étude présente les limites généralement associées aux études observationnelles dont les données proviennent de bases de données administratives. De fait, la détermination des hospitalisations dues au VRS qui reposait sur la présence d'un diagnostic juste, est une source d'incertitude de la justesse des résultats. Par ailleurs, un test de dépistage du VRS n'a pas été fait systématiquement, ce qui peut avoir des conséquences sur l'objectivité du diagnostic et, indirectement, sur le taux d'hospitalisations. Cependant, les chercheurs ont adopté une approche prudente afin de réduire le risque d'une mauvaise évaluation du fardeau de la maladie causée par le VRS. Une simple comparaison entre le taux d'hospitalisations observé dans cette étude et l'analyse *post hoc* de Notario, chez les prématurés de même AG qui n'ont jamais reçu d'immunoprophylaxie, soit 3,1 % comparativement à 10,1 %, laisse supposer que ce taux a diminué substantiellement dans le temps. Bien que le niveau de preuve de l'étude de Ryan soit inférieur à celui de l'étude IMpact-RSV, l'ampleur de la différence entre les taux d'hospitalisations qui y sont rapportés est suffisamment importante pour laisser supposer une réelle diminution de la fréquence des hospitalisations au fil des années.

Une étude d'Anderson, soumise sous la forme d'un manuscrit en cours de révision par des pairs, consiste en une analyse groupée de 7 études observationnelles prospectives, dont 6 sont publiées, réalisées dans différents pays de l'hémisphère Nord durant la période 2000-2014, notamment l'étude

canadienne PICNIC. L'étude Anderson avait pour objet d'évaluer le fardeau associé aux hospitalisations dues à une IVR par le VRS, chez des enfants prématurés dont l'AG variait de 32 à 35 semaines. Ils devaient être nés au cours d'une saison du VRS, ne pas présenter de facteur de comorbidité et ne pas avoir reçu de palivizumab. Les résultats groupés, spécifiques aux enfants prématurés nés à un AG de 33 à 35 semaines, indiquent un taux d'hospitalisations d'environ 3,4 %, semblable à ce qu'indiquent les résultats spécifiques à chacune des semaines de gestation 33, 34 et 35. Rappelons que le taux rapporté dans l'étude PICNIC (3,6 %) est également similaire.

Plusieurs mesures ont été prises par les auteurs lors de la sélection des études afin de réduire les biais régionaux et locaux. Néanmoins, l'INESSS estime très probable que des différences entre les milieux subsistent, notamment quant aux normes de pratique, aux caractéristiques des saisons du VRS propres à chaque région ou variables en fonction de la période à l'étude et des facteurs environnementaux considérés comme des facteurs de risque significatifs d'infection grave par le VRS. Malgré tout, il demeure que les résultats tirés des études retenues aux fins de l'analyse d'Anderson, concernant les paramètres relatifs à la fréquence des hospitalisations, ne présentent pas d'écarts numériques importants entre eux. En outre, les taux d'hospitalisations qui y sont rapportés sont inférieurs à celui résultant de l'analyse *post hoc* de Notario relativement aux enfants prématurés, nés à un AG variant de 33 à 35 semaines, qui n'ont pas reçu de palivizumab, soit 8,2 %.

L'étude PONI est une étude observationnelle prospective de cohorte, réalisée dans 23 pays de zones tempérées de l'hémisphère Nord, dont un seul est situé en Amérique, à savoir le Mexique. Cette étude avait pour objet d'évaluer les facteurs de risque et le fardeau associé aux hospitalisations dues aux infections par le VRS (confirmées par un test de laboratoire), à la fois au cours de la durée complète de l'étude, soit du 1er octobre 2013 au 30 avril 2014, et durant la saison du VRS, soit d'octobre à avril. La population admissible était constituée des enfants prématurés nés un AG variant de 33 à 35 semaines et âgés de 6 mois ou moins au 1er octobre 2013 ou nés au cours de la période du 1er avril 2013 au 28 février 2014. Étaient exclus ceux qui étaient atteints de dysplasie bronchopulmonaire, d'une autre maladie chronique pulmonaire, d'une cardiopathie congénitale ayant des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives ou encore ceux qui avaient reçu du palivizumab ou qui étaient susceptibles de le recevoir. Cependant, les enfants atteints d'un autre problème de santé sous-jacent, dont la fibrose kystique et le syndrome de Down, étaient admissibles. Les principaux résultats d'intérêt sont les suivants :

- Sur les 2 390 participants, 127 enfants ont été hospitalisés durant la saison du VRS en raison d'une infection respiratoire. De ce nombre, seulement 46 ont obtenu un résultat positif à un test de dépistage du VRS, ce qui permet d'obtenir un taux d'hospitalisations dues au VRS calculé de 1,9 %, soit un taux d'incidence de 6,1 hospitalisations pour 100 enfants-années.
- Aucun test de dépistage n'a été réalisé chez 32 des enfants hospitalisés durant la saison du VRS. Selon des calculs de l'INESSS, si, dans le pire des scénarios, un test s'était avéré positif, le taux d'hospitalisations dans ce groupe d'enfants aurait été de 3,3 %.
- Selon des calculs effectués par l'INESSS au regard des 64 hospitalisations dues au VRS durant la période complète de l'étude, les proportions d'enfants hospitalisés dont l'AG était de 33, 34 ou 35 semaines étaient respectivement de 1,3 %, 3 % et 3,2 %.

De l'avis de l'INESSS, la qualité méthodologique de l'étude PONI est bonne relativement à l'objectif visé. Elle a également la qualité de porter sur une cohorte d'enfants dont l'AG correspond aux critères québécois d'admissibilité au palivizumab en cas de prématurité légère à modérée, sans autre facteur médical de risque que la prématurité (saison du VRS 2014-2015). L'INESSS a repéré certaines limites de cette étude qui pourraient en avoir diminué la validité externe, à savoir :

- Aucun centre états-unien ou canadien n'a participé à l'étude.
- Des variations sont probables entre les différents pays quant à la pratique clinique, aux facteurs de risque d'hospitalisation environnementaux et à la sensibilité des tests de dépistage utilisés.

Quoi qu'il en soit, l'INESSS estime que les données que cette étude rapporte lui sont peu utiles pour évaluer les conséquences de cesser l'immunoprophylaxie par le palivizumab chez les enfants visés, et ce, en l'absence d'un groupe de comparaison. À tout le moins, on constate que durant la saison du VRS, le taux des hospitalisations dues au VRS était beaucoup plus faible que celui rapporté dans l'analyse *post hoc* de Notario relativement à une population similaire. Par ailleurs, les enfants prématurés nés à 33 semaines de gestation ont été hospitalisés au moins 50 % moins fréquemment que les autres. Il ne s'agit là que d'une appréciation, qui ne repose sur aucune analyse statistique.

L'étude SENTINEL1 est une étude multicentrique et observationnelle de cohorte, réalisée aux États-Unis après l'entrée en vigueur des nouvelles lignes directrices de l'AAP [2014], lesquelles ne recommandent plus d'administrer le palivizumab aux enfants prématurés dont l'AG varie de 29 à 35 semaines, qui ne présentent aucun facteur médical de risque d'infection grave par le VRS autre que la prématurité. L'objectif de cette étude était notamment d'évaluer les caractéristiques des hospitalisations dues à ce type d'infection, nosocomiale ou non, dans ce groupe d'enfants, particulièrement en tenant compte de leur AG et de leur âge chronologique et de la gravité de l'infection. Par ailleurs, les enfants devaient être âgés de moins de 12 mois au moment de leur admission à l'hôpital pour une infection par le VRS confirmée par un test de laboratoire. Les données ont été collectées et traitées prospectivement ou rétrospectivement. Les périodes d'observation prévues dans le protocole étaient les saisons du VRS 2014-2015 et 2015-2016; cependant, la publication rapporte les résultats de la première seulement. Les principaux résultats sont les suivants :

- Sur les 702 enfants hospitalisés en raison d'une infection par le VRS contractée dans la communauté, 42 % ont été admis dans une unité de soins intensifs et l'état de 20 % d'entre eux une assistance respiratoire (ventilation mécanique).
- Les soins spécialisés et l'assistance respiratoire précités ont été requis majoritairement par les enfants prématurés dont l'AG variait de 29 à 32 semaines.
- Les sous-groupes d'enfants dont l'AG variait de 29 à 32 semaines ou de 33 à 34 semaines seraient plus à risque d'infection grave par le VRS que le sous-groupe d'enfants nés à un AG de 35 semaines, relativement aux 2 paramètres précités.
- Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le sous-groupe d'enfants dont l'AG variait de 29 à 32 semaines et celui d'enfants dont l'AG variait de 33 à 34 semaines concernant les deux paramètres précités.
- Dans tous les sous-groupes visés, ce sont toujours les enfants âgés de moins de 3 mois au moment de leur hospitalisation qui étaient les plus nombreux, relativement aux 2 paramètres précités.

De l'avis de l'INESSS, la qualité méthodologique de l'étude SENTINEL1 est bonne relativement à l'objectif visé. Un suivi prospectif à partir d'une collecte de données additionnelles rétrospectives augmente les probabilités de dépister toute la population visée. Néanmoins, l'INESSS estime que cette étude ne répond pas à ses principales préoccupations relatives aux critères québécois d'admissibilité en vigueur durant la saison du VRS 2014-2015. De fait, cette étude ne permet pas d'évaluer les conséquences de l'absence d'immunoprophylaxie sur la fréquence des hospitalisations dues au VRS dans une cohorte d'enfants prématurés, nés à un AG variant de 33 à 35 semaines qui auraient été admissibles à recevoir le palivizumab, car aucune comparaison n'était prévue avec une cohorte contemporaine (historique ou non) qui y était admissible et qui l'a effectivement reçu. Aussi, aucun des groupes d'AG retenus aux fins de la présentation des résultats de l'étude ne correspond à la population d'enfants visés par le critère québécois n° 2 d'admissibilité au palivizumab en vigueur durant la saison du VRS 2014-2015. Malgré tout, il est intéressant de constater que les résultats relatifs à la proportion d'enfants admis dans une unité de soins intensifs ou ayant eu recours à l'assistance respiratoire sont similaires chez les enfants appartenant aux groupes d'AG de 29 à 32 semaines et de 33 à 34 semaines. Cependant, l'appréciation de ces résultats en l'absence d'un groupe témoin est peu utile pour évaluer l'ampleur réelle de l'effet de l'immunoprophylaxie par le palivizumab concernant chacun de ces sous-groupes sur tous les paramètres relatifs aux hospitalisations. Enfin, la prépondérance des hospitalisations chez les enfants âgés de moins de 3 mois concorde avec ce qui a déjà été observé dans d'autres études.

En conclusion, l'INESSS constate que peu d'études de qualité supérieure ont été réalisées depuis la publication, en 1998, de l'étude IMpact-RSV. Le seul nouvel essai clinique comparatif à répartition aléatoire [Blanken *et al.*, 2013], réalisé pendant une saison du VRS chez des enfants prématurés dont l'AG varie de 33 à 35 semaines, a montré l'efficacité supérieure du palivizumab, comparativement à l'absence de prophylaxie, pour réduire le taux d'hospitalisations dues au VRS, soit une différence absolue de 4,2 % entre les groupes comparés. Les résultats de ce paramètre dans les deux études observationnelles comparatives de cohorte [Mitchell *et al.*, 2006; Wegner *et al.*, 2004] n'ont pas révélé de différence statistiquement significative concernant l'efficacité du palivizumab, comparativement à l'absence de prophylaxie. En outre, les résultats des études observationnelles examinées ont révélé des taux d'hospitalisations variant de 0 % à 2,7 % associés à l'usage du palivizumab en prophylaxie et des taux variant de 1,9 % à 6,6 % en l'absence de prophylaxie, ceux-ci étant majoritairement égaux ou inférieurs à 3,6 %. Plusieurs de ces études présentaient des faiblesses similaires, à savoir des méthodes de dépistage du VRS à sensibilité variable, un diagnostic déterminé à partir de bases de données administratives en l'absence de test systématique de dépistage du VRS, une durée trop courte (petit nombre de saisons du VRS). Néanmoins, en raison des résultats analogues de plusieurs études réalisées en Amérique du Nord, il semble que les taux d'hospitalisations dues aux IVR par le VRS aient vraisemblablement diminué en l'absence d'immunoprophylaxie par le palivizumab depuis la publication de l'étude IMpact-RSV, dans laquelle le taux d'hospitalisations de l'ensemble des bébés canadiens du groupe d'enfants qui ont reçu un placébo, soit 14,7 %, était en outre considérablement plus élevé que celui des enfants d'autres nationalités. Il va sans dire que ce constat a des conséquences directes sur l'importance de la différence absolue entre les taux d'hospitalisations obtenus chez les enfants qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie et ceux observés en l'absence d'immunoprophylaxie, qui serait maintenant de l'ordre de 2 %, indiquant un effet positif du palivizumab. Ainsi, compte tenu de la documentation analysée, sans nier l'efficacité du palivizumab à prévenir les infections graves par le VRS pouvant conduire à une hospitalisation, l'INESSS est d'avis que l'ampleur de l'effet du palivizumab sur la diminution des hospitalisations est maintenant insuffisante

pour reconnaître sa valeur thérapeutique chez les enfants prématurés dont l'AG varie de 33 à 35 semaines.

D. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab

Selon certains membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab, la néonatologie a connu des progrès importants au cours des dernières années, si bien que les nourrissons prématurés sont désormais en meilleure santé et présentent moins d'atteintes pulmonaires résiduelles qu'auparavant, qu'ils soient atteints ou non de dysplasie bronchopulmonaire ou de maladie pulmonaire chronique du nouveau-né. Par conséquent, les experts estiment que la validité externe de l'étude IMpact-RSV est, de ce fait, amoindrie. Plusieurs d'entre eux ont souligné le fait que l'environnement a changé depuis cette étude et que ses résultats ne peuvent justifier, à eux seuls, le bien-fondé d'offrir présentement le palivizumab aux enfants prématurés dont l'AG varie de 33 à 35 semaines. À titre d'exemple, mentionnons qu'une modification a été apportée aux normes de pratique quant au pourcentage de saturation requis pour justifier une hospitalisation. Auparavant, il devait être inférieur à 95 %, alors qu'il doit maintenant être inférieur à 90 %, une différence qui a une influence significative à la baisse sur le nombre d'hospitalisations. En revanche, les enfants hospitalisés sont, en proportion, plus gravement malades qu'avant.

De l'opinion des membres du Comité, la proportion d'enfants hospitalisés en raison d'une infection par le VRS a diminué de façon appréciable au cours des 20 dernières années, une diminution fort probablement d'origine multifactorielle. Pour appuyer ce constat, ils se reportent aux résultats de certaines des études décrites précédemment (CARESS, PICNIC, Paes, Ryan). À leur avis, la comparaison des taux absolus d'hospitalisations donne une appréciation plus juste de l'importance de l'effet du palivizumab que la réduction du risque relatif d'hospitalisation, dont la valeur peut donner l'illusion d'un effet plus important. La valeur du NST peut aussi être prise en considération. Celle calculée à partir des résultats rapportés par Notario concernant les enfants prématurés nés à un AG variant de 33 à 35 semaines est d'environ 16. En prenant en considération les faibles taux d'hospitalisations des enfants qui n'ont reçu aucune immunoprophylaxie, tirés des études de Ryan ou de Law (PICNIC), et une diminution du risque d'hospitalisation des enfants qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, qui peut varier de 60 % à 80 %, la valeur du NST peut alors varier de 35 à 69, ce qui représente une augmentation considérable. En fonction des études menées dans un contexte réel, la majorité des experts consultés juge que l'importance des avantages estimés du palivizumab est insuffisante pour que son administration se poursuive chez les enfants prématurés dont l'AG varie de 33 à 35 semaines qui ne présentent aucun facteur médical de risque autre que la prématurité.

Une minorité d'experts ne partage pas cette opinion, parce que le niveau de preuve des données observationnelles est, à leur avis, trop faible pour permettre de prendre une telle décision. Il s'avère que dans la meilleure des études (IMpact-RSV), la diminution maximale du risque d'hospitalisation a été observée précisément dans cette population. Par ailleurs, selon l'expérience de ces experts, ces bébés peuvent être plus gravement malades s'ils contractent le VRS, vu qu'ils naissent pendant la période où leurs alvéoles pulmonaires commencent à se former. En effet, cela rendrait ces bébés plus à risque de voir leur état empirer s'ils contractent une infection par le VRS que ceux qui sont nés à moins de 33 semaines de gestation ou ceux nés à 36 semaines ou plus de gestation. Toutefois, s'il s'avérait que l'usage du palivizumab ne soit pas efficace pour ce groupe, sélectionner les nourrissons dont le score obtenu à l'échelle de risque de Sampalis varie de 65 à 100, qui indique un risque élevé

d'hospitalisation, serait peut-être une stratégie efficace si l'on tenait compte des résultats de l'étude de Paes [2009].

Observations au cours de la saison du VRS 2015-2016

Plusieurs experts consultés n'ont pas eu l'impression que durant cette période, il y ait eu une augmentation significative du nombre d'hospitalisations dues à une infection par le VRS, ni que les enfants qui en ont souffert aient été plus gravement malades, qu'il s'agisse de la population pédiatrique globale ou plus précisément des enfants prématurés nés à un AG variant de 33 à 35 semaines, qui ont cessé d'être admissibles à l'immunoprophylaxie par le palivizumab selon les critères établis pour cette saison. Il semble que le virus ayant causé le plus de problèmes ait été celui de l'influenza de type B. Ces experts ont souligné le fait que, selon l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), la dernière saison du VRS n'aurait pas été très intense.

Les membres du Comité ont déploré l'absence de mise en place d'un processus objectif et indépendant de suivi de cette cohorte en particulier, ainsi qu'ils l'avaient recommandé en 2015, dans le cas où cette cohorte cesserait d'être admissible au palivizumab. Ils étaient d'avis qu'il serait impératif d'évaluer les conséquences d'un tel changement sur plusieurs années, compte tenu de la variation potentielle des caractéristiques des saisons du VRS dans le temps. À son initiative personnelle, un des experts consultés mènera une étude dans le centre hospitalier où il pratique en vue d'examiner l'influence de l'arrêt de l'immunoprophylaxie par le palivizumab, au cours de la dernière saison hivernale, sur différents paramètres relatifs aux hospitalisations dues au VRS chez les enfants visés. Les résultats de cette étude seraient connus à l'automne 2016. Malgré cette démarche, qui mérite d'être soulignée, les experts ont réitéré la nécessité d'un processus de suivi structuré afin que les données sur l'ensemble des enfants québécois visés soient collectées et traitées.

Options possibles pour la saison du VRS 2016-2017

L'INESSS a soumis plusieurs options à évaluer, lors de discussions, en vue de la prochaine saison, en s'inspirant notamment des résultats observés dans certains sous-groupes d'enfants prématurés dans les différentes études observationnelles examinées, à savoir :

1. Réintroduire tel quel l'ancien critère d'admissibilité n° 2.
2. Rendre admissibles les enfants prématurés (AG de 33 à 35 semaines) à risque élevé seulement, selon l'échelle de Sampalis.
3. Rendre admissibles les enfants prématurés dont l'AG varie de 33 à 34 semaines (critère déterminé à partir d'une similarité entre les enfants nés pendant la 35e semaine ou la 36e au regard des hospitalisations dues au VRS).
4. Rendre admissibles les enfants prématurés (AG de 33 à 35 semaines) dont l'âge chronologique est de moins de 3 mois au début de la saison du VRS.

Du point de vue de la pertinence clinique seulement, l'option de modifier les critères de manière à sélectionner l'un de ces sous-groupes n'a pas été retenue par les experts, dont la majorité a recommandé de maintenir le retrait du critère n° 2. Les principaux arguments invoqués sont les suivants :

- La documentation scientifique, nouvelle ou non, est insuffisante pour justifier une modification de ce critère ou sa reconduction.
- Il n'a jamais été démontré que le palivizumab ait un effet de prévention sur la mortalité associée aux infections par le VRS.
- Aucune donnée probante sur l'effet du palivizumab sur la diminution des complications à plus long terme, dont l'asthme, associées aux infections par le VRS n'est disponible.
- Aucune donnée ne permet actuellement de prouver que le palivizumab aurait permis d'éviter des complications dangereuses pour la vie des enfants de cette cohorte au cours de la dernière saison du VRS. Les études en cours pourront peut-être fournir des réponses à ce sujet.

E. Recommandation de l'INESSS

Compte tenu des résultats de son analyse des données scientifiques, des recommandations des lignes directrices canadiennes et états-uniennes et de l'opinion majoritaire des membres du Comité consultatif, l'INESSS est d'avis que l'abrogation du critère n° 2 doit être maintenue en vue des prochaines saisons du VRS. Il réitère la nécessité d'effectuer un suivi structuré et indépendant de l'évolution de l'état des enfants qui sont visés par cette recommandation.

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

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

A. Critères d'admissibilité québécois

Saison 2014-2015	**Critère n° 3** Enfants âgés de moins de 24 mois, présentant : • une maladie chronique pulmonaire; **ou** • une condition médicale avec complications respiratoires sévères; **et** • qui ont eu besoin d'oxygène dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS; **ou** • qui en besoin pendant la saison du VRS.
Saison 2015-2016	**Critère n° 2** Enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né (définie par le besoin d'oxygène à 36 semaines d'AG) ou de dysplasie bronchopulmonaire (définie par un besoin d'oxygène à 28 jours de vie et jusqu'à au moins 36 semaines d'AG) et : • qui ont eu besoin d'oxygène dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS; **ou** • qui en ont besoin pendant la saison du VRS.

B. Historique

Les données probantes à l'origine de la première version du critère n° 3 énoncé ci-dessus provenaient de l'étude IMpact-RSV décrite précédemment à la section 4.4.1 B. L'une des populations à l'étude était constituée d'enfants âgés de moins de 24 mois et atteints de dysplasie bronchopulmonaire nécessitant un traitement (stéroïdes, bronchodilatateurs, diurétiques ou apport d'un supplément d'oxygène). Les résultats ont montré que l'efficacité du palivizumab est supérieure à celle d'un placébo pour réduire le taux d'hospitalisations dues à une infection par le VRS, soit un taux de 7,9 % observé chez les enfants qui ont reçu le palivizumab, comparativement à 12,8 % chez ceux qui ont reçu le placébo, pour une réduction du risque relatif d'hospitalisation de 39 % (IC à 95 % : 20 % à 58 %, p = 0,038).

La modification du critère n° 3 en vigueur depuis juin 2005, recommandée en juin 2006 par le Conseil du médicament, avait pour objet d'en élargir la portée en y ajoutant des problèmes de santé associés à des complications respiratoires graves qui faisaient, à l'époque, l'objet d'une évaluation hors critères, tels que la fibrose kystique, les troubles neuromusculaires et les anomalies des voies respiratoires. L'exigence du besoin d'oxygénothérapie permettait de cibler les patients dont l'atteinte était grave. De plus, l'appellation « dysplasie bronchopulmonaire » avait été modifiée pour celle de « maladie pulmonaire chronique ». La décision ayant mené à ces ajouts était fondée davantage sur l'opinion d'experts que sur des données scientifiques de qualité.

Selon l'analyse des cas autorisés hors critères durant la saison 2014-2015 et la compréhension des experts du Comité, il est ressorti que la formulation du critère n° 3 portait à interprétation. De fait, une forte proportion de ces cas correspondait notamment à des enfants atteints de fibrose kystique ou d'un problème de santé causant des problèmes d'évacuation des sécrétions des voies aériennes, tels que certains troubles neuromusculaires ou anomalies des voies respiratoires. En plus, dans l'esprit de plusieurs membres du Comité, ce critère faisait plutôt référence aux enfants qui présentent une atteinte parenchymateuse attribuable à une maladie chronique pulmonaire du nouveau-né ou à la dysplasie bronchopulmonaire. Afin de mieux analyser les populations d'enfants qui présentent différents problèmes de santé associés à des conséquences néfastes sur la fonction respiratoire et ainsi réduire l'ambiguïté entourant leurs critères d'admissibilité, une approche pragmatique d'analyse par type de maladie a été préconisée.

C. Documentation scientifique retenue

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

Les recommandations de l'AAP sont les suivantes :

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

Les recommandations de la SCP sont les suivantes :

- Durant la première année de vie des enfants âgés de moins de 12 mois au début de la saison du VRS, atteints d'une maladie pulmonaire chronique associée à la prématurité (définie par le besoin d'oxygénothérapie à un AG de 36 semaines) et qui ont un besoin constant de diurétiques, de bronchodilatateurs, de stéroïdes ou de supplément d'oxygène
- Durant la seconde année de vie des enfants âgés de 12 mois à moins de 24 mois avant le début de la saison du VRS, atteints d'une maladie pulmonaire chronique de la prématurité (définie par le besoin d'oxygénothérapie à un AG de 36 semaines), qui reçoivent toujours un supplément d'oxygène ou qui en ont été sevrés au cours des 3 mois précédant la saison du VRS en cours

Revue systématique de la documentation scientifique réalisée par l'INESSS [2016]

Outre l'étude IMpact-RSV [1998] dont les résultats sont rapportés ci-dessus, les études suivantes ont été retenues dans la revue systématique : Grimaldi [2004], Mitchell [2006] et Pedraz [2003].

L'étude de Grimaldi [2004], une étude observationnelle et prospective réalisée en France, visait à évaluer l'efficacité du palivizumab pour diminuer les hospitalisations dues à une infection par le VRS. La population ciblée est composée des enfants prématurés dont l'AG est de 32 semaines ou moins, âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS et qui présentent des antécédents de dysplasie bronchopulmonaire, définie par un besoin d'oxygénothérapie ayant persisté jusqu'à au moins 28 jours de vie. Cette étude porte sur 3 saisons consécutives du VRS, soit 1999-2000, 2000-2001 et 2001-2002. L'administration du palivizumab a commencé durant la saison 2000-2001. Un test de dépistage du VRS était effectué de routine chez les enfants atteints de bronchiolite. Les principaux résultats sont les suivants :

- Chez les enfants prématurés dont l'AG est de 32 semaines ou moins et atteints de dysplasie bronchopulmonaire, le taux d'hospitalisations durant la première des 3 saisons, chez les enfants qui n'ont reçu aucune immunoprophylaxie, était de 46,2 % (12/26), alors qu'il était respectivement de 11,8 % (2/17) et 3,8 % (1/26) au cours des 2 saisons suivantes durant lesquelles le palivizumab était administré en prophylaxie. Précisons que 1 enfant sur les 17 enfants admissibles au palivizumab durant la deuxième saison ne l'a pas reçu; il en est de même pour 3 des 26 enfants admissibles durant la troisième saison.
- Chez les enfants prématurés qui ne sont pas atteints de dysplasie bronchopulmonaire dont l'AG est de 32 semaines ou moins, le taux d'hospitalisations durant la première des 3 saisons était de 11,5 %, alors qu'il était respectivement de 14,7 % et 5 % au cours des 2 saisons suivantes ($p < 0,05$).

Cette étude est jugée de faible qualité méthodologique. Une de ses principales limites est l'absence de critères uniformes prédéfinis pour justifier l'hospitalisation d'un enfant. De plus, les pédiatres des hôpitaux ont été impliqués directement pour collecter et traiter prospectivement les données cliniques relatives aux bronchiolites, ce qui peut constituer une source additionnelle de biais. Néanmoins, certains points positifs sont à souligner, notamment la réalisation de routine des tests de dépistage, la conservation du même type de test dans un même hôpital au cours des cinq saisons du VRS, ce qui limitait un biais dû à des variations de sensibilité de détection du VRS. En outre, l'administration du palivizumab aux nouveau-nés avant leur congé de l'hôpital était systématique s'ils répondaient aux exigences précitées, sauf en cas de refus des parents. Cette pratique augmentait les chances d'obtenir

une cohorte complète. Les résultats ont indiqué un taux élevé d'hospitalisations en l'absence d'immunoprophylaxie, ce qui laisse supposer que les grands prématurés sont très à risque d'infection grave par le VRS. Cependant, le taux d'hospitalisations obtenu dans cette étude paraît supérieur à celui observé chez le sous-groupe comparable de l'étude IMpact-RSV, et il en est de même concernant la différence entre les proportions d'enfants hospitalisés ayant reçu le palivizumab et ceux qui ne l'ont pas reçu. Enfin, on constate que le taux d'hospitalisations des enfants prématurés dont l'AG est de 32 semaines ou moins et qui n'ont pas reçu de palivizumab est beaucoup plus élevé que celui des enfants du sous-groupe comparable qui ne présentaient pas de dysplasie, ce qui révèle que cette atteinte parenchymateuse constitue un facteur de risque important d'infections graves.

Dans l'étude observationnelle canadienne de Mitchell [2006], présentée et critiquée précédemment dans la section 4.1.2 C, l'une des populations était constituée d'enfants à risque élevé d'hospitalisation due à une infection par le VRS. Il s'agissait des enfants nés à un AG de 33 à 35 semaines et âgés de moins de 6 mois avant le début de la saison du VRS ou pendant celle-ci, atteints de maladie pulmonaire chronique (dysplasie bronchopulmonaire) ou qui recevaient de l'oxygénothérapie à domicile après leur congé de l'hôpital. Les principaux résultats sont les suivants :

- À Calgary, le taux d'hospitalisations avant l'entrée en vigueur du programme d'immunoprophylaxie par le palivizumab était supérieur à celui observé après, soit 7,3 % contre 3 % (p = 0,003).
- À Edmonton, les taux d'hospitalisations durant les périodes d'évaluation pré-palivizumab et post-palivizumab ont été similaires, soit 5 % et 7,1 % respectivement, en l'absence de programme d'immunoprophylaxie dans cette ville durant les 6 saisons du VRS couvertes par l'étude.

Dans un contexte réel d'expérimentation, le palivizumab a permis de diminuer significativement le taux d'hospitalisations après l'entrée en vigueur du programme d'immunoprophylaxie à Calgary. À titre informatif, mentionnons qu'en l'absence d'immunoprophylaxie, le taux d'hospitalisations des enfants prématurés atteints de maladie pulmonaire chronique ou de dysplasie bronchopulmonaire est au moins 2 fois plus élevé que celui des enfants prématurés dont l'AG varie de 33 à 35 semaines. Cela est compatible avec le fait que ces maladies sont connues pour faire augmenter le risque d'infection grave chez les enfants qui en sont atteints.

Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique. De fait, il s'agit d'une analyse populationnelle dont le paramètre principal d'évaluation était indépendant de l'évaluateur. Les résultats observés à Calgary indiquent que l'effet du palivizumab en prophylaxie est supérieur à l'absence d'immunoprophylaxie pour prévenir les hospitalisations dues à une infection par le VRS. Les taux d'hospitalisations obtenus dans la ville d'Edmonton étant du même ordre de grandeur que celui du groupe de Calgary dans lequel les enfants n'ont pas reçu de palivizumab, on peut supposer que les risques de variations dans la pratique médicale et dans le temps sont plutôt faibles dans ces villes.

L'étude de Pedraz [2003], réalisée en Europe, avait pour objet de comparer 2 cohortes d'enfants, l'une ayant reçu le palivizumab en prophylaxie par le palivizumab et l'autre non, au regard du taux d'hospitalisations dues à une IVR inférieures par le VRS, confirmée par un test de dépistage, et des facteurs de risque que présentent ces enfants. La première cohorte était constituée de 1 583 enfants ayant participé aux études de Carbonell-Estrany (2000 et 2001) qui ont été suivis pendant 2 saisons du VRS, soit 1998-1999 et 1999-2000, avant l'entrée en vigueur en 1999 d'un programme d'immunoprophylaxie en Espagne. L'autre cohorte était constituée de 1 919 enfants qui avaient reçu le

palivizumab au cours des 2 saisons suivantes du VRS, 2000-2001 et 2001-2002. Tous les enfants devaient avoir un AG égal ou inférieur à 32 semaines, être atteints ou non d'une maladie pulmonaire chronique, définie par un besoin d'oxygénothérapie à la 36e semaine de gestation et qui devaient être âgés de 6 mois ou moins au début de la saison du VRS. Les résultats indiquent que le taux d'hospitalisations observé chez les enfants prématurés qui présentaient une maladie pulmonaire chronique était plus élevé en l'absence d'immunoprophylaxie que lorsque le palivizumab a été administré, soit 19,9 % et 5,5 % respectivement, ce qui indique une différence absolue de 14,4 % ($p < 0,007$). C'est dans ce sous-groupe d'enfants que l'ampleur de la différence est la plus importante. En comparaison, celle-ci est de l'ordre de 7 % dans le sous-groupe d'enfants prématurés nés à 28 semaines de gestation ou moins, atteints ou non d'une maladie pulmonaire chronique, et dans le sous-groupe d'enfants dont l'AG varie de 29 à 32 semaines, atteints ou non d'une maladie pulmonaire chronique.

La qualité méthodologique de cette étude est très faible. Sa principale limite est d'avoir eu recours aux populations de 2 études pour constituer la cohorte d'enfants qui ont reçu le palivizumab. Ainsi, les cohortes et les interventions ne sont pas comparables et par conséquent, une incertitude subsiste concernant l'ampleur de l'effet du palivizumab.

Autre documentation

L'étude de Chang [2010], une étude monocentrique et rétrospective réalisée en Corée, avait pour objet notamment d'évaluer l'efficacité du palivizumab à prévenir les hospitalisations dues à une infection par le VRS, confirmée par un test de dépistage, chez 2 cohortes d'enfants prématurés, nés à 35 semaines ou moins de gestation, à risque élevé de contracter une infection par le VRS et atteints d'une maladie pulmonaire chronique (ou dysplasie bronchopulmonaire), définie par le besoin d'oxygénothérapie à 21 % ou plus pendant au moins 28 jours après la naissance. Dans la première cohorte ($n = 75$), les enfants ont reçu le palivizumab pendant les saisons du VRS 2005-2009 et dans l'autre ($n = 53$), les enfants ne l'ont pas reçu pendant les saisons 2004-2009. Tous les enfants devaient être âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS et avoir reçu des traitements (bronchodilatateurs, diurétiques, oxygène ou des corticostéroïdes) au cours des 6 mois précédant cette saison. Étaient exclus les enfants qui présentaient certains facteurs de risque, soit l'immunodépression, une anomalie congénitale majeure, une maladie métabolique héréditaire, un trouble neuromusculaire ou une cardiopathie ayant des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives. Les principaux résultats sont les suivants :

- Au total, 12 enfants qui n'ont pas reçu d'immunoprophylaxie ont été hospitalisés en raison d'une infection par le VRS (22,6 %), alors que seulement 3 des enfants qui ont le palivizumab l'ont été (4 %), soit une différence absolue de 18,6 % ($p < 0,001$).
- Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes relativement à la durée du séjour à l'hôpital et au nombre d'enfants intubés dans une unité de soins intensifs.
- Seulement 4 enfants ont dû recevoir le palivizumab pendant 2 saisons.

La qualité méthodologique de cette étude est jugée acceptable relativement à ce genre d'études. Sachant que les caractéristiques des saisons du VRS varient dans le temps, l'observation de chaque groupe pendant 4 saisons peut contribuer à atténuer les différences à l'intérieur d'un même groupe.

L'exclusion des enfants qui présentent d'autres facteurs de risque est un point positif à souligner. De plus, les normes de pratique sont susceptibles d'être similaires dans les deux groupes, l'étude s'étant déroulée dans un seul centre. Par contre, ce dernier point a une influence négative sur la validité externe de l'étude. Une des limites déterminées est qu'il s'agit d'une étude réalisée en Corée, un milieu différent du Canada. Les résultats indiquent que le taux d'hospitalisations obtenu dans le groupe d'enfants de cette étude qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie est moindre que celui obtenu dans l'étude IMpact-RSV et dans certaines autres études observationnelles. Les hospitalisations qui ont été nécessaires malgré l'immunoprophylaxie sont survenues juste avant la date prévue pour l'administration d'une dose de palivizumab, ce qui porte à croire qu'à ce moment, l'efficacité du produit n'était peut-être pas optimale. Précisons que le taux d'observance était appréciable, soit 92,2 %. Par ailleurs, dans le groupe d'enfants qui n'ont pas reçu de palivizumab, 5 enfants sur 23 enfants hospitalisés en raison d'un problème respiratoire n'ont pas subi de test de dépistage du VRS, ce qui a pu contribuer à sous-estimer le taux d'hospitalisations dues à une infection par ce virus. Si des tests avaient été effectués et que les résultats s'étaient avérés positifs, la différence relative aux taux d'hospitalisations entre les groupes aurait été plus élevée, indiquant l'effet positif du palivizumab. Malgré les sources potentielles de biais que présentait cette étude, il est peu probable que la différence entre les taux d'hospitalisations observés dans les deux groupes puisse diminuer à un point tel que l'effet positif du palivizumab ne serait plus significatif.

L'étude rétrospective de Boyce [2000] avait pour objectif principal de comparer les taux d'hospitalisations dues à une infection par le VRS durant la première année de vie chez différentes populations d'enfants, et ce, à partir d'une cohorte d'enfants du Tennessee, âgés de moins de 3 ans, constituée pendant une période de 4 ans, soit de 1989 à 1993. Les enfants à risque élevé ont été répartis en 4 groupes mutuellement exclusifs selon le facteur de risque, soit les enfants prématurés, les enfants atteints d'une cardiopathie, les enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire et les enfants qui présentent un trouble parmi un ensemble de problèmes de santé. Tous les autres enfants ont été jugés à faible risque d'hospitalisation et ont constitué le groupe témoin aux fins de comparaison. Quelle que soit le groupe d'âges chronologiques examiné, les enfants atteints de dysplasie affichaient toujours le ratio des taux d'incidence d'hospitalisations (groupe à risque/groupe à faible risque) statistiquement le plus élevé. Il était de 12,8 chez les enfants âgés de moins de 6 mois, de 14,3 chez ceux âgés de 6 mois à moins de 12 mois et de 20 chez ceux âgés de 12 mois à moins de 24 mois. En ce qui a trait aux ratios des taux d'incidence des 3 autres groupes, stratifiés selon l'âge chronologique des enfants, ils n'ont jamais dépassé 5, à l'exception de 2 résultats sur 15 des comparaisons effectuées. Bien que cette étude date de plusieurs années et que la pratique médicale ait évolué depuis, il demeure que l'incidence des hospitalisations par 1 000 enfants/années (saisons de VRS) des enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire (1 125, 428 et 146 selon qu'ils soient âgés de 0 à moins 6 mois, de 6 mois à moins de 12 mois et de 12 moins à moins de 24 mois respectivement) se distinguait considérablement de celle des 3 autres groupes à risque élevé qui n'ont jamais dépassé dans l'ordre, 244,6, 12,9 et 60,1.

Dans l'étude canadienne CARESS décrite dans la section 4.1.2 C, le taux d'hospitalisations des enfants ayant reçu du palivizumab et présentant une maladie pulmonaire chronique ou de la dysplasie bronchopulmonaire était de 1,31 %.

En conclusion, l'efficacité supérieure du palivizumab comparativement à l'absence de prophylaxie pour réduire la fréquence des hospitalisations dues à une infection par le VRS chez les enfants prématurés

atteints de dysplasie bronchopulmonaire a été démontrée. Bien que le niveau de preuve des études observationnelles évaluées soit inférieur à celui de l'étude IMpact-RSV, on constate que les résultats des premières ne contredisent pas la supériorité de l'efficacité du palivizumab prouvée dans la seconde. De plus, les enfants prématurés atteints de dysplasie bronchopulmonaire s'avèrent être à risque particulièrement élevé d'hospitalisation, comparativement aux autres groupes d'enfants de l'étude, lorsque l'on examine les taux d'hospitalisations de ces enfants en l'absence d'immunoprophylaxie. Par ailleurs, les résultats de plusieurs des études analysées donnent à penser que l'ampleur de l'effet du palivizumab est généralement supérieure à celle documentée relativement à d'autres populations d'enfants à risque. En conséquence, l'INESSS estime que la valeur thérapeutique du palivizumab est toujours reconnue comme immunoprophylaxie chez les enfants visés.

D. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab

En 2015, les experts consultés étaient d'avis de reformuler le critère d'admissibilité n° 3 afin d'y inclure la définition de la population qu'il visait avant tout, soit le sous-groupe de l'étude IMpact-RSV constitué des enfants âgés de moins de 24 mois atteints de dysplasie bronchopulmonaire nécessitant un traitement (stéroïdes, bronchodilatateurs, diurétiques ou apport de supplément d'oxygène). Même si la SCP recommande maintenant d'administrer plutôt le palivizumab à ces enfants lorsqu'ils sont âgés de moins de 12 mois, les experts jugent qu'il serait prématuré d'adopter cette approche, parce que les données scientifiques disponibles sont insuffisantes pour justifier un tel changement. Bien que les soins en néonatalogie et les méthodes de ventilation se soient beaucoup améliorés depuis les années 90, il n'en demeure pas moins que cette population d'enfants qui présentent une atteinte pulmonaire se distingue toujours d'autres populations par le risque encore élevé d'infection grave pouvant mener à une hospitalisation. La modification du critère n° 3 proposée par les experts en vue de la saison 2015-2016 a été entérinée par l'INESSS et ensuite par MSSS. Ce critère est devenu le critère n° 2, lequel était formulé comme :

- Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né (définie par le besoin d'oxygène à 36 semaines d'AG) ou de dysplasie bronchopulmonaire (définie par un besoin d'oxygène à 28 jours de vie et jusqu'à au moins 36 semaines d'AG) et :
- qui ont eu besoin d'oxygène dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS;

  ou
- qui en ont besoin pendant la saison du VRS.

En 2016, les experts maintiennent leur position quant à l'admissibilité de cette population. Toutefois, avec l'expérience de la dernière saison, certains ajustements au critère devraient être effectués pour faciliter la compréhension des définitions qu'il contient. Ainsi, la nouvelle formulation serait la suivante :

- *Les bébés nés à terme ou près du terme, âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS, atteints d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né, définie par un besoin d'oxygénothérapie à la naissance qui a persisté en raison d'une atteinte pulmonaire chronique autre que celles désignées dans les autres critères;*

  ou

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

  et

- *qui ont eu un besoin d'oxygénothérapie persistant dans les 6 mois précédant le début de la saison du VRS ou qui en ont besoin durant la saison du VRS.*

E. Recommandation de l'INESSS

À la lumière de la documentation évaluée et de l'opinion des experts consultés, l'INESSS est d'avis que le bien-fondé de l'administration, à certaines conditions, du palivizumab en immunoprophylaxie aux enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire et de maladie pulmonaire chronique du nouveau-né est clairement démontré scientifiquement et cliniquement. Afin de bien saisir la différence entre ces deux types d'atteintes et de faciliter l'interprétation du critère les concernant, l'INESSS recommande intégralement les modifications à apporter au critère n° 2, proposées ci-dessus par les membres du comité d'experts. Son libellé deviendrait donc :

- *Les bébés nés à terme ou près du terme, âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS, atteints d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né, définie par un besoin d'oxygénothérapie à la naissance qui a persisté en raison d'une atteinte pulmonaire chronique autre que celles désignées dans les autres critères;*

  ou

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

  et

- *qui ont eu un besoin d'oxygénothérapie persistant dans les 6 mois précédant le début de la saison du VRS ou qui en ont besoin durant la saison du VRS.*

4.1.5 Enfants atteints de fibrose kystique

A. Critères d'admissibilité québécois

Saison 2014-2015	**Cas autorisés à la suite d'une demande hors critères ou selon les conditions du critère n° 3 suivant :** Les enfants âgés de moins de 24 mois, présentant : • une maladie chronique pulmonaire; **ou** • une condition médicale avec complications respiratoires sévères; **et** • qui ont eu besoin d'oxygène dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS; **ou** • qui en besoin pendant la saison du VRS.
Saison 2015-2016	**Critère n° 3** Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints de fibrose kystique et qui présentent des symptômes respiratoires ou un retard staturo-pondéral significatifs.

B. Historique

Après la modification du critère n° 3, en juin 2006, qui rendait admissibles les enfants atteints d'une maladie pulmonaire chronique, telle que la fibrose kystique, des pneumologues pédiatriques ont fait des représentations afin de signifier que l'exigence systématique d'un besoin d'oxygénothérapie privait certains enfants des avantages que leur aurait procuré ce type de prophylaxie et qui étaient jugés à risque élevé d'hospitalisation. À partir de ce moment, plusieurs enfants atteints de fibrose kystique ont eu accès au palivizumab à la suite de l'évaluation de demandes hors critères. Précisons que l'analyse de certains de ces cas par l'INESSS a révélé que ces enfants présentaient aussi des facteurs de risque autres que la maladie elle-même. Précisons également que les critères d'admissibilité des programmes d'immunoprophylaxie par le palivizumab en vigueur dans certaines provinces (voir à l'annexe III du présent document) incluent les enfants atteints de fibrose kystique, et ce, sans autre restriction que l'âge, qui doit être inférieur à 12 mois ou à 24 mois selon le programme.

En vue de la saison 2015-2016, le MSSS a entériné l'ajout du critère d'admissibilité qui vise les enfants atteints de fibrose kystique, soit le critère n° 3, proposé par l'INESSS en août 2015 dans son rapport préliminaire sous réserve de la nécessité de poursuivre de son analyse.

C. Documentation scientifique retenue

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

Selon l'AAP, le palivizumab ne devrait pas être administré de routine aux enfants atteints de fibrose kystique. Ce type de prophylaxie peut cependant être envisagé dans les circonstances suivantes :

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

Selon la SCP, le palivizumab ne devrait pas être administré de routine aux enfants atteints de fibrose kystique. Cette prophylaxie peut cependant être envisagée dans les cas suivants :

- enfants âgés de moins de 24 mois atteints de fibrose kystique, seulement s'ils reçoivent de l'oxygénothérapie à domicile, s'ils ont été hospitalisés de façon prolongée en raison de la maladie pulmonaire grave ou s'ils sont gravement immunodéprimés.

Revue systématique de la documentation scientifique réalisée par l'INESSS [2016]

Parmi les publications recensées, les études observationnelles rétrospectives de cohorte de Giebels [2008] et de Winterstein [2013] sont les plus pertinentes.

L'étude de Giebels [2008], une étude monocentrique réalisée au Québec, avait pour objet d'évaluer l'effet du palivizumab sur les hospitalisations dues à une atteinte respiratoire aigüe, pendant la première saison du VRS suivant l'obtention du diagnostic de fibrose kystique de 1997 à 2005, chez 75 enfants âgés de moins de 18 mois Aux fins de comparaison, 2 cohortes ont été formées à partir de données tirées de dossiers médicaux, selon que les enfants aient reçu ou non le palivizumab. Aucune différence au regard du taux d'hospitalisations en raison d'un problème respiratoire aigu et de la durée moyenne du séjour à l'hôpital n'a été détectée entre les groupes. Précisons que le test de dépistage du VRS n'a pas été réalisé chez 3 des 10 enfants hospitalisés.

Il s'agit d'une analyse de type cas-témoins sur une série chronologique dont la qualité méthodologique est jugée faible. La mesure du résultat n'a pas été systématique et des décisions *ad hoc* ont été prises relativement au classement des patients. Cette étude semble avoir été réalisée ad hoc à des fins descriptives spécifiquement, mais la manipulation des données n'est pas conforme à un protocole rigoureux. Les nombres de patients et d'événements étant très petits dans chaque groupe, un manque de puissance pourrait notamment expliquer l'absence de différence entre les groupes, sans compter que les limites majeures de cette étude diminuent grandement la solidité des résultats.

L'étude de Winterstein [2013] avait pour objet d'évaluer l'efficacité du palivizumab durant les saisons du VRS chez des enfants atteints de fibrose kystique et qui étaient âgés de moins de 24 mois, à partir d'une cohorte d'enfants ayant reçu des soins médicaux dans 27 états des États-Unis de 1999 à 2006, et sélectionnés à partir de bases de données administratives. Lors de la constitution de la cohorte, un ratio de 1 enfant ayant reçu le palivizumab (n = 575) pour 4 enfants qui ne l'avaient pas reçu, sélectionnés de façon aléatoire (n = 2 300), a été respecté relativement à chaque mois index. Le paramètre principal était le nombre d'hospitalisations dues à une infection par le VRS désignés à l'aide de codes de diagnostic relatif à la présence du VRS. Les principaux résultats sont les suivants :

- Dans la cohorte des qui avaient reçu le palivizumab, les enfants présentaient, en proportion plus élevée que celle observée chez les enfants qui ne l'avait pas reçu, certaines problèmes de santé associés, dont la dysplasie bronchopulmonaire, un retard de croissance, des antécédents d'oxygénothérapie, etc.
- Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux cohortes quant aux taux d'incidence ajustés d'hospitalisations en raison d'une infection par le VRS qui sont de 2,4/1 000 mois de saison du VRS (IC à 95 % : 0,8 à 6,6) chez les enfants qui ont reçu le palivizumab, comparativement à 4,1/1 000 mois de saison du VRS (IC à 95 % : 2,8 à 6) chez les enfants qui ne l'ont pas reçu, soit un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,57 (IC à 95 % : 0,2 à 1,6).

La qualité méthodologique de cette étude est considérée comme étant bonne. Cette étude indépendante a été financée par la Food and Drug Administration (FDA) et réalisée à partir de données objectives. En outre, les auteurs ont pris beaucoup de précautions, en observant de nombreuses règles, pour en arriver à obtenir des groupes les plus homogènes possibles et à sélectionner les données les plus fiables possible, en vue de réduire les sources de biais pouvant affecter les résultats. Une analyse complexe a permis de tenir compte du changement des conditions au fil du temps. De plus, l'analyse statistique a pris en compte plusieurs variables potentiellement confondantes. D'ailleurs, l'utilisation de scores de propension et la réalisation d'une analyse de sensibilité afin d'exclure les patients les plus gravement malades, donc plus susceptibles d'être sélectionnés pour recevoir le palivizumab, sont des éléments positifs à souligner. Malgré un nombre de patients beaucoup plus élevé que celui d'autres études menées auprès d'enfants atteints de fibrose kystique, la supériorité de l'effet du palivizumab n'a toujours pas été démontrée par rapport à l'absence de prophylaxie dans cette population. L'analyse de sensibilité n'a pas conduit à une conclusion différente. Précisons que le nombre d'hospitalisations répertoriées était petit en dépit d'une période d'observation relativement longue. Ce nombre est peut-être sous-évalué, puisque la détection d'un événement reposait sur un code de diagnostic et qu'un test de dépistage du VRS n'a pas toujours été fait. Ces facteurs ont peut-être rendu plus difficile la preuve d'une différence entre les groupes.

Autre documentation

L'INESSS a répertorié une récente étude [Groves *et al.*, 2016] qui n'a pas été incluse dans la revue systématique.

L'étude de Groves [2016], une étude monocentrique, observationnelle et rétrospective de cohorte réalisée en Irlande, avait pour principal objectif de comparer le nombre d'hospitalisations attribuables à une infection par le VRS, ainsi que leur durée, avant (1997-2002) et après (2002-2007) l'instauration d'un programme d'immunoprophylaxie par le palivizumab chez des enfants atteints de fibrose kystique, diagnostiquée pendant la période néonatale. À partir de 2002, ces enfants pouvaient recevoir le palivizumab lors de la saison du VRS dans leur première année de vie, quel que soit leur âge, et durant la saison du VRS dans leur deuxième année de vie, s'ils étaient jugés à risque élevé ou s'ils étaient âgés de moins de 12 mois. Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- Tous les enfants du groupe ayant reçu le palivizumab (n = 45) l'ont reçu au cours de leur première année de vie.
- Le taux d'hospitalisations dues à une infection par le VRS, confirmée par un test de dépistage, est de 4,4 % (2/45) dans le groupe des enfants qui ont reçu le palivizumab et de 21,3 % (10/47) dans

celui des enfants qui ne l'ont pas reçu, soit un risque relatif (RR) de 4,78 (IC à 95 % : 1,1 à 20,7; p = 0,027).

- La durée médiane d'hospitalisation a été plus courte lorsque le palivizumab a été administré : soit 3 jours comparativement à 10 jours (aucune analyse statistique à l'appui).

Cette étude est jugée de qualité méthodologique « faible » à « moyenne ». Elle a l'avantage d'avoir été réalisée dans un centre régional où le même type de test de dépistage du VRS était fait systématiquement. Bien que la pratique clinique puisse avoir changé au cours des 10 années d'observation, le suivi a été uniforme, car il était centralisé dans un seul centre spécialisé dans le traitement de cette maladie. Néanmoins, il est toujours possible que le sentiment de sécurité associé à l'immunoprophylaxie ait pu influencer les critères de décision d'hospitaliser ou non un enfant. Par ailleurs, parce qu'un seul centre était impliqué, la validité externe de l'étude s'en trouve réduite. Comme dans toutes les études précitées, l'influence de facteurs de risque environnementaux, qui sont des variables confondantes potentielles, n'a pas été évaluée. Par ailleurs, la différence substantielle quant à la proportion d'enfants de sexe masculin dans les caractéristiques de base des groupes est préoccupante; celle-ci ne semble pas avoir été prise en compte lors de l'analyse statistique. Les résultats indiquent que le palivizumab a contribué à réduire le taux d'hospitalisations dues au VRS après l'introduction de l'immunoprophylaxie, soit une différence absolue de 16,1 % par rapport à la période antérieure. De plus, ces résultats portent à croire que le palivizumab a procuré des avantages relatifs à la durée des hospitalisations. La différence de 16,1 % est considérable, mais sa précision est douteuse compte tenu des limites de l'étude. Il serait cependant très peu probable que la différence réelle soit nulle. Sans conclure à une supériorité hors de tout doute de l'efficacité du palivizumab, l'INESSS estime qu'une forte tendance en ce sens serait vraisemblable.

En conclusion, l'INESSS constate que toutes les études ayant tenté de démontrer des avantages additionnels du palivizumab en prophylaxie par rapport à l'absence d'immunoprophylaxie chez les enfants atteints de fibrose kystique ont échoué à l'exception d'une seule. La majorité de ces études comportent cependant plusieurs limites. Pour éliminer le doute quant aux bienfaits possibles du palivizumab dans la population visée, Robinson [2014] a évalué que pour réaliser une bonne étude comparative à répartition aléatoire, dont les résultats pourraient démontrer que le palivizumab entraînerait une diminution de 50 % du taux d'hospitalisations dues à une infection par le VRS, avec une puissance de 80 % et une erreur de type I fixée à 0,05 %, il serait nécessaire de recruter de 644 à 4 777 enfants par groupe. Il s'agit d'un objectif presque irréaliste, compte tenu du grand nombre de patients requis alors que la prévalence de la fibrose kystique n'est pas élevée. En conséquence, l'INESSS n'est pas en mesure de se prononcer sur la valeur thérapeutique du palivizumab chez les enfants atteints de fibrose kystique selon l'approche de la médecine fondée sur les données probantes.

D. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab

Selon les experts consultés, le niveau de preuve de la documentation scientifique soumise à leur attention est trop pour leur permettre d'en tirer des conclusions. Cependant, la pertinence de l'administration du palivizumab est justifiée d'un point de vue clinique. À leur avis, les IVR par le VRS sont susceptibles d'entraîner des conséquences néfastes à long terme. Celles-ci feraient augmenter le risque de cicatrices pulmonaires, de détérioration de la fonction respiratoire et de raccourcir le délai avant une greffe pulmonaire le cas échéant. Peu de données scientifiques documentent ces complications. Tout comme il est difficile de faire la démonstration de la diminution des

hospitalisations attribuable à l'immunoprophylaxie par le palivizumab, l'évaluation des méfaits des IVR par le VRS par des études est difficile en raison du petit nombre de patients atteints. À titre d'exemple, mentionnons que seulement de 20 à 30 nouveaux cas d'enfants atteints de fibrose kystique sont rapportés au Québec. Il faut également considérer le fait que des complications puissent survenir sur des décennies et que, de surcroît, il serait difficile de les associer spécifiquement à l'infection par le VRS, parce ce que toute infection respiratoire grave peut entraîner de telles conséquences. C'est pourquoi les médecins traitants prennent le maximum de mesures pour prévenir les infections respiratoires graves, de toutes causes, chez les enfants atteints de fibrose kystique jugés à risque élevé de les contracter, y compris notamment la vaccination annuelle systématique contre la grippe.

À l'inverse de la SCP, les experts sont d'avis que pour être admissible au palivizumab, les enfants québécois atteints de fibrose kystique ne devraient pas nécessairement avoir à satisfaire les exigences suivantes : besoin d'oxygénothérapie à domicile, avoir subi une hospitalisation prolongée en raison d'une maladie pulmonaire grave ou être gravement immunodéprimés. Contrairement à ce qui est la pratique dans les autres provinces canadiennes, aucun test de dépistage néonatal systématique de la fibrose kystique n'est effectué au Québec. Au Québec, les enfants âgés de moins de 24 mois qui ont obtenu un diagnostic de fibrose kystique, ont donc présenté des symptômes sur le plan de la fonction respiratoire ou digestive. Ainsi, d'un point de vue clinique, le fait que ces enfants aient obtenu un diagnostic de fibrose kystique à un jeune âge est un indicateur de la gravité de la maladie et du risque plus élevé de contracter une infection grave par le VRS.

Quant à savoir si le palivizumab devrait être administré au cours de la première année de vie seulement ou au cours des 2 premières années de vie, la pratique actuelle est de prescrire ce médicament chez tous les enfants âgés de moins de 12 mois au début de la saison du VRS. Cependant, en ce qui a trait aux enfants âgés de 12 mois à moins de 24 mois, le médecin évalue le besoin en fonction de l'état de l'enfant dont un suivi régulier est effectué dans l'une des 7 cliniques multidisciplinaires spécialisées dans le traitement de la fibrose kystique. Il y a donc une autorégulation en ce qui concerne l'application du critère. C'est pourquoi l'âge maximal d'admissibilité devrait être inférieur à 24 mois.

En résumé, la position des membres du comité demeure la même que celle exprimée en 2015. Ainsi, l'usage du palivizumab est toujours jugé cliniquement pertinent pour protéger les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints de fibrose kystique et qui présentent des symptômes respiratoires ou un retard staturo-pondéral significatifs.

E. Recommandation de l'INESSS

Compte tenu des faibles probabilités de réalisation d'un essai comparatif à répartition aléatoire de bonne qualité méthodologique pour évaluer les avantages de l'immunoprophylaxie par le palivizumab chez les enfants atteints de fibrose kystique, l'INESSS est d'avis que l'opinion des experts consultés doit être retenue pour déterminer les conditions optimales d'utilisation du palivizumab dans cette population. Ces conditions ont été déterminées en vue de sélectionner avec soin les enfants qui sont jugés à risque élevé d'hospitalisation en raison d'une IVR grave par le VRS. Par conséquent, l'INESSS recommande, en vue de la prochaine saison du VRS, le maintien du critère n° 3, dont la formulation se lit comme suit :

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

4.1.6 Enfants atteints d'un trouble neuromusculaire

A. Critères d'admissibilité québécois

Saison 2014-2015	Certains cas autorisés à la suite d'une demande hors critères
Saison 2015-2016	**Critère n° 4** Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon important en raison d'un trouble neuromusculaire.

B. Historique

L'analyse de cas autorisés à la suite d'une demande hors critères, au cours de la saison du VRS 2014-2015, a révélé que plusieurs demandes, qui concernaient des enfants atteints de certains troubles neuromusculaires dont les manifestations peuvent prédisposer à l'aggravation d'une infection des voies respiratoires par le VRS, avaient été acceptées pour les motifs suivants : diminution de la capacité à évacuer les sécrétions des voies aériennes due à une toux inefficace, faiblesse des muscles respiratoires, forte prévalence de reflux gastro-œsophagien et dysfonction de la déglutition augmentant le risque d'aspiration. Ce constat a justifié une analyse approfondie de la pertinence d'inclure ou non un critère d'admissibilité particulier visant les enfants atteints d'un trouble neurologique. Précisons que les programmes d'immunoprophylaxie de quelques provinces canadiennes (voir à l'annexe III) couvrent cette population, à différentes conditions.

En vue de la saison 2015-2016, le MSSS avait entériné l'ajout du critère d'admissibilité visant les enfants atteints d'un trouble neuromusculaire (critère n° 4), proposé par l'INESSS en août 2015 dans son rapport préliminaire mais sous réserve de la nécessité de poursuivre son analyse.

C. Documentation scientifique retenue

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

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

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

Revue systématique de la documentation scientifique réalisée par l'INESSS [2016]

Aucune publication n'a été recensée concernant cette population.

Autre documentation

En l'absence d'études portant sur l'usage du palivizumab dans la population visée, l'INESSS a jugé bon de se documenter sur les risques d'hospitalisation due à une IVR par le VRS, comparativement aux risques que présentent les enfants d'autres populations, qui sont reconnues comme étant à risque élevé. Les études de Zachariah [2011] et Kristensen [2012] ont été ciblées.

L'étude de Zachariah [2011], une étude observationnelle rétrospective de cohorte, avait pour objet d'évaluer le risque d'hospitalisation due à une infection des voies respiratoires inférieures par le VRS et la gravité de l'infection au cours de l'hospitalisation des enfants atteints d'une malformation congénitale. Les données provenaient de bases de données administratives du Colorado. Ainsi, 2 cohortes semblables d'enfants ont été formées selon qu'ils présentaient ou non une malformation congénitale. La nature des anomalies morphologiques était diverse, à savoir : neurologique, urinaire, respiratoire, oro-faciale ou gastro-intestinale. Les enfants qui présentaient également l'un des facteurs de risque suivants n'ont pas été retenus dans les cohortes : maladies pulmonaires chroniques ou cardiopathie, hypertension pulmonaire, prématurité, troubles neurologiques ou immunodéficience.

Cette étude comporte les limites méthodologiques usuelles associées à son type devis. L'exclusion des enfants qui présentaient d'autres facteurs connus pour faire augmenter le risque d'hospitalisation est un point positif à souligner. Le ratio du taux d'incidence des hospitalisations chez les enfants atteints de spina bifida sur le taux des enfants qui n'en sont pas atteints indiquait un risque statistiquement plus élevé attribué à ce type d'anomalie.

L'étude de Kristensen [2012], une étude observationnelle de cohorte rétrospective, avait pour objectif d'évaluer le risque d'hospitalisation (1997-2003) due à une infection par le VRS et sa gravité, chez des enfants âgés de moins de 24 mois atteints souffrant de différents problèmes de santé chroniques, comparativement à celui d'enfants sains du même âge. La nature de ces problèmes, congénitaux ou acquis, était diverse. Il pouvait s'agir d'une anomalie chromosomique, d'une maladie métabolique, d'une malformation cardiaque, des voies respiratoires ou digestives, d'un trouble neurologique, etc. En ce qui a trait aux résultats, le ratio du taux d'incidence des hospitalisations des enfants atteints d'un trouble neuromusculaire sur le taux des enfants qui n'en étaient atteints indiquait un risque statistiquement plus élevé en présence, notamment, des problèmes suivants : la paralysie cérébrale, la dystrophie musculaire et le spina bifida. Cependant, certaines malformations du système nerveux ou certains troubles neuromusculaires relativement auxquels aucun risque additionnel d'hospitalisation n'a été observé, par exemple l'atrophie musculaire spinale, un trouble congénital du tonus musculaire et la myasthénie congénitale.

Cette étude comporte les limites généralement associées à un devis qui tient compte de données tirées de registres et dont la fiabilité peut être compromise. Cependant, certains points positifs méritent d'être soulignés, dont les suivants :

- Les données recueillies sur 391 983 enfants âgés de moins de 24 mois ont fait l'objet de l'analyse.
- Une hospitalisation était retenue si un test positif de dépistage du VRS était rapporté, bien que celui utilisé ne soit pas le plus sensible.
- Les hospitalisations dues à une infection nosocomiale étaient exclues de l'analyse relative à la durée des hospitalisations, afin d'éviter de la surestimer.
- Un recoupement de différentes bases de données a permis de confirmer que 96 % des cas d'hospitalisations dues au VRS étaient présents dans 2 registres, dont l'un spécifiquement réservé au VRS.
- L'analyse statistique multivariée a pris en compte plusieurs variables confondantes.

Compte tenu de ce qui précède, il ressort que certains troubles neuromusculaires prédisposent aux infections graves par le VRS pouvant conduire à une hospitalisation.

En conclusion, les résultats des études précitées portent à croire que certains troubles neurologiques ou neuromusculaires constituent des facteurs de risque indépendants d'hospitalisation due à une infection grave par le VRS. Précisons que certains résultats sont congruents d'une étude à une autre. Par ailleurs, en l'absence d'étude évaluant l'efficacité du palivizumab chez des enfants qui sont atteints d'un trouble neuromusculaire, l'INESSS n'est pas en mesure de statuer sur sa valeur thérapeutique dans cette population.

D. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab

De l'opinion des experts consulté, le niveau de preuve des études portant sur des enfants atteints d'un trouble neuromusculaire est faible. Toutefois, selon l'expérience clinique de ces experts, il est clair que le risque d'infections graves des voies respiratoires par le VRS est accru en présence d'un trouble neuromusculaire qui cause une faiblesse musculaire au point d'entraver de façon importante l'expulsion des sécrétions des voies respiratoires, en diminuant la capacité pulmonaire et de tousser. C'est pourquoi, en 2015, les experts estimaient qu'il était indiqué, d'un point de vue clinique, d'administrer le palivizumab aux enfants qui correspondent à la description suivante :

- *Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante en raison d'un trouble neuromusculaire.*

En l'absence de nouvelles données en 2016, les experts proposent la reconduction du critère n° 4 ci-dessus qui était en vigueur durant la dernière saison du VRS. Toutefois, ils croient maintenant nécessaire que le diagnostic de trouble neuromusculaire soit indiqué par le médecin traitant sur le formulaire de demande d'admissibilité au palivizumab.

E. Recommandation de l'INESSS

Compte tenu des faibles probabilités de réalisation d'un essai comparatif à répartition aléatoire de bonne qualité méthodologique pour évaluer les avantages de l'immunoprophylaxie par le palivizumab chez les enfants atteints d'un trouble neuromusculaire, l'INESSS est d'avis que l'opinion des experts consultés doit être retenue quant à la pertinence d'administrer le palivizumab à ces enfants dans certains cas. Ainsi, l'INESSS recommande le maintien du critère n° 4. En raison de la nouveauté de ce critère, l'INESSS estime important que le MSSS ait un moyen de collecter l'information aux fins d'analyse des troubles neuromusculaires des enfants qui feront l'objet de demandes pour le palivizumab à l'aide du formulaire général, plutôt qu'à l'aide du formulaire spécifique aux cas hors critères comme il était courant de le faire autrefois. C'est pourquoi l'indication du diagnostic sur le formulaire par le médecin s'impose. Ainsi, le critère se serait formulé comme suit :

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

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

A. Critères d'admissibilité québécois

Saison 2014-2015	Certains cas autorisés à la suite d'une demande hors critères
Saison 2015-2016	**Critère n° 5** Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante, en raison d'anomalies congénitales des voies aériennes supérieures.

B. Historique

L'analyse de cas autorisés hors critères au cours de la saison du VRS 2014-2015 a révélé que plusieurs demandes avaient été acceptées concernant des enfants atteints d'une anomalie congénitale causant des difficultés à évacuer les sécrétions des voies aériennes, dont l'atrésie des choanes, l'atrésie de l'œsophage avec une fistule trachéo-oesophagienne ou diverses malformations cranio-faciales souvent associées à une maladie génétique. Ce constat a justifié une analyse approfondie de la pertinence d'inclure ou non un critère d'admissibilité particulier visant ces enfants. Précisons que les programmes d'immunoprophylaxie de quelques provinces canadiennes (voir l'annexe III) couvrent cette population à différentes conditions.

C. Documentation scientifique retenue

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

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

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

Revue systématique de la documentation scientifique réalisée par l'INESSS [2016]

Aucune publication n'a été recensée concernant cette population.

Autre documentation

En l'absence d'études portant sur l'usage du palivizumab dans la population visée, l'INESSS a jugé bon de se documenter sur les risques d'hospitalisation due à une infection des voies respiratoires par le VRS que présentent ces enfants, comparativement à ceux d'autres populations auxquelles un risque élevé est attribué. Les études de Zachariah [2011] et Kristensen [2012], décrites et analysées dans la section 4.1.3.3 C, ont été ciblées. Les populations incluses dans ces études étaient des enfants qui présentaient notamment certaines anomalies congénitales des voies aériennes.

Les principaux résultats de l'étude de Zachariah concernant les anomalies des voies aériennes sont les suivants :

- Les enfants atteints d'une agénésie, d'hypoplasie ou de dysplasie pulmonaires ou qui présentent palatoschisis (fente congénitale de la voûte palatine) ont été hospitalisés plus fréquemment que ceux qui ne présentaient aucune anomalie.
- La présence d'atrésie des choanes ou d'anomalie diaphragmatique n'a pas fait augmenter le risque d'hospitalisation.
- La durée médiane des hospitalisations, le nombre d'infections associées à un score élevé de gravité et la proportion d'enfants dont l'état a nécessité une assistance respiratoire étaient statistiquement supérieurs chez les enfants atteints d'agénésie, d'hypoplasie ou de dysplasie pulmonaires, ou qui présentaient une palatoschisis ou une atrésie des choanes, comparativement aux enfants qui ne présentaient aucune anomalie.

Les résultats montrent que certaines anomalies des voies respiratoires ont influencé à la hausse le taux d'hospitalisations dues à une infection des voies respiratoires par le VRS et la gravité de l'infection évaluée à partir de différents paramètres. Bien que l'incidence des hospitalisations des enfants

présentant une atrésie des choanes ne différait pas de celle du groupe témoin, ces enfants ont été plus gravement malades, si l'on tient compte des autres paramètres étudiés.

Dans l'étude de Kristensen, le ratio du taux d'incidence des hospitalisations chez les enfants qui présentaient un problème de santé sur celui des enfants sains a montré un risque statistiquement plus élevé d'hospitalisation en présence notamment des problèmes suivants : malformations du larynx ou des poumons, palatoschisis, fibrose kystique, atrésie de l'œsophage, dysplasie bronchopulmonaire, syndrome interstitiel pulmonaire, cardiopathies, syndrome de Down ou autres maladies chromosomiques, ou maladies métaboliques.

En conclusion, les résultats du petit nombre d'études publiées portant sur des enfants qui présentent divers problèmes de santé chroniques ou atteints d'une anomalie congénitale laissent supposer que certaines de ces atteintes constituent un facteur de risque indépendant d'hospitalisation due à une infection grave par le VRS. En raison du faible niveau de preuve associé à ces études, il subsiste une incertitude concernant leurs conclusions. Néanmoins, certains résultats sont congruents d'une étude à une autre. Par ailleurs, en raison de l'absence d'étude évaluant l'efficacité du palivizumab chez ces enfants, l'INESSS n'est pas en mesure de statuer sur la valeur thérapeutique du palivizumab en immunoprophylaxie concernant cette population.

D. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab

De l'opinion des experts consultés, le niveau de preuve des études portant sur des enfants qui sont atteints d'une anomalie congénitale est faible. Toutefois, selon l'expérience clinique de ces experts, la présence de certaines anomalies des voies respiratoires empêchent certains enfants d'évacuer efficacement leurs sécrétions, de telle sorte que l'atteinte des voies respiratoires par le VRS peut se compliquer et évoluer rapidement vers une infection grave nécessitant une hospitalisation.

En 2015, les membres du Comité étaient unanimement d'avis que le palivizumab devrait être administré aux enfants qui présentent certaines types d'anomalies des voies respiratoires supérieures. Cependant, une sélection judicieuse des enfants les plus à risque s'impose. Ainsi, seuls les enfants âgés de moins de 24 mois dont l'anomalie entrave de façon importante l'évacuation des sécrétions devraient recevoir l'immunoprophylaxie par le palivizumab. La limite d'âge choisie correspond à celle préconisée dans l'étude IMpact-RSV en cas de dysplasie bronchopulmonaire. En 2016, les membres du Comité sont toujours du même avis et proposent le maintien du critère n° 5 en vigueur au cours de la dernière saison du VRS. Toutefois, ils sont maintenant d'avis qu'il est nécessaire que le diagnostic relatif à l'anomalie soit indiqué par le médecin traitant sur le formulaire de demande de palivizumab.

E. Recommandation de l'INESSS

Le niveau de preuve des données scientifiques disponibles qui documentent le risque relatif d'hospitalisation due à une infection par le VRS chez des enfants qui présentent une anomalie des voies aériennes est faible. Cependant, les deux études examinées ont révélé un risque plus élevé associé à certaines de ces anomalies. De plus, les experts consultés ont confirmé cette observation dans leur pratique. Par ailleurs, la réalisation d'une étude de bonne qualité en vue d'évaluer l'efficacité du palivizumab relativement à cette clientèle particulière est peu probable en raison du petit nombre d'enfants visés. Pour toutes ces raisons et à l'instar des experts, l'INESSS est d'avis qu'il est raisonnable d'offrir l'immunoprophylaxie par le palivizumab à ces enfants et recommande de maintenir, en vue de

la prochaine saison du VRS, le critère n° 5. En raison de la nouveauté de ce critère, l'INESSS estime important que le MSSS ait un moyen de collecte d'information aux fins d'analyse de l'état de santé des enfants qui feront l'objet d'une demande de palivizumab à l'aide du formulaire général, plutôt qu'à l'aide du formulaire spécifique aux cas hors critères, comme c'était le cas auparavant. C'est pourquoi l'inscription du diagnostic sur le formulaire par le médecin s'impose. Ainsi, le critère serait formulé comme suit et le formulaire devrait être adapté en conséquence :

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

4.1.8 Enfants atteints d'une cardiopathie

A. Critères d'admissibilité québécois

Saison 2014-2015	**Critère n°4** Les enfants âgés de moins de 24 mois souffrant de cardiopathie congénitale qui entraîne des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives.
Saison 2015-2016	**Critère n°6** Les enfants âgés de moins de 12 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints de cardiopathie congénitale, de cardiomyopathie ou de myocardite qui entraînent des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives ou souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire modérée ou grave (la demande doit être soumise par un cardiologue pédiatrique pour garantir la justesse du diagnostic).

B. Historique

Les données probantes à l'origine du critère n° 4 énoncé ci-dessus provenaient de l'étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu de Feltes [2003]. Cette étude visait à comparer l'efficacité du palivizumab à celle d'un placébo pour réduire l'incidence des hospitalisations dues au VRS au cours de 4 saisons consécutives du VRS, soit de 1998 à 2002. La population était constituée d'enfants âgés de moins de 24 mois atteints d'une cardiopathie congénitale ayant des conséquences hémodynamique cliniquement significatives, opérée ou qui avait fait l'objet d'une correction partielle. Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans le tableau suivant :

Résultats de l'étude de Feltes [2003]

Population	Taux d'hospitalisations	
	Palivizumab	**Placébo**
Population totale	5,5 %	9,7 %
	Réduction du risque relatif 45 % (IC à 95 % : 23 % à 67 %, p = 0,003)	
Enfants de moins de 6 mois	6 %	12,2 %
Enfants âgés de 12 mois à 24 mois	1,8 %	4,3 %
Participants canadiens	7,6 %	11,9 %

En vue de la saison 2015-2016, le MSSS avait entériné les modifications du critère n° 4 proposées par l'INESSS en août 2015 dans son rapport préliminaire.

C. Documentation scientifique retenue

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

La SCP [Robinson *et al.*, 2015] recommande maintenant l'immunoprophylaxie par le palivizumab chez les enfants âgés de moins de 12 mois au moment du début de la saison du VRS atteints d'une cardiopathie congénitale entraînant des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives. L'AAP [2014] fait la même recommandation en ajoutant les spécifications suivantes :

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

Revue systématique de la documentation scientifique réalisée par l'INESSS [2016]

Seulement deux études ont été retenues dans la revue systématique, celle de Feltes [2003] décrite ci-dessus et l'étude rétrospective de cohorte de Harris [2011]

Les résultats de l'étude de Feltes [2003] démontrent que l'ampleur de l'effet du palivizumab sur la réduction des hospitalisations est beaucoup moins marquée durant la deuxième année de vie des nourrissons. De plus, la différence absolue des taux d'hospitalisations entre les deux groupes d'enfants canadiens ressemble à celle observée dans la population totale, ce qui renforce la validité externe de cette étude.

L'étude de Harris [2011] visait à évaluer la réduction des coûts dans un centre hospitalier tertiaire et l'efficience du palivizumab après l'entrée en vigueur d'un programme d'immunoprophylaxie contre le VRS en Colombie-Britannique à l'automne 2003. Les sujets étaient des enfants nés à 36 semaines ou plus de gestation, âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS et présentant une

cardiopathie congénitale dont les conséquences hémodynamiques sont cliniquement significatives. Aux fins de la comparaison de coûts et des paramètres relatifs aux hospitalisations dues au VRS, l'étude a évalué une cohorte d'enfants ayant reçu du palivizumab durant les saisons du VRS d'octobre 2003 à mai 2007 et une cohorte historique d'enfants qui n'en ont pas reçu durant les saisons du VRS d'octobre 1998 à mai 2003, dont le nombre de sujets a été établi par estimation. Les principaux résultats sont les suivants :

- Le taux d'hospitalisations des enfants ayant reçu le palivizumab était de 1,7 % et celui des enfants qui ne l'ont pas reçu de 2,9 %.
- Sur les 17 enfants hospitalisés de 1998 à 2007, seulement 2 enfants étaient âgés de 12 mois ou plus.

Les principales lacunes de l'étude de Harris soulevées par l'INESSS sont les suivantes :

- La publication n'indique pas la méthode utilisée pour repérer les sujets de l'étude, ni de la confirmation ou non de la présence du VRS par un test.
- Pour déterminer le nombre de patients qui auraient été admissibles au palivizumab dans la cohorte historique, une estimation a été réalisée à partir du nombre moyen annuel de patients qui y ont été admissibles au cours des 3 dernières années, sous prétexte que le taux de cardiopathies est demeuré stable dans le temps.
- Aucune analyse statistique des résultats n'est mentionnée.

En contrepartie, le fait que l'étude se soit déroulée dans un seul centre permet de garantir une uniformité de la pratique clinique. De plus, la pratique en Colombie-Britannique et celle au Québec présentent des similarités.

En dépit des limites précitées, l'INESSS est d'avis que les résultats relatifs au nombre d'enfants hospitalisés selon leur âge sont acceptables pour démontrer que les hospitalisations se produisent vraiment moins souvent durant la deuxième année de vie de ces enfants.

Autre documentation

L'analyse de quelques études observationnelles nord-américaines a permis également de constater que chez des populations semblables à celles des deux études précédentes, les enfants âgés de plus de 12 mois présentaient un risque moins élevé d'être hospitalisés en raison d'une infection des voies respiratoires par le VRS que des enfants plus jeunes. Il s'agit notamment des études de Boyce [2000] et de Wang [1997] dont les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Résultats des études de Boyce [2000] et Wang [1997]

Auteur Lieu Période	Âge des enfants	Proportion d'enfants hospitalisés qui n'ont pas reçu de palivizumab
Boyce **Tennessee, États-Unis** **Juillet 1989 à juin 1993**	Moins de 6 mois	12,1 %
	12-24 mois	1,8 %
Wang **Canada** **Saisons VRS 1993 à 1995**	0-12 mois	15,6 %
	12-24 mois	1,1 %

En conclusion, l'analyse des résultats de toutes les études précitées fait ressortir une constance quant à la différence importante entre le taux d'hospitalisations dues au VRS durant la deuxième année de vie des enfants atteints d'une cardiopathie et ce même taux durant leur première année de vie. De plus, l'ampleur des avantages du palivizumab est vraiment plus faible chez les enfants plus âgés selon les résultats des études de Feltes et de Harris. Soulignons également que toutes ces observations datent déjà de plus de 10 ans et que l'on sait que des progrès concernant les soins de ces enfants ont été observés depuis, si bien qu'il serait étonnant que cette tendance se soit renversée.

D. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab

De l'avis des cardiologues pédiatriques du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab, le traitement des enfants atteints d'une cardiopathie s'est amélioré depuis la publication de l'étude de Feltes [2003], mais les avancées sont de moindre ampleur que le progrès concernant les prématurés. Ainsi, la validité externe de cet essai est moins affectée que celle de l'étude IMpact-RSV. À partir de l'analyse des résultats de l'étude de Feltes stratifiés selon l'âge des enfants, le Comité avait proposé, en 2015, d'abaisser le seuil d'admissibilité au palivizumab et ainsi de le réserver aux enfants de moins de 12 mois. Il s'avère en effet que de nos, jours la correction chirurgicale est presque toujours réalisée lorsque l'enfant est âgé de moins de 12 mois.

Par ailleurs, lors de l'analyse de cas autorisés hors critères durant la saison du VRS 2014-2015, l'INESSS avait constaté que des demandes avaient été soumises aux médecins évaluateurs responsables des cas particuliers, alors que la justification fournie pouvait s'apparenter aux conditions du critère n° 4 alors en vigueur. C'est pourquoi, en 2015, les experts du Comité estimaient que pour assurer un usage judicieux du palivizumab, les demandes concernant les enfants atteints de problèmes cardiaques devraient être soumises uniquement par des cardiologues pédiatriques. De plus, pour bien définir les maladies qui peuvent entraîner des conséquences hémodynamiques importantes, les cardiologues étaient d'avis qu'en plus des cardiopathies congénitales, il faudrait inclure les diagnostics de cardiomyopathies, de myocardite et d'hypertension pulmonaire modérée ou grave. Ces mesures pourraient faire diminuer le nombre de demandes hors critères inappropriées.

En 2016, les membres du Comité n'ont pas changé d'opinion et, à leur connaissance, l'application du nouveau critère 2015-2016 n'a pas causé de problème majeur.

E. Recommandation de l'INESSS

Dans le rapport préliminaire soumis au MSSS en 2015, l'INESSS avait recommandé les amendements proposés par le Comité consultatif et le MSSS les avait acceptés intégralement et mis en vigueur au cours de la saison du VRS 2015-2016. Selon les experts du Comité, l'application du nouveau critère 2015-2016 n'a pas causé de problème majeur.

Selon l'analyse plus approfondie de la documentation réalisée par l'INESSS en 2016, les résultats observés appuient ceux obtenus dans l'étude de Feltes, quant au plus faible taux d'hospitalisations chez les enfants plus âgés. Par ailleurs, selon les données rapportées dans l'étude de Bellavance [2006], la prescription inappropriée de palivizumab par les cardiologues était beaucoup moins fréquente que celle effectuée par les pédiatres et les omnipraticiens (combinés). Cette observation appuie donc la pertinence de réserver la soumission des demandes de palivizumab aux cardiologues pédiatriques.

En conclusion, selon l'INESSS, le critère d'admissibilité en vigueur durant la saison 2015-2016 devrait être maintenu pour la saison du VRS 2016-2017, soit :

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

4.1.9 Enfants immunodéprimés

A. Critères d'admissibilité québécois

Saison 2014-2015	**Critère n° 5** Enfants âgés de moins de 24 mois ayant subi une greffe de moelle osseuse ou une greffe de cellules souches dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS ou pendant la saison du VRS. Certains cas autorisés à la suite d'une demande hors critères
Saison 2015-2016	**Critère n° 7** Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, ayant subi une greffe de moelle osseuse, de cellules souches ou d'organe solide (cœur, foie ou poumon), dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS.

B. Historique

L'analyse de cas autorisés hors critères au cours de la saison du VRS 2014-2015 a révélé que des demandes avaient été acceptées concernant des enfants immunodéprimés pour des motifs autres que ceux faisant partie du critère n° 5 énoncé ci-dessus, dont la chimiothérapie et la leucémie. Ce constat a conduit à une analyse approfondie de la pertinence de modifier ce critère en ajoutant d'autres causes d'immunodépression. Précisons que les conditions d'admissibilité en cas d'immunodépression des

programmes d'immunoprophylaxie de quelques provinces canadiennes diffèrent de celles du Québec (voir l'annexe III).

En vue de la saison 2015-2016, le MSSS avait entériné les modifications du critère d'admissibilité n° 5 relatif aux enfants greffés, proposées par l'INESSS en août 2015 dans son rapport préliminaire sous réserve de la nécessité de poursuivre son analyse.

C. Documentation scientifique retenue

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

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

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

Revue systématique de la documentation scientifique réalisée par l'INESSS [2016]

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

Autre documentation

En l'absence d'études portant sur l'usage du palivizumab chez les enfants immunodéprimés, l'INESSS a jugé bon de se documenter sur les risques d'hospitalisation due à une infection des voies respiratoires par le VRS en fonction de la cause d'immunodépression. Parmi le peu d'études répertoriées sur le sujet, l'INESSS a retenu les études d'Asner [2013], d'El Saleeby [2008] et de Hall [1986]. La qualité méthodologique des quelques études publiées sur des enfants infectés par le VIH était vraiment trop faible pour que ces études soient retenues.

L'étude d'Asner [2013], une étude observationnelle monocentrique réalisée au Canada, avait pour objectif principal de documenter, sur une période de 5 ans (2006-2011), le fardeau associé aux infections par le VRS et d'en définir les caractéristiques, dans une cohorte d'enfants immunodéprimés âgés de moins de 18 ans. Étaient inclus des enfants hospitalisés en raison d'une infection des voies respiratoires, supérieures ou inférieures, nosocomiales ou non. Les causes d'immunodépression possibles étaient les greffes allogéniques ou autologues de moelle osseuse, la greffe d'organes solides, la chimiothérapie, une immunosuppression à long terme causée par une maladie chronique ou un déficit immunitaire congénital. Un recrutement prospectif d'enfants âgés de moins de 5 ans, hospitalisés en raison d'une infection par le VRS, non admissibles à une immunoprophylaxie par le palivizumab, a été effectué et une collecte d'information rétrospective a été réalisée concernant les enfants plus âgés. Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- Au total, 117 enfants ont été hospitalisés en raison d'une infection par le VRS confirmée par un test de dépistage. L'âge médian au moment de l'hospitalisation était de 2,7 ans. La répartition en fonction de la cause de l'immunodépression est la suivante : greffe de moelle osseuse

(13,7 %), greffe d'organe solide (16,2 %), tumeur solide (16,2 %), leucémie ou lymphome (28,2 %), immunosuppression causée par une maladie chronique (1,7 %) et immunodéficience congénitale, y compris le syndrome de Down (13,7 %).

- Environ 24 % (n = 28) des enfants hospitalisés ont fait un séjour dans une unité de soins intensifs. De ce nombre, 35,7 % avaient subi une greffe, 14,3 % étaient atteints d'une leucémie ou d'une tumeur solide et les autres étaient atteints d'un déficit immunitaire congénital, y compris le syndrome de Down.

Bien que la cohorte ait regroupé des enfants âgés jusqu'à 18 ans, on remarque que la moitié des enfants ont été hospitalisés en bas âge, soit avant 2,9 ans. Par ailleurs, les résultats montrent une tendance élevée d'hospitalisations chez les enfants ayant subi une greffe ou atteints de leucémie ou d'un lymphome; une forte proportion d'entre eux ont séjourné dans une unité de soins intensifs. Il est difficile de se prononcer sur le groupe des enfants atteints de diverses formes d'immunodéficience congénitales, car celles-ci n'étaient pas définies. Des enfants atteints du syndrome de Down y ont été inclus et il est connu que ces enfants présentent souvent une cardiopathie ou des anomalies morphologiques congénitales qui peuvent constituer des facteurs de risque indépendants d'infections graves. Malheureusement, aucune information n'est rapportée sur le nombre d'enfants immunodéprimés qui n'ont pas été hospitalisés. Cependant, les résultats indiquent que les greffes et certaines formes de cancers constituent des causes d'immunodépression fréquentes parmi les enfants immunodéprimés hospitalisés de cette étude. De plus, ceux-ci semblent présenter assez fréquemment des infections graves par le VRS dont l'évolution entraîne un séjour dans unité de soins intensifs.

L'étude monocentrique et rétrospective d'El Saleeby [2008] avait pour objectif de dresser un portrait épidémiologique des IVR par le VRS, confirmées par un test de dépistage, survenues de 1997 à 2005 chez des enfants immunodéprimés et de déterminer les facteurs prédictifs de morbidité et de mortalité relatifs à ces infections. Les enfants admissibles devaient être âgés de moins de 21 ans et présenter un des facteurs d'immunodépression suivants : néoplasie, trouble hématologique, greffe de cellules souches ou syndrome d'immunodéficience. Les infections ont été classées selon qu'elles atteignaient les voies respiratoires supérieures ou inférieures. De plus, les cohortes d'enfants ont été stratifiées selon qu'ils étaient âgés de moins de 24 mois ou non. Enfin, les patients ont été répartis en 3 groupes selon le degré d'immunodépression qu'ils présentaient, soit les patients atteints d'une tumeur solide, les patients atteints de leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) et le troisième groupe était constitué d'enfants atteints de leucémie myéloïde aigüe (traités par des médicaments très cytotoxiques) ou du syndrome de déficit immunitaire combiné sévère (DICS) ou en préparation d'une greffe de cellules souches et jusqu'à 24 mois après la greffe. Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- Au total, 58 enfants correspondaient aux critères d'inclusion. Les seuls facteurs de risque d'IVR inférieures par le VRS, jugés indépendants selon une analyse multivariée, étaient le jeune âge (inférieur à 24 mois) et la présence d'une lymphopénie grave (numération lymphocytaire inférieur à 100 cellules/µl, selon des RC respectifs de 9,84 (IC à 95 % : 1,95 à 49,8) et de 7,17 (IC à 95 % : 1,17 à 44,03).
- Aucune corrélation entre la neutropénie et la survenue d'IVR inférieures n'a été établies selon l'analyse multivariée. Il en a été de même pour la cause de l'immunodépression.
- Les cas de mortalité sont survenus seulement dans le troisième groupe.
- Une IVR inférieures est survenue chez 42 % des enfants du troisième groupe, chez 36,4 % des enfants atteints d'une tumeur solide et seulement 8,7 % des enfants atteints de LLA.

- Parmi tous les enfants inclus, 36 % ont été hospitalisés et 22 % ont eu besoin d'oxygénothérapie.

L'étude prospective de Hall [1986] avait pour objectif d'évaluer la gravité des infections par le VRS chez les enfants immunodéprimés, comparativement aux enfants sains, en fonction de différentes causes d'immunodépression. Les enfants étaient âgés de moins de 5 ans, devaient avoir été hospitalisés au cours de l'hiver des années 1974 à 1984 en raison d'une infection par le VRS confirmée, nosocomiale ou non. Les enfants ont été répartis en 3 groupes selon la cause de l'immunodépression : 1) immunodéficience congénitale telle que le DICS, 2) corticothérapie d'une durée minimale de 30 jours, 3) chimiothérapie contre le cancer. Un groupe témoin d'enfants sains a été constitué. Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- Sur les 1 718 enfants hospitalisés en raison d'une infection aigüe des voies respiratoires, 47 étaient immunodéprimés, dont 20 recevaient de la chimiothérapie, 22 une corticothérapie et 5 présentaient une maladie immunodéficitaire congénitale. Parmi tous les enfants de la cohorte, 608 étaient infectés par le VRS. Ils comprenaient la totalité de ceux recevant de la chimiothérapie ou atteints d'une maladie immunodéficitaire et 12 de ceux recevant des stéroïdes.
- Près de 50 % des enfants qui recevaient de la chimiothérapie étaient âgés de 24 mois ou plus au moment de leur hospitalisation. Ce pourcentage se situait à 17 % et 25 % pour les enfants traités à l'aide d'une corticothérapie et ceux atteints d'une maladie immunodéficitaire, respectivement.
- Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les enfants immunodéprimés âgés de moins de 24 mois et les enfants sains.

Bien que cette étude date de plusieurs années et qu'aucune différence n'ait été observée entre les enfants immunodéprimés et les enfants sains, au regard de la fréquence des hospitalisations survenues avant l'âge de 24 mois, certains des résultats qui y sont rapportés peuvent être utiles pour la réévaluation du critère n° 5. Soulignons que l'absence de différence peut résulter d'un manque de puissance de l'étude. Malgré tout, il semble que l'âge au moment de l'hospitalisation des enfants recevant de la chimiothérapie est plus élevé que celui des autres enfants immunodéprimés. Sachant que l'usage du palivizumab est recommandé avant l'âge de 24 mois dans toutes les lignes directrices, et ce, quel que soit le problème de santé sous-jacent, les enfants qui reçoivent de la chimiothérapie ne seraient pas systématiquement admissibles à l'immunoprophylaxie. Quant aux enfants atteints du DCIS, ils sont desormais hospitalisés dans un environnement protégé en attendant une greffe. Ainsi, compte tenu de leur isolement, le palivizumab ne serait pas indiqué d'un point de vue clinique. Il reste le groupe d'enfants qui reçoivent de la corticothérapie où seulement 55 % des enfants ont été hospitalisés, contrairement à 100 % des enfants des autres groupes. Cela donne à penser que l'immunosuppression associée à la corticothérapie serait un facteur de risque d'infection grave par le VRS de moindre importance par rapport aux autres causes d'immunodépression.

En conclusion, les résultats des études examinées révèlent que certaines causes d'immunodépression semblent prédisposer aux infections graves. La corticothérapie ne semble pas être l'une de celles qui augmentent le plus le risque d'hospitalisation due au VRS. Les enfants qui recevaient de la chimiothérapie avaient tendance à être plus âgés que 24 mois, l'âge maximal d'admissibilité au palivizumab. C'est pourquoi l'INESSS estime que l'ajout de ces deux populations dans le critère

concernant les enfants immunodéprimés ne serait pas justifié en se fondant sur les données scientifiques. De plus, d'un point de vue clinique, l'INESSS préconise l'immunoprophylaxie par le palivizumab chez les enfants qu'ils jugent les plus à risque d'infection grave. C'est pourquoi il considère que les enfants ayant subi une greffe de moelle ou d'un gros organe solide sont plus susceptibles d'être gravement immunosupprimés en raison de la thérapie très immunosuppressive qu'ils doivent recevoir.

D. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab

Les cliniciens du Comité ont proposé le maintien de la prophylaxie par le palivizumab administré aux enfants visés par le critère n° 5 ci-dessus, en ajoutant les enfants âgés de moins de 24 mois ayant subi une greffe de cœur, de foie ou de poumon, bien que ces cas soient plutôt rare. L'immunosuppression intensive qui s'ensuit constitue un facteur de risque important d'aggravation des infections. Cependant, ces cliniciens croient qu'il n'y aurait pas lieu d'ajouter à ce critère, d'autres causes d'immunodépression répertoriées dans les études précitées, en raison de la faiblesse de la preuve. En outre, la fréquence des cas rencontrés dans leur pratique est très faible. C'est pourquoi une appréciation clinique au cas par cas serait à privilégier.

La pertinence d'offrir le palivizumab aux enfants dont la greffe a eu lieu plus de 6 mois avant la saison du VRS a été soulevée, car l'immunosuppression qui s'ensuit dure plus de 6 mois. Finalement, le statu quo a été retenu, parce que les risques d'infection grave associée à l'immunosuppression sont plus importants durant les premiers mois qui suivent la greffe.

En conclusion, les experts du Comité proposent le critère suivant d'admissibilité au palivizumab concernant les enfants immunodéprimés :

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

E. Recommandation de l'INESSS

Compte tenu de la faible probabilité qu'un essai comparatif à répartition aléatoire de bonne qualité méthodologique soit réalisé pour évaluer les avantages de l'immunoprophylaxie par le palivizumab chez les enfants immunodéprimés, l'INESSS est d'avis que le critère n° 7 en vigueur au cours de la saison 2015-2016 du VRS doit être maintenu en vue de la prochaine saison.

4.1.10 Enfants résidant dans des collectivités éloignées

A. Critères d'admissibilité québécois

Saison 2014-2015	Cas autorisés à la suite d'une demande hors critères
Saison 2015-2016	Cas autorisés à la suite d'une demande hors critères

B. Historique

En juin 2006 et 2009, le Conseil du médicament avait recommandé au ministre de la Santé et des Services sociaux qu'une analyse poussée soit réalisée quant à la pertinence de la mise en place d'un programme d'immunoprophylaxie par le palivizumab chez les jeunes enfants du Grand Nord québécois, compte tenu des particularités de cette région. Aucun programme particulier d'immunoprophylaxie n'est actuellement en vigueur au Nunavik. Les enfants qui y résident sont soumis aux conditions d'admissibilité du programme qui s'adresse à l'ensemble de la population québécoise. Soulignons que le programme d'immunoprophylaxie par le palivizumab de certaines provinces canadiennes contient des conditions d'admissibilité particulières visant les enfants qui vivent dans régions isolées et que le Nunavut a son propre programme (voir l'annexe III).

C. Documentation scientifique retenue

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

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

Selon la SCP, on devrait offrir le palivizumab aux nourrissons, nés à moins de 36 semaines de gestation et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS, qui résident dans des collectivités éloignées où un transport aérien serait requis pour leur hospitalisation. La SCP ne sait pas si cette recommandation ne devrait être applicable qu'aux nourrissons inuits, à tous les nourrissons autochtones ou à tous les nourrissons des collectivités éloignées. L'incidence des hospitalisations dues au VRS dans une collectivité éloignée dans les années précédentes devrait être prise en compte lors de la prise de cette décision. De plus, la SCP ajoute que l'on peut envisager d'administrer le palivizumab aux bébés inuits nés à terme, jusqu'à ce qu'ils atteignent l'âge de 6 mois, s'ils vivent dans des collectivités où des taux élevés et persistants d'hospitalisations dues à une infection par le VRS ont été documentés. Cependant, de l'avis de la SCP, la priorité devrait être d'offrir le palivizumab aux nourrissons prématurés et à ceux atteints d'une cardiopathie ayant des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives ou atteints de dysplasie bronchopulmonaire.

Revue systématique de la documentation scientifique réalisée par l'INESSS [2016]

Seulement deux publications ont été retenues dans la revue systématique, soit celles de Banerji [2014] et de Singleton [2003].

L'étude observationnelle de Banerji [2014] avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du palivizumab chez les enfants du Nunavut pour réduire les hospitalisations dues aux infections respiratoires inférieures par le VRS au cours de deux saisons du VRS (2009-2010). En plus d'être âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS, les enfants admissibles devaient être nés à moins de 36 semaines de gestation ou être atteints d'une maladie cardiaque ou pulmonaire. Seuls les enfants ayant contracté une infection par le VRS confirmée par un test de dépistage ont été retenus. Le taux d'hospitalisations

observé chez les enfants qui n'ont pas reçu le palivizumab ou qui l'ont reçu de façon inadéquate a été de 50 % (5/10), alors que celui des enfants qui l'ont reçu adéquatement a été de 2,2 % (2/91), pour un RC de 22,3 (IC à 95 % : 3,8 à 130, p = 0,0005).

La qualité méthodologique de cette étude est jugée faible. Les résultats montrent que le taux d'hospitalisations des enfants du Nunavut qui ont reçu le palivizumab n'est pas supérieur en nombre à celui observé dans des études observationnelles menées auprès de cohortes similaires d'enfants canadiens. Une des lacunes de cette étude est que l'on ne connaît pas avec certitude le nombre réel d'enfants admissibles à l'immunoprophylaxie par le palivizumab. Pour réaliser une analyse de sensibilité, l'auteur a estimé que le nombre maximal d'enfants admissibles aurait pu être de 130. Ainsi 28 enfants seraient manquants et le taux d'échec avec le palivizumab, dans le pire des scénarios, serait passé à 17 %. En contrepartie, l'imputation de ces données manquantes au groupe des enfants qui n'ont pas reçu d'immunoprophylaxie aurait pu démontrer une surestimation du taux d'hospitalisations (50 %) qui y est associé. Précisons que chez 2 des 5 enfants hospitalisés sans avoir reçu le palivizumab, les tests de dépistage ont révélé la présence concomitante d'autres types de virus respiratoires que le VRS. Il est alors possible que ces enfants auraient tout de même été hospitalisés s'ils avaient reçu le palivizumab. Plusieurs virus ont aussi été détectés chez 1 des 2 enfants hospitalisés qui ont reçu le palivizumab. Par ailleurs, l'étude ne renseigne pas sur la présence des facteurs environnementaux reconnus pour augmenter le risque d'hospitalisation due à une infection par le VRS, si bien qu'il est impossible d'évaluer s'il y avait un biais entre les 2 groupes d'enfants à cet égard. Précisons que sur les 7 enfants hospitalisés, 4 auraient été admissibles au palivizumab lors de la dernière saison du VRS au Québec. En conclusion, les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des multitudes sources d'incertitude.

L'étude observationnelle rétrospective de Singleton [2003] avait pour objet d'évaluer les conséquences de l'usage du palivizumab sur le nombre d'hospitalisations dues à une infection par le VRS (confirmée par un test de dépistage), survenues avant l'âge de 12 mois durant la saison du VRS (d'octobre à mai), chez des enfants autochtones nés en Alaska entre le 1er juin et le 31 mai, considérés comme étant à risque élevé d'infection par le VRS. À cette fin, 2 cohortes ont été comparées. L'une était constituée d'enfants admissibles à recevoir le palivizumab selon les conditions en vigueur pendant les saisons du VRS 1998-2001, à savoir les enfants prématurés 1) nés à un AG de 32 semaines ou moins d'AG, 2) nés à un AG de 33 à 35 semaines qui ont obtenu un diagnostic à la naissance de syndrome de détresse respiratoire, de dysplasie bronchopulmonaire, d'emphysème interstitiel, de naissance gémellaire ou d'une cardiopathie ou d'une anomalie congénitale, 3) nés à 36 semaines de gestation et atteints d'une maladie pulmonaire (pneumonie néonatale, pneumothorax et syndrome de détresse respiratoire). La seconde cohorte était constituée d'enfants qui correspondent à ces conditions, mais qui n'ont pas reçu de palivizumab durant les 3 saisons du VRS (1993-1996) précédant l'entrée en vigueur du programme. Les principaux résultats de l'étude sont les suivants (précisons que seule la première hospitalisation a été considérée lorsqu'il y en avait eu plusieurs) :

- Le taux d'hospitalisations chez les enfants prématurés à risque élevé de la région rurale du Yukon Kuskokwim (YK) Delta, nés à moins de 36 semaines de gestation, a été de 43,9 % avant l'instauration du programme d'immunoprophylaxie par le palivizumab, comparativement à 15 % après l'instauration du programme, soit une différence absolue de 29,9 %, un risque relatif (RR) de 0,34 (IC à 95 % : 0,17 à 0,68) et un NST de 3,4.

- L'entrée en vigueur du programme d'immunoprophylaxie n'a pas eu d'influence sur le taux d'hospitalisations des enfants non prématurés (nés à 36 semaines ou plus de gestation) de la région du YK Delta. Ce taux est demeuré stable, à environ 15 %.
- Le taux d'hospitalisations chez les 335 enfants de tout l'état d'Alaska admissibles au palivizumab durant les saisons du VRS 1998-2001 a été de 12,5 % (42/335). Les taux d'hospitalisations des enfants prématurés, atteints ou non d'une maladie pulmonaire, ont été respectivement de 13 % (7/54) et 7,6 % (17/225) et celui des enfants nés à terme atteints d'une maladie pulmonaire a été de 48,3 % (14/29).

La qualité méthodologique de cette étude a été jugée faible. L'INESSS a détecté plusieurs lacunes, dont les suivantes :

- Un test de dépistage du VRS n'a pas été systématiquement réalisé, mais au moins, la proportion d'hospitalisations sans test est similaire dans chacune des cohortes d'enfants du YK Delta, soit environ 18 %. En outre, cette proportion n'a pas été rapportée dans la cohorte complète d'enfants de l'ensemble des enfants de l'état de l'Alaska.
- Les résultats détaillés concernant les hospitalisations de la cohorte des enfants de tout l'état de l'Alaska au cours des saisons du VRS 1993-1996 ne sont pas publiés, ce qui rend impossible toute comparaison avec la cohorte des enfants qui ont reçu le palivizumab durant les saisons 1998-2001. L'évaluation de l'effet du palivizumab aurait porté sur un plus grand échantillon que celui de la région du YK Delta. Cela aurait également pu permettre d'apprécier la différence des résultats entre une région rurale, dont la population est constituée à 85 % de Yup'ik, et un état nordique.
- Tout comme dans l'étude de Banerji, aucun renseignement n'est fourni sur la présence des facteurs environnementaux reconnus pour faire augmenter le risque d'hospitalisation due à une infection à VRS, si bien qu'il est impossible d'évaluer s'il y avait un biais entre les groupes.

Les résultats indiquent que les taux d'hospitalisations sont très élevés dans la région du YK Delta, lorsqu'on les compare avec des taux qui ont été rapportés dans des études réalisées dans des régions urbaines, méridionales et dont la population n'était pas autochtone. Les taux d'hospitalisations sont également plus élevés, mais dans une moindre mesure, chez les enfants d'Alaska qui ont reçu le palivizumab. Malgré les limites précitées, l'INESSS est d'avis que l'efficacité du palivizumab pour réduire les hospitalisations dues au VRS est démontrée chez les enfants prématurés à risque élevé de la population rurale autochtone, dont l'AG est inférieur à 36 semaines. Cependant, aucune différence n'a été observée après l'entrée en vigueur du programme d'immunoprophylaxie par le palivizumab chez les enfants non prématurés de cette région. Chez la cohorte d'enfants de l'état de l'Alaska qui ont reçu le palivizumab, près de la moitié des enfants nés à terme atteints d'une maladie pulmonaire ont été hospitalisés. Il s'agit là du taux d'hospitalisations le plus élevé de cette cohorte. En l'absence d'un groupe de comparaison, il est difficile de conclure que le palivizumab n'est pas efficace chez ces enfants.

Autre documentation

L'étude prospective de surveillance multi-hospitalière de Banerji [2013] a permis notamment de comparer les taux et la durée des hospitalisations, dues à une infection des voies respiratoires inférieures chez les enfants de moins de 12 mois, de plusieurs régions arctiques du Canada, soit les Territoires-du-Nord-Ouest, le Nunavut et le Nunavik, du 1er juin 2009 au 30 juin 2010. C'est au Nunavik que le taux d'hospitalisations pour 1 000 naissances vivantes est le plus élevé, soit 445, comparativement à 236 au Nunavut et à 38 dans les Territoires-du-Nord-Ouest. Précisons que la proportion d'Inuits est de 80 % à 90 % dans les deux premières régions et de seulement 10 % dans la troisième. Quoique cette étude ne rapporte aucun résultat spécifique concernant les hospitalisations dues au VRS, il est connu que ce virus est celui le plus fréquent chez ces nourrissons. On peut donc conclure sans trop de risque que les enfants inuits du Nunavik sont véritablement une population à risque beaucoup plus élevé que les autres enfants canadiens.

D. Contexte des communautés autochtones éloignées

En avril 2016, l'INESSS a sollicité la collaboration d'une pédiatre, en raison de son expertise sur le programme de santé du Nord, afin d'avoir un aperçu de l'état de la situation de l'immunoprophylaxie par le palivizumab dans la population pédiatrique du Grand Nord québécois et du contexte particulier de cet environnement.

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

- Concernant les communautés de la région des Terres-Cries-de-la-Baie James, les services de deuxième ligne sont offerts par l'Hôpital de Val-d'Or et celui de Chibougamau et le centre tertiaire de référence attitré est l'Hôpital de Montréal pour enfants. En cas de débordement dans son unité de soins intensifs, les enfants sont alors dirigés vers le CHU Sainte-Justine ou vers un centre tertiaire de Québec. Le transfert des enfants vers l'un ou l'autre de ces centres hospitaliers se fait toujours par avion.
- Concernant les communautés du Nunavik, les enfants sont habituellement traités d'abord dans un hôpital régional. Les enfants qui résident dans les communautés isolées (sans accès routier) y sont transférés par avion, alors que les enfants qui résident près des hôpitaux régionaux s'y rendent par transport routier. Ensuite, si la situation l'exige, l'enfant est transféré par avion à l'Hôpital de Montréal pour enfants.

Les CLSC transfèrent automatiquement les enfants à un hôpital régional (ou directement au centre tertiaire de référence dans certains cas), si l'état de l'enfant exige plus de 6 heures de soins. Quant à la décision de transférer un enfant d'un hôpital régional à un centre tertiaire, elle relève des médecins. Il arrive fréquemment que ceux-ci ne tardent pas à le faire, pour différentes raisons : tout délai augmente le risque de complications, horaire fixe des avions, etc. À moins de contraintes météorologiques ou autres, deux vols réguliers quotidiens sont prévus systématiquement pour relier

les populations de chaque communauté qui n'a pas de système routier. Ces vols servent notamment au transfert des enfants vers l'Hôpital de Val-d'Or ou celui de Chibougamau ou encore vers le centre tertiaire de référence. Si l'état d'un enfant requiert d'obtenir rapidement des soins et que la situation survient entre les heures de vol des avions réguliers, on fait appel à un avion nolisé dont les services sont beaucoup plus coûteux. Une infirmière peut avoir à accompagner la mère et l'enfant. Lorsque l'état de l'enfant requiert des soins intensifs, on fait alors appel à l'avion-ambulance (EVAQ-Challenger) pour son transfert à un centre tertiaire. En ce qui a trait au parent accompagnateur, il doit prendre un autre avion; les frais de transport, d'hébergement et de nourriture sont assumés par le gouvernement fédéral. Un changement d'escorte est permis toutes les deux semaines et occasionne donc des dépenses additionnelles, sans compter qu'il est possible d'avoir à payer une escorte. Des coûts sociaux doivent être considérés. Par exemple, ce sont les mères qui accompagnent généralement l'enfant et ce sont elles qui, le plus souvent, occupent un emploi. Elles doivent également confier le soin de leurs autres enfants, souvent assez nombreux, à d'autres personnes. De plus, si la mère d'un enfant malade est un professeur ou est responsable de la garderie, ces services ne seront plus offerts pendant le temps qu'elle sera au chevet de son enfant.

Besoin de santé

De l'avis de l'experte consultée, il n'y a aucun problème d'accessibilité au palivizumab pour les enfants du Grand Nord québécois dont l'AG est inférieur à 36 semaines et qui sont jugés à risque d'hospitalisation. Soit leur état de santé correspond précisément aux critères d'admissibilité, soit une demande hors critères est soumise à l'aide du formulaire B. Une demande de ce type est très rarement refusée. C'est d'ailleurs par ce processus que les enfants prématurés dont l'AG variait de 33 à 35 semaines se sont vu autoriser le palivizumab pour la saison du VRS 2015-2016. Au souvenir de la pédiatre, aucun des enfants ayant reçu cet agent n'a été hospitalisé à l'Hôpital de Montréal pour enfants et aucun décès n'a été rapporté au cours des 10 dernières années.

Le besoin de santé le plus important qui n'est pas comblé actuellement est l'immunoprophylaxie chez les jeunes bébés nés à terme, sans facteur médical de risque d'infection grave pouvant conduire à une hospitalisation. Cette opinion repose notamment sur des données cliniques, tirées de dossiers médicaux du centre de référence précité, relatives aux hospitalisations dues à une infection par le VRS survenues pendant la période du 1er janvier 2006 au 28 avril 2016. Soulignons qu'il est possible que les statistiques qui suivent soient sous-estimées pour différentes raisons (un seul centre tertiaire, etc.).

- Sur une période de 10 ans, 82 enfants ont été hospitalisés, soit 26 Cris (dont 15 ont été hospitalisés dans l'unité pédiatrique des soins intensifs) et 56 Inuits (dont 36 ont nécessité des soins intensifs). Bien que les Cris soient plus nombreux que les Inuits, ces derniers sont, en proportion, beaucoup plus souvent hospitalisés.
- Sur un total annuel d'environ 350 naissances vivantes, environ 1,5 % des enfants inuits ont été transférés à l'Hôpital de Montréal pour enfants et environ 1 % des enfants inuits ont été hospitalisés dans l'unité des soins intensifs.
- Parmi les enfants inuits hospitalisés, 66 % étaient âgés de moins de 3 mois (27 % au cours du 1er mois, 22 % au cours du 2e mois).
- La durée moyenne du séjour à l'hôpital est d'environ 12 jours.

- L'hospitalisation des enfants a lieu majoritairement en janvier, février, mars et avril (pic en février et mars).

Suivant l'analyse des données contextuelles et expérientielles décrites ci-dessus, les éléments suivants ont été proposés :

- Tenir compte du fait que la saison du VRS est décalée par rapport à celle des régions situées plus au sud pour déterminer la période d'immunoprophylaxie par le palivizumab : du 1er décembre au 30 avril au lieu du 1er novembre au 31 mars.
- Administrer le palivizumab très tôt après la naissance ou très peu de temps avant le moment où l'enfant reçoit son congé de l'hôpital, en tenant compte de la période correspondant à la saison du VRS.
- Administrer un minimum de 3 doses, toujours en tenant compte de la période de la saison du VRS.
- Couvrir les enfants nés à terme et âgés de moins de 3 mois au début de la saison du VRS pendant une seule saison.

Organisation des soins associée à l'immunoprophylaxie par le palivizumab

Selon l'experte consultée, l'organisation des soins dans le Grand Nord québécois n'est pas une entrave à la réussite d'un programme d'immunoprophylaxie adapté à cette région. D'abord, il y a un dépistage intensif des enfants à risque de bronchiolite par le VRS. Parce que les soins de santé sont dispensés dans un petit nombre d'établissements (centralisation des activités médicales), la tâche est facilitée, même plus que dans les régions méridionales. De plus, les Autochtones sont très coopératifs et cela se reflète par leur taux très élevé de participation à la vaccination de plus de 90 %. Ces peuples ont subi à plusieurs reprises une décimation importante due à différentes maladies et ils sont sensibilisés à la prévention. Enfin, les professionnels de la santé impliqués suivent régulièrement de la formation continue sur des sujets qui ont un lien avec l'immunoprophylaxie. De plus, s'il leur était demandé de tenir un registre pour le suivi de la population pédiatrique visée par le programme d'immunoprophylaxie, comme cela se fait ailleurs au Canada, et de faire des tests de dépistage du VRS de routine, l'experte estime que ces actions pourraient être réalisées sans exiger une charge de travail considérable.

E. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab

Particularités des enfants du Grand Nord québécois

Les experts du Comité soulignent le fait que le milieu de vie des enfants inuits contribue à faire augmenter leur risque d'hospitalisation lors d'une infection par le VRS, entre autres en raison du nombre élevé de personnes qui résident sous un même toit et du tabagisme. De plus, leur taux d'hospitalisation, l'un des plus élevés au monde, serait peut-être également dû à un déficit immunitaire d'origine génétique. Leur risque d'hospitalisation serait 4 à 5 fois plus élevé que celui des enfants des régions méridionales du Québec. En outre, les critères à considérer pour décider d'hospitaliser un enfant sont plus souples au Nunavik. Malgré cela, les enfants transférés dans les centres tertiaires y arrivent très malades, car le délai entre la décision de l'hospitalisation et le moment du transfert est souvent trop long, vu les contraintes d'horaire du transport aérien. Ainsi, leur état requiert

fréquemment un séjour dans une unité de soins intensifs, de telle sorte qu'il arrive qu'une opération prévue pour un autre enfant soit retardée par manque de place dans cette unité.

Il est clairement établi que les enfants inuits sont à risque très élevé d'être hospitalisés en raison d'une infection respiratoire par le VRS et, souvent durant une période prolongée et avec des complications. Il s'agirait de la population pédiatrique la plus à risque de toutes. En outre, des experts sont d'avis que les enfants inuits se distinguent des enfants cris, parce que le risque d'hospitalisation chez les premiers serait supérieur, en proportion, et que ces enfants subissent davantage de complications. À ce sujet, une étude de suivi sur 10 ans dans les régions du Nunavik et des Terres-Cries-de-la-Baie-James s'est terminée en 2014. Les résultats sur les taux d'hospitalisations dues au VRS chez les Inuits et les Cris, celles qui ont nécessité un transfert dans un centre tertiaire, les coûts inhérents et d'autres paramètres ne seront cependant pas disponibles avant l'automne.

Conditions d'admissibilité des enfants autochtones résidant dans les régions éloignées

En 2015, les membres du Comité avaient proposé d'ajouter au programme d'immunoprophylaxie par le palivizumab le critère énoncé ci-dessous, et ce, compte tenu du contexte particulier de la région du Grand Nord québécois et de son éloignement, des facteurs de risque élevé d'hospitalisations des Autochtones qui y résident et de leur proposition d'abroger le critère n° 2 relatif aux enfants prématurés dont l'AG varie de 33 à 35 semaines. Précisons que les enfants visés reçoivent déjà le palivizumab, parce que dans les faits les demandes hors critères les concernant sont presque toujours acceptées. En officialisant le critère, ce type de demandes n'aurait plus raison d'être.

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

En 2016, en gardant à l'esprit de cibler les enfants les plus à risque d'être hospitalisés et en se reportant à l'expérience de l'experte du contexte du Grand Nord québécois, les cliniciens proposent à l'unanimité d'offrir aussi le palivizumab en prophylaxie aux enfants nés à terme, âgés de moins de 3 mois au début de la saison du VRS ou nés pendant celle-ci.

De plus, en prenant en considération le fardeau financier associé aux hospitalisations dans une perspective d'efficience de l'immunoprophylaxie, les membres du Comité estiment à l'unanimité que le palivizumab en prophylaxie doit être réservé aux bébés, seulement si les soins de santé en cas de situation grave exigent un déplacement par transport aérien. C'est pourquoi les critères proposés seraient ajustés de la façon suivante :

- *Les enfants nés à 36 semaines ou moins de gestation et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS, résidant en région éloignée où l'accès à des soins de santé en raison de la gravité de leur état requiert un transport aérien.*
- *Les enfants nés à terme, âgés de moins de 3 mois au début de la saison du VRS ou nés pendant celle-ci, résidant en région éloignée où l'accès à des soins de santé en raison de la gravité de leur état requiert un transport aérien.*

Modalités d'administration du palivizumab

Les modalités d'administration particulières aux enfants décrits ci-dessus sont traitées dans la section 4.2 spécifique à celles-ci.

F. Recommandation de l'INESSS

Le niveau de preuve des données scientifiques disponibles est faible. Cependant, malgré les limites des études précitées, l'INESSS est d'avis que l'efficacité du palivizumab en prophylaxie pour réduire les hospitalisations dues au VRS est démontrée chez les enfants prématurés à risque élevé chez la population pédiatrique inuite, rurale et résidant dans des régions nordiques éloignées, dont l'AG est inférieur à 36 semaines. Compte tenu de l'étude en cours portant sur la région du Grand Nord québécois, dont les résultats seront disponibles sous peu, l'INESSS estime plus prudent pour l'instant de recommander l'usage du palivizumab, en vue de la prochaine saison du VRS, chez les enfants du Nunavik seulement, selon le critère suivant :

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

Cependant, les résultats de l'étude de Singleton n'ont pas permis de détecter une différence concernant les taux d'hospitalisations dues à une infection par le VRS avant et après l'entrée en vigueur du programme d'immunoprophylaxie par le palivizumab chez les enfants non prématurés de la région rurale du YK Delta en Alaska. Néanmoins, à partir des données expérientielles qui lui ont été fournies sur des enfants nés à terme dans le Grand Nord québécois, l'INESSS estime, tout comme les experts consultés, qu'il est raisonnable d'offrir l'immunoprophylaxie aux enfants nés à terme jugés les plus à risque d'hospitalisation. Cependant, l'INESSS est d'avis que dans un premier temps, cette recommandation s'adresse seulement aux enfants du Nunavik selon le critère suivant :

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

4.1.11 Enfants atteints du syndrome de Down

A. Critères d'admissibilité québécois

Saison 2014-2015	Cas autorisés à la suite d'une demande hors critères
Saison 2015-2016	Aucun cas connu autorisé à la suite d'une demande hors critères

B. Historique

L'analyse de cas autorisés hors critères au cours de la saison du VRS 2014-2015 a révélé que des demandes relatives à des enfants atteints du syndrome de Down avaient été acceptées. Plusieurs de ces enfants présentaient plusieurs facteurs de comorbidité. Ce constat a justifié une analyse approfondie de la pertinence d'inclure ou non un critère d'admissibilité particulier visant ces enfants.

C. Documentation scientifique retenue

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

La recommandation de l'AAP est la suivante :

- Le palivizumab devrait être administré aux enfants atteints du syndrome de Down seulement lorsqu'ils sont atteints d'une cardiopathie ou d'une maladie pulmonaire chronique, qu'ils éprouvent de la difficulté à évacuer les sécrétions des voies aériennes ou s'ils sont nés à un AG de moins de 29 semaines.

La recommandation de la SCP est la suivante :

- Le palivizumab ne devrait pas être administré de routine aux enfants atteints du syndrome de Down; il peut être raisonnable de l'administrer à ceux qui sont âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS et qui reçoivent de l'oxygénothérapie à domicile ou qui ont subi une hospitalisation prolongée en raison d'une maladie pulmonaire grave ou encore s'ils sont gravement immunodéprimés.

Revue systématique de la documentation scientifique réalisée par l'INESSS [2016]

Une seule étude portant sur des enfants atteints du syndrome de Down a été recensée, soit celle de Yi [2014].

Il s'agit d'une étude observationnelle qui visait à comparer l'effet du palivizumab sur la survenue des hospitalisations causées par une IVR par le VRS dépistée par un test, chez une cohorte d'enfants âgés de moins de 24 mois, atteints du syndrome de Down qui avaient reçu de façon prospective, par rapport à une cohorte témoin similaire d'enfants qui ne l'ont pas reçu. La cohorte traitée (n = 532) est un sous-ensemble des enfants inscrits dans le registre canadien CARESS (2005-2012) [Mitchell *et al.*, 2011]. La cohorte témoin (n = 233) est constituée d'enfants néerlandais de l'étude prospective de Bloemers [2007] menée de 2003 à 2005. En plus du syndrome de Down, les enfants des deux cohortes pouvaient présenter des problèmes de santé considérés comme étant des facteurs de risque d'une infection grave par le VRS, telles qu'une cardiopathie ayant des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives, une maladie pulmonaire chronique, des anomalies multisystémiques ou la prématurité (AG de 35 semaines ou moins). Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- Le taux d'hospitalisations des enfants qui n'ont pas reçu le palivizumab était plus élevé que celui des enfants qui l'ont reçu : 9,9 % (23/233) contre 1,5 % (8/532), soit un ratio des taux d'incidence de 3,63 (IC à 95 % : 1,52 à 8,67) ajusté en fonction de certaines variables.
- Le ratio ajusté des taux d'incidence des sous-groupes d'enfants qui présentaient des facteurs de risque courants (cardiopathie importante du point de vue hémodynamique, maladies pulmonaires chroniques, prématurité) ressemble à celui des cohortes totales.
- Aucune différence n'a été détectée entre les taux d'hospitalisations dues au VRS des deux sous-groupes d'enfants qui ne présentaient aucun des facteurs de risque précités (ratio des taux d'incidence ajusté de 6,57 [IC À 95 % : 0,70 à 62,16]).

La qualité méthodologique de cette étude est considérée comme faible. Elle présente certains points positifs, dont le caractère prospectif de la collecte des données des deux cohortes et une analyse statistique ayant pris en compte certaines variables confondantes. Néanmoins, elle présente de nombreuses limites, dont les suivantes :

- Les deux cohortes ne proviennent pas du même pays et les périodes de suivi sont différentes. Les critères d'hospitalisation peuvent également différer.
- La prévalence plus élevée de certains des facteurs de risque dans la cohorte où les enfants ont reçu le palivizumab pourrait contribuer à sous-estimer l'effet de celui-ci.
- La puissance statistique est possiblement insuffisante pour permettre de détecter une différence entre les sous-groupes d'enfants atteints du syndrome de Down qui ne présentent aucun des facteurs de risque déterminés.
- Aucune information ne renseigne sur les critères utilisés pour former la cohorte témoin à partir de la population de l'étude de Bloemers [2007].

Les manifestations du syndrome de Down, telles qu'une cardiopathie congénitale importante du point de vue hémodynamique, le reflux gastro-œsophagien et des malformations congénitales des voies aériennes supérieures, sont diverses. La fréquence et la gravité de ces problèmes sont variables. C'est pourquoi l'INESSS était intéressé de savoir si le syndrome de Down, en l'absence des facteurs de risque connus, constituait en soi un facteur de risque indépendant, et si le palivizumab pouvait procurer des avantages dans ce contexte. L'usage du palivizumab a été bénéfique chez les enfants de la cohorte totale qui ont reçu le palivizumab. Cet effet était prévisible, parce qu'une forte proportion de la population présentait des problèmes de santé reconnus comme des facteurs de risque d'infections graves; la similarité des ratios des taux d'incidence d'hospitalisations, obtenus dans les cohortes complètes et les sous-groupes d'enfants à risque élevé, ce qui constituait un indice. Par ailleurs, le ratio des taux d'incidence des sous-groupes d'enfants qui ne présentaient aucun facteur de comorbidité est très incertain, le large intervalle de confiance obtenu indique très probablement un manque de puissance.

En conclusion, les résultats de cette étude sont peu utiles pour justifier, sur le plan clinique ou scientifique, l'usage du palivizumab en prophylaxie chez les jeunes enfants atteints du syndrome de Down en l'absence d'un facteur de comorbidité reconnu pour faire augmenter les risques d'infection grave.

D. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab

Selon les experts consultés, environ 60 % des enfants atteints du syndrome de Down présentent un facteur de risque qui les rend admissibles au palivizumab vertu des critères qui étaient en vigueur au cours de la dernière saison du VRS, par exemple une cardiopathie, de l'hypotonie ou une anomalie congénitale entravant l'évacuation des sécrétions. Concernant la proportion qui reste, la documentation évaluée ne permet pas de justifier la pertinence de l'usage du palivizumab chez les enfants visés. En outre, à l'inverse de certaines maladies métaboliques héréditaires, le syndrome de Down n'est pas une maladie génétique susceptible d'être décompensée lors d'une infection grave. Considérant ce qui précède et en se fondant sur le principe selon lequel que le palivizumab devrait être réservé aux enfants à risque élevé d'hospitalisation, les membres du Comité sont toujours d'avis qu'il

serait inapproprié d'ajouter un critère spécifique d'admissibilité visant les enfants atteints du syndrome de Down qui ne présentent aucun facteur de comorbidité reconnu pour faire augmenter le risque d'hospitalisation lors d'une infection par le VRS.

E. Recommandation de l'INESSS

Après l'analyse de la documentation, l'INESSS n'est pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique du palivizumab en prophylaxie chez les jeunes enfants atteints du syndrome de Down qui ne présentent aucun facteur de risque d'infection grave. C'est pourquoi l'INESSS adhère à l'opinion des experts et recommande de ne pas ajouter de critère pour cette population.

4.1.12 Enfants atteints d'une maladie métabolique

A. Critères d'admissibilité québécois

Saison 2014-2015	Certains cas ont été autorisés à la suite d'une demande hors critères lorsque la maladie était jugée à risque élevé de décompensation.
Saison 2015-2016	Aucune demande soumise connue

B. Historique

Dans son rapport au ministre de la Santé et des Services sociaux en 2006, le Conseil du médicament était d'avis qu'il n'était pas justifié d'élaborer un critère d'admissibilité au palivizumab visant les enfants atteints d'une maladie métabolique, en l'absence de données probantes appuyant cet usage. Une liste de ces maladies jugées à risque élevé de décompensation lors d'une infection grave avait été élaborée par des généticiens pour soutenir l'évaluation de demandes hors critères.

C. Documentation scientifique retenue

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

Ni l'un ni l'autre de ces organismes n'a émis de recommandation relativement aux enfants précités atteints d'une maladie métabolique.

Revue systématique de la documentation scientifique réalisée par l'INESSS [2016]

Aucune publication n'a été recensée concernant cette population.

Autre documentation

Selon les résultats de l'étude de Kristensen [2012] décrite et analysée précédemment dans la section 4.1.3.3 C, le ratio du taux d'incidence des hospitalisations chez des enfants qui présentaient certaines anomalies congénitales du métabolisme, notamment des acides aminés et des acides gras (E70.0-E73.0 selon la classification CIM-10), sur le taux des enfants qui n'en présentaient aucune,

indiquait un risque statistiquement plus élevé d'hospitalisation due au VRS en présence d'une anomalie.

D. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab

La décompensation de certaines maladies métaboliques peut être la conséquence de toute infection virale ou bactérienne grave et non pas spécifiquement la conséquence d'une infection par le VRS. Chez les enfants atteints de certaines maladies métaboliques, l'administration du palivizumab n'a pas pour objectif premier de réduire le nombre d'hospitalisations, mais plutôt de prévenir une infection dont les symptômes seraient graves au point d'entraîner la décompensation de la maladie. Aucune donnée scientifique n'appuie un tel usage. Toutefois, les experts sont d'avis de maintenir le processus d'autorisation des demandes au cas par cas relativement à cette population, sous réserve de la révision de la liste des maladies métaboliques les plus à risque de décompensation importante.

E. Recommandation de l'INESSS

L'INESSS recommande de ne pas ajouter un critère d'admissibilité visant les enfants atteints de certaines maladies métaboliques et de continuer d'autoriser au cas par cas des demandes concernant des enfants qui en sont atteints, sous réserve de la mise à jour de la liste de ces maladies par des généticiens, laquelle tiendra compte du fardeau de la survenue d'une décompensation et des avancées contemporaines dans le traitement de ces maladies.

4.1.13 Enfants issus d'une naissance multiple

A. Critères d'admissibilité québécois

Saison 2014-2015	Des cas de jumeaux en bonne santé d'un enfant qui est admissible au palivizumab ont fait l'objet de demandes hors critères
Saison 2015-2016	Aucun cas autorisé connu

B. Historique

Un nombre non négligeable de demandes hors critères a été accepté concernant le jumeau en bonne santé d'un enfant admissible au palivizumab. Ce constat a conduit à une analyse approfondie de la pertinence d'ajouter un critère d'admissibilité au palivizumab visant ces enfants. Mentionnons que le programme d'immunoprophylaxie de certaines provinces les inclut (voir l'annexe III).

C. Documentation scientifique

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

Ces organismes n'ont publié aucune recommandation d'usage relative à ces enfants.

Revue systématique de la documentation scientifique réalisée par l'INESSS [2016]

Aucune publication n'a été recensée concernant cette population.

Autre documentation

Aucune publication justifiant l'usage du palivizumab chez un jumeau en bonne santé d'un enfant admissible au palivizumab n'a été recensée.

D. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab

Parce que le palivizumab n'empêche pas la transmission du VRS, les experts consultés estiment qu'il n'est pas justifié de l'utiliser dans ce contexte. Les mesures d'hygiène sont plutôt à encourager. Ainsi, ils ont proposé de cesser d'autoriser le palivizumab aux jumeaux sains d'enfants admissibles au palivizumab.

E. Recommandation de l'INESSS

L'INESSS entérine la proposition des experts.

4.2 OPTIMISATION DES MODALITÉS D'ADMINISTRATION DU PALIVIZUMAB

4.2.1 Administration du palivizumab à des enfants âgés de 24 mois ou plus

A. Historique

L'analyse des demandes hors critères a révélé que plusieurs de ces demandes concernent des enfants âgés de 24 mois ou plus au cours de la dernière saison du VRS, mais ces demandes n'ont pas été autorisées.

B. Documentation scientifique retenue

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

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

C. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab

Les experts consultés estiment qu'il est inapproprié de prescrire le palivizumab en prophylaxie à l'âge de 24 mois ou plus, car aucune donnée probante n'appuie cet usage. De plus, à cet âge, les enfants ont

un poids plus élevé, le diamètre de leurs voies respiratoires est plus grand et ils peuvent avoir fabriqué des anticorps contre le VRS. Ils sont alors davantage en mesure de supporter les symptômes d'une infection à ce virus.

D. Recommandation de l'INESSS

L'INESSS partage l'avis des experts consultés. Afin d'éviter la soumission de demandes hors critères non justifiées et ainsi réduire le recours à une évaluation par les médecins évaluateurs mandatés, l'INESSS recommande l'ajout d'une clause d'exclusion visant les enfants âgés de 24 mois ou plus, dans la circulaire d'Héma-Québec faisant état des critères d'admissibilité au palivizumab.

4.2.2 Poursuite de l'administration du palivizumab après la survenue d'une infection par le VRS

A. Documentation scientifique retenue

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

Contrairement à ce qui est indiqué dans la monographie de Synagis[MC], l'AAP et la SCP ne recommandent pas, chez les enfants hospitalisés en raison d'une infection par le VRS malgré la prophylaxie, de continuer l'administration du palivizumab au cours de la saison de ce virus, parce que les récidives d'infection par le VRS au cours d'une même saison sont peu communes (moins de 0,5 %). Selon la SCP, le NST serait sans aucun doute très élevé si l'on poursuivait la prophylaxie dans ce contexte.

B. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab

Selon les experts consultés, une immunité croisée existe entre les génotypes A et B du VRS. Bien que deux épisodes d'infection par le VRS puissent survenir au cours d'une même saison, l'enfant a habituellement pris du poids lors du second et il est ainsi davantage en mesure d'en supporter les symptômes qui, en règle générale, sont moins intenses que la première fois. Avant d'interrompre la prophylaxie chez un enfant qui a contracté une infection par le VRS, il faut que son état ait nécessité son hospitalisation que la présence du VRS ait été confirmée par un test de dépistage.

C. Recommandation de l'INESSS

L'INESSS adhère aux propos du Comité consultatif. Ainsi, des consignes relatives à la cessation de l'administration du palivizumab dans les circonstances décrites ci-dessus doivent continuer de figurer dans la circulaire d'Héma-Québec. Cependant, l'INESSS estime que ces consignes devraient être légèrement modifiées pour tenir compte de l'avis du Comité consultatif, de l'APP et de la SCP qui recommandent tous l'arrêt de la prophylaxie, non seulement si la présence du VRS a été confirmée, mais aussi si l'enfant a dû être hospitalisé en raison de l'infection par ce virus. Par conséquent, les consignes devraient s'énoncer comme suit :

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

4.2.3 Administration du palivizumab au cours de l'hospitalisation

En l'absence de consigne particulière dans la circulaire d'Héma-Québec, définissant les critères d'admissibilité au palivizumab, on observe des variantes entre les pratiques des différents centres de néonatalogie en ce qui concerne le moment de l'administration de la première dose de palivizumab aux enfants admissibles qui y sont hospitalisés. C'est ce qui explique que le palivizumab pourrait avoir été administré lors d'une hospitalisation pour prévenir les infections nosocomiales par le VRS.

A. Documentation scientifique retenue

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

Concernant la première situation décrite ci-dessus, la SCP recommande d'amorcer la prophylaxie par le palivizumab juste avant le congé de l'hôpital. L'AAP est du même avis, bien qu'elle ajoute la possibilité de le faire très peu de temps après le départ.

Concernant la prévention des infections nosocomiales, la SCP ne recommande pas le palivizumab pour cet usage, car il s'agirait d'une stratégie coûteuse. L'AAP n'a pas abordé ce sujet.

B. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab

Les experts consultés étaient d'accord avec les recommandations de la SCP. Ils ont précisé que l'administration du palivizumab devrait avoir lieu dans les 48 à 72 heures avant que l'enfant qui y est admissible obtienne son congé de l'hôpital, et que la date de l'administration de la deuxième dose devrait alors immédiatement être fixée. Précisons que le délai recommandé est le même que celui mentionné dans le programme d'immunoprophylaxie par le palivizumab de la Colombie-Britannique.

C. Recommandation de l'INESSS

L'INESSS est d'avis que la circulaire d'Héma-Québec doit faire mention des éléments suivants, en vue d'optimiser l'usage du palivizumab :

- *L'administration du palivizumab devrait avoir lieu dans les 48 à 72 heures avant qu'un enfant admissible au palivizumab obtienne son congé de l'hôpital.*
- *L'administration du palivizumab en vue de prévenir les infections nosocomiales par le VRS n'est pas indiquée.*

4.2.4 Modalités d'administration du palivizumab: nombre de doses et intervalles entre l'administration de celles-ci, détermination de la saison du VRS, calendrier d'administration, etc.

A. Contexte

Par manque d'encadrement, on a observé une disparité entre les différentes régions ou centres, notamment quant aux modalités d'administration du palivizumab. À titre d'exemple, un membre du Comité consultatif a mentionné que de 50 % à 60 % des enfants recevraient 6 doses par saison au lieu

des 5 doses qui sont recommandées dans la monographie fournie par le fabricant. De plus, il est ressorti des échanges avec les experts consultés en 2015 qu'il y avait un problème d'accessibilité au palivizumab en prophylaxie dû à la mauvaise coopération de certains centres de santé qui ne la priorisaient pas. En outre, parmi ceux qui offrent le palivizumab, certains appliqueraient un contingentement.

B. Documentation scientifique retenue

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

La SCP recommande un maximum de 3 à 5 cinq doses par saison (15 mg/kg/dose), 4 doses étant probablement suffisantes pour prémunir tous les groupes à risque, lorsque le palivizumab est administré seulement en présence d'activité du VRS dans la collectivité, particulièrement lorsque les deuxième, troisième et quatrième doses sont administrées à 38 jours d'intervalle. Aucune donnée probante ne soutient l'administration de plus de 5 doses en une même saison du VRS.

L'AAP recommande un maximum de 5 doses par saison à raison de 15 mg/kg chaque mois durant la saison du VRS. Les enfants nés au cours de la saison du VRS en requerraient moins.

C. Opinion des membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab

Il est clair que l'uniformisation, à l'échelle provinciale, du programme d'immunoprophylaxie par le palivizumab est une préoccupation majeure du Comité consultatif. Les grands centres de pédiatrie sont bien organisés, comme en fait foi la structure du Centre mère-enfant Soleil du CHU de Québec-Université Laval pour la gestion du programme. Par ailleurs, l'existence de cliniques spécialisées dans l'administration du palivizumab contribue grandement à optimiser la prophylaxie. Des discussions ont porté les éléments qui suivent et ont conduit à des propositions.

1. La date du début et celle de la fin de la saison du VRS devraient être indiquées dans la circulaire d'Héma-Québec. La période usuelle s'échelonne du 1er novembre au 31 mars. Cependant, la période de la saison du VRS au Nunavik doit être retardée de 1 mois par rapport à celle des régions méridionales, soit du 1er décembre au 30 avril.

2. Le palivizumab devrait être administré à raison d'un maximum de 4 ou5 doses par saison. Cette limite dépendra la date du début de la prophylaxie correspondant à la situation de l'enfant et de la date de la fin de la saison du VRS. Il est encore trop tôt pour recommander l'administration de seulement 3 doses par saison, comme le fait la Colombie-Britannique dans certains cas, en l'absence de données probantes concernant spécifiquement le Québec, parce que la durée de la saison du VRS a tendance à s'allonger d'ouest en est au Canada.

   Une dose additionnelle doit être administrée au cours de la saison du VRS aux enfants soumis à un processus de circulation sanguine extracorporelle en raison d'une chirurgie. Chez les enfants ayant participé à l'étude de Feltes [2003], qui ont reçu le palivizumab et qui ont subi une chirurgie cardiaque, la concentration sérique de palivizumab a diminué de plus de 50 %, soit en deçà de concentration jugée protectrice. C'est pourquoi une dose de palivizumab doit être administrée immédiatement après la chirurgie, ce qui peut faire en sorte qu'un enfant puisse

recevoir plus de 5 doses durant une même saison du VRS. Cette pratique clinique est essentielle pour que l'immunoprophylaxie demeure optimale.

3. Aucune dose de palivizumab ne devrait être donnée après la date de la fin fixée, sauf sans les circonstances particulières suivantes :

   - Si le VRS est toujours en pleine activité au Nunavik en mai, une dose devrait être administrée durant ce mois aux enfants admissibles qui quittent l'hôpital au cours des mois de février à avril.
   - Pour les autres régions du Québec, une dose devrait être administrée en avril à certains prématurés, si le VRS est toujours en pleine activité dans la collectivité. Il s'agit de ceux qui quittent l'hôpital au cours des mois de janvier à mars.

   Il s'agit d'une recommandation importante si l'on souhaite vraiment optimiser l'efficacité de l'immunoprophylaxie chez ces enfants à haut risque qui n'auraient pas reçu suffisamment de doses, parce que nés durant la saison du VRS. Les experts ont souligné que des rapports réguliers de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) faisant état de l'activité du VRS dans les différentes régions sont disponibles et facilement accessibles. Les membres sont d'avis que l'implantation d'un processus de suivi ne comporterait pas de difficultés majeures. Des personnes pourraient identifier les régions où l'activité du VRS persiste au-delà de la date de la fin de la saison du VRS et transmettre l'information aux intervenants responsables de l'administration du palivizumab. La cinétique du palivizumab serait prise en compte pour la décision d'autoriser ou non une dose supplémentaire, car son effet persiste jusqu'à six semaines. Il a été proposé que les médecins évaluant les cas hors critères puissent être impliqués dans ce processus.

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

5. Afin d'assurer l'harmonisation des pratiques relatives à l'administration du palivizumab en prophylaxie dans les différents milieux, un calendrier provincial indiquant des dates fixes devrait être élaboré et inclus dans la circulaire diffusée par Héma-Québec. Afin de tenir compte de la période des Fêtes, pendant laquelle le risque de contagion est plus élevé, une dose devrait être administrée vers le 15 décembre et la première dose de la saison devrait être administrée vers la mi-novembre. Ces dates devraient être ajustées pour le Nunavik.

6. Des cliniques spécialisées dans l'administration du palivizumab pour permettant de regrouper les patients devraient être mises en place sur le territoire québécois afin de minimiser les pertes en médicament.

D. Recommandation de l'INESSS

L'INESSS adhère à l'ensemble des propositions avancées par les experts consultés. Il rappelle que toutes les mesures favorisant la persistance de l'effet du palivizumab sont essentielles à la réussite du programme d'immunoprophylaxie par le palivizumab. De fait, en raison de la nature de ce produit, de son mécanisme d'action et de sa cinétique, il est d'une importance capitale que la concentration sérique du palivizumab soit suffisante pour garantir une prophylaxie constante durant les périodes

d'activité intense du VRS. C'est pourquoi l'INESSS insiste à nouveau, notamment, sur le besoin d'établir un calendrier provincial (y compris une adaptation pour le Nunavik) et sur les recommandations visant à permettre l'administration d'une dose additionnelle dans les circonstances particulières décrites précédemment.

Par ailleurs, en 2015, dans son rapport préliminaire, l'INESSS avait recommandé la mise en place, par le MSSS, de mesures visant à éliminer la disparité de l'offre de service entre les différents centres de santé, ce qui compromettait l'accessibilité au palivizumab. L'INESSS tient à souligner que depuis qu'il a fait cette recommandation, une intervention du MSSS a été réalisée afin de régulariser la situation en vue de la saison 2015-2016.

4.3 AUTRES CONSIDÉRATIONS

De l'avis des experts consultés, une bonne hygiène des mains à la maison et l'évitement de contacts directs des enfants à risque élevé avec des personnes atteintes d'IVR demeurent essentiels à la prévention contre l'infection par le VRS.

5. JUSTESSE DU PRIX

Le prix d'une fiole de 500 mg de palivizumab est de 752,26 $, alors que le prix du format de 100 mg est de 1 504,51 $ pour celle de 100 mg. À raison de 15 mg/kg, le coût par dose pour traiter un enfant pesant de 1 kg à 6,6 kg varie de 752 $ à 1 505 $; il est de 2 257 $ pour un enfant pesant de 7 kg à 10 kg. Les pertes de médicaments sont considérées dans les calculs, selon la durée de stabilité du médicament.

6. RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Sur le plan pharmacoéconomique, l'INESSS a conçu un modèle en vue d'évaluer l'efficience du palivizumab dans les différentes populations ciblées par les indications reconnues. Pour ce faire, il s'est inspiré de différents modèles validés et répertoriés dans de nombreuses publications scientifiques. Une attention particulière a par ailleurs été portée aux études réalisées dans un contexte canadien. Cependant, à la lumière des données cliniques disponibles, ce modèle ne peut mener à des conclusions fiables pour statuer sur l'efficience du palivizumab administré selon les recommandations des experts. Cela s'explique par la faiblesse de la preuve clinique concernant certaines populations ou par l'absence de données probantes concernant d'autres populations. De fait, les études évaluées comportent de nombreuses limites telles que l'absence d'un groupe témoin, une validité externe compromise en raison du contexte de soins ou de l'utilisation des ressources et des différences entre les populations étudiées et celles visées dans les critères d'admissibilité. Par conséquent, l'incertitude relatives aux données à introduire dans le modèle pharmacoéconomique est trop grande et c'est pourquoi l'efficience du palivizumab ne peut pas être évaluée.

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

7.1 ANALYSE ÉCONOMIQUE

Évolution des dépenses de Synagis[MC], du nombre d'enfants traités et du coût moyen par enfant en fonction des saisons du VRS s'échelonnant de 2005-2006 à 2015 à 2016

	05-06	06-07	07-08	08-09	09-10	10-11	11-12	12-13	13-14	14-15	15-16	Var. 15-16 vs 14-15
Coût total en 000 $	11 954	13 136	13 409	16 270	14 173	15 639	15 757	15 486	15 955	16 816	8 910	-47,0 %
Nb enfants traités	1 397	1 590	1 595	1 900	1 684	1 896	1 828	1 855	1 967	1 967	1 270	-35,4 %
Coût moyen/enfant	8 557 $	8 262 $	8 407 $	8 563 $	8 416 $	8 248 $	8 620 $	8 348 $	8 111 $	8 549 $	7 016 $	-17,9 %

Données Abbvie, mai 2016

Les coûts pour le palivizumab sont passés de 16,8 M$ en 2014-2015 à 8,9 M$ en 2015-2016, soit une diminution de 47 %. Le nombre d'enfants traités a diminué de 35 %, alors que le coût moyen par enfant a diminué de 18 %. Au cours de la même période, dans le reste du Canada, le nombre d'enfants traités a aussi diminué, mais seulement de 9,6 %.

Évolution de l'utilisation de Synagis[MC] selon le nombre d'enfants traités en fonction des saisons du VRS s'échelonnant de 2005-2006 à 2015 à 2016

Répartition des enfants selon les critères d'admissibilité au palivizumab

	05-06	06-07	07-08	08-09	09-10	10-11	11-12	12-13	13-14	14-15	15-16	Var. 15-16 vs 14-15
Maladie pulmonaire chronique	164	153	188	266	196	170	212	218	186	238	141	-41 %
Cardiopathie congénitale	193	229	194	203	220	256	251	227	239	239	116	-51 %
Moins de 28 semaines	175	220	200	204	183	215	195	179	202	215	202	-6 %
De 29 à 32 semaines	544	601	584	731	543	614	578	621	631	589	545	-7 %
De 33 à 35 semaines	224	238	216	236	244	308	301	300	317	293	0	-100 %
Autres : Hors critères	97	149	213	260	298	333	291	310	392	393	266	-32 %
Total	1 397	1 590	1 595	1 900	1 684	1 896	1 828	1 855	1 967	1 967	1 270	-35 %

Données Abbvie, mai 2016

En matière d'utilisation par catégories d'enfants, il est évident que les critères de 2015-2016 ont eu des conséquences majeures. Aucun bébé prématuré d'un AG de 33 à 35 semaines n'a reçu de Synagis[MC], sauf quelques cas qui présentaient un ou plusieurs problèmes de santé admissibles à une autorisation hors critères. De plus, le nombre de bébés atteints d'une cardiopathie congénitale admissibles a chuté de moitié en raison du critère qui limite maintenant l'accès à ceux âgés de moins de 12 mois,

comparativement à moins de 24 mois, ce qui était le critère en vigueur durant les saisons précédentes. Par ailleurs, on note une baisse marquée des autorisations relatives à la présence d'une maladie pulmonaire chronique ou d'un problème de santé associé à des complications respiratoires graves (auparavant le critère n° 3). Il s'agit d'une situation normale, car ce critère n'était pas très précis. Il a été remplacé, en vue de la saison 2015-2016, par les critères nos 2, 3, 4 et 5, plus spécifiques quant à l'origine des problèmes respiratoires graves, ce qui a fort probablement donné lieu à une redistribution des demandes entre ces différents critères. Le nombre d'autorisations hors critères a également diminué, parce que plusieurs de ces demandes visaient des problèmes de santé qui sont maintenant visés par les nouveaux critères nos 3, 4 et 5 qui n'indiquent plus le besoin systématique d'oxygénothérapie (fibrose kystique, troubles neuromusculaires ou anomalies congénitales des voies aériennes), soit 150 cas.

Enfin, le nombre de demandes rejetées en 2015-2016 est de 50, soit presque le même nombre qu'en 2014-2015 (n = 45). Parmi les 50 demandes rejetées, 28 concernaient des enfants âgés de plus de 24 mois.

7.2 DÉFIS ASSOCIÉS AU RESPECT DES MODALITÉS D'ADMINISTRATION

Lorsque l'on fait référence à l'usage optimal du palivizumab, il est naturel de s'interroger sur le type de clientèles à cibler, soit celles qui pourraient en tirer les bienfaits thérapeutiques les plus grands. Or, les modalités d'administration sont souvent reléguées au second plan, alors qu'elles revêtent une importance capitale. De fait, la prévention des infections graves dépend aussi des précautions prises pour garantir le maintien d'une concentration plasmatique d'anticorps suffisante et constante. C'est pourquoi la mise en place d'un calendrier provincial, ajusté pour le Nunavik, pour uniformiser les pratiques relatives à l'administration des doses de palivizumab est si importante. De plus, si les critères relatifs à l'administration de doses additionnelles ne sont pas précisés dans la circulaire, toutes les précautions prises antérieurement peuvent être vaines, car le risque qu'une infection par le VRS s'aggrave au point de nécessiter une hospitalisation augmente si ces critères ne sont pas respectés.

7.3 DÉFIS ASSOCIÉS AUX VALEURS

Aux fins de l'élaboration des recommandations, les éléments suivants devaient être considérés : la vulnérabilité de la population concernée, l'anxiété des parents associée à l'hospitalisation d'un enfant, laquelle est parfois d'une durée prolongée après la naissance, et enfin, les risques et les inconvénients d'une hospitalisation pour l'enfant et sa famille. De plus, les recommandations de l'INESSS doivent aussi tenir compte des coûts jugés acceptables dans des situations analogues, tout en prenant en considération le problème de la gestion du risque à l'égard d'une population vulnérable dans un contexte de grande incertitude quant à la valeur thérapeutique de l'usage du palivizumab en prophylaxie dans certaines populations d'enfants. Il s'agit d'un cas particulier, où il est raisonnable d'accorder un poids déterminant au consensus des experts consultés. Précisons que le Comité consultatif a tenu compte d'une revue systématique de la documentation au terme de laquelle il a estimé que la validité externe des études majeures, jugées de bonne qualité méthodologique et dont le niveau de preuve est élevé, est maintenant diminuée en raison des progrès réalisés en matière de soins médicaux prodigués aux enfants visés ce type d'immunoprophylaxie. L'évaluation des considérations d'éthique a tenu compte aussi de l'initiative d'un membre du comité d'experts de recueillir des

données dans le centre tertiaire de pédiatrie où il pratique afin d'évaluer les conséquences de l'abrogation du critère d'admissibilité relatif aux enfants prématurés dont l'AG varie de 33 à 35 semaines. Une diminution, même faible, de l'incertitude est appréciable dans des circonstances où il n'est pas réaliste de compter sur la publication de nouvelles données provenant d'études d'une grande qualité méthodologique.

7.4 CONSIDÉRATIONS D'ÉTHIQUE PROCÉDURALE

À la suite des critiques formulées par Chang [2016] et Mitchell [2015] au sujet de l'influence possiblement indue des préoccupations économiques dans la rédaction des récentes lignes directrices de la SCP, il a semblé prioritaire de conduire le processus d'évaluation de telle façon que les réserves à l'égard du coût du médicament n'influencent pas l'évaluation de sa valeur thérapeutique. Par ailleurs, la connaissance préalable du dossier laissait présager que l'opinion des experts serait déterminante pour l'élaboration des recommandations. Ainsi, un soin particulier a été accordé à la constitution du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab, sur le plan des spécialités et des milieux de pratique.

8. CONCLUSION

La poursuite des travaux d'évaluation de l'INESSS en 2016 a permis de réaliser que le mode d'évaluation qu'il adopte usuellement pour des médicaments à inscrire sur les listes de médicaments présente des défis pour un produit à visée préventive comme le palivizumab. Il s'est avéré que les études de qualité et de niveau de preuve élevés sont peu nombreuses et datent de plusieurs années, si bien que leur validité externe est compromise. Le reste de la documentation se limite à de nombreuses études observationnelles qui, pour la plupart, étaient de faible qualité méthodologique. De surcroît, l'usage du palivizumab n'est pas documenté chez certaines populations pédiatriques, jugées à risque d'infection grave par le VRS pour qui des autorisations hors critères avaient été accordées. Enfin, il est peu probable que de bonnes études, ayant pour but de comparer l'effet du palivizumab à un placébo, soient éventuellement menées, à court ou moyen terme, auprès de ces clientèles vulnérables à faible prévalence. Dans un tel contexte, l'INESSS en est arrivé à la conclusion qu'il était quasiment impossible de juger du bien-fondé de l'usage du palivizumab chez les différentes populations identifiées, en se basant sur une approche strictement basée sur des données probantes, comme il le préconise de façon générale. C'est pourquoi il a accordé, dans certaines situations, un poids important à l'opinion des experts spécialisés du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab et des sociétés savantes. Il s'agit là d'une démarche exceptionnelle et circonstancielle.

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

- L'abrogation du critère concernant les bébés prématurés nés entre 33 et 35 6/7 semaines de grossesse ne semble pas, à première vue, avoir eu de conséquences cliniques significatives chez cette population par rapport à la population pédiatrique globale, et ce, ni sur le nombre d'hospitalisations, ni sur la gravité de l'atteinte durant la saison du VRS 2015-2016. Cependant, l'INESSS croit qu'il est impératif d'évaluer les conséquences du retrait de ce critère sur

plusieurs années, parce que les caractéristiques des saisons du VRS varient dans le temps. D'ailleurs la saison dernière a présenté une dynamique particulière, soit un début tardif de la période d'infection et une prévalence importante du virus de l'influenza de type B.

- L'INESSS estime que l'organisation de l'immunoprophylaxie par le palivizumab et des soins prodigués aux enfants résidant au Nunavik est suffisante pour garantir une bonne application de ses recommandations à l'égard des bébés prématurés ou nés à terme. Ces clientèles sont très vulnérables, car ils présentent plusieurs facteurs de risque d'infection grave par le VRS clairement reconnus de par le monde; elles sont indéniablement parmi celles les plus à risque au Québec. De plus, considérant le vécu communautaire des habitants du Grand Nord et leurs perceptions face aux infections graves qui ont décimé leur peuple dans le passé, l'INESSS est d'avis que ces communautés seront engagées dans un programme d'immunoprophylaxie.

- L'INESSS insiste sur la mise en application de toutes les mesures recommandées ayant pour but de favoriser la persistance de l'effet du palivizumab. De fait, le maintien d'une concentration sérique du palivizumab suffisante pour garantir une prophylaxie constante durant les périodes d'activité intense du VRS est la clé du succès d'un programme d'immunoprophylaxie. Ainsi, le besoin d'un calendrier d'administration et la nécessité d'autoriser une dose additionnelle dans les circonstances particulières décrites précédemment s'imposent.

- Bien qu'il ait été inhabituel d'inclure par le passé des critères d'exclusion dans la circulaire du programme d'immunoprophylaxie, l'INESSS croit que maintenant cette avenue devrait être adoptée pour limiter la soumission inutile de demandes hors critères.

- La mise en place d'un suivi structuré et indépendant des conséquences des nouvelles recommandations est incontournable. Compte tenu du fardeau économique lié aux complications des infections des voies respiratoires par le VRS et à l'immunoprophylaxie, l'INESSS croit essentiel que la tenue d'un registre, qui pourrait s'inspirer de ceux qui sont tenus par d'autres provinces canadiennes, est devenue essentielle. Les difficultés éprouvées pour évaluer l'efficience du palivizumab proviennent en grande partie de l'absence de données comparatives contemporaines québécoises.

RÉFÉRENCES

Ambrose CS, Anderson EJ, Simoes EA, Wu X, Elhefni H, Park CL, et al. Respiratory syncytial virus disease in preterm infants in the U.S. born at 32-35 weeks gestation not receiving immunoprophylaxis. Pediatr Infect Dis J 2014;33(6):576-82.

American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases (AAP). Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. Pediatrics 2014;134(2):415-20.

Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD006602.

Anderson EJ, Krilov LR, DeVincenzo JP, Checchia PA, Halasa N, Simoes EA, et al. SENTINEL1: An observational study of respiratory syncytial virus hospitalizations among US infants born at 29 to 35 weeks' gestational age not receiving immunoprophylaxis. Am J Perinatol 2016 [Epub ahead of print].

Asner S, Stephens D, Pedulla P, Richardson SE, Robinson J, Allen U. Risk factors and outcomes for respiratory syncytial virus-related infections in immunocompromised children. Pediatr Infect Dis J 2013;32(10):1073-6.

Banerji A, Panzov V, Young M, Lee BE, Mamdani M, Giles BL, et al. The real-life effectiveness of palivizumab for reducing hospital admissions for respiratory syncytial virus in infants residing in Nunavut. Can Respir J 2014;21(3):185-9.

Banerji A, Panzov V, Robinson J, Young M, Ng K, Mamdani M. The cost of lower respiratory tract infections hospital admissions in the Canadian Arctic. Int J Circumpolar Health 2013;72:10.3402/ijch.v72i0.21595.

Bellavance M, Rohlicek CV, Bigras JL, Cote JM, Paquet M, Lebel MH, Mackie AS. Palivizumab use among children with congenital heart disease in Quebec: Impact of Canadian guidelines on clinical practice. Paediatr Child Health 2006;11(1):19-23.

Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, Bont L. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. N Engl J Med 2013;368(19):1791-9.

Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, van den Ende K, et al. Down syndrome: A novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis—A prospective birth-cohort study. Pediatrics 2007;120(4):e1076-81.

Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. J Pediatr 2000;137(6):865-70.

Chang K, Gurwitz D, Azzopardi P, Doctor S, Kanani R, Petrou C, et al. Letter to the Editor: Re: Robinson JL, Le Saux N. Preventing hospitalizations for Respiratory Syncytial virus (RSV) Infection. Canadian Paediatric Society Infectious Diseases and Immunization Committee. Paediatr Child Health 2016;21(5):258-9 ; author reply 259-60.

Chang SG, Park MS, Yu JE. Outcomes of palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus infection in preterm children with bronchopulmonary dysplasia at a single hospital in Korea from 2005 to 2009. J Korean Med Sci 2010;25(2):251-6.

Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrbach K, Welliver RC, Sr. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: A systematic literature review and meta-analysis. Pediatr Crit Care Med 2011;12(5):580-8.

El Saleeby CM, Somes GW, DeVincenzo JP, Gaur AH. Risk factors for severe respiratory syncytial virus disease in children with cancer: The importance of lymphopenia and young age. Pediatrics 2008;121(2):235-43.

Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. J Pediatr 2003;143(4):532-40.

Giebels K, Marcotte JE, Podoba J, Rousseau C, Denis MH, Fauvel V, Laberge S. Prophylaxis against respiratory syncytial virus in young children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2008;43(2):169-74.

Grimaldi M, Gouyon B, Sagot P, Quantin C, Huet F, Gouyon JB. Palivizumab efficacy in preterm infants with gestational age < or = 30 weeks without bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol 2007;42(3):189-92.

Grimaldi M, Gouyon B, Michaut F, Huet F, Gouyon JB. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis: epidemiologic variations associated with the initiation of palivizumab in severely premature infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Infect Dis J 2004;23(12):1081-5.

Groves HE, Jenkins L, Macfarlane M, Reid A, Lynn F, Shields MD. Efficacy and long-term outcomes of palivizumab prophylaxis to prevent respiratory syncytial virus infection in infants with cystic fibrosis in Northern Ireland. Pediatr Pulmonol 2016;51(4):379-85.

Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, Gala CL, Menegus ME, Suffin SC, Cohen HJ. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. N Engl J Med 1986;315(2):77-81.

Harris KC, Anis AH, Crosby MC, Cender LM, Potts JE, Human DG. Economic evaluation of palivizumab in children with congenital heart disease: A Canadian perspective. Can J Cardiol 2011;27(4):523.e11-5.

IMpact-RSV. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMpact-RSV Study Group. Pediatrics 1998;102(3):531-7.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Effet du palivizumab en prophylaxie sur la diminution des complications associées au virus respiratoire syncytial chez les enfants. Rapport rédigé par Marie-Claude Breton, Michel Rossignol, Mélanie Tardif, Alvine K. Fansi et Cédric Jehanno. Québec, Qc : INESSS; 2016.

Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, Simoes EA, Stensballe LG. Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: A population-based cohort study. Clin Infect Dis 2012;54(6):810-7.

Law BJ, Langley JM, Allen U, Paes B, Lee DS, Mitchell I, et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. Pediatr Infect Dis J 2004;23(9):806-14.

Mitchell I, Paes B, Lanctôt K, Chawla R, Chiu A, Mitchell M, et al. Letter to the Editor: Re: Robinson JL, Le Saux N. Preventing hospitalizations for Respiratory Syncytial virus (RSV) Infection. Canadian Paediatric Society Infectious Diseases and Immunization Committee. Paediatr Child Health 2015;20(8):463-4 ; author reply 464-5.

Mitchell I, Paes BA, Li A, Lanctôt KL. CARESS: The Canadian registry of palivizumab. Pediatric infectious disease journal 2011;30(8):651-5.

Mitchell I, Tough S, Gillis L, Majaesic C. Beyond randomized controlled trials: A "real life" experience of respiratory syncytial virus infection prevention in infancy with and without palivizumab. Pediatr Pulmonol 2006;41(12):1167-74.

Notario G, Vo P, Gooch K, Deaton R, Xionghua W, Harris B, et al. Respiratory syncytial virus-related hospitalization in premature infants without bronchopulmonary dysplasia: Subgroup efficacy analysis of the IMpact-RSV trial by gestational age group. Pediatric Health Med Ther 2014;5:43-8.

Paes B, Steele S, Janes M, Pinelli J. Risk-Scoring Tool for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants born at 33-35 completed weeks' gestational age in Canada. Curr Med Res Opin 2009;25(7):1585-91.

Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. Pediatr Infect Dis J 2003;22(9):823-7.

Robinson JL, Le Saux N, Société canadienne de pédiatrie. Comité des maladies infectieuses et d'immunisation. Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection / Prévenir les hospitalisations pour l'infection par le virus respiratoire syncytial. Paediatr Child Health 2015;20(6):321-33.

Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2014;22(5):CD007743.

Ryan VM, Langley JM, Dodds L, Andreou P. Estimating respiratory syncytial virus-associated hospitalization in the first year of life among infants born at 32-35 weeks of gestation. Pediatr Infect Dis J 2016;35(8):851-5.

Sampalis JS, Langley J, Carbonell-Estrany X, Paes B, O'Brien K, Allen U, et al. Development and validation of a risk scoring tool to predict respiratory syncytial virus hospitalization in premature infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. Med Decis Making 2008;28(4):471-80.

Singleton R, Dooley L, Bruden D, Raelson S, Butler JC. Impact of palivizumab prophylaxis on respiratory syncytial virus hospitalizations in high risk Alaska Native infants. Pediatr Infect Dis J 2003;22(6):540-5.

Stranak Z, Saliba E, Kosma P, Posfay-Barbe K, Yunis K, Farstad T, et al. Predictors of RSV LRTI hospitalization in infants born at 33 to 35 weeks gestational age: A large multinational study (PONI). PLoS One 2016;11(6):e0157446.

Tavsu I, Gursoy T, Dirman S, Erbil N, Ovali F. Palivizumab prophylaxis: Does it have any influence on the growth and development of the infants? Am J Perinatol 2014;31(8):667-72.

Wang EE, Law BJ, Robinson JL, Dobson S, al Jumaah S, Stephens D, et al. PICNIC (Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada) study of the role of age and respiratory syncytial virus neutralizing antibody on respiratory syncytial virus illness in patients with underlying heart or lung disease. Pediatrics 1997;99(3):E9.

Wegner S, Vann JJ, Liu G, Byrns P, Cypra C, Campbell W, Stiles A. Direct cost analyses of palivizumab treatment in a cohort of at-risk children: Evidence from the North Carolina Medicaid Program. Pediatrics 2004;114(6):1612-9.

Winterstein AG, Eworuke E, Xu D, Schuler P. Palivizumab immunoprophylaxis effectiveness in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2013;48(9):874-84.

Yi H, Lanctôt KL, Bont L, Bloemers BL, Weijerman M, Broers C, et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis in Down syndrome: A prospective cohort study. Pediatrics 2014;133(6):1031-7.

Zachariah P, Ruttenber M, Simoes EA. Hospitalizations due to respiratory syncytial virus in children with congenital malformations. Pediatr Infect Dis J 2011;30(5):442-5.

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

ANNEXE I

Revue systématique – Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Effet du palivizumab en prophylaxie sur la diminution des complications associées au virus respiratoire syncytial chez les enfants : revue systématique. Rapport rédigé par Marie-Claude Breton, Michel Rossignol, Mélanie Tardif, Alvine K. Fansi et Cédric Jehanno. Québec, Qc : INESSS; 2016.

ANNEXE II

Membres du Comité consultatif sur l'usage du palivizumab

Président du comité
Dr Stéphane P. Ahern, interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, président du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'INESSS

Experts cliniciens externes
Dre Valérie Bertelle, pédiatre néonatalogie, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Sherbrooke (en 2015 seulement)
Dr François Boucher, pédiatre infectiologue, CHU de Québec-Université Laval
Dr Georges Caouette, pédiatre néonatalogie, CHU de Québec-Université Laval
Dr Patrick Daigneault, pneumologue pédiatre, CHU de Québec-Université Laval
Dre Anne Fournier, cardiologue pédiatre, CHU Ste-Justine
Dr Arnaud Gagneur, pédiatre néonatalogiste, CHU de Sherbrooke (en 2016 seulement)
Dr Marc Lebel, pédiatre infectiologue, CHU Ste-Justine
Dr Jacques-Édouard Marcotte, pneumologue pédiatre, CHU Ste-Justine
Dre Johanne Morel, pédiatre, CHU McGill (consultée par téléphone relativement aux enfants des collectivités éloignées en 2016 seulement)
Dr Jesse Papenburg, pédiatre infectiologue, Hôpital de Montréal pour enfants
Dr Charles Rohlicek, cardiologue pédiatre, Hôpital de Montréal pour enfants

Membres experts du CSEMI
M. Bernard Keating, éthicien
Dr Richard Lalonde, interniste-infectiologue, Hôpital Royal Victoria (en 2015 seulement)

Membres de l'INESSS (non-votants)
Mme Marie-Claude Aubin, Ph. D., coordonnatrice en pharmacoéconomie, Direction du médicament (DM)
M. Julien Baril, économiste, DM
Mme Johanne Lachance, pharmacienne, professionnelle en pharmacothérapie, DM
Mme Anne-Marie Lemieux, B. Sc., M. Sc., professionnelle en pharmacothérapie, DM
Mme Carole Marcotte, B. Pharm., directrice, Direction de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (DEMFI) (en 2015 seulement)
Mme Geneviève Martin, Ph. D., professionnelle scientifique en santé, Direction de la biologie médicale (en 2015 seulement)

Invité (non votant)
Dr Michel Rossignol, MD, M. Sc. FRCPC, conseiller médical, DM (en 2016 seulement)

ANNEXE III

Résumé des critères d'admissibilité des programmes d'immunoprophylaxie par le palivizumab en vigueur au Canada[a] pour la saison du VRS 2015-2016

Populations	Québec	Colombie-Britannique	Alberta	Saskatchewan	Manitoba	Ontario	Nouveau-Brunswick	Nouvelle-Écosse	Île-du-Prince-Édouard	Terre-Neuve-et-Labrador	Territoire du Nunavut	Territoires du Nord Ouest[b]	Territoire du Yukon
Bébés prématurés	AG <33 semaines + Âgés < 6 mois en début de saison	AG < 29 semaines + Retour à domicile après la naissance ≥ 2015-09-01	AG ≤ 32 $^{6/7}$ semaines + Nés > 2015-05-21 + Âge < 6 mois au 2015-12-01	AG ≤ 32 $^{6/7}$ semaines + Âge ≤ 6 mois au début de la saison	AG < 33 semaines + Âge < 6 mois au début de la saison	AG ≤ 32 semaines + Âge < 6 mois au début de la saison ou durant celle-ci	AG ≤ 32 $^{6/7}$ semaines + Âge < 6 mois au début de la saison	AG ≤ 32 $^{0/7}$ semaines + Âge ≤ 6 mois au début de la saison	AG ≤ 32 $^{0/7}$ semaines + Âge ≤ 6 mois au début de la saison	AG ≤ 32 semaines + Âge ≤ 6 mois au début de la saison	AG ≤ 35 $^{6/7}$ semaines + Âge ≤ 6 mois au début de la saison	AG < 32 $^{6/7}$ semaines + Nés > 2014-05-31	AG < 29 $^{0/7}$ semaines + Retour à domicile après la naissance ≥ 2015-09-01
		AG de 29 à 34 $^{6/7}$ semaines, sans BDP + Retour à domicile après la naissance ≥ 2015-10-01 + Score ≥ 42 points, calculé avec l'outil d'évaluation des risques[c] d'infection grave[b]	AG de 33 $^{0/7}$ à- 35 $^{6/7}$ semaines + Nés > 2015-10-31 + Score > 55 points, calculé avec l'outil d'évaluation des risques d'infection grave[c]	AG de 33 $^{0/7}$ à 35 $^{6/7}$ semaines + Nés durant la saison du VRS en cours + Score ≥ 60 points, calculé avec l'outil d'évaluation des risques d'infection grave[c]	AG de 33 à 35 semaines + Facteurs de risque suffisants (pas de renseignement sur le score minimal requis calculé avec l'outil d'évaluation des risques d'infection grave[c])	AG de 33 à 35 semaines + Âge < 6 mois au début de la saison ou durant celle-ci + Non-résidents d'une collectivité isolée + Score ≥ 49 points, calculé avec l'outil d'évaluation des risques d'infection grave[c]	AG de 33 à 35 semaines + Âge < 6 mois au début de la saison ou durant celle-ci + Score ≥ 49 points, calculé avec l'outil d'évaluation des risques d'infection grave[c]	AG de 32 $^{1/7}$ à 35 $^{6/7}$ semaines + Âge ≤ 6 mois au début de saison ou durant celle-ci + Score ≥ 65 points, calculé avec l'outil d'évaluation des risques d'infection grave[c] **Cas par cas** Si score de 49 à 64 points	AG de 32 $^{1/7}$ à 35 $^{6/7}$ semaines + Âge ≤ 6 mois au début de saison ou durant celle-ci + Score ≥ 65 points, calculé avec l'outil d'évaluation des risques d'infection grave[c] **Cas par cas** Si score de 49 à 64 points			AG de 33 $^{0/7}$ à 35 $^{6/7}$ semaines + Nés > 2014-10-31 + Facteurs de risque (pas de renseignement sur le score minimal requis calculé avec l'outil d'évaluation des risques d'infection grave[c])	AG de 29 $^{0/7}$ à 34 $^{6/7}$ semaines + Retour à domicile après la naissance ≥ 2015-10-01 + Score > 41 points, calculé avec l'outil d'évaluation des risques d'infection grave[c]
Enfants atteints de BDP ou d'une MPC	Âge < 24 mois en début de saison + BPD[d] ou MPC du nouveau-né[e] + besoin persistant en O_2 < 6 mois avant la saison ou pendant celle-ci	Ex-prématurés Âge ≤ 12 mois au début de la saison + BDP/MCP[f] + Besoin continu en O_2 ≥ 2015-07-01 dû à la MPC[g] **Cas par cas** Nés ≥ 2013-11-01 et BDP grave	Ex-prématuré AG ≤ 35 6/7 semaines + Âge < 24 mois au 2015-12-01 + MPC + Besoin en O_2 à domicile > 2015-05-31 ou Besoin à long terme d'un traitement ou Exacerbation respiratoire ayant nécessité des stéroïdes systémiques	Âge ≤ 24 mois au début de saison + BDP/MPC + Besoin d'O_2 ≤ 6 mois avant le début de la saison	Âge ≤ 24 mois au début de la saison + BDP + Besoin d'O_2 ≤ 6 mois avant le début de la saison	Âge < 24 mois au début de la saison + BDP/MPC + Besoin d'O_2 ou d'une thérapie médicale < 6 mois avant le début de la saison	Âge ≤ 24 mois au début de la saison + BDP/MPC + Besoin d'O_2 ou d'une thérapie médicale < 6 mois avant le début de la saison	Âge < 24 mois au début de la saison + BDP/MPC + Besoin d'O_2 ou d'une thérapie médicale < 6 mois avant le début de la saison	Âge < 24 mois au début de la saison + BDP/MPC + Besoin d'O_2 ou d'une thérapie médicale < 6 mois avant le début de la saison	Âge ≤ 24 mois au début de la saison + BDP/MPC + Besoin d'O_2 < 6 mois avant le début de la saison	Âge < 12 mois au début de la saison + MPC de la prématurité + Besoin d'O_2 durant la saison ou Traitement médicamenteux (diurétiques, bronchodilatateurs ou stéroïdes) _____ Âge < 24 mois au début de la saison + BDP/MPC de la prématurité + Besoin d'O_2 durant la saison ou le sevrage de l'O_2 a eu lieu < 3 mois avant le début de la saison	Ex-prématurés AG ≤ 35 $^{6/7}$ semaine + Âge < 24 mois au 2014-12-01 + MPC définie par un besoin d'O_2 à domicile > 2014-05-31	Âge ≤ 12 mois au début de la saison + BDP/MPC + Besoin d'O_2 ≥ 2015-07-01 _____ **Cas par cas** Âge ≤ 24 mois au début de la saison + BDP grave

Populations	Québec	Colombie-Britannique	Alberta	Saskatchewan	Manitoba	Ontario	Nouveau-Brunswick	Nouvelle-Écosse	Île-du-Prince-Édouard	Terre-Neuve-et-Labrador	Territoire du Nunavut	Territoires du Nord Ouest[b]	Territoire du Yukon
Enfants atteints de fibrose kystique	Âge < 24 mois au début de la saison + symptômes respiratoires ou retard de croissance significatif	**Cas par cas** Nés ≥ 2013-11-01 + maladie symptomatique	Âge < 24 mois au 2015-12-01	Âge ≤ 12 mois au début de la saison	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Cas par cas Si <12 mois	Cas par cas	Cas par cas	Cas par cas	Cas par cas Âge < 24 mois au début de la saison + Besoin en O_2 à domicile ou Antécédent d'hospitalisation de longue durée en raison d'une maladie pulmonaire grave ou Immunodépression grave	Âge < 24 mois au 2014-12-01	**Cas par cas** Né ≥ 2013-11-01 + Maladie symptomatique
Enfants atteints de troubles neuromusculaires	Âge < 24 mois au début de la saison + troubles neuromusculaires entravant l'évacuation des sécrétions des voies aériennes de façon importante	**Cas par cas** Âge ≤ 24 mois au début de la saison + maladie neuromusculaire progressive empêchant l'évacuation des sécrétions	Amyotrophie spinale de type I si le poids est < 15 kg (pas de restriction sur l'âge)	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	**Cas par cas** Âge ≤ 24 mois au début de la saison + Maladie neuromusculaire progressive empêchant l'évacuation des sécrétions
Enfants présentant une anomalie congénitale des voies respiratoires	Âge < 24 mois au début de la saison + Anomalies congénitales des voies respiratoires supérieures entravant l'évacuation des sécrétions des voies aériennes de façon importante	Aucun renseignement particulier disponible	Âge < 24 mois au 2015-12-01 + Anomalie congénitale des voies respiratoires, telle une fistule trachéo-œsophagienne	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	**Cas par cas** Âge < 24 mois au début de la saison + Obstruction des voies aériennes supérieures + Besoin en O_2 à domicile ou Antécédent d'hospitalisation de longue durée en raison d'une maladie pulmonaire grave ou Immunodépression grave	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponibl
Enfants atteints d'une maladie cardiaque ou cardio-pulmonaire	Âge < 12 mois au début de la saison + cardiopathie congénitale, cardiomyopathie, myocardite importantes du point de vue hémodynamique ou HTP modérée ou grave (Demande soumise par un cardiologue pédiatrique) **Cas par cas** Handicap cardiorespiratoire sévère + Si né ≥ 1er nov. 2013	Âge < 12 mois au début de la saison + Maladie cardiaque congénitale aux conséquences hémodynamiques significatives (Demande soumise par un cardiologue pédiatrique) **Cas par cas** Nés ≥ 2013-11-01 + HTP ou autres problèmes cardio-pulmonaires graves	Âge < 24 mois au 2015-12-01 + Maladie cardiaque congénitale ayant des conséquences hémodynamiques graves (liste fournie) (Demande soumise par un cardiologue pédiatrique)	Âge ≤ 24 mois au début de saison + Maladie cardiaque congénitale cyanogène ou non cyanogène, ayant des conséquences hémodynamiques importantes + nécessitant une chirurgie correctrice ou un traitement médicamenteux	Âge < 24 mois au début de la saison + Maladie cardiaque importante du point de vue hémodynamique (Demande soumise par un cardiologue pédiatrique)	Âge < 24 mois au début de la saison + Maladie cardiaque congénitale cyanogène ou non cyanogène, ayant des conséquences hémodynamiques importantes + nécessitant une chirurgie correctrice ou un traitement médicamenteux	Âge < 24 mois au début de la saison + Maladie cardiaque congénitale cyanogène ou non cyanogène, ayant des conséquences hémodynamiques importantes + nécessitant une chirurgie correctrice ou un traitement médicamenteux	Âge < 24 mois au début de la saison + Maladie cardiaque importante du point de vue hémodynamique (HTP, insuffisance cardiaque congestive, maladie cardiaque cyanogène ou autre maladie cardiaque)	Âge < 24 mois au début de la saison + Maladie cardiaque importante du point de vue hémodynamique (HTP, insuffisance cardiaque congestive, maladie cardiaque cyanogène ou autre maladie cardiaque)	Âge ≤ 24 mois au début de la saison + Maladie cardiaque congénitale cyanogène ou non cyanogène, ayant des conséquences hémodynamiques importantes + nécessitant une chirurgie correctrice ou un traitement médicamenteux	Âge < 12 mois au début de la saison + Maladie cardiaque importante du point de vue hémodynamique + nécessitant une chirurgie correctrice ou un traitement médicamenteux (diurétiques, bronchodilatateurs ou stéroïdes)	Nés > 2012-11-30 + Maladie cardiaque importante du point de vue hémodynamique	Âge ≤ 12 mois au début de la saison + Maladie cardiaque chronique ayant des conséquences hémodynamiques importantes (Approbation du cardiologue) **Cas par cas** Nés ≥ 2013-11-01 + HTP

Populations	Québec	Colombie-Britannique	Alberta	Saskatchewan	Manitoba	Ontario	Nouveau-Brunswick	Nouvelle-Écosse	Île-du-Prince-Édouard	Terre-Neuve-et-Labrador	Territoire du Nunavut	Territoires du Nord Ouest[b]	Territoire du Yukon
Enfants immunodéprimés	Âge <24 mois au début de la saison + Transplantation du cœur, du foie ou du poumon ou Greffe de cellules souches et Survenues < 6 mois avant le début de la saison	**Cas par cas** Âge ≤ 12 mois au début de la saison + Immunodéficience grave (greffe de cellules souches, LLA, AML, DCIS, protocole ICE, protocole pour tumeur cérébrale invasive)	Âge < 24 mois au 2015-12-01 et Greffe de cellule souche ou Immunodéficience significative	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	**Cas par cas** Âge < 24 mois au début de la saison + Immunodépression grave + Besoin en O_2 à domicile ou Antécédent d'hospitalisation de longue durée en raison d'une maladie pulmonaire grave	Âge < 24 mois au 2014-12-01 + Immunodéficience grave	**Cas par cas** Âge ≤ 24 mois au début de la saison + Immunodéficience grave (exemple : greffe de cellules souches)
Enfants résidant dans une collectivité isolée	Non admissibles sauf si répond aux autres critères	Pas de critère particulier, mais l'outil d'évaluation des risques d'infection grave[c] prend en considération un lieu de résidence situé dans une région éloignée, soit à plus d'une heure de route ou à plus de 100 km du l'hôpital le plus près	Pas de critère particulier, mais l'outil d'évaluation des risques d'infection grave[c] prend en considération un lieu de résidence situé à plus de 2 heures de route de l'hôpital le plus près qui fournit les soins requis pour une bronchiolite	Prématurés AG de 33 $^{0/7}$ à 35 $^{6/7}$ semaines + Résidant à La Ronge ou au nord de cette ville	AG de 33 $^{0/7}$ à 35 $^{0/7}$ semaines + Résident d'une collectivité éloignée du Nord	AG de 33 semaines à 35 semaines + Âge < 6 mois au début de la saison ou durant celle-ci + Résident d'une collectivité isolée où un hôpital fournissant des soins pédiatriques n'est pas facilement accessible et qui oblige un transport par ambulance pour y être admis.	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	AG ≤ 35 semaines + Âge < 6 mois au début de la saison + Résidents d'une collectivité nordique, isolée ou éloignée, **selon une évaluation** de la facilité d'accès aux soins médicaux et d'autres facteurs connus pour augmenter le risque de complications de l'infection	Aucun renseignement particulier disponible	Pas de critère particulier, mais un lieu de résidence situé à au moins 1 heure de route d'un hôpital offrant un traitement de la bronchiolite est l'un des facteurs pris en compte par l'outil d'évaluation des risques d'infection grave[c].	L'ensemble du territoire du Yukon est considéré comme une région éloignée. L'outil d'évaluation des risques d'infection grave[c] en tient compte.
Enfant en santé issu d'une naissance multiple dont le jumeau est admissible au palivizumab	Inadmissible	Âge < 12 mois au début de la saison + Né à < 35 semaines d'AG, autrement en bonne santé	AG de 33 $^{0/7}$ à 35 $^{6/7}$ semaines, autrement en bonne santé	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Enfant en santé issu d'une naissance multiple dont le jumeau est admissible au palivizumab	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Enfant en santé issu d'une naissance multiple dont le jumeau est admissible au palivizumab	AG < 34 $^{6/7}$ semaines, autrement en bonne santé, + Quittant l'hôpital pour la 1re fois
Enfants atteints du syndrome de Down	Inadmissible, sauf si répond aux autres critères	Cas par cas Enfants sans maladie cardiaque importante + retour à domicile ≥ 2015-09-01 + facteurs de risque (score minimal calculé avec l'outil d'évaluation du risque d'infection grave[c] non indiqué)	Âge < 12 mois au 2015-12-01	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Âge < 24 mois au début de la saison + Atteints ou non d'une maladie cardiaque congénitale	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	**Cas par cas** Âge < 24 mois au début de la saison + Besoin en O_2 à domicile ou Antécédent d'hospitalisation de longue durée en raison d'une maladie pulmonaire grave ou Immunodépression grave	Âge ≤ 12 mois au 2014-12-01	**Cas par cas** Né ≥ 2015-09-01 + Sans maladie cardiaque importante du point de vue hémodynamique + Facteurs de risque (score minimal calculé avec l'outil d'évaluation des risques[c] d'infection grave non indiqué)
Enfants ayant besoin d'une aide respiratoire	Aucun renseignement particulier disponible	Âge < 24 mois au début de la saison + Besoin d'aide respiratoire à domicile (trachéotomie, O_2 ou CPAP) ≥ 2015-11-01	Âge < 24 mois au 2015-12-01 + Trachéotomie ou Besoin d'O_2 à domicile ou Aspiration méconiale avec besoin d'O_2 à domicile ou Reflux œsophagien	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Aucun renseignement particulier disponible	Âge ≤ 24 mois au début de la saison + Besoin d'aide respiratoire ≥ 2015-11-0 (trachéotomie, O_2 en continu ou ventilation)

Populations	Québec	Colombie-Britannique	Alberta	Saskatchewan	Manitoba	Ontario	Nouveau-Brunswick	Nouvelle-Écosse	Île-du-Prince-Édouard	Terre-Neuve-et-Labrador	Territoire du Nunavut	Territoires du Nord Ouest[b]	Territoire du Yukon
			avec besoin d'O_2 à long terme **Exclusion :** Apnée centrale requérant O_2										
Enfants présentant d'autres problèmes de santé	Rien n'exclut la possibilité d'une évaluation au cas par cas.	Rien n'exclut la possibilité d'une évaluation au cas par cas.	Âge < 24 mois au 2015-12-01 + Hernie diaphragmatique avec ou sans besoin d'O_2 ou Autres maladies pulmonaires graves Rien n'exclut la possibilité d'une évaluation au cas par cas dans d'autres situations	Rien n'exclut la possibilité d'une évaluation au cas par cas.	Rien n'exclut la possibilité d'une évaluation au cas par cas.	Rien n'exclut la possibilité d'une évaluation au cas par cas.	Rien n'exclut la possibilité d'une évaluation au cas par cas.	Rien n'exclut la possibilité d'une évaluation au cas par cas.	Rien n'exclut la possibilité d'une évaluation au cas par cas.	Rien n'exclut la possibilité d'une évaluation au cas par cas.	**Cas par cas** Âge < 24 mois au début de la saison + Maladie pulmonaire chronique autre que la MPC + Besoin en O_2 à domicile ou Antécédent d'hospitalisation de longue durée en raison d'une maladie pulmonaire grave ou Immunodépression grave Rien n'exclut la possibilité d'une évaluation au cas par cas.	Âge < 24 mois au 2014-12-01 + Problèmes respiratoire graves Rien n'exclut la possibilité d'une évaluation au cas par cas dans d'autres situations.	**Cas par Cas** Âge ≤ 24 mois au début de la saison + Malformation pulmonaire Rien n'exclut la possibilité d'une évaluation au cas par cas dans d'autres situations.

a Les renseignements présents dans ce tableau proviennent de documents trouvés sur le Web ou fournis par le fabricant du palivizumab. En cas de disparité avec les documents officiels de chaque province ou territoire canadiens, ces derniers prévalent.
b La seule information trouvée concerne les critères en vigueur pour la saison du VRS 2014-2015.
c Les outils d'évaluation des risques d'infection grave par le VRS pouvant conduire à une hospitalisation peuvent différer selon la province ou le territoire.
d La BDP est définie par un besoin en oxygène persistant chez un bébé prématuré après 28 jours de vie et ayant atteint au moins 36 semaines d'âge gestationnel, en plus de présenter une histoire caractéristique de la maladie.
e La MPC du nouveau-né est définie par un besoin en oxygène persistant chez un nouveau-né à perme ou près du terme en raison d'une condition pulmonaire chronique non spécifiée dans les autres critères.
f La BDP/MCP est définie par un besoin continu en oxygène ou de ventilation par pression positive continue après 28 jours de vie.
g LA MPC est définie par une dépendance à l'oxygène ou à la CPAP, après 28 jours de vie ou à un âge corrigé de 36 semaines.
AG Âge gestationnel
CPAP Ventilation par pression positive continue
DCIS Déficit immunitaire combiné sévère
HTP Hypertension pulmonaire
ICE Isofosfamide/étoposide, carboplatine et étoposide, donnés dans l'ordre sur 3 jours, pour le traitement de la maladie de Hodgkin
LLA Leucémie lymphoblastique aigüe
LMA Leucémie myéloïde aigüe
O_2 Oxygène