



Avis au lecteur :

La phrase suivante, trouvée dans l'analyse de coût-utilité, contenait des erreurs et a été corrigée.

De : L'association du vaccin VRSpreF et du nirsevimab pour les nourrissons à haut risque tout au long de l'année pourrait constituer la stratégie optimale si le prix du nirsevimab était inférieur à environ 110 à 190 \$ et si le prix du vaccin VRSpreF était supérieur à environ 60 à 125 \$, pour un seuil de rentabilité de 50 000 \$ par AVAQ.

Corrigé à : L'association du vaccin VRSpreF et du nirsevimab pour les nourrissons à haut risque tout au long de l'année pourrait constituer la stratégie optimale si le prix du nirsevimab était **supérieur à** environ 110 à 190 \$ et si le prix du vaccin VRSpreF était **inférieur à** environ 60 à 125 \$, pour un seuil de rentabilité de 50 000 \$ par AVAQ.

Une déclaration du comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) Déclaration sur la prévention de la maladie causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons

PROTÉGER LES CANADIENS ET LES AIDER À AMÉLIORER LEUR SANTÉ



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

Canada

Promouvoir et protéger la santé des Canadiens grâce au leadership, aux partenariats, à l'innovation et aux interventions en matière de santé publique.

– Agence de la santé publique du Canada

Également disponible en anglais sous le titre :

An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) Statement on the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) disease in infants

Pour obtenir plus de renseignements, veuillez communiquer avec :

Agence de la santé publique du Canada Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-2991
Sans frais : 1-866-225-0709
Télec. : 613-941-5366
ATS : 1-800-465-7735
Courriel : publications-publications@hc-sc.gc.ca

Date de publication : 17 Mai 2024

La présente publication peut être reproduite sans autorisation aux fins d'usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

© Sa Majesté le Roi du chef du Canada, représenté par le ministre de la Santé, 2024
Version révisée : 2024
Cat.: HP40-355/1-1-2024F-PDF
ISSN: 978-0-660-74276-2
Pub.: 240620

© Sa Majesté le Roi du chef du Canada, représenté par le ministre de la Santé, 2024
Publication originale: 17 Mai 2024
Cat.: HP40-355/1-2024F-PDF
ISSN: 978-0-660-70940-6
Pub.: 240015

2 Déclaration sur la prévention de la maladie causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons

Préambule

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ci-après appelée l'ASPC) des conseils continus et à jour liés à la vaccination dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique.

Outre le fardeau d'une maladie et les caractéristiques du vaccin, l'ASPC a élargi le mandat du CCNI pour inclure la prise en compte de facteurs programmatiques dans l'élaboration de recommandations fondées sur des données probantes afin de faciliter la prise de décisions opportunes concernant les programmes de vaccination financés par l'État à l'échelle provinciale et territoriale.

Les autres facteurs que le CCNI doit prendre en compte sont l'économie, l'éthique, l'équité, la faisabilité et l'acceptabilité. Au cours des prochaines années, le CCNI peaufinera ses approches méthodologiques afin d'inclure ces facteurs. Les déclarations du CCNI ne nécessiteront pas toutes une analyse approfondie de l'ensemble des facteurs programmatiques. Alors que le CCNI travaille à la mise en œuvre complète de son mandat élargi, certaines déclarations incluront des analyses programmatiques à des degrés divers pour les programmes de santé publique.

L'ASPC confirme que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par le fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait homologuer les vaccins et ont montré leur innocuité et leur efficacité potentielle lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit uniquement. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'ASPC régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

Table des matières

Préambule	3
Table des matières	4
I. Résumé des renseignements contenus dans la présente déclaration du CCNI	6
II. Introduction	9
III. Méthodologie	11
IV. Épidémiologie	14
III.1 Infection attribuable au VRS chez les nourrissons et les jeunes enfants, médicalement prise en charge	14
III.2 Hospitalisation associée à une infection attribuable au VRS chez les nourrissons et les jeunes enfants	15
III.3 Admission à l'USI associée à une infection par le VRS chez les nourrissons et les jeunes enfants	15
III.4 Décès associés à l'infection par le VRS chez les nourrissons et les jeunes enfants	15
III.5 Le fardeau de la maladie du VRS chez les femmes enceintes et les personnes enceintes	16
III.6 Le fardeau de la maladie du VRS dans les régions nordiques et éloignées	16
V. Produit d'immunisation	17
IV.1 Préparation(s) dont l'utilisation est approuvée au Canada	17
IV.2 Efficacité potentielle	19
IV. 2.1 Efficacité potentielle du nirsevimab et du vaccin VRSpreF contre la mortalité infantile attribuable au VRS	21
IV. 2.3 Efficacité potentielle du nirsevimab et du vaccin VRSpreF contre les infections des voies respiratoires attribuable au VRS avec hospitalisation chez le nourrisson	23
IV. 2.4 Efficacité potentielle du nirsevimab et du vaccin VRSpreF contre les infections attribuable au VRS médicalement prises en charge chez le nourrisson	23
IV. 3 Administration et calendrier des produits d'immunisation	24
IV. 4 Exigences en matière d'entreposage	25
IV. 5 Administration concomitante d'autres vaccins	25
IV. 6 Innocuité des vaccins	26
IV. 6.1 Réactogénicité	27
IV. 6.1.1 Événements indésirables systémiques sévères après l'immunisation	28
IV. 6.1.2 Effets indésirables locaux sévères après l'immunisation	29
IV. 6.2 Événements indésirables graves	30
IV. 6.2.1 Naissance prématurée	30
IV. 7 Contre-indications et précautions	31
VI. Immunisation de populations particulières	31
V.1 Immunisation des personnes qui sont immunodéprimées	31
V.2 Immunisation pendant la grossesse et l'allaitement	32
V.3 Immunisation des personnes précédemment infectées par le VRS	32
VII. Économie	33

4 Déclaration sur la prévention de la maladie causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons

VII.1 Examens systématiques du rapport coût/efficacité du vaccin VRSpreF et du nirsevimab.....	34
VII.2 Analyse coût/utilité.....	35
VIII. Considérations relatives à l'éthique, à l'équité, à la faisabilité et à l'acceptabilité.....	37
VIII.1 Éthique	38
VIII.2 Équité.....	38
VIII.3 Faisabilité	39
VIII.4 Acceptabilité.....	40
IX. Recommandations	41
X. Priorités de recherche.....	52
XI. Enjeux de surveillance.....	54
Figure	55
Tableaux	56
Liste des abréviations.....	63
Remerciements	65
Références.....	67

I. Résumé des renseignements contenus dans la présente déclaration du CCNI

Les renseignements suivants sont destinés aux vaccinateurs. Voir le reste de la déclaration pour plus de détails.

Quoi

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est l'un des virus respiratoires les plus courants chez les nourrissons et les jeunes enfants, infectant presque tous les enfants avant l'âge de 2 ans. Le VRS peut provoquer une maladie respiratoire grave chez les nourrissons, les jeunes enfants et les personnes âgées. Le VRS présente un profil d'activité saisonnier, les infections étant généralement plus fréquentes en hiver, avec des variations dans le moment et l'ampleur du pic.

Cette déclaration met l'accent sur la protection des nourrissons et des enfants contre le VRS. Santé Canada a récemment autorisé 2 produits d'immunisation, tous 2 basés sur la protéine F stabilisée en conformation préfusion contre le VRS (vaccin VRSpreF), pour protéger les nourrissons contre le VRS en utilisant l'immunité passive :

- Le nirsevimab (BEYFORTUS™, Sanofi) est un anticorps monoclonal autorisé avec l'indication de protéger directement tous les nourrissons au cours de leur première saison de VRS et les enfants qui restent vulnérables à la maladie sévère causée par le VRS au cours de leur deuxième saison de VRS.
- Le vaccin VRSpreF (ABRYOVO™, Pfizer) est un vaccin autorisé avec l'indication de protéger les nourrissons lors de leur première saison de VRS par le transfert passif d'anticorps maternels au fœtus par l'immunisation active d'une femme enceinte ou d'une personne enceinte.

Qui

La maladie sévère causée par le VRS est la plus fréquente chez les jeunes nourrissons au cours des premiers mois de leur vie. Bien que le risque de maladie sévère causée par le VRS soit plus élevé chez les nourrissons présentant certaines affections médicales, notamment la prématurité ([Liste 1](#)), les nourrissons nés à terme représentent le plus grand nombre de nourrissons atteints d'une maladie sévère causée par le VRS. Les nourrissons ayant certaines affections ([Liste 1](#)) restent exposés au risque de maladie sévère causée par le VRS au cours de leur deuxième saison de VRS.

Les données limitées actuellement disponibles indiquent que la grossesse ne semble pas augmenter le risque de maladie sévère causée par le VRS chez les femmes enceintes ou les personnes enceintes. L'immunisation de ce groupe conduit toutefois à la production d'anticorps maternels qui traversent le placenta et assurent une protection passive contre les maladies

sévères causées par le VRS pour le nourrisson après la naissance. La vaccination pendant la grossesse peut donc servir à protéger le nourrisson.

Compte tenu du fardeau de la maladie important que représente le VRS pour tous les nourrissons et de l'impact du VRS sur le système de santé canadien, le CCNI recommande de mettre en place un programme universel d'immunisation contre le VRS pour tous les nourrissons. À l'heure actuelle, le nirsevimab est privilégié au vaccin VRSpreF. L'introduction du programme pourrait se faire par étapes, en fonction de l'accès à l'offre, du rapport coût/efficacité et de l'abordabilité des options disponibles.

Le CCNI recommande que les programmes d'immunisation contre le VRS utilisent le nirsevimab pour prévenir les maladies sévères causées par le VRS. Les programmes peuvent se développer et s'étendre au fil du temps en fonction de l'accès à l'offre, du rapport coût/efficacité et de l'abordabilité des options disponibles. Le nirsevimab devrait être traité en priorité pour les nourrissons de la manière suivante :

Priorité 1 :

- Les nourrissons qui entrent dans leur première saison de VRS ou qui sont nés au cours de celle-ci et qui présentent un risque accru de maladie sévère causée par le VRS, y compris ceux qui sont nés à moins de 37 semaines d'âge gestationnel (sAG) ([Liste 1](#)).
- Les nourrissons qui entrent dans leur deuxième saison de VRS et qui présentent un risque accru de maladie sévère causée par le VRS ([Liste 1](#))
- Les nourrissons qui entrent dans leur première saison de VRS ou qui sont nés au cours de celle-ci et dont le transport pour le traitement de la maladie sévère causée par le VRS est complexe, et/ou dont le risque de maladie sévère causée par le VRS est lié à des déterminants sociaux et structurels de la santé, tels que ceux que connaissent certaines communautés autochtones parmi les Premières Nations, les Métis et les Inuits.

Priorité 2 :

- Si le prix du nirsevimab permet de rendre ces programmes rentables, le CCNI recommande que ce dernier soit envisagé pour tout nourrisson de moins de 8 mois entrant dans sa première saison de VRS ou né au cours de celle-ci, dans le cadre de programmes universels d'immunisation visant à prévenir les maladies sévères causées par le VRS.

Le CCNI recommande que le vaccin VRSpreF soit considéré comme une décision individuelle prise par une femme enceinte ou une personne enceinte, sur la base des renseignements fournis par son professionnel de la santé, avant ou pendant la saison du VRS, afin de prévenir une maladie sévère causée par le VRS chez son nourrisson. À l'heure actuelle, le CCNI ne recommande pas de programme de vaccination pour le vaccin VRSpreF. De nouvelles données et informations devraient apparaître au fil du temps et le CCNI réexaminera cette recommandation.

7 Déclaration sur la prévention de la maladie causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons

Pour l'administration du vaccin VRSpreF, il convient de tenir compte du moment de la gestation et du début de la saison du VRS. Par exemple, le vaccin VRSpreF pourrait être administré à partir de septembre pour protéger les nourrissons qui devraient naître pendant la saison du VRS en novembre, à condition que l'âge gestationnel (AG) soit de 32 semaines ou plus au moment de la vaccination. Pour de plus amples renseignements, y compris les données probantes à l'appui et la justification de ces recommandations, voir la Section VIII. Recommandations.

Liste 1 : Définition des nourrissons présentant un risque accru de maladie sévère causée par le VRS

Nourrissons présentant un risque accru de maladie sévère causée par le VRS au cours de leur première saison de VRS :

- Tous les enfants prématurés (c.-à-d. nés à moins de 37 sAG)
- Maladie pulmonaire chronique (MPC), y compris dysplasie broncho-pulmonaire (DBP), nécessitant une ventilation assistée, une oxygénothérapie ou un traitement médical chronique au cours des 6 mois précédant le début de la saison du VRS
- Fibrose kystique avec atteinte respiratoire et/ou retard de croissance
- Maladie cardiaque chronique hémodynamiquement significative
- Immunodéficience sévère
- Anomalies congénitales sévères des voies respiratoires empêchant l'évacuation des sécrétions respiratoires
- Maladie neuromusculaire entravant l'évacuation des sécrétions respiratoires
- Syndrome de Down

Nourrissons présentant un risque permanent de maladie sévère causée par le VRS au cours de leur deuxième saison de VRS :

- Toutes les personnes énumérées ci-dessus, à l'exception des nourrissons nés à moins de 37 sAG et des nourrissons atteints du syndrome de Down qui ne souffrent pas d'une autre affection figurant sur la liste.

Comment

Le nirsevimab est administré par voie intramusculaire à l'aide de seringues préremplies à dose unique. Pour les nouveau-nés et les nourrissons qui entrent dans leur première saison de VRS ou qui en sont à leur première saison et qui pèsent moins de 5 kg, une dose unique de 0,5 ml (50 mg/0,5 ml) devrait être administrée. Pour les nouveau-nés et les nourrissons qui entrent dans leur première saison de VRS ou qui en sont à leur première saison et qui pèsent 5 kg ou plus, il convient d'administrer une dose unique de 1 ml (100 mg/1 ml). Pour les enfants qui restent vulnérables à une maladie sévère causée par le VRS et qui entrent dans leur deuxième

saison de VRS, la monographie du produit conseille d'administrer 200 mg (2 x 100 mg/1 ml), répartis entre 2 sites d'injection.

Le vaccin VRSpreF est administré par voie intramusculaire à l'aide de flacons à doses uniques de poudre lyophilisée qui sont reconstitués avec de l'eau stérile (diluant) dans une seringue préremplie. L'administration d'une dose unique de 0,5 ml du vaccin VRSpreF est autorisée aux femmes enceintes et aux personnes enceintes de 32 à 36 semaines de gestation pour protéger les nourrissons après la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois.

Le VRS présente un cycle d'infection saisonnier qui varie quelque peu d'une région à l'autre. Avant la pandémie de COVID-19, la saison du VRS dans la majeure partie du Canada s'étendait généralement de novembre à avril. Les administrations sont encouragées à définir leur saison du VRS et à administrer le nirsevimab en fonction de l'épidémiologie locale.

Pourquoi

Le VRS est responsable d'un fardeau important de la maladie chez les nourrissons et les jeunes enfants. Les maladies causées par le VRS peuvent entraîner de graves complications pour les nourrissons, y compris l'hospitalisation et l'admission à l'unité de soins intensifs (USI), ainsi qu'un impact significatif sur les soignants et les familles. Le nirsevimab et le vaccin VRSpreF peuvent contribuer à protéger un nourrisson contre la maladie causée par le VRS en lui administrant des anticorps, soit par injection directe, soit par transfert transplacentaire. En outre, la réduction des issues sévères du VRS chez les nourrissons au niveau de la population peut contribuer à protéger la capacité du système de santé. La priorisation de certaines populations, telles que les nourrissons présentant des facteurs de risque médicaux, les nourrissons qui auraient besoin d'un transport complexe en cas de maladie sévère causée par le VRS, et les groupes en quête d'équité tels que certaines communautés autochtones, est rentable et peut promouvoir l'équité en matière de santé.

II. Introduction

Objectif des directives :

La nécessité d'une mise à jour des directives du CCNI sur le programme d'immunisation pédiatrique contre le VRS découle de l'autorisation de 2 nouveaux produits ayant des indications pédiatriques. Le 19 avril 2023, Santé Canada a autorisé l'utilisation du nirsevimab (BEYFORTUS, Sanofi), un nouvel anticorps monoclonal, pour l'immunisation passive des nourrissons au cours de leur première saison de VRS et des enfants de moins de 24 mois pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures (VRI) causée par le VRS. Le 21 décembre 2023, Santé Canada a autorisé l'utilisation du vaccin VRSpreF (ABRYSCO, Pfizer), un nouveau vaccin à protéine sous-unitaire sans adjuvant pour l'immunisation passive des nourrissons par la vaccination des femmes enceintes et des personnes enceintes de 32 à 36 semaines de gestation.

9 Déclaration sur la prévention de la maladie causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons

Cette déclaration s'aligne sur les directives antérieures fournies par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) en juillet 2023 concernant l'utilisation du nirsevimab pour la prévention du VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons présentant certaines affections à haut risque pour la saison du virus respiratoire 2023-2024 ⁽¹⁾. En juin 2022, dans le cadre d'une déclaration, le CCNI a mis à jour les recommandations relatives à l'utilisation du palivizumab (SYNAGIS^{MD}, AstraZeneca), un anticorps monoclonal de génération précédente destiné à la protection passive des nourrissons atteints de certaines affections à haut risque. Le nirsevimab diffère du palivizumab à plusieurs égards, notamment en ce qui concerne l'intervalle entre les doses. Le palivizumab doit être administré tous les mois, alors qu'une seule dose de nirsevimab peut assurer une protection pendant toute la saison du VRS.

Les principaux objectifs de cette déclaration sont les suivants :

- Examiner les données probantes sur les avantages potentiels (efficacité potentielle [EP]), les inconvénients potentiels (innocuité) et le rapport coût/efficacité des programmes d'immunisation contre le VRS au Canada
- Décrire les considérations d'éthique, d'équité, de faisabilité et d'acceptabilité des programmes d'immunisation contre le VRS
- Fournir des recommandations pour l'utilisation des produits d'immunisation, soit le nirsevimab et le vaccin VRSpreF au Canada, y compris l'identification des groupes qui peuvent être à risque accru de maladie sévère causée par le VRS et qui, par conséquent, bénéficieraient le plus de ces produits.

Contexte des vaccins contre le VRS et des programmes d'immunisation au Canada :

Au Canada, le palivizumab (SYNAGIS) est autorisé depuis mai 2002 et n'est disponible que dans le cadre d'un programme étroitement ciblé pour les nourrissons les plus à risque présentant certaines affections à haut risque, souvent administré en dehors des programmes de vaccination traditionnels de la santé publique. L'introduction du nirsevimab (BEYFORTUS) et du vaccin VRSpreF (ABRYSVO) dans l'environnement des produits contre le VRS au Canada offre la possibilité d'identifier les populations qui pourraient bénéficier de la prévention du VRS autres que celles où le palivizumab est déjà utilisé.

Pour la saison 2023-2024, l'ACMTS a élaboré des directives sur l'utilisation du nirsevimab dans les populations à risque élevé. Le présent guide du CCNI sur la prévention du VRS chez les nourrissons vise à remplacer cet avis et à fournir des directives aux médecins et aux concepteurs de programmes pour les produits d'immunisation mis à la disposition des nourrissons et des femmes enceintes et des personnes enceintes pour protéger leurs nourrissons par la transmission transplacentaire d'anticorps. Cet avis du CCNI s'applique à tous les produits actuellement disponibles pour prévenir le VRS, y compris le nirsevimab, le palivizumab et le vaccin VRSpreF ⁽¹⁾.

Le CCNI publiera séparément des recommandations sur l'utilisation des vaccins pour prévenir la maladie sévère causée par le VRS chez les adultes.

Note sur les termes :

Le CCNI reconnaît que les personnes qui accouchent ou qui allaitent ne s'identifient pas toutes comme femmes ou mères. Ainsi, la rédaction de cette déclaration adopte une approche additive du genre où le terme « femme » est accompagné d'un langage neutre du point de vue du genre. Il s'agit de démontrer l'engagement à remédier à l'exclusion historique des personnes trans et non binaires, tout en évitant le risque de marginaliser ou d'effacer l'expérience des femmes dans le milieu de la santé. Toutefois, conformément aux meilleures pratiques, il est reconnu que lors de soins prodigués et de discussions en consultation, la documentation et le langage utilisé devraient refléter l'identité de genre de la personne concernée.

En outre, une grande partie de la recherche disponible à l'heure actuelle ne fait référence qu'aux « femmes » quand il s'agit de la grossesse. Lorsqu'il cite une recherche, le CCNI utilise les termes qui s'y trouvent. Dans ces cas, le terme « femme » désigne une personne qui a été assignée de sexe féminin à la naissance, et le terme « maternel » est employé pour identifier la personne qui est enceinte ou qui vit une période post-partum. Aux fins de la présente déclaration, les termes « femme », « femmes » et « maternel » devraient s'appliquer également aux personnes qui ne s'identifient pas nécessairement comme étant de sexe féminin mais qui sont plutôt les parents qui mettent le fœtus en gestation ou qui allaitent ou nourrissent le tout-petit.

Enfin, le CCNI reconnaît la nature dynamique du langage. Ainsi, un langage jugé approprié ou affirmatif dans un contexte donné peut ne pas se transposer dans un autre, et évoluera probablement selon les représentations appropriées au cours des prochaines années.

III. Méthodologie

En résumé, les grandes étapes de la préparation de cette déclaration du CCNI ont été les suivantes :

1. Analyse du fardeau de la maladie causée par le VRS chez les enfants de moins de 24 mois et chez les femmes enceintes et les personnes enceintes
2. Recherche et résumé d'études individuelles sur la prophylaxie du VRS, synthèse des données probantes, y compris méta-analyse le cas échéant, évaluation de la qualité des données probantes par le secrétariat du CCNI – Résumé des résultats dans les tableaux 4 à 7
3. Synthèse de l'ensemble des données probantes sur les avantages et les inconvénients du nirsevimab et du vaccin VRSpreF, compte tenu de la qualité des données probantes synthétisées et de l'ampleur des effets observés dans l'ensemble des études

4. Utilisation d'un cadre publié et examiné par des pairs et d'outils fondés sur des données probantes pour garantir que les questions liées à l'éthique, à l'équité, à la faisabilité et à l'acceptabilité (EEFA) sont systématiquement évaluées et intégrées dans les directives
5. Utilisation de 2 examens systématiques et d'une évaluation économique basée sur un nouveau modèle du vaccin VRSpreF et du nirsevimab pour la prévention des issues liées au VRS chez les nourrissons canadiens afin de générer des données probantes économiques
6. Traduction des données probantes en une recommandation

De plus amples renseignements sur les méthodes du CCNI fondées sur des données probantes sont disponibles ailleurs.

Un cadre a été élaboré pour faciliter la prise en compte systématique des facteurs programmatiques (désormais inclus dans le mandat du CCNI, qui comprend l'EEFA et l'économie) dans l'élaboration de recommandations claires, fondées sur des données probantes, en vue d'une prise de décision opportune et transparente ⁽²⁾. Ce cadre fournit un schéma clair accompagné d'outils fondés sur des données probantes afin d'examiner les aspects pertinents de chaque facteur programmatique susceptible d'avoir un impact sur la mise en œuvre des recommandations du CCNI. Ces outils ont été complétés par le secrétariat du CCNI de l'ASPC et intégrés dans la déclaration.

Pour cette déclaration du comité consultatif, le CCNI a examiné les questions clés de la revue de la littérature proposées par le groupe de travail sur le VRS, y compris des considérations telles que le fardeau de la maladie à prévenir et la ou les populations cibles, l'innocuité, l'immunogénicité, l'EP, l'efficacité réelle (ER), l'évaluation économique du ou des produits d'immunisation, les calendriers d'immunisation et d'autres aspects de la stratégie globale d'immunisation. La synthèse des connaissances a été réalisée par le secrétariat du CCNI et supervisée par le groupe de travail sur le VRS. Le cas échéant, les résultats des essais individuels ont été regroupés dans une méta-analyse utilisant un modèle à effets aléatoires, sauf pour le calcul des rapports de cotes (RC) Peto où des modèles à effets fixes ont été utilisés, dans RevMan par le secrétariat du CCNI ⁽³⁾. Après l'évaluation critique des études individuelles, des Tableaux récapitulatifs ont été préparés avec des évaluations de la certitude des données probantes en utilisant la méthodologie GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) ⁽⁴⁻⁶⁾. Une évaluation utilisant le cadre Evidence to Decision (EtD) a été préparée pour chaque question, et des recommandations proposées pour l'utilisation des produits d'immunisation ont été élaborées. Le 26 octobre 2023, le groupe de travail du CCNI sur l'innocuité des vaccins a examiné et discuté des données probantes relatives à l'innocuité du vaccin VRSpreF chez les femmes enceintes et les personnes enceintes ⁽⁷⁾. Le CCNI a examiné les données probantes disponibles le 28 janvier 2024. La description des considérations pertinentes, la justification des décisions précises et les lacunes en matière de connaissances sont décrites.

Les questions politiques abordées dans cette déclaration sont les suivantes :

12 Déclaration sur la prévention de la maladie causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons

1. Quelle est la meilleure utilisation du nirsevimab pour protéger tous les nourrissons entrant dans leur première saison de VRS contre les issues cliniques sévères attribuables au VRS?
2. Quelle est la meilleure utilisation du nirsevimab pour protéger les nourrissons à haut risque entrant dans leur première saison de VRS contre les issues cliniques sévères attribuables au VRS?
3. Quelle est la meilleure utilisation du nirsevimab pour protéger les nourrissons à haut risque entrant dans leur deuxième saison de VRS contre les issues cliniques sévères attribuables au VRS?
4. Quelle est la meilleure utilisation du vaccin VRSpF chez les femmes enceintes et les personnes enceintes pour protéger leurs nourrissons des issues cliniques sévères attribuables au VRS?

IV. Épidémiologie

Le VRS est un virus à ARN enveloppé classé dans la famille des *Paramyxoviridae*. Il existe 2 sous-groupes basés sur les différences de la protéine de surface G. La protéine de surface F présente une variabilité plus limitée entre les sous-groupes A et B du VRS. L'humain est la seule source d'infection et la transmission se fait par exposition directe ou indirecte à des sécrétions respiratoires contenant le virus ⁽⁸⁾. Le VRS est l'un des virus respiratoires les plus courants chez les nourrissons et les jeunes enfants, infectant presque tous les enfants avant l'âge de 2 ans ⁽⁹⁾. À l'échelle mondiale, chez les enfants de 0 à 60 mois, le VRS est responsable de 31 % des cas de pneumonie et est à l'origine de 33 millions d'infections aiguës des voies respiratoires inférieures (IVRI), de 3,6 millions d'hospitalisations pour ces mêmes infections et de 101 400 décès par an ⁽¹⁰⁾. Les présentations cliniques les plus courantes du VRS chez les jeunes enfants nécessitant une hospitalisation sont la bronchiolite (IVRI aiguë associée à une tachypnée, une toux et une respiration sifflante) et la pneumonie. L'infection primaire ne confère pas une immunité protectrice complète contre les réinfections, qui se répètent tout au long de la vie. Les réinfections ont tendance à être moins sévères, sauf chez les personnes âgées ⁽⁸⁾.

Un examen rapide récent a mis en évidence l'impact du VRS sur les nourrissons et les jeunes enfants, ce qui a inspiré la déclaration du CCNI de 2022 sur le palivizumab chez les nourrissons ⁽¹¹⁾. Cet examen rapide a permis d'identifier le fardeau de la maladie chez les nourrissons présentant un risque d'évolution sévère et de complications liées au VRS, notamment la prématurité, le syndrome de Down, les MPC, les cardiopathies congénitales, les troubles congénitaux des voies respiratoires et l'immunodépression ⁽¹¹⁾. Plus récemment, un examen rapide a été publié concernant le fardeau de la maladie chez les nourrissons, les jeunes enfants, les femmes enceintes et les personnes enceintes en bonne santé ⁽¹²⁾. Une publication détaillée de ces résultats est disponible dans le [Relevé des maladies transmissibles au Canada](#) (RMTC) et un résumé de cet examen rapide est présenté ci-dessous.

Au Canada, la saison du VRS s'étend généralement de novembre à avril, avec un pic d'incidence des cas en janvier et/ou février. Toutefois, certaines différences ont été observées au cours de la pandémie de COVID-19, et la saisonnalité peut varier d'une administration à l'autre ⁽¹³⁻¹⁶⁾.

III. 1 Infection attribuable au VRS chez les nourrissons et les jeunes enfants, médicalement prise en charge

L'incidence des infections attribuables au VRS est élevée chez les nourrissons et les jeunes enfants en bonne santé, le VRS représentant 10 à 20 % des infections des voies respiratoires médicalement prises en charge chez les nourrissons ⁽¹²⁾. Dans une étude menée aux États-Unis, le fardeau du VRS médicalement pris en charge était plus élevé que celui de la grippe médicalement prise en charge ⁽¹⁷⁾. Le risque de VRS suivi médicalement semble être plus élevé chez les nourrissons présentant des comorbidités que chez les nourrissons nés à terme et en

bonne santé qui entrent dans leur première saison de VRS ⁽¹⁸⁾. Toutefois, la majorité des nourrissons et des jeunes enfants qui doivent se rendre au cabinet médical ou au service des urgences en raison du VRS ne présentent pas de comorbidités sous-jacentes ⁽¹⁹⁾. Pour les nourrissons présentant des comorbidités et entrant dans leur deuxième saison de VRS, il n'y a pas assez de données pour informer sur le risque de base d'infections attribuables au VRS suivies médicalement ⁽¹²⁾.

III. 2 Hospitalisation associée à une infection attribuable au VRS chez les nourrissons et les jeunes enfants

Le nombre d'hospitalisations annuelles en raison d'infections associées au VRS varie selon les saisons et les études mais les taux diminuent systématiquement avec l'augmentation de l'âge chronologique ⁽¹²⁾. Les taux annuels d'hospitalisation pour des infections respiratoires aiguës (IRA) associées au VRS ont varié, dans le cadre d'études portant sur des nourrissons et des jeunes enfants en bonne santé, de 5 à 28 pour 1 000 chez les nourrissons de moins de 6 mois, de 3 à 13 pour 1 000 chez les nourrissons de 6 à 12 mois, et de 2,5 à 5 pour 1 000 chez les enfants de 1 à 5 ans ⁽¹²⁾. Par rapport à la grippe, le VRS provoque jusqu'à 16 fois plus d'hospitalisations chez les jeunes enfants ^(17, 20-22). Chez les nourrissons présentant des comorbidités qui en sont à leur première ou deuxième saison de VRS, les taux d'hospitalisation associés au VRS sont plus élevés que chez les nourrissons et les jeunes enfants ne présentant pas de comorbidités ^(11, 12). Bien que le risque d'hospitalisation soit plus élevé en présence de comorbidités, la majorité des nourrissons et des jeunes enfants hospitalisés en raison du VRS n'ont pas de comorbidités sous-jacentes ^(12, 22).

III. 3 Admission à l'USI associée à une infection par le VRS chez les nourrissons et les jeunes enfants

Environ 5 % des nourrissons et des jeunes enfants en bonne santé qui sont hospitalisés pour un VRS doivent être admis à l'USI ⁽¹²⁾. Dans une étude canadienne, l'admission à l'USI était plus fréquente en cas de VRS qu'en cas de grippe ⁽²³⁾. Chez les nourrissons et les jeunes enfants qui sont hospitalisés en raison du VRS au cours de leur première ou de leur deuxième saison, les comorbidités sont associées à un risque accru d'admission à l'USI ^(11, 12).

III. 4 Décès associés à l'infection par le VRS chez les nourrissons et les jeunes enfants

Il existe très peu de données sur la charge de morbidité associée au VRS chez les nourrissons et les jeunes enfants en bonne santé, bien que la littérature disponible suggère que le risque est très faible (6,9 pour 1 million de naissances vivantes) dans les pays à revenu élevé, y compris le Canada ^(12, 24). Le risque de mortalité est plus élevé chez les nourrissons atteints de comorbidités qui en sont à leur première ou deuxième saison de VRS que chez les nourrissons

en bonne santé ^(11, 12). Toutefois, un nombre absolu plus élevé d'enfants nés à terme meurent à cause du VRS par rapport aux nourrissons présentant des conditions à haut risque ^(12, 24).

III. 5 Le fardeau de la maladie du VRS chez les femmes enceintes et les personnes enceintes

Dans l'ensemble, l'impact de la maladie causée par le VRS sur les femmes enceintes et les personnes enceintes elles-mêmes ou sur les issues de leur grossesse a été peu étudié. Le fardeau de la maladie attribuable au VRS semble être similaire chez les femmes enceintes et les personnes enceintes que chez les femmes non enceintes et les personnes non enceintes d'âge équivalent. Parmi les femmes enceintes et les personnes enceintes présentant des symptômes respiratoires, 10 à 13 % ont un VRS confirmé ^(12, 25). Une étude a révélé des taux d'hospitalisation plus élevés chez les femmes enceintes et les personnes enceintes que chez les adultes non enceintes atteints du VRS mais la littérature limitée disponible montre un large éventail de taux d'hospitalisation associés au VRS chez les femmes enceintes et les personnes enceintes ^(12, 26). Il n'y a pas suffisamment de données pour informer sur le risque d'admission à l'USI ou de décès chez les femmes enceintes et les personnes enceintes associé au VRS, ni sur le risque d'accouchement prématuré lié à l'infection par le VRS chez les femmes enceintes et les personnes enceintes ⁽¹²⁾.

III. 6 Le fardeau de la maladie du VRS dans les régions nordiques et éloignées

Bien que les données soient limitées, les données de surveillance canadiennes et la littérature primaire montrent que le nombre d'admissions en raison du VRS est plus élevé dans les régions nordiques et éloignées que dans le reste du Canada. Les données administratives canadiennes sur les hospitalisations (de septembre 2014 à août 2023) montrent généralement des taux d'hospitalisation plus élevés dans les territoires que dans le reste du Canada au cours de la plupart des saisons du VRS chez les nourrissons de moins d'un (1) an et dans les groupes de 0 à 4 ans (avec des taux beaucoup plus élevés dans le groupe des moins d'un (1) an que dans celui des 0 à 4 ans). Parmi les territoires, les taux les plus élevés étaient beaucoup plus prononcés dans les Territoires du Nord-Ouest au cours de la plupart des saisons ⁽²⁷⁾. Les données de surveillance primaire du Yukon sur 5 saisons respiratoires (2018-2023) ont démontré un total de 73 infections par le VRS chez les enfants de moins de 24 mois, et parmi elles, 27 étaient des cas sévères. Le nombre d'infections par le VRS signalées au cours de cette période était plus élevé que le nombre d'infections par la grippe ou la COVID-19 (pas de dénominateur); le fardeau était plus élevé pour le VRS que pour la COVID-19 ou la grippe ⁽²⁸⁾. Des études ont démontré des taux d'hospitalisation pour le VRS de 5,0 % pour tous les nourrissons de moins d'un (1) an (7,3 % après ajustement pour la sous-détection) au Nunavik et de 16,6 % sur l'île de Baffin, comparativement à environ 2 % dans d'autres populations canadiennes ^(29, 30). Une étude récente menée au Nunavut a révélé un taux d'incidence annuel d'hospitalisation en raison du VRS de 37,8 pour 1 000 nourrissons; parmi les hospitalisations en raison du VRS, 41,1 % concernaient des nourrissons âgés de 0 à 2 mois ⁽³¹⁾.

En outre, le coût des soins liés au VRS est plus élevé pour le système de santé dans ces régions éloignées en raison de la nécessité de transporter par avion les nourrissons vers les hôpitaux régionaux ou les centres de soins tertiaires.

V. Produit d'immunisation

IV. 1 Préparation(s) dont l'utilisation est approuvée au Canada

Les caractéristiques des agents immunisants contre le VRS dont l'utilisation est actuellement autorisée au Canada pour prévenir la maladie causée par le VRS chez les nourrissons sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Comparaison des produits dont l'utilisation est approuvée au Canada

	SYNAGIS ^{MD} (palivizumab) ⁽³²⁾	BEYFORTUS ^{MC} (nirsevimab) ⁽³³⁾	ABRYSVO ^{MC} (RSVpreF) ⁽³⁴⁾
Fabricant	AstraZeneca	Sanofi	Pfizer
Date d'autorisation au Canada	15 mai 2002	19 avril 2023	21 décembre 2023
Type de produit	Anticorps monoclonal	Anticorps monoclonal	Vaccin à sous-unités stabilisées
Composition	Palivizumab (100 mg/mL), chlorure, glycine, histidine et eau pour injection	Nirsevimab (100 mg/mL), chlorhydrate de L-arginine, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine, polysorbate 80, saccharose, eau pour injection	Poudre lyophilisée contenant 120 mcg de protéine F de préfusion stabilisée du VRS (60 mcg de chacun des antigènes du sous-groupe A et du sous-groupe B), 22,5 mg de mannitol, 0,08 mg de polysorbate 80, 1,1 mg de chlorure de sodium, 11,3 mg de saccharose, 0,11 mg de trométhamine, 1,04 mg de chlorhydrate de trométamol reconstitué avec de l'eau stérile (diluant)

Calendrier	Calendrier de 5 doses maximum (tous les 28 à 30 jours pendant les périodes anticipées de risque de VRS)	Calendrier à 1 dose	Calendrier à 1 dose
Voie d'administration	Injection intramusculaire	Injection intramusculaire	Injection intramusculaire
Indications	<p>Autorisé pour la prévention des maladies sévères des VRI causées par le VRS chez les patients pédiatriques jusqu'à 24 mois présentant un risque élevé de maladie causée par le VRS, ce qui inclut les nourrissons atteints de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • DBP • Prématurité (35 sAG ou moins) • Cardiopathie congénitale (CC) hémodynamiquement significative 	<p>Autorisé pour la prévention des maladies des VRI causées par le VRS chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les nouveau-nés et nourrissons entrant dans leur première saison de VRS ou en cours de celle-ci • Les enfants de moins de 24 mois qui restent vulnérables à une maladie sévère causée par le VRS pendant leur deuxième saison de VRS, ce qui peut inclure mais sans s'y limiter : <ul style="list-style-type: none"> ○ MPC liée à la prématurité ○ CC hémodynamiquement significative ○ États immunodéprimés ○ Syndrome de Down ○ Fibrose kystique ○ Maladie neuromusculaire ○ Anomalies congénitales des voies respiratoires 	<p>Autorisé pour l'immunisation active des femmes enceintes et des personnes enceintes de 32 à 36 semaines de gestation pour la prévention des maladies des VRI et des maladies sévères des VRI causées par le VRS chez les nourrissons de la naissance à l'âge de 6 mois</p>
Contrindications	Les nourrissons présentant une hypersensibilité connue au palivizumab injectable ou à l'un de ses excipients et les patients présentant une hypersensibilité connue à d'autres anticorps monoclonaux humanisés	Les nourrissons ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité sévères, y compris d'anaphylaxie, à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant	Personnes hypersensibles à la substance active ou à l'un des composants du vaccin

Précautions	Non indiqué pour un usage adulte	Non indiqué pour un usage adulte	<ul style="list-style-type: none"> Personnes qui sont immunodéprimées (données limitées; la réponse immunitaire peut être diminuée) Allaitement (données limitées)
Exigences en matière d'entreposage	Flacons à usage unique. Conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C dans son emballage d'origine. Ne pas congeler.	Seringue préremplie à dose unique. Conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur pour la protéger de la lumière. Ne pas congeler, secouer ou exposer à la chaleur. Peut être conservé à température ambiante (20 °C à 25 °C) pendant un maximum de 8 heures après avoir été sorti du réfrigérateur	Flacons unidoses et seringue préremplie avec diluant. Conserver le vaccin non reconstitué dans un réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler. Après reconstitution, ABRYSVO devrait être administré immédiatement (dans les 4 heures). Le vaccin reconstitué devrait être conservé entre 15 °C et 30 °C.

Pour des renseignements thérapeutiques complets sur BEYFORTUS, ABRYSVO et SYNAGIS, voir le dépliant du produit ou les renseignements contenus dans les monographies de produits autorisées par Santé Canada et accessibles par l'entremise de la [Base de données sur les produits pharmaceutiques \(BDPP\)](#).

IV. 2 Efficacité potentielle

Chez les nourrissons qui entrent dans leur première saison de VRS, les données probantes suggèrent que le nirsevimab entraîne une réduction des admissions à l'USI associées au VRS, des hospitalisations associées au VRS et des infections des voies respiratoires (IVR) liées au VRS et suivies médicalement. Chez les nourrissons considérés comme présentant un risque élevé et entrant dans leur première et deuxième saison de VRS, les données probantes suggèrent que le nirsevimab entraîne probablement une réduction des admissions à l'USI associées au VRS, des hospitalisations associées au VRS et des IVR liées au VRS médicalement prises en charge, par rapport au palivizumab. Toutefois, les données probantes sur l'effet du nirsevimab sur la mortalité attribuable au VRS chez les nourrissons étaient limitées.

Chez les nourrissons qui entrent dans leur première saison de VRS, les données probantes suggèrent que le vaccin VRSpreF administré aux femmes enceintes et aux personnes enceintes entraîne une réduction des admissions à l'USI associées au VRS, des hospitalisations

associées au VRS et des IVR liées au VRS suivies médicalement chez leurs nourrissons. Toutefois, les données probantes disponibles sur l'effet du vaccin VRSpreF sur la mortalité attribuable au VRS chez les nourrissons étaient limitées.

Les données probantes de l'EP du nirsevimab, un anticorps monoclonal à action prolongée, chez les nourrissons et les jeunes enfants pour les protéger des issues cliniques sévères du VRS proviennent de 3 essais contrôlés randomisés (ECR). Un ECR de Phase IIb ⁽³⁵⁾ a été mené auprès de nourrissons prématurés en bonne santé nés de 29^{0/7} à 34^{6/7} sAG qui entamaient leur première saison complète de VRS et qui ont reçu du nirsevimab (n=570) ou un placebo (n=290). Il convient de noter qu'étant donné que la dose en fonction du poids a été introduite après cet essai, seuls les nourrissons pesant moins de 5 kg ont été inclus dans la synthèse des données probantes s'ils ont reçu la dose de nirsevimab qui a été approuvée en fin de compte ⁽³⁶⁾. Un ECR de Phase III (MELODY) a été mené auprès de nourrissons nés à terme ou peu avant terme, en bonne santé, à partir de 35 sAG et entrant dans leur première saison complète de VRS, qui ont reçu du nirsevimab (n=2 009) ou un placebo (n=1 003) ⁽³⁷⁾. Un ECR de Phase II/III (MEDLEY) a été mené auprès de nourrissons (n=925) entrant dans leur première saison de VRS et pouvant recevoir du palivizumab, c'est-à-dire des nourrissons inscrits dans la cohorte des prématurés ou dans la cohorte des CC ou des MPC dues à la prématurité ⁽³⁸⁾. Les nourrissons inclus dans la cohorte des prématurés comprenaient les nourrissons nés à ou avant 35^{0/7} sAG qui ne présentaient pas de CC ou de MPC due à la prématurité et qui ont reçu du nirsevimab (n=407) ou du palivizumab (n=208). Les nourrissons inscrits dans la cohorte CC-MPC comprenaient des nourrissons atteints d'une CC ou d'une MPC non corrigée, partiellement corrigée ou traitée médicalement et nécessitant une intervention thérapeutique au cours des 6 derniers mois, qui ont reçu du nirsevimab (n=209) ou du palivizumab (n=101). Les nourrissons de la cohorte CC-MPC ont également été suivis au cours de leur deuxième saison; ceux qui avaient reçu du nirsevimab au cours de leur première saison de VRS ont reçu du nirsevimab au cours de leur deuxième saison de VRS (n=180), tandis que ceux qui avaient reçu du palivizumab au cours de leur première saison de VRS ont été randomisés pour recevoir du nirsevimab (n=40) ou du palivizumab (n=42) au cours de leur deuxième saison de VRS ⁽³⁹⁾.

Les données sur l'EP du nirsevimab ne sont disponibles que jusqu'à 150 jours après l'administration de la dose, et l'effet de la diminution au-delà de ce délai n'est pas clair. Les données disponibles suggèrent qu'une dose unique de nirsevimab a fourni un niveau de protection constant pendant 150 jours et, sur la base des données pharmacocinétiques, le nirsevimab devrait être efficace jusqu'à 8 mois après son administration mais les données ne sont pas encore disponibles ^(35, 37, 40). De plus amples renseignements sont nécessaires sur l'EP du nirsevimab pour prévenir la maladie causée par le VRS chez les nourrissons au-delà de 150 jours.

En outre, un récent essai ouvert de Phase IIIb (HARMONIE) a été mené chez des nourrissons en bonne santé âgés de 12 mois ou moins, nés à 29^{0/7} sAG ou plus, et qui entamaient leur première saison de VRS (n=8 058) ⁽⁴¹⁾. Cette étude a comparé l'utilisation du nirsevimab (n=4 037) à la norme de soins (pas d'intervention, n=4 021). Bien que les résultats de cette étude

n'aient pas été disponibles au moment de l'analyse GRADE, ils ont été publiés depuis et ne sont donc pas inclus dans ces analyses mais sont décrits dans cette déclaration.

Les données probantes de l'EP du vaccin VRSpreF, un vaccin bivalent sans adjuvant contre la protéine F de préfusion administré pendant la grossesse pour la prévention des issues cliniques sévères en raison du VRS chez les nourrissons, proviennent de 2 ECR. Une étude de Phase IIb a été menée chez des femmes enceintes en bonne santé, âgées de 18 à 49 ans, à la fin du deuxième et au troisième trimestre de gestation (24^{0/7} à 36^{0/7} sAG), qui ont reçu le vaccin VRSpreF (n=327) ou un placebo (n=79) ⁽⁴²⁾. À la naissance, leurs nourrissons ont été inclus dans le groupe correspondant (n=325 nourrissons nés de participants enceintes ayant reçu le VRSpreF et n=78 nourrissons nés de participants enceintes ayant reçu le placebo). Un ECR de Phase III (MATISSE) a été mené auprès de femmes enceintes en bonne santé âgées de 49 ans ou moins, dans la même tranche d'AG, qui ont reçu le vaccin VRSpreF (n=3 695) ou un placebo (n=3 676) ⁽⁴³⁾. À la naissance, leurs nourrissons ont été inclus dans le groupe correspondant (n=3 570 nourrissons nés de participants enceintes ayant reçu le vaccin VRSpreF et n=3 558 nourrissons nés de participants enceintes ayant reçu le placebo). Aucune donnée d'EP n'était disponible pour la prévention du VRS chez les femmes enceintes elles-mêmes dans ces 2 ECR. Par conséquent, l'EP du vaccin VRSpreF chez les femmes enceintes et les personnes enceintes n'a pas été évaluée et reste inconnue à ce jour.

Les données sur l'EP du vaccin VRSpreF chez les nourrissons provenant de l'ECR de Phase III (MATISSE) étaient disponibles jusqu'à 180 jours après la naissance et des estimations intermédiaires ont été réalisées à 90, 120 et 150 jours après la naissance. Bien que les intervalles de confiance (IC) soient larges et se chevauchent, ce qui suggère que les estimations pourraient ne pas être statistiquement différentes, l'EP du vaccin VRSpreF chez les nourrissons diminue avec le temps après la naissance, l'estimation de l'EP la plus élevée étant observée à 90 jours et la plus faible à 180 jours après la naissance. La signification clinique de la différence observée dans l'EP entre 90 et 180 jours après la naissance est inconnue mais l'EP du vaccin VRSpreF pourrait ne pas dépasser l'âge de 6 mois chez les nourrissons en raison de l'atténuation des effets des niveaux d'anticorps transférés passivement chez les nouveau-nés.

IV. 2.1 Efficacité potentielle du nirsevimab et du vaccin VRSpreF contre la mortalité infantile attribuable au VRS

Les données probantes de l'EP du nirsevimab et du vaccin VRSpreF pour la prévention des décès attribuables à une infection par le VRS chez les nourrissons sont limitées.

Aucun décès attribuable au VRS n'a été enregistré dans les 2 ECR évaluant l'EP du nirsevimab chez les nourrissons entrant dans leur première saison de VRS (n=3 872; 2 579 dans le groupe nirsevimab et 1 293 dans le groupe placebo) (Tableau 4) et dans l'autre ECR chez les nourrissons à haut risque (tels que définis dans l'étude, voir la définition ci-dessus) entrant dans leur première saison de VRS (n=918; 614 dans le groupe nirsevimab et 304 dans le groupe

palivizumab) (Tableau 5) et leur deuxième (n=262; 220 dans le groupe nirsevimab et 42 dans le groupe palivizumab) (Tableau 6) saison de VRS ^(35, 37-39). En outre, aucun décès n'a été signalé dans l'essai supplémentaire de Phase IIIb chez les nourrissons entrant dans leur première saison de VRS ⁽⁴¹⁾.

Dans les ECR évaluant l'EP du vaccin VRSpreF, un décès attribuable au VRS est survenu chez un nourrisson en bonne santé né à 40^{1/7} sAG dans le groupe placebo (n=3 665) et aucun dans le groupe ayant reçu le vaccin VRSpreF (n=3 675) (Tableau 7) ^(42, 43).

Il convient de noter que les essais cliniques portant sur le nirsevimab et le vaccin VRSpreF n'avaient pas la puissance nécessaire pour évaluer ce critère d'évaluation; par conséquent, les évaluations de l'EP concernant les décès attribuables au VRS chez les nourrissons ont été revues à la baisse pour cause d'imprécision.

IV. 2.2 Efficacité potentielle du nirsevimab et du vaccin VRSpreF contre les infections des voies respiratoires attribuable au VRS avec admission à l'USI chez le nourrisson. Les données probantes disponibles suggèrent que le nirsevimab et le vaccin VRSpreF réduisent probablement le risque d'admission à l'USI en raison d'une infection par le VRS chez les nourrissons. Toutefois, les données probantes sont limitées en raison du petit nombre d'événements rapportés dans chaque essai.

Une méta-analyse de 2 ECR a démontré un effet protecteur bénéfique du nirsevimab contre les IVR liées au VRS nécessitant une admission à l'USI par rapport à un placebo (EP groupée de 90 %; IC à 95 % : 54 à 98 %) chez les nourrissons entrant dans leur première saison de VRS, ce qui a été considéré comme une certitude modérée (Tableau 4) ^(35, 37, 44). Aucune admission à l'USI n'a eu lieu chez les nourrissons à haut risque qui en étaient à leur première (n=925; 616 dans le groupe nirsevimab et 309 dans le groupe palivizumab) ou deuxième (n=262; 220 dans le groupe nirsevimab et 42 dans le groupe palivizumab) saison de VRS ^(38, 39). Les données probantes concernant la prévention par le nirsevimab des admissions à l'USI attribuables au VRS chez les nourrissons à haut risque au cours de la première saison du VRS (Tableau 5) et de la deuxième saison du VRS (Tableau 6) ont été jugées d'une certitude modérée en raison de l'imprécision des données.

Un ECR évaluant l'EP du vaccin VRSpreF contre l'admission à l'USI associée à une IVR attribuable au VRS chez les nourrissons participants a rapporté une EP du vaccin de 43 % (IC à 95 % : -125 à 88 %) qui a été jugée de faible certitude en raison de son imprécision (Tableau 7) ^(43, 45). Aucune donnée n'a été fournie sur l'admission à l'USI associée à une IVR attribuable au VRS dans l'ECR de Phase IIb sur le vaccin VRSpreF ⁽⁴²⁾.

22 Déclaration sur la prévention de la maladie causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons

IV. 2.3 Efficacité potentielle du nirsevimab et du vaccin VRSpref contre les infections des voies respiratoires attribuables au VRS avec hospitalisation chez le nourrisson

Les données probantes disponibles suggèrent que le nirsevimab et le vaccin VRSpref réduisent le risque d'hospitalisation liée aux infections par le VRS chez les nourrissons.

Une méta-analyse des ECR a démontré un effet protecteur bénéfique du nirsevimab contre les IVR attribuables au VRS avec hospitalisation chez les nourrissons entrant dans leur première saison de VRS, par rapport à un placebo (EP groupée de 81 %; IC à 95 % : 64 à 90 %) ^(35, 37, 46). Les données probantes relatives au nirsevimab ont été jugées d'une certitude modérée en raison de leur imprécision (Tableau 4). L'étude de Phase IIIb a donné des résultats similaires avec une EP de 83,2 % (IC à 95 % : 67,8 à 92,0 %) contre l'hospitalisation pour les IVR attribuables au VRS dans le cas du nirsevimab par rapport à la norme de soins (aucune intervention) chez les nourrissons en bonne santé qui entrent dans leur première saison de VRS ⁽⁴¹⁾. Un ECR a fait état d'une EP de 53 % (IC à 95 % : -279 à 94 %) pour le nirsevimab par rapport au palivizumab chez les nourrissons à haut risque entrant dans leur première saison de VRS ⁽³⁸⁾. Les données probantes ont été jugées d'une certitude faible en raison de leur imprécision (Tableau 5). Il n'y a pas eu d'IVR attribuables au VRS avec hospitalisation chez les nourrissons à haut risque entrant dans leur deuxième saison de VRS (Tableau 6) ^(39, 47).

Un ECR évaluant l'EP du vaccin VRSpref contre les IVR attribuables au VRS avec hospitalisation a démontré un effet protecteur bénéfique chez les nourrissons entrant dans leur première saison de VRS par rapport au placebo (EP de 57 %; IC de 99,17 %, 10 à 81 %) ⁽⁴³⁾. Les données probantes ont été jugées d'une certitude modérée en raison de leur imprécision (Tableau 7). Aucune donnée n'a été fournie sur les IVR attribuables au VRS avec hospitalisation dans l'ECR de Phase IIb sur le vaccin VRSpref ⁽⁴²⁾.

IV. 2.4 Efficacité potentielle du nirsevimab et du vaccin VRSpref contre les infections attribuables au VRS médicalement prises en charge chez le nourrisson

Les données probantes disponibles suggèrent que le nirsevimab et le vaccin VRSpref réduisent le risque d'infection par le VRS chez les nourrissons ayant fait l'objet d'une consultation médicale.

Une méta-analyse de 2 ECR a démontré un effet protecteur bénéfique du nirsevimab contre les IVR attribuables VRS médicalement prises en charge chez les nourrissons entrant dans leur première saison de VRS, par rapport à un placebo (EP de 80 %; IC à 95 % : 70 à 87 %) ^(35, 37, 48). Les données probantes de l'EP du nirsevimab ont été jugées d'une certitude modérée en raison de leur imprécision (Tableau 4). Un ECR a fait état d'une EP de 33 % (IC à 95 % : -197 à 85 %) pour le nirsevimab par rapport au palivizumab chez les nourrissons à haut risque entrant dans leur première saison de VRS ⁽³⁸⁾. Les données probantes de l'efficacité du nirsevimab par

rapport au palivizumab ont été jugées d'une certitude modérée en raison de leur imprécision (Tableau 5). Aucune IVR attribuable au VRS médicalement prise en charge n'est survenue chez les nourrissons à haut risque entrant dans leur deuxième saison de VRS, que ce soit dans le groupe nirsevimab ou dans le groupe palivizumab (Tableau 6) ⁽³⁹⁾.

Aucune donnée n'a été fournie sur les IVR attribuables au VRS médicalement prises en charge chez les nourrissons participant à l'ECR de Phase IIb sur le vaccin VRSpreF ⁽⁴²⁾. L'ECR de Phase III évaluant l'EP du vaccin VRSpreF contre les IVR attribuables au VRS médicalement prises en charge a démontré un effet protecteur bénéfique chez les nourrissons entrant dans leur première saison de VRS, par rapport au placebo (EP de 51 %; IC à 97,58 % : 29 à 67 %) ⁽⁴³⁾. Les données probantes ont été jugées d'une certitude élevée (Tableau 7).

IV. 3 Administration et calendrier des produits d'immunisation

Nirsevimab

Le nirsevimab est présenté en seringues préremplies à dose unique de 50 mg et 100 mg. Pour les nouveau-nés et les nourrissons qui entrent dans leur première saison de VRS ou qui en sont à leur première saison et qui pèsent moins de 5 kg, une dose de 0,5 ml (50 mg/0,5 ml) devrait être administrée par voie intramusculaire. Pour les nouveau-nés et les nourrissons qui entrent dans leur première saison de VRS ou qui en sont à leur première saison et qui pèsent 5 kg ou plus, une dose de 1 ml (100 mg/1 ml) devrait être administrée par voie intramusculaire. Pour les enfants qui restent vulnérables à une maladie sévère causée par le VRS et qui entrent dans leur deuxième saison, la monographie du produit conseille d'administrer une dose unique de 200 mg (2 x 100 mg/1 ml) par voie intramusculaire en utilisant 2 sites d'injection différents. Toutefois, si l'enfant pèse moins de 10 kg et qu'il entame sa deuxième saison de VRS, on peut envisager d'administrer une dose unique de 100 mg, à l'appréciation du clinicien. Une nouvelle immunisation est indiquée pour les nourrissons subissant une chirurgie cardiaque avec un pontage cardiopulmonaire dès que le patient est stable après la chirurgie. Bien que cela ne soit pas indiqué dans la monographie du produit, une nouvelle immunisation peut également être envisagée à la fin de l'oxygénation par membrane extracorporelle ^(49, 50). Si l'enfant reçoit la première dose de nirsevimab dans les 90 jours qui suivent, la dose supplémentaire pendant la première saison du VRS devrait être de 50 mg ou 100 mg selon le poids corporel, ou de 200 mg pendant la deuxième saison du VRS (on peut envisager d'administrer 100 mg si l'enfant pèse moins de 10 kg au cours de la deuxième saison). Si plus de 90 jours se sont écoulés depuis la première dose, la dose supplémentaire devrait être une dose unique de 50 mg, quel que soit le poids corporel, pendant la première saison du VRS, ou de 100 mg pendant la deuxième saison du VRS, afin de couvrir le reste de la saison du VRS. Voir la monographie du produit pour plus de détails ⁽³³⁾.

Vaccin VRSpreF

Le vaccin VRSpreF se présente sous forme d'un flacon unidose de poudre lyophilisée qui est reconstituée avec de l'eau stérile (diluante) dans une seringue préremplie. Une dose de 0,5 ml de VRSpreF devrait être administrée par voie intramusculaire. Le calendrier standard pour les femmes enceintes et les personnes enceintes de 32 à 36 semaines de gestation est d'une dose. Voir la monographie du produit pour plus de détails ⁽³⁴⁾. Si une dose de vaccin est administrée par inadvertance de 24 à 32 semaines de gestation, elle devrait être considérée comme une dose valide et il n'y a pas lieu d'en administrer une autre. Il n'existe pas de données sur l'innocuité ou l'EP du vaccin VRSpreF avant 24 semaines ou après 36 semaines de gestation.

La nécessité de revacciner les femmes enceintes et les personnes enceintes avec le vaccin VRSpreF au cours des grossesses suivantes n'a pas été établie. Aucune donnée n'est disponible sur l'EP ou l'innocuité de doses supplémentaires du vaccin VRSpreF administrées au cours de grossesses ultérieures. Le CCNI mettra à jour ces renseignements si nécessaire, au fur et à mesure que de nouvelles données probantes seront disponibles.

IV. 4 Exigences en matière d'entreposage

Le nirsevimab devrait être conservé au réfrigérateur de 2 °C à 8 °C. Ne pas congeler, secouer ou exposer à la chaleur. Protéger la seringue de la lumière. Après sa sortie du réfrigérateur, le nirsevimab peut être conservé à température ambiante (20 °C à 25 °C) pendant 8 heures au maximum ou être jeté ⁽³³⁾.

Le vaccin VRSpreF devrait être conservé au réfrigérateur de 2 °C à 8 °C. Ne pas congeler; jeter le vaccin s'il a été congelé. Protéger le vaccin de la lumière. Après reconstitution, le vaccin VRSpreF devrait être conservé entre 15 °C et 30 °C et administré dans les 4 heures ⁽³⁴⁾.

IV. 5 Administration concomitante d'autres vaccins

Nirsevimab

Le nirsevimab peut être administré le même jour, ou à tout moment avant ou après les vaccins infantiles systématiques. Étant donné que l'anticorps monoclonal cible un antigène précis, le nirsevimab ne devrait pas interférer avec les vaccinations visant à protéger contre d'autres infections ⁽⁵¹⁾. Bien que les données disponibles soient limitées, lorsque le nirsevimab a été administré à des nourrissons prématurés et des enfants nés à terme en bonne santé avec 7 groupes de vaccins préspecifiés (vaccin contre la tuberculose; vaccin contre la grippe; vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle; vaccin contre les rotavirus; vaccin polyvalent contre la diphtérie, la coqueluche et le tétanos [DCT]; vaccin antipneumococcique; et vaccin contre l'hépatite B) le même jour, 7 jours ou plus ou 14 jours ou plus, le profil d'innocuité et de réactogénicité était similaire à celui des vaccins administrés seuls ^(33, 52).

25 Déclaration sur la prévention de la maladie causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons

Vaccin VRSpreF

Le vaccin VRSpreF est un vaccin à sous-unité de protéine recombinante et n'est pas vivant. L'administration concomitante du vaccin VRSpreF aux femmes enceintes et aux personnes enceintes avec d'autres vaccins recommandés peut être envisagée conformément aux principes vaccinaux de base qui stipulent qu'en général, les vaccins non vivants peuvent être administrés en même temps que d'autres vaccins, ou à tout moment avant ou après ces derniers ⁽⁵³⁾.

L'administration concomitante du vaccin VRSpreF et du vaccin contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche acellulaire (dcaT) à des femmes en bonne santé et non enceintes âgées de 18 à 49 ans s'est révélée sûre et les données d'immunogénicité ont démontré la non-infériorité des composants tétaniques et diphtériques du vaccin dcaT, ainsi que des composants VRS-A et VRS-B du vaccin VRSpreF. Pour la composante coqueluche, un mois après la vaccination, les rapports des moyennes géométriques des concentrations d'anticorps toxine anti-coqueluche (PT), hémagglutinine anti-filamentaire (FHA) et anti-pertactine (PRN) pour les groupes combinés vaccinés avec les vaccins VRSpreF et dcaT par rapport aux moyennes géométriques correspondantes pour le groupe placebo et dcaT étaient de 0,80 (IC à 95 % : 0,64 à 1,00), de 0,59 (IC 95 % : 0,50 à 0,70), et de 0,60 (IC à 95 % : 0,48 à 0,76], respectivement ⁽⁵⁴⁾. Ainsi, par rapport au critère de 0,67, la non-infériorité n'a pas été établie pour le composant de coqueluche du vaccin dcaT. Pour les composantes VRS-A et VRS-B, les moyennes géométriques des titres (RMGT) pour les groupes combinés vaccinés avec les vaccins VRSpreF et dcaT par rapport aux RMGT correspondants pour le groupe placebo et dcaT étaient de 0,97 (IC à 95 % : 0,84 à 1,13) et de 0,96 (IC à 95 % : 0,81 à 1,08) ⁽⁵⁴⁾. Ainsi, par rapport au critère de 0,5 pour l'objectif principal et de 0,67 pour l'objectif secondaire, la non-infériorité a été établie pour les 2 composantes.

Administré en même temps que le vaccin inactivé saisonnier quadrivalent (VII) contre la grippe à des participants en bonne santé âgés de 18 à 49 ans, le vaccin VRSpreF était sûr et bien toléré mais les réponses immunitaires au VII avaient tendance à être plus faibles pour toutes les souches ⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. Les RMGT à 1 mois après le VII pour la concomitance (vaccin VRSpreF et VII) et la séquence (VII seul 1 mois après le vaccin VRSpreF) étaient de 0,55 (IC à 95 % : 0,32 à 0,93) pour A/Michigan/45/2015 (H1N1) apparenté à pdm09, de 0,71 (IC 95 % : 0,40 à 1,27) pour A/Singapour/INFIMH-16-0019/2016 apparenté à A (H3N2), de 0,48 (IC 95 % : 0,30 à 0,78) pour B/Colorado/06/2017 (lignée Victoria), et de 0,80 (IC à 95 % : 0,49 à 1,29) pour B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata) ⁽⁵⁵⁾. Bien que les données soient limitées, les vaccins contre la grippe et le VRS peuvent être administrés de façon concomitante. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration concomitante du vaccin VRSpreF et de vaccins autres que le dcaT et la grippe.

IV. 6 Innocuité des vaccins

Nirsevimab

26 Déclaration sur la prévention de la maladie causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons

Dans l'ensemble, les données probantes suggèrent que chez les nourrissons qui entrent dans leur première saison de VRS, le nirsevimab n'est pas susceptible d'augmenter le risque d'événements indésirables (ÉI) systémiques et locaux sévères par rapport au placebo. Chez les nourrissons considérés comme présentant un risque élevé lors de leur première et deuxième saison de VRS, le nirsevimab n'est pas susceptible d'augmenter le risque d'ÉI systémiques et locaux sévères par rapport au palivizumab. En outre, aucune différence significative n'a été observée en termes d'ÉI graves (ÉIG) lorsque le nirsevimab est comparé au placebo ou au palivizumab. Les détails sont présentés ci-dessous.

Les données probantes sur l'innocuité du nirsevimab chez les nourrissons et les jeunes enfants pour les protéger des issues cliniques sévères du VRS proviennent des 3 ECR précédemment décrits ^(35, 37, 38). Les résultats de l'étude supplémentaire de Phase IIIb n'ont pas été inclus dans les analyses GRADE mais sont présentés dans la déclaration ⁽⁴¹⁾.

Vaccin VRSpreF

Chez les femmes enceintes et les personnes enceintes, le vaccin VRSpreF peut ne pas entraîner une augmentation des ÉI systémiques sévères mais peut augmenter le risque d'ÉI locaux sévères par rapport au placebo. En ce qui concerne les effets potentiels sur le fœtus, lorsque le vaccin VRSpreF est administré pendant la grossesse, le reçu n'entraîne pas d'augmentation des ÉI systémiques sévères par rapport au placebo chez les nourrissons qui entrent dans leur première saison de VRS. Lorsque le vaccin VRSpreF est administré pendant la grossesse, la fréquence des ÉI sévères était similaire chez les femmes enceintes et chez les nourrissons dans les groupes ayant reçu le vaccin VRSpreF et placebo. Toutefois, un déséquilibre a été observé dans les naissances prématurées entre les bénéficiaires du vaccin VRSpreF et ceux du placebo. Il n'est pas certain qu'il existe une relation de cause à effet avec le vaccin, car les données actuellement disponibles ne sont pas concluantes. Limiter l'administration du vaccin à l'intervalle approuvé par Santé Canada de 32 à 36 semaines de gestation réduira le risque potentiel d'accouchement prématuré. Le CCNI continue à suivre les données sur l'innocuité du vaccin VRSpreF au fur et à mesure qu'elles apparaîtront et mettra à jour ses recommandations, s'il y a lieu. Les détails sont présentés ci-dessous.

Les données probantes sur l'innocuité du vaccin VRSpreF proviennent des 2 ECR précédemment décrits ^(42, 43).

IV. 6.1 Réactogénicité

Chez les nourrissons entrant dans leur première saison de VRS, la proportion de participants ayant rapporté au moins un ÉI était comparable entre les groupes nirsevimab et placebo, la plupart des événements étant légers ou modérés ⁽⁵⁸⁾. En comparant le nirsevimab et le palivizumab, le pourcentage de participants ayant signalé au moins un ÉI était bien équilibré entre les groupes, la majorité des ÉI étant légers ou modérés ⁽⁵⁹⁾. Dans l'ensemble, aucune

différence significative n'a été observée en ce qui concerne les ÉI systémiques et locaux sévères lors de la comparaison du nirsevimab avec un placebo ou le palivizumab ^(58, 59).

Lorsque le vaccin VRSpreF a été administré pendant la grossesse, la proportion de participants enceints et de nourrissons ayant signalé au moins un ÉI était similaire dans les groupes ayant reçu le vaccin VRSpreF et le placebo ⁽⁶⁰⁾. La plupart des ÉI signalés étaient légers ou modérés pour les participants enceints et les nourrissons dans les groupes ayant reçu le vaccin VRSpreF et placebo ⁽⁶⁰⁾. Globalement, aucune différence significative en termes d'ÉI systémiques sévères n'a été observée entre le groupe ayant reçu le vaccin VRSpreF et le groupe placebo chez les participants enceints et leur nourrisson ^(61, 62). Toutefois, le vaccin VRSpreF entraîne des ÉI locaux plus sévères que le placebo chez les femmes enceintes et les personnes enceintes ⁽⁶³⁾.

IV. 6.1.1 Événements indésirables systémiques sévères après l'immunisation

Les données probantes disponibles suggèrent que le nirsevimab n'augmente pas le risque d'ÉI systémiques sévères chez les nourrissons et que le vaccin VRSpreF n'augmente pas le risque de ces événements chez les femmes enceintes et les personnes enceintes ou leurs nourrissons.

Une méta-analyse de 2 ECR n'a pas mis en évidence un risque plus élevé d'ÉI systémiques sévères avec le nirsevimab (8,1 %, n=208 sur 2 570) chez les nourrissons entrant dans leur première saison de VRS par rapport à un placebo (11,1 %, n=143 sur 1 284) (rapport de risque [RR] regroupé de 0,73; IC à 95 %, 0,59 à 0,89) ^(35, 37). Il convient de noter que les ÉI comprenaient des infections liées au VRS, notamment la bronchiolite attribuable au VRS, la pneumonie attribuable au VRS et la bronchite attribuable au VRS. Les données probantes relatives à l'innocuité du nirsevimab chez les nourrissons entrant dans leur première saison de VRS ont été jugées d'une certitude faible en raison de leur imprécision (Tableau 4). Dans l'ECR de Phase IIIb comparant le nirsevimab au traitement standard (pas d'intervention), 94 ÉI systémiques sévères ont été observés (1,2 %, n = 48 sur 4 015 [nirsevimab] et 1,1 %, n = 46 sur 4 020 [traitement standard]) ⁽⁴¹⁾. Là encore, les ÉI comprenaient des infections attribuables au VRS, notamment la bronchiolite attribuable au VRS et l'infection attribuable au VRS ⁽⁴¹⁾.

Un ECR fait état d'une augmentation non significative des ÉI systémiques sévères avec le nirsevimab par rapport au palivizumab chez les nourrissons à haut risque qui en sont à leur première (13,7 % dans le groupe nirsevimab, n=84 sur 614; et 12,8 % dans le groupe palivizumab, n=39 sur 304; RR de 1,07; IC à 95 %, 0,75 à 1,52) ou leur deuxième (10,9 % dans le groupe nirsevimab, n=24 sur 220; et 2,4 % dans le groupe palivizumab, n=1 sur 42; RR de 4,58; IC à 95 %, 0,64 à 32,95) saison de VRS ^(38, 39). Les données probantes sur le nirsevimab par rapport au palivizumab pour les nourrissons à haut risque entrant dans leur première (Tableau 5) ou deuxième (Tableau 6) saison de VRS ont été jugées de faible certitude en raison de leur imprécision.

Les méta-analyses de 2 ECR n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative des ÉI systémiques sévères avec le vaccin VRSpreF par rapport au placebo chez les femmes

enceintes (2,3 % dans le groupe ayant reçu le vaccin VRSpreF, n=85 sur 3 777; et 2,3 % dans le groupe placebo, n=87 sur 3 756; RR groupé de 0,97; IC à 95 %, 0,72 à 1,31) ^(42, 43, 61, 62). En outre, bien qu'il n'y ait pas eu d'exposition directe au produit, il n'y a pas eu d'augmentation du risque d'ÉI systémiques sévères chez leurs nourrissons (18,1 % dans le groupe ayant reçu le vaccin VRSpreF, n=666 sur 3 682; et 18,0 % dans le groupe placebo, n=661 sur 3 674; RR groupé de 1,01; IC à 95 %, 0,91 à 1,11) ⁽⁶⁴⁾. Les données probantes sur les ÉI sévères liés au vaccin VRSpreF ont été jugées d'une certitude faible pour les femmes enceintes, les personnes enceintes et leurs nourrissons (Tableau 7).

IV. 6.1.2 Effets indésirables locaux sévères après l'immunisation

Les données probantes disponibles suggèrent que le nirsevimab n'augmente pas le risque d'ÉI locaux sévères chez les nourrissons par rapport au palivizumab pour les nourrissons à haut risque et par rapport au placebo pour les nourrissons ne présentant pas de risque accru. Toutefois, les données probantes suggèrent que le vaccin VRSpreF entraîne une augmentation des ÉI locaux sévères par rapport au placebo chez les femmes enceintes et les personnes enceintes.

Dans les 3 ECR sur le nirsevimab et l'étude de Phase IIIb, un seul ÉI local sévère a été signalé; cet ÉI concernait des nourrissons à haut risque qui entraient dans leur première saison de VRS ^(35, 37-39). Une augmentation non significative des ÉI locaux sévères a été observée avec le nirsevimab (0,2 %, n = 1 sur 614) par rapport au palivizumab (0,0 %, n = 0 sur 304) (RC de 4,46; IC à 95 % : 0,07 à 287,06) ⁽³⁸⁾. Aucun ÉI local sévère n'a été signalé chez les nourrissons entrant dans leur première saison de VRS (2 579 dans le groupe nirsevimab et 1 293 dans le groupe placebo) (Tableau 4), ni chez les nourrissons à haut risque entrant dans leur deuxième saison de VRS (220 dans le groupe nirsevimab et 42 dans le groupe palivizumab) (Tableau 6) ^(35, 37, 39). La certitude des données probantes pour les nourrissons à haut risque qui entrent dans leur première saison de VRS a été jugée modérée en raison de l'imprécision du nirsevimab par rapport au placebo et au palivizumab (Tableau 5).

Aucune réaction indésirable locale sévère n'a été signalée parmi les participants enceints à l'ECR de Phase IIb sur le vaccin VRSpreF ⁽⁴²⁾. Une méta-analyse des ECR de Phase IIb et de Phase III a mis en évidence une augmentation des ÉI locaux sévères avec le vaccin VRSpreF (0,3 %; n = 11 sur 3 777) par rapport au placebo (0,0 %; n = 0 sur 3 756) chez les participants enceints (rapport de cotes [RC] groupé de 7,36; IC à 95 %, 2,26 à 24,02) ^(42, 43, 63). La certitude des données probantes a été jugée élevée (Tableau 7). Parmi les participants enceints ayant présenté des ÉI locaux sévères (n=11) et ayant reçu le vaccin VRSpreF, 6 (0,2 %) ont présenté une rougeur sévère, 4 (0,1 %) présentaient un gonflement sévère et 4 autres (0,1 %) une douleur sévère au point d'injection.

IV. 6.2 Événements indésirables graves

Chez les nourrissons entrant dans leur première saison de VRS, aucune différence n'a été observée dans la fréquence des ÉIG entre les receveurs de nirsevimab et les receveurs de placebo ⁽⁵⁸⁾. En comparant le nirsevimab et le palivizumab, aucune différence significative en termes d'ÉIG n'a été observée chez les nourrissons à haut risque qui entamaient leur première et deuxième saison de VRS ⁽⁵⁹⁾.

Lorsque le vaccin VRSPreF est administré pendant la grossesse, la fréquence des ÉIG était similaire chez les femmes enceintes et les nourrissons dans les groupes ayant reçu le vaccin VRSPreF et le placebo ⁽⁶⁵⁾. Toutefois, un déséquilibre dans les naissances prématurées a été observé entre les receveurs du vaccin VRSPreF et ceux du placebo ⁽⁶⁵⁾.

IV. 6.2.1 Naissance prématurée

Il existe une incertitude concernant un déséquilibre dans les naissances prématurées observé dans l'essai MATISSE de Phase III ⁽⁶⁶⁾. Les données disponibles étaient insuffisantes pour exclure définitivement une relation de cause à effet entre les naissances prématurées et la vaccination avec le vaccin VRSPreF. À l'heure actuelle, le fait de limiter l'administration du vaccin à l'intervalle approuvé par Santé Canada de 32 à 36 semaines de gestation réduit le risque potentiel d'accouchement prématuré. Le CCNI continue de suivre attentivement les données probantes sur l'innocuité du vaccin VRSPreF chez les femmes enceintes et les personnes enceintes et mettra à jour ses directives en conséquence.

Deux (2) ECR de Pfizer ont fait état d'accouchements prématurés dans le groupe vacciné avec le VRSPreF (5,6 %, n = 207 sur 3 683) et dans le groupe placebo (4,7 %, n = 172 sur 3 675) ^(42, 43, 66). Une méta-analyse de ces 2 ECR n'a pas démontré une augmentation significative des naissances prématurées avec le vaccin VRSPreF par rapport au placebo (RR groupé de 1,20; IC à 95 %, 0,98 à 1,46) et les données probantes ont été jugées de faible certitude en raison de leur imprécision (Tableau 7) ^(42, 43, 66). Il convient de noter que les taux rapportés (y compris dans le groupe vacciné) étaient inférieurs au taux de base attendu des naissances prématurées dans tous les pays participants, y compris le Canada, qui est d'environ 8 % ^(65, 67, 68) ^(65, 67, 68). En outre, un déséquilibre numérique dans les naissances prématurées n'a pas été observé dans les pays à revenu élevé (5,1 % [vaccin VRSPreF] contre 5,1 % [placebo]), ce qui est similaire à ce que l'on observe au Canada ⁽⁶⁵⁾. En restreignant l'analyse aux participants ayant reçu l'intervention dans l'intervalle de dosage approuvé par Santé Canada de 32 à 36 semaines de gestation, des naissances prématurées sont survenues dans 4,2 % (68 sur 1 628) du groupe vacciné avec le VRSPreF et dans 3,7 % (59 sur 1 604) du groupe placebo ⁽⁶⁹⁾.

Il convient de noter qu'en 2020, GSK a lancé une étude de Phase III, en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo dans 24 pays pour évaluer l'innocuité et l'EP d'une dose unique de son vaccin candidat VRSPreF3, contenant 120 µg de l'antigène VRSPreF3, administré aux femmes enceintes âgées de 18 à 49 ans à la fin du deuxième ou du troisième

trimestre de la grossesse pour prévenir l'IVRI associée au VRS chez les nourrissons (VRS MAT-009) ^(70, 71). En février 2022, l'essai a été interrompu pour étudier un déséquilibre dans la proportion de naissances prématurées (naissance à moins de 37 s AG complètes) dans le groupe vacciné par rapport au groupe placebo.

Dans l'essai de Phase III de GSK, on a constaté une augmentation significative du risque d'accouchement prématuré (RR de 1,38; IC à 95 %, 1,08 à 1,75), y compris 238 événements parmi 3 496 personnes dans les groupes VRSPreF3 (6,8 %) par rapport à 86 événements parmi 1 739 personnes dans le groupe placebo (4,9 %) ^(70, 71). Toutefois, le déséquilibre des naissances prématurées a été observé davantage dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (RR de 1,57; IC à 95 %, 1,17 à 2,10) que dans les pays à revenu élevé (RR de 1,04; IC à 95 %, 0,68 à 1,58). L'incidence globale des naissances prématurées dans l'essai GSK est faible dans les 2 groupes et est inférieure aux taux de base observés dans la majorité des pays participants, y compris le Canada ^(70, 71).

IV. 7 Contrindications et précautions

Le nirsevimab et le vaccin VRSPreF sont contrindiqués chez les personnes présentant une hypersensibilité connue ou des antécédents de réaction allergique sévère (p. ex., anaphylaxie) à l'un des composants des produits.

Les personnes qui sont immunodéprimées peuvent avoir une réponse immunitaire réduite au vaccin VRSPreF. Il existe des données limitées sur l'utilisation de vaccin VRSPreF chez les femmes enceintes et les personnes enceintes de moins de 24 semaines de gestation, les femmes enceintes et les personnes enceintes de moins de 18 ans, et les femmes enceintes et les personnes enceintes présentant des affections médicales sous-jacentes, y compris celles qui les exposent à un risque d'accouchement prématuré.

Des erreurs d'administration ont été documentées aux États-Unis, où certains nouveaux vaccins contre le VRS ont été administrés à des populations mal ciblées, notamment de jeunes enfants et des femmes enceintes et personnes enceintes ⁽⁷²⁾. Compte tenu de la complexité croissante de l'environnement des vaccins et agents immunisants contre le VRS au Canada, il sera important que les programmes prennent des mesures pour réduire au minimum les erreurs d'administration potentielles.

VI. Immunisation de populations particulières

V.1 Immunisation des personnes qui sont immunodéprimées

En général, les personnes qui sont immunodéprimées sont plus sensibles aux infections évitables par la vaccination et peuvent avoir des infections plus sévères ⁽⁷³⁾. L'ER des vaccins

chez les personnes qui sont immunodéprimées est déterminée par le type d'immunodéficiences et le degré d'immunosuppression. Chaque personne qui est immunodéprimée est différente et présente des considérations uniques en matière de vaccination. Le degré relatif d'immunodéficiences varie en fonction de l'affection sous-jacente, de l'évolution de la maladie et de l'utilisation d'agents immunosuppresseurs.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du vaccin VRSpreF chez les femmes enceintes et les personnes enceintes qui sont immunodéprimées. Les personnes qui sont immunodéprimées peuvent avoir une réponse immunitaire diminuée au vaccin ⁽⁷⁴⁾.

Le nirsevimab est autorisé pour la prévention des maladies des VRI attribuables au VRS chez les enfants qui sont immunodéprimés et âgés de moins de 24 mois. L'EP et l'innocuité du nirsevimab ont été évaluées lors d'essais cliniques chez des nourrissons et des enfants qui sont immunodéprimés et âgés de moins de 24 mois ⁽³³⁾.

V.2 Immunisation pendant la grossesse et l'allaitement

Rien n'indique que le vaccin VRSpreF soit présent dans le lait maternel mais des données théoriques, basées sur d'autres études de vaccins, suggèrent qu'il y aurait probablement un modeste transfert d'anticorps protecteurs par le lait maternel si la personne qui allaite a reçu le vaccin pendant la grossesse ou l'allaitement ⁽⁷⁵⁾. Les données disponibles sont limitées ou inexistantes pour évaluer les effets de la vaccination avec le vaccin VRSpreF des femmes et des personnes qui allaitent pour protéger le nourrisson contre la maladie causée par le VRS.

L'utilisation du nirsevimab n'est pas indiquée chez l'adulte. Rien n'indique que le transfert d'anticorps dans le lait humain affecte l'EP des anticorps monoclonaux chez les nourrissons allaités.

V.3 Immunisation des personnes précédemment infectées par le VRS

Toutes les femmes enceintes et les personnes enceintes sont susceptibles d'avoir déjà été infectées par le VRS. Le vaccin VRSpreF peut être administré indépendamment d'une infection antérieure par le VRS. Cette dernière n'est pas une contre-indication à l'administration du nirsevimab. Toutefois, le nirsevimab n'est généralement pas nécessaire ni recommandé pour un nourrisson qui présente une infection attribuable au VRS actuelle ou antérieurement confirmée de la saison de VRS en cours. Le bénéfice supplémentaire du nirsevimab après la guérison d'un nourrisson infecté par le VRS n'est pas connu mais devrait être faible, car le risque de réhospitalisation au cours de la même saison du VRS est très faible ^(49, 76). On peut envisager de le faire dans le cas de nourrissons qui sont sévèrement immunodéprimés qui peuvent encore en bénéficier, car ils peuvent ne pas développer de réponse immunitaire à l'infection par le VRS.

VII. Économie

Le secrétariat du CCNI a procédé à des examens systématiques et à une évaluation économique fondée sur un nouveau modèle afin d'étayer la prise de décision concernant l'utilisation du nirsevimab et du vaccin VRSpreF pour la prévention du VRS chez les nourrissons.

En résumé, les analyses économiques basées sur des modèles ont montré qu'un programme de nirsevimab pour tous les nourrissons et du vaccin VRSpreF pour toutes les femmes enceintes et les personnes enceintes n'étaient pas rentables aux seuils de rentabilité fréquemment utilisés, même avec des durées de protection plus longues modélisées. Toutefois, les programmes qui limitent l'utilisation du nirsevimab aux nourrissons présentant un risque médical accru attribuable au VRS (défini comme une prématurité à 36^{6/7} SAG ou moins dans l'analyse économique) ou vivant dans des environnements où le taux d'hospitalisation pour le VRS et les coûts de santé sont plus élevés, ont été considérés comme rentables à un seuil de rentabilité de 50 000 \$ par année de vie ajustée sur la qualité (AVAQ) gagnée. L'administration du vaccin VRSpreF à toutes les femmes enceintes et les personnes enceintes, associée à un programme de nirsevimab à haut risque, pourrait se révéler rentable dans les régions où les taux d'hospitalisation et les coûts de santé liés au VRS sont les plus élevés.

L'examen systématique a révélé une hétérogénéité dans les résultats des études. Par exemple, les résultats dominants (c.-à-d. des programmes d'immunisation moins coûteux et plus efficaces) ont été observés au Nunavik, au Canada, en particulier pendant les saisons modérées ou sévères de VRS, alors que dans de nombreux autres contextes, les programmes utilisant le nirsevimab seul, le vaccin VRSpreF seul ou les 2 produits combinés ont généré des rapports coût/efficacité différentiels (RCED) qui dépassaient de loin les seuils de coût/efficacité fréquemment utilisés.

Les revues systématiques et les évaluations économiques basées sur des modèles sont décrites ci-dessous. Des détails supplémentaires sont fournis dans la Déclaration sur la prévention de la maladie causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons : Examen systématique supplémentaire des données probantes économiques et une publication préalable, respectivement.

Dans l'ensemble, les examens systématiques des évaluations économiques et une analyse coût/utilité de novo détaillées ci-dessous montrent que le rapport coût/efficacité des programmes d'immunisation est influencé par la façon dont le programme est mis en œuvre, par exemple, en proposant les agents d'immunisation de manière saisonnière plutôt que tout au long de l'année, en offrant une dose de rattrapage de nirsevimab contrairement à aucune, ou en proposant l'immunisation à l'ensemble de la cohorte par rapport aux sous-populations (c.-à-d. des groupes à haut risque).

VI.1 Examens systématiques du rapport coût/efficacité du vaccin VRSpreF et du nirsevimab

L'ACMTS a réalisé des examens systématiques des évaluations économiques du vaccin VRSpreF et des produits à base de nirsevimab pour la prévention des issues liés au VRS chez les nourrissons ^(77, 78). Une analyse de la littérature supplémentaire de la littérature grise a complété les examens systématiques de la littérature évaluée par les pairs. Les examens ont inclus des évaluations économiques comparant le vaccin VRSpreF ou le nirsevimab à tout comparateur (p. ex., le placebo, l'absence d'intervention, d'autres interventions de prévention du VRS [p. ex., des anticorps monoclonaux à courte durée d'action tels que le palivizumab]) . Les issues comprenaient des mesures du rapport coût/efficacité (p. ex., le coût différentiel par AVAQ, le bénéfice monétaire net, le bénéfice net pour la santé). Tous les coûts ont été ajustés en dollars canadiens de 2023 et sont présentés comme tels ci-dessous. En ce qui concerne les sources de financement, 2 études ont fait état d'un financement par l'industrie ^(79, 80) et une étude a fait état d'un financement privé/public sans participation des bailleurs de fonds ⁽⁸¹⁾. En ce qui a trait à la qualité des études, toutes les études ont répondu à plus de 50 % des critères de la liste de contrôle de l'évaluation critique de l'Institut Joanna Briggs ⁽⁸²⁾.

Sur les 11 études incluses, 2 ont été menées dans un contexte canadien. L'une des études portait sur la région de l'Arctique canadien et était menée du point de vue du système de santé (Nunavik) ⁽⁸³⁾ et une étude reflétait le sud du Canada, menée à la fois du point de vue du système de santé et du point de vue sociétal ⁽⁸⁴⁾. Dans le contexte du Nunavik, pendant les saisons légères de VRS (c.-à-d. que 30 à 50 % des ménages comptaient des personnes infectées par le VRS), le vaccin pendant la grossesse (non spécifique au vaccin VRSpreF) avait un RCED supérieur à 200 000 \$ par AVAQ ⁽⁸³⁾. Pendant les saisons modérées ou sévères de VRS (c.-à-d. lorsque plus de 50 % des ménages comptaient des personnes infectées par le VRS), un programme de vaccination pendant la grossesse (non spécifique au vaccin VRSpreF) s'est révélé dominant (c.-à-d. moins coûteux et plus efficace) par rapport à l'absence d'intervention ⁽⁸³⁾. Les programmes de nirsevimab pour les nourrissons à haut risque, avec ou sans programme de vaccination pendant la grossesse, ont été dominants par rapport à l'absence d'intervention, quelle que soit la sévérité de la saison de VRS ⁽⁸³⁾. Dans de nombreux autres contextes, les programmes utilisant le nirsevimab seul, un vaccin pendant la grossesse seul ou les 2 produits en association ont généré des RCED qui dépassaient généralement les seuils de coût/efficacité fréquemment utilisés ^(80, 83, 85-90), et ce, que les programmes soient saisonniers ou annuels, ou qu'ils proposent une dose de rattrapage de nirsevimab aux nourrissons nés en dehors de la saison du VRS ou qu'ils n'en proposent pas. Les résultats de l'étude varient en raison de la grande diversité des données d'entrée du modèle. Par exemple, de nombreuses études évaluées par des pairs ont été menées alors que les prix des produits et les données des essais cliniques pour le vaccin VRSpreF n'étaient pas encore disponibles.

Certaines études ont effectué des analyses de seuil sur le prix des produits. En d'autres termes, ils ont déterminé à quel prix une intervention serait considérée comme étant rentable selon des

seuils de rentabilité spécifiques ^(80, 81, 84-86, 91). Dans l'ensemble, les études ont montré que des prix bas étaient nécessaires. Par exemple, l'étude menée dans le sud du Canada a estimé que le prix du vaccin VRSpReF devait être inférieur à 160 \$ par dose pour une femme enceinte, que le prix du nirsevimab devait être inférieur à 215 \$ par dose pour un programme destiné à tous les nourrissons et que le prix du nirsevimab devait être inférieur à 300 à 615 \$ pour divers programmes destinés aux nourrissons à haut risque (les prix dépendaient des critères d'admissibilité que sont la prématurité, à 32 sAG ou moins, ou à 36 sAG ou moins, et la présence d'une MPC ou d'une CC) ⁽⁸⁴⁾.

VI.2 Analyse coût/utilité

Une analyse coût/utilité basée sur un modèle a été réalisée pour évaluer le rapport coût/efficacité de l'utilisation du vaccin VRSpReF chez les femmes enceintes et les personnes enceintes et du nirsevimab chez les nourrissons pour la prévention des issues liées au VRS chez les nourrissons au Canada, par rapport à la norme de soins (c.-à-d. le palivizumab pour les nourrissons à haut risque). Un modèle de cohorte statique a été utilisé pour comparer les issues de santé actualisées (en AVAQ) et les coûts (en dollars canadiens de 2023) des interventions mises en œuvre sur une période d'un an comprenant une saison de VRS, du point de vue du système de santé et de la société. Trois (3) possibilités de mise en œuvre du programme ont été modélisées pour le nirsevimab : (i) une dose à la naissance administrée tout au long de l'année, (ii) une dose à la naissance pour les nourrissons nés de novembre à mai (c. -à-d. un programme saisonnier), et (iii) un programme saisonnier avec des doses de rattrapage administrées au début de la saison du VRS (c.-à-d. en novembre) pour les nourrissons nés en dehors de la saison du VRS (c.-à-d. de juin à octobre). On a supposé que le vaccin VRSpReF était administré tout au long de l'année. Deux (2) options d'admissibilité au programme ont été envisagées pour le nirsevimab : (i) tous les nourrissons entrant dans leur première saison de VRS ou (ii) seulement les nourrissons à risque modéré ($33^{0/7}$ à $36^{6/7}$ sAG) ou à risque élevé (nés avant $33^{0/7}$ sAG), sur la base de l'admissibilité au palivizumab, entrant dans leur première saison de VRS. Un programme avec le vaccin VRSpReF proposé toute l'année à toutes les femmes enceintes et les personnes enceintes, plus du nirsevimab proposé toute l'année aux nourrissons à haut risque (en supposant que le vaccin VRSpReF ne leur protège pas), a également été évalué. Le modèle n'incluait pas les nourrissons entrant dans leur deuxième saison de VRS. Les prix catalogues canadiens ont été utilisés dans le scénario de référence pour le nirsevimab et le vaccin VRSpReF : 952 \$ et 230 \$ par dose, respectivement. Des analyses de scénarios et de sensibilité ont été réalisées pour examiner l'impact de l'incertitude liée aux paramètres d'entrée et aux hypothèses sur les résultats. Les détails de l'analyse coût/utilité sont fournis dans une publication préimprimée de l'étude ⁽⁹²⁾.

Tous les programmes avec le vaccin VRSpReF et nirsevimab envisagés devraient améliorer les issues sanitaires, le nirsevimab pour les stratégies destinées à tous les nourrissons permettant d'éviter plus de cas de VRS que le vaccin VRSpReF tout au long de l'année sur la période couverte par le modèle. Les coûts d'intervention d'un programme avec le vaccin VRSpReF

fonctionnant toute l'année étaient inférieurs à ceux des stratégies fondées sur le nirsevimab pour tous les nourrissons (en raison des coûts moins élevés par dose et d'une couverture supposée plus faible) mais son ER et sa mise en œuvre moindres ont également entraîné des coûts plus élevés liés au VRS. Les RCED du point de vue sociétal étaient généralement plus élevés que ceux du point de vue du système de santé en raison de l'importante perte de productivité subie par les soignants pendant l'administration du vaccin ou des anticorps monoclonaux (141 \$ par visite) mais cela n'a pas modifié les conclusions sur le plan qualitatif. Les résultats sont résumés pour la perspective du système de santé, et les résultats pour la perspective sociétale sont fournis dans la publication préalable ⁽⁹²⁾.

Dans l'analyse du scénario de référence, aucun des programmes modélisés de nirsevimab pour tous les nourrissons ne devrait être rentable lorsqu'ils sont comparés de manière séquentielle les uns aux autres et au traitement standard, avec des RCED bien supérieurs aux seuils fréquemment utilisés (Figure 1). Dans toutes les analyses, le nirsevimab saisonnier pour tous les nourrissons avec rattrapage était plus efficace qu'un programme annuel, car il protégeait les nourrissons lorsque la protection était la plus nécessaire (c.-à-d. pendant la saison du VRS), au lieu de leur conférer une protection hors saison. Toutefois, le RCED d'un programme saisonnier de nirsevimab pour tous les nourrissons avec rattrapage était de 512 265 \$ par AVAQ par rapport à un programme avec le vaccin VRSPreF tout au long de l'année avec du nirsevimab pour les nourrissons à haut risque.

Les programmes donnant la priorité aux nourrissons à risque modéré et élevé présentaient des RCED inférieurs à ceux du nirsevimab pour tous les nourrissons. Toutes les analyses du scénario de référence et des scénarios ont montré qu'un programme saisonnier de nirsevimab pour les nourrissons à risque modéré et élevé, assorti d'un programme de rattrapage, était rentable (selon les seuils fréquemment utilisés) par rapport à la norme de soins (programmes de palivizumab) et aux autres stratégies de nirsevimab envisagées pour cette population, avec un RCED de 27 891 \$ par AVAQ dans le scénario de référence.

Dans toutes les analyses du scénario de référence et des scénarios, le programme avec le vaccin VRSPreF tout au long de l'année pour toutes les femmes enceintes et les personnes enceintes a été dominé par les autres options du programme (c.-à-d. que les autres options présentaient des coûts escomptés plus faibles et des AVAQ plus élevées que le programme avec le vaccin VRSPreF tout au long de l'année). Une stratégie combinant l'utilisation du vaccin VRSPreF pour toutes les femmes enceintes et les personnes enceintes et du nirsevimab pour les nourrissons à haut risque n'a pas été jugée rentable, avec un RCED de 204 621 \$ par AVAQ, par rapport au nirsevimab saisonnier pour les nourrissons à risque modéré et élevé, avec rattrapage dans le scénario de référence.

Dans des contextes où les taux d'hospitalisation pour le VRS et les coûts de santé sont plus élevés en raison des exigences complexes en matière de transport pour recevoir des soins, le nirsevimab saisonnier pour tous les nourrissons avec un programme de rattrapage était rentable

par rapport au vaccin VRSpreF tout au long de l'année avec le nirsevimab pour les nourrissons à haut risque (5 768 \$ par AVAQ) et dominait toutes les autres stratégies.

Tous les résultats étaient sensibles au prix supposé du nirsevimab, et une analyse de sensibilité bidirectionnelle a indiqué que le nirsevimab saisonnier pour tous les nourrissons avec un programme de rattrapage est la stratégie optimale si le prix du nirsevimab est inférieur à environ 110 à 190 \$ (en fonction du prix du vaccin VRSpreF) à un seuil de coût/efficacité de 50 000 \$ par AVAQ.

L'association du vaccin VRSpreF et du nirsevimab pour les nourrissons à haut risque tout au long de l'année pourrait constituer la stratégie optimale si le prix du nirsevimab était supérieur à environ 110 à 190 \$ et si le prix du vaccin VRSpreF était inférieur à environ 60 à 125 \$, pour un seuil de rentabilité de 50 000 \$ par AVAQ. Les prix par dose sont présentés sous forme de fourchettes, car le rapport coût/efficacité de chaque intervention dépend du prix de l'intervention alternative.

L'hypothèse d'une durée de protection plus longue (10 mois) pour le nirsevimab a permis de réduire le RCED des programmes de nirsevimab pour tous les nourrissons mais une stratégie de nirsevimab pour tous les nourrissons est restée au-dessus des seuils de coût/efficacité fréquemment utilisés, c'est-à-dire qu'elle n'est pas considérée comme rentable.

Les résultats de la modélisation économique de la santé sont soumis à des limitations liées aux hypothèses simplificatrices et à l'incertitude des données⁽⁹²⁾. L'effet prophylactique des interventions se limitait aux IVRI médicalement prises en charge (c.-à-d. qu'il n'incluait pas de protection contre les infections des voies respiratoires supérieures et les IVRI asymptomatiques) et l'étude utilisait un modèle statique qui ne tenait pas compte de l'impact des interventions sur la dynamique de la maladie. Il existe des configurations possibles du programme qui n'ont pas été prises en compte dans l'évaluation économique. Il convient de noter qu'un programme d'utilisation saisonnière du vaccin VRSpreF pour toutes les femmes enceintes et les personnes enceintes, associé au nirsevimab pour les nourrissons à haut risque, n'a pas été évalué mais devrait avoir un RCED inférieur à celui d'un programme mis en œuvre toute l'année.

VIII. Considérations relatives à l'éthique, à l'équité, à la faisabilité et à l'acceptabilité

Le CCNI utilise un cadre publié et examiné par des pairs ainsi que des outils fondés sur des données probantes pour garantir que les questions liées à l'EEFA sont systématiquement évaluées et intégrées dans ses directives ⁽²⁾.

VII. 1 Éthique

Le CCNI a consulté le Groupe consultatif d'éthique en santé publique (GCESP) et a également pris en compte les considérations éthiques suivantes lors de l'élaboration de ses recommandations : promotion du bien-être et réduction du risque de préjudice; maintien de la confiance; respect des personnes et promotion de l'autonomie; et promotion de la justice et de l'équité. Lors de l'élaboration de ces recommandations, aucune question éthique importante n'a été identifiée par le CCNI ou le GCESP, à l'exception des considérations relatives à l'équité évoquées ci-dessous.

VII. 2 Équité

La recommandation du nirsevimab a été envisagée lorsque les coûts du transport médical et du traitement sont plus élevés en raison de l'éloignement, de la disponibilité limitée des services médicaux ou d'autres facteurs croisés (p. ex., la racialisation) qui limitent l'accès aux soins. Les situations de transport complexes comprennent des situations où la distance de transport peut être très longue (p. ex., transport par ambulance terrestre sur plusieurs heures) mais aussi des distances plus courtes qui nécessitent un transport aérien ou d'autres transports complexes ou des stratégies complexes. Les transports médicaux complexes pour le traitement du VRS peuvent avoir un impact disproportionné sur la santé des nourrissons et peuvent perturber la communauté dans ces contextes.

Le CCNI a pris en compte des considérations d'équité lors de l'interprétation des données probantes épidémiologiques, cliniques et économiques résumées ci-dessus, y compris les facteurs croisés conduisant à une incidence plus élevée de maladies sévères attribuables au VRS, à une saison du VRS plus longue et à un accès réduit aux soins de santé pour certaines populations. Les considérations d'équité ont été utilisées comme une lentille pour identifier les tendances dans les données qui sont utiles pour la synthèse des recommandations, en particulier lorsqu'il existe des lacunes dans les données. Les biais dans les données disponibles ont été reconnus, par exemple ceux attribuables aux limitations systémiques des données disponibles pour les groupes racialisés. Les recommandations ont été synthétisées sur la base de tendances fondées sur l'équité dans les données disponibles, étendues à des contextes similaires où les données sont lacunaires. Les recommandations du CCNI visent à remédier aux inégalités sévères qui existent en matière de santé et à donner la priorité à une intervention en faveur des personnes qui ont été historiquement marginalisées et qui continuent de l'être ⁽⁹³⁾. Par exemple, la recommandation du nirsevimab a été envisagée dans les communautés où les taux de maladie causée par le VRS circulant et d'hospitalisation attribuable au VRS sont plus élevés en raison de facteurs qui se recoupent, notamment les déterminants sociaux de la santé ^(30, 31). En particulier, les peuples autochtones subissent un fort fardeau de la maladie en raison des facteurs sociaux, environnementaux et économiques enracinés dans l'histoire de la colonisation et du racisme systémique ^(93, 94). Des recommandations basées sur l'âge et le

risque, ainsi que l'inclusion d'environnements où le fardeau de la maladie est plus élevé, peuvent permettre de réduire les inégalités.

Le CCNI a consulté le groupe de travail sur les maladies évitables par la vaccination (GT MEV) de Services aux Autochtones Canada (SAC) afin de mieux comprendre si et comment les peuples autochtones devraient être mentionnés et priorisés dans cette déclaration. La formulation des recommandations concernant les groupes autochtones est directement issue des commentaires des membres du GT MEV. En consultation avec ce dernier de SAC, le CCNI recommande que la mise en œuvre des programmes d'immunisation contre le VRS cherche à minimiser les inégalités dans la mesure du possible. La mise en œuvre devrait être prioritairement destinée aux groupes qui peuvent en bénéficier le plus et être culturellement sûrs, étant donné les obstacles documentés à la faisabilité et à l'acceptabilité de programmes de palivizumab de même ampleur dans des contextes similaires ⁽⁹⁵⁾. Il convient également de tenir compte des différents contextes des communautés en quête d'équité, par exemple, les groupes autochtones dans différents contextes (urbains, ruraux, dans les réserves, hors des réserves). En outre, les décisions autonomes devraient être prises par les peuples autochtones avec le soutien des partenaires des soins de santé et de la santé publique, conformément à la Déclaration des Nations Unies sur les droits des peuples autochtones ⁽⁹⁶⁾.

En ce qui concerne le vaccin VRSpreF, les femmes enceintes et les personnes enceintes continuent de faire l'objet d'un paternalisme lors de la prise de décision médicale ⁽⁹⁷⁾. Par conséquent, il convient de donner la priorité à l'autonomie des femmes enceintes et des personnes enceintes dans la prise de décisions éclairées, sur la base de renseignements clairs communiqués d'une manière facilement compréhensible, concernant l'acceptation de vaccins pour elles-mêmes afin de protéger leurs nourrissons.

VII. 3 Faisabilité

Le CCNI a consulté le Comité canadien d'immunisation (CCI) sur la faisabilité de la mise en œuvre de programmes d'administration du nirsevimab et du vaccin VRSpreF. Ni le CCNI ni le CCI n'ont relevé de problèmes de faisabilité distincts et importants. D'une manière générale, le CCI a indiqué que de nouveaux programmes d'immunisation similaires aux programmes actuels (p. ex., l'administration d'anticorps monoclonaux aux nourrissons en fonction de certains facteurs de risque tels que la prématurité ou des affections médicales) sont susceptibles d'être réalisables. Un programme d'administration saisonnière de nirsevimab avec « rattrapage » au début de la saison du VRS pour les nourrissons nés avant la saison du VRS peut impliquer au moins 2 environnements différents pour l'administration (p. ex., l'hôpital et la clinique d'immunisation ou le cabinet du professionnel de soins primaires). Voir le Tableau des options de gestion ([Tableau 2](#)) pour plus de considérations.

Compte tenu des produits disponibles, un programme d'immunisation visant à protéger les nourrissons contre les formes sévères de la maladie causée par le VRS peut englober des interventions destinées à 2 populations de patients (c.-à-d. les femmes enceintes et les

personnes enceintes, ainsi que leurs nourrissons) et réalisées par des professionnels de la santé de disciplines différentes. Les cliniciens peuvent être amenés à envisager des produits d'immunisation en dehors de leur population habituelle de patients; par exemple, un professionnel de soins prénataux peut se voir poser des questions sur le nirsevimab pour le nourrisson d'une femme enceinte ou d'une personne enceinte dans le contexte de la prise de décision concernant le vaccin VRSpreF. Au niveau du programme, les conseils doivent être harmonisés pour les professionnels de la santé aux femmes enceintes et aux personnes enceintes et à leurs nourrissons afin qu'un programme coordonné et unifié soit mis en œuvre. Au niveau du patient, les renseignements sur les programmes d'immunisation accessibles au public devraient être communiqués aux professionnels de la santé des femmes enceintes et des personnes enceintes afin de faciliter la prise de décision individuelle. Les interventions devraient être coordonnées entre les dyades parents/nourrissons à la naissance et communiquées entre leurs professionnels de la santé (y compris le statut vaccinal).

VII. 4 Acceptabilité

Le nirsevimab est le premier anticorps monoclonal autorisé pour tous les nourrissons et l'injection peut être faite à la naissance. Comme il n'existe pas d'intervention vaccinale similaire autorisée pour tous les nourrissons, l'acceptabilité du nirsevimab peut être imparfaitement éclairée par quelques considérations. Premièrement, on manque de données sur l'utilisation du palivizumab mais certains cliniciens rapportent de manière anecdotique que l'utilisation du palivizumab est élevée, bien qu'historiquement ce dernier n'ait été proposé qu'aux nourrissons et aux jeunes enfants présentant le risque le plus élevé de maladie sévère causée par le VRS. Deuxièmement, le taux de vaccination systématique des enfants au Canada est relativement élevé, bien qu'il existe des différences importantes au sein des groupes racialisés et non racialisés et entre eux ⁽⁹⁸⁾. En outre, de nombreux parents ou tuteurs au Canada d'enfants de 2 ans déclarent croire que les vaccins infantiles sont sûrs (97 %) et efficaces (98 %), et 92 % des parents ou tuteurs « font confiance » ou « font vraiment confiance » aux médecins en tant que source de renseignements sur l'immunisation ⁽⁹⁸⁾, ce qui souligne l'importance d'une recommandation de la part du fournisseur de la santé. On manque de données sur l'utilisation du vaccin contre l'hépatite B lorsqu'il est indiqué et proposé à la naissance au Canada mais une étude menée aux États-Unis a montré une utilisation de 91,6 % ⁽⁹⁹⁾. Enfin, l'étude de surveillance instantanée COVID-19 (SICO) au Canada Wave 2.8 menée auprès des parents a révélé que 50 % des parents d'enfants de moins de 18 ans ont déclaré qu'ils seraient susceptibles de faire vacciner leurs enfants contre le VRS si un tel vaccin était disponible, et que 36 % ont indiqué qu'il était peu probable qu'ils le fassent ⁽¹⁰⁰⁾. En Galice (Espagne), un programme universel de nirsevimab lancé en septembre 2023 a enregistré un taux d'utilisation de 100 % (348/348) chez les nourrissons à haut risque, de 81,4 % (6 231/7 294) chez les nourrissons de 0 à 6 mois nés avant la saison du VRS et de 93,0 % (4 491/4 829) chez les nourrissons nés depuis le début du programme en date du 28 janvier 2024 ⁽¹⁰¹⁾.

Quelques études de petite envergure peuvent aider à déterminer si les femmes enceintes et les personnes enceintes et les professionnels de la santé acceptent le vaccin VRSpreF. Une enquête irlandaise sur la connaissance et l'acceptabilité du VRS et des vaccins contre le VRS parmi les femmes enceintes et les personnes enceintes a révélé que 57 % d'entre elles accepteraient un vaccin contre le VRS s'il était mis à leur disposition ⁽¹⁰²⁾. Une enquête menée en Angleterre a révélé que 81 % des professionnels de soins prénataux étaient favorables (c.-à-d. « certainement » ou « probablement ») à un vaccin contre le VRS s'il était recommandé de manière systématique ⁽¹⁰³⁾. Des études similaires ont été menées au Canada et 59 % des personnes interrogées qui étaient récemment enceintes, enceintes ou qui envisageaient une grossesse ont indiqué qu'elles se feraient vacciner contre le VRS pour protéger leur nourrisson ⁽¹⁰⁴⁾. Cela semble tenir compte d'autres tendances en matière de grossesse, telles que l'utilisation du vaccin contre la coqueluche et du vaccin contre la grippe, pour lesquels 65 % et 53 % des femmes enceintes et des personnes enceintes, respectivement, sont vaccinées ⁽¹⁰⁵⁾. Toutefois, l'acceptabilité d'un vaccin supplémentaire pendant la grossesse est inconnue, et le déséquilibre des naissances prématurées entre le groupe vacciné et le groupe placebo dans l'essai MATISSE peut avoir une incidence sur l'adoption du vaccin. En outre, l'acceptabilité de l'administration d'un anticorps monoclonal à des nourrissons par rapport à une vaccination pendant la grossesse pour protéger le nourrisson n'est pas connue à ce jour. La disponibilité de nirsevimab et du vaccin VRSpreF pourrait également avoir un impact sur l'utilisation du vaccin VRSpreF. Aux États-Unis, au 27 janvier 2024, la couverture globale du vaccin VRSpreF chez les femmes enceintes et les personnes enceintes à 32 semaines de gestation ou plus était de 16,2 %, bien que ce chiffre ait été obtenu dans un contexte de difficultés liées au déploiement du vaccin ⁽¹⁰⁶⁾.

IX. Recommandations

À la suite de l'examen des données probantes résumées ci-dessus (et dans le Tableau des options de gestion ci-dessous), le CCNI formule les recommandations suivantes pour la prise de décision au niveau de la santé publique et au niveau individuel.

Remarque :

- Une forte recommandation s'applique à la plupart des populations/personnes et devrait être suivie à moins qu'il n'existe une justification claire et convaincante pour une autre approche
- Une recommandation discrétionnaire peut être envisagée pour certaines populations/personnes dans certaines circonstances. Des solutions de rechange peuvent être raisonnables

Voir le Tableau 8 pour une explication plus détaillée de la certitude des données probantes GRADE pour les recommandations du CCNI.

41 Déclaration sur la prévention de la maladie causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons

Le CCNI continuera à suivre de près les développements scientifiques relatifs aux produits d'immunisation passive contre le VRS et mettra à jour ses recommandations en fonction de l'évolution des données probantes.

Recommandation 1. Compte tenu du fardeau de la maladie important que représente le VRS pour tous les nourrissons et de l'impact du VRS sur le système de santé canadien, le CCNI recommande de mettre en place un programme universel d'immunisation contre le VRS pour tous les nourrissons. L'introduction du programme pourrait se faire par étapes, en fonction de l'accès à l'offre, de la rentabilité et de l'abordabilité des options disponibles. (Forte recommandation)

Considérations :

- Le nirsevimab est privilégié au palivizumab. Dans les contextes où la disponibilité du nirsevimab est limitée ou inexistante, le palivizumab devrait être utilisé conformément aux recommandations du CCNI 2022.
- Les administrations sont invitées à définir la saison du VRS et à administrer le nirsevimab en fonction de l'épidémiologie locale (avant la pandémie de COVID-19, la saison du VRS s'étendait généralement de novembre à avril).
- Le nirsevimab est privilégié au vaccin VRSpreF. S'il est prévu que le nirsevimab soit administré à un nourrisson en bonne santé, il se peut que le vaccin VRSpreF pendant la grossesse n'apporte pas de bénéfice supplémentaire au nourrisson en bonne santé.
- Pour les nourrissons suivants, dont le parent gestationnel a reçu le vaccin VRSpreF, le nirsevimab devrait toujours être administré :
 - Les nourrissons qui répondent aux critères médicaux de risque accru de maladie sévère causée par le VRS conformément à la recommandation 2 (Liste 1) ou
 - Les nourrissons nés moins de 2 semaines après l'administration du vaccin VRSpreF

Résumé des données probantes et de la justification :

- Le nirsevimab est privilégié au palivizumab en raison de l'équilibre des effets, notamment la demi-vie prolongée et une EP protectrice comparable, voire potentiellement meilleure (lorsque le nirsevimab a été comparé au palivizumab, l'EP relative était de 53 % [-279 à 94 %] à 150 jours pour les IVR attribuables au VRS avec hospitalisation). En outre, l'augmentation de la demi-vie prédite peut signifier que le nirsevimab doit être administré une fois par saison, alors que le palivizumab doit être administré une fois par mois.
- À l'heure actuelle, le nirsevimab est privilégié au vaccin VRSpreF en raison de sa plus grande EP et de la durée de protection éventuellement plus longue qu'il confère. Un déséquilibre dans les naissances prématurées a également été observé dans l'essai du vaccin VRSpreF, bien que l'on pense que ce risque potentiel est atténué par le calendrier d'administration autorisé par Santé Canada, c'est-à-dire de 32 à 36 sAG. S'il est prévu

que le nirsevimab ne soit pas administré à un nourrisson, le vaccin VRSpreF peut être envisagé.

- Le VRS avait auparavant un schéma d'activité saisonnier bien établi; toutefois, les schémas sont variables en raison de facteurs environnementaux ou sociaux et ont changé depuis la pandémie de COVID-19. Étant donné que le nirsevimab et le vaccin VRSpreF sont administrés une fois par saison, il est important de disposer d'une certaine souplesse pour la prise de décision au niveau local quant au moment de l'administration.

Recommandation 2. Le CCNI recommande que les programmes d'immunisation contre le VRS utilisent le nirsevimab pour prévenir les maladies sévères causées par le VRS. Les programmes peuvent se développer et s'étendre au fil du temps en fonction de l'accès à l'offre, de la rentabilité et de l'abordabilité des options disponibles. (Forte recommandation)

Le nirsevimab devrait être traité en priorité pour les nourrissons de la manière suivante :

Priorité 1 :

- Les nourrissons qui entrent dans leur première saison de VRS ou qui sont nés au cours de celle-ci et qui présentent un risque accru de maladie sévère causée par le VRS, y compris ceux qui sont nés à moins de 37 sAG (Liste 1).
- Les nourrissons qui entrent dans leur deuxième saison de VRS et qui présentent un risque accru de maladie sévère attribuable au VRS (Liste 1).
- Les nourrissons qui entrent dans leur première saison de VRS ou qui sont nés au cours de celle-ci et dont le transport pour le traitement de la maladie sévère causée par le VRS est complexe, et/ou dont le risque de cette maladie est lié à des déterminants sociaux et structurels de la santé, tels que ceux que connaissent certaines communautés autochtones parmi les populations des Premières Nations, des Métis et des Inuits.

Priorité 2 :

- Si le prix du nirsevimab permet de rendre ces programmes rentables, le CCNI recommande que le nirsevimab soit envisagé pour tout nourrisson de moins de 8 mois entrant dans sa première saison de VRS ou né au cours de celle-ci, dans le cadre de programmes universelles d'immunisation visant à prévenir les maladies sévères causées par le VRS.

Considérations :

Admissibilité:

- Les nourrissons présentant un risque accru de maladie sévère causée par le VRS au cours de leur première saison de VRS :
 - Tous les enfants prématurés (c.-à-d. nés à moins de 37 sAG)

- MPC, y compris DBP, nécessitant une ventilation assistée, une oxygénothérapie ou un traitement médical chronique au cours des 6 mois précédant le début de la saison du VRS
- Fibrose kystique avec atteinte respiratoire et/ou retard de croissance
- Maladie CC hémodynamiquement significative
- Immunodéficience sévère
- Anomalies congénitales sévères des voies respiratoires empêchant l'évacuation des sécrétions respiratoires
- Maladie neuromusculaire entravant l'évacuation des sécrétions respiratoires
- Syndrome de Down
- Les nourrissons présentant un risque permanent de maladie sévère causée par le VRS au cours de leur deuxième saison sont tous ceux qui figurent dans la liste ci-dessus, à l'exception des nourrissons nés à moins de 37 sAG et des nourrissons atteints du syndrome de Down (sans autre affection médicale figurant dans la liste ci-dessus).
- En cas d'immunodéficience sévère, la liste des états d'immunodépression établie pour la COVID-19 peut être utilisée ⁽¹⁰⁷⁾. Les critères suivants s'appliquent au VIH : Taux de CD4 inférieur à 750 cellules/ μ L si l'âge est inférieur à 1 an ou le taux de CD4 est inférieur à 500 si l'âge est de 1 à 2 ans.
- Les administrations sont invitées à définir la saison du VRS et à administrer le nirsevimab en fonction de l'épidémiologie locale (avant la pandémie de COVID-19, la saison du VRS s'étendait généralement de novembre à avril).
- Les nourrissons qui commencent ou traversent leur première saison de VRS sont généralement âgés de moins de 8 mois et les nourrissons qui entament ou traversent leur deuxième saison de VRS sont généralement âgés de 8 à 19 mois.

Administration du nirsevimab :

- Le nirsevimab ne devrait pas être utilisé comme traitement et n'est destiné qu'à une utilisation prophylactique pour prévenir les maladies sévères causées par le VRS.
- Le nirsevimab n'est pas nécessaire ni requis pour un nourrisson qui a une infection actuelle confirmée par le VRS ou une infection antérieure confirmée par le VRS au cours de la saison actuelle du VRS. Le bénéfice supplémentaire du nirsevimab après la guérison d'un nourrisson infecté par le VRS n'est pas connu mais devrait être faible. On peut envisager de le faire dans le cas de nourrissons qui sont sévèrement immunodéprimés et qui peuvent encore en bénéficier, car ils peuvent ne pas avoir de réponse immunitaire à l'infection par le VRS.
- Lorsque l'approvisionnement en nirsevimab est limité, il convient de donner la priorité aux nourrissons/enfants présentant un risque accru ou continu de maladie sévère causée par le VRS et recevant du nirsevimab dans le cadre de programmes de santé publique.

Facteurs qui se recoupent avec les déterminants sociaux de la santé :

- Les peuples autochtones subissent un fardeau de la maladie élevé en raison de facteurs sociaux, environnementaux et économiques enracinés dans l'histoire de la colonisation et du racisme systémique (c.-à-d. l'iniquité structurelle); cette recommandation concernant le nirsevimab vise à remédier aux iniquités sanitaires sévères existantes et à donner la priorité à une intervention pour les personnes qui ont été historiquement marginalisées et qui continuent de l'être.
- Dans les communautés des Premières Nations, des Métis ou des Inuits, les décisions autonomes devraient être prises par les peuples autochtones avec le soutien des partenaires de santé et de la santé publique, conformément à la *Loi sur la déclaration des Nations Unies sur les droits des peuples autochtones* ⁽⁹⁶⁾.
- Il convient de prendre en considération les divers contextes des communautés concernées par l'équité. Les groupes autochtones dans différents contextes (urbains, ruraux, dans les réserves, hors des réserves) sont un exemple de contextes diversifiés pouvant s'appliquer.
- Les administrations sont encouragées à mettre en œuvre des programmes d'immunisation culturellement sûrs. Il existe des obstacles documentés à la faisabilité et à l'acceptabilité des programmes de palivizumab pour certaines populations. Le nirsevimab est actuellement la meilleure option clinique disponible pour la prévention du VRS chez les nourrissons. Il est donc recommandé pour les populations où il aura le plus grand potentiel de réduction des inégalités en matière de santé. Pour les nourrissons ne présentant pas de facteurs de risque médicaux identifiés de maladie sévère causée par le VRS (énumérés dans la Liste 1) et dont le parent gestationnel a reçu le vaccin VRSPreF au moins 2 semaines avant la naissance, l'administration du nirsevimab ne devrait apporter qu'un bénéfice supplémentaire minime et n'est donc pas recommandée.

Résumé des données probantes et de la justification :

- Les critères relatifs aux nourrissons présentant un risque accru et continu de maladie sévère causée par le VRS au cours de la première et de la deuxième saison de la maladie ont été établis sur la base d'analyses des données probantes réalisées pour la déclaration du CCNI sur le palivizumab, ainsi que d'avis d'experts. Compte tenu de la réduction prévue du coût du nirsevimab par rapport au palivizumab et de la faisabilité accrue d'administration (c.-à-d. 1 dose contre 4 ou 5 doses), le CCNI a élargi les critères d'admissibilité des nourrissons aux programmes de nirsevimab.
- L'examen des données probantes disponibles issues des essais cliniques a montré que le nirsevimab est sûr et efficace pour prévenir les maladies sévères causées par le VRS au cours de la première saison du VRS chez le nourrisson.
- Une analyse économique basée sur un modèle a montré ce qui suit :
 - Au prix catalogue, un programme de nirsevimab pour tous les nourrissons n'était pas rentable aux seuils de rentabilité fréquemment utilisés, même lorsque des durées de protection plus longues étaient modélisées.

- L'utilisation du nirsevimab chez les personnes présentant un risque accru de maladie sévère causée par le VRS (définie comme une naissance à moins de 37 sAG dans l'analyse économique) devrait être d'un bon rapport coût/efficacité.
- Les programmes qui étendent l'utilisation du nirsevimab aux personnes vivant dans des environnements où les taux d'hospitalisation et les coûts de santé liés au VRS sont plus élevés devraient également être rentables.
- L'analyse économique a montré que l'administration de nirsevimab à tous les nourrissons nés pendant la saison du VRS, avec une immunisation au début de la saison du VRS pour les nourrissons nés avant cette dernière, pourrait être une stratégie optimale à un seuil de rentabilité de 50 000 \$ par AVAQ si le prix du nirsevimab était inférieur à environ 110 à 190 \$ par dose.
- Lors de l'interprétation des tendances épidémiologiques pour éclairer les recommandations, les considérations d'équité incluent la reconnaissance du fait que les données probantes disponibles pour certaines populations sont limitées et peuvent être biaisées, par exemple, en raison de limitations systémiques dans les données disponibles pour les groupes racialisés.
- Les transports médicaux complexes pour le traitement du VRS peuvent avoir un impact disproportionné sur la santé des nourrissons et perturber la communauté. Les milieux de transport complexes comprennent des situations où la distance de transport peut être très longue (p. ex., transport par ambulance terrestre sur plusieurs heures) mais aussi des distances plus courtes qui nécessitent un transport aérien ou d'autres transports ou stratégies complexes.

Recommandation 3. Le CCNI recommande que le vaccin VRSpref soit considéré comme une décision individuelle prise par une femme enceinte ou une personne enceinte, sur la base des renseignements fournis par son professionnel de la santé, avant ou pendant la saison du VRS, afin de prévenir une maladie sévère causée par le VRS chez son nourrisson. A l'heure actuelle, le CCNI ne recommande pas de programme de vaccination pour le vaccin VRSpref. De nouvelles données et informations devraient apparaître au fil du temps et le CCNI réexaminera cette recommandation à l'avenir. (Recommandation discrétionnaire)

Considérations :

- Les femmes enceintes et les personnes enceintes continuent de faire l'objet d'un paternalisme lors de la prise de décisions médicales. Par conséquent, il convient de donner la priorité à l'autonomie des femmes enceintes et des personnes enceintes qui décident en connaissance de cause d'accepter des vaccins pour elles-mêmes afin de protéger leurs enfants.
- L'utilisation du vaccin VRSpref peut ne pas être nécessaire si un programme universel de nirsevimab est mis en œuvre.
- Les administrations sont encouragées à définir la saison du VRS et à fournir des renseignements aux professionnels de la santé aux femmes enceintes et aux personnes

enceintes (en plus des professionnels de la santé aux nourrissons) sur leurs programmes d'immunisation accessibles au public afin de faciliter la prise de décision individuelle en connaissance de cause.

- Pour l'administration du vaccin VRSpreF, il convient de tenir compte du moment de la gestation et du début de la saison du VRS, afin de permettre le développement d'une réponse immunitaire humorale et le transfert passif d'anticorps (p. ex., au moins 2 semaines). Par exemple, le vaccin VRSpreF pourrait être administré à partir de septembre pour protéger les nourrissons qui devraient naître pendant la saison du VRS en novembre, si l'administration se fait à partir de 32 sAG.
- Aucune donnée n'est disponible sur l'EP ou l'innocuité de doses supplémentaires du vaccin VRSpreF administrées au cours de grossesses ultérieures. Le CCNI pourrait réexaminer cette question lorsque de nouvelles données probantes seront disponibles.
- Le vaccin VRSpreF peut être administré indépendamment d'une infection antérieure par le VRS.

Résumé des données probantes et de la justification :

- L'examen des données disponibles issues d'essais cliniques a montré que le vaccin VRSpreF est efficace pour prévenir la maladie sévère causée par le VRS chez un nourrisson au cours des premiers mois de sa vie (EP du vaccin de 57 %; IC à 95 % : 27 à 75 %) à 180 jours pour l'IVR attribuable au VRS avec hospitalisation). Le groupe de travail a examiné ces données en même temps que les données disponibles pour le nirsevimab (EP de 81 %; IC à 95 % : 64 à 91 %) à 150 jours pour l'IVR du VRS avec hospitalisation).
- Un déséquilibre dans les naissances prématurées a été observé dans l'essai du fabricant. Les données disponibles sont insuffisantes pour exclure définitivement une relation de cause à effet entre les naissances prématurées et la vaccination avec le vaccin VRSpreF. Par conséquent, à l'heure actuelle, le fait de limiter l'administration du vaccin à l'intervalle d'administration approuvé par Santé Canada de 32 à 36 semaines de gestation réduit le risque potentiel d'accouchement prématuré. Le CCNI continuera à suivre de près les données probantes relatives à l'innocuité du vaccin VRSpreF chez les femmes enceintes et les personnes enceintes et mettra à jour ses recommandations en conséquence.
- Les données disponibles sur l'EP (y compris la durée de la protection) et l'innocuité du vaccin VRSpreF et du nirsevimab étayaient la recommandation préférentielle du CCNI en faveur du nirsevimab. Cette question pourra être réexaminée à mesure que de nouvelles données probantes apparaîtront.
- L'évaluation économique basée sur un modèle a montré que :
 - Dans toutes les analyses, le programme avec le vaccin VRSpreF tout au long de l'année a été dominé par les autres programmes (c.-à-d. que le programme avec le vaccin VRSpreF tout au long de l'année a eu des coûts attendus plus élevés et des AVAQ plus faibles par rapport aux autres programmes).

- Un programme avec le vaccin VRSpreF tout au long de l'année en association avec le nirsevimab pour les nourrissons à haut risque n'était pas rentable avec un RCED de 204 621 \$ par AVAQ par rapport au nirsevimab saisonnier pour les nourrissons à risque modéré et élevé, avec rattrapage dans le cas de base.
- L'association du vaccin VRSpreF et du nirsevimab pendant toute l'année pour les nourrissons à haut risque pourrait constituer une stratégie optimale si le prix du nirsevimab était supérieur à environ 110 à 190 \$ et si le prix du vaccin VRSpreF était inférieur à environ 60 à 125 \$, à un seuil de coût/efficacité de 50 000 \$ par AVAQ.

Tableau des options de gestion

Différentes options sont disponibles pour le type de produit, le calendrier, la cohorte d'âge et le groupe à risque. La décision sur l'option à privilégier dépendra des considérations énumérées ci-dessous.

Tableau 2. Options de gestion par produit

Produit	Considérations	Points de décision
Nirsevimab	<p>Épidémiologie : La maladie sévère causée par le VRS est le plus fréquemment observée chez les jeunes nourrissons (âgés de moins de 6 mois) au cours de leur première saison de VRS. Les nourrissons prématurés sont plus à risque mais les enfants nés à terme représentent la majorité des cas sévères de VRS. Certains nourrissons présentent un risque plus élevé de maladie sévère en raison de certaines affections médicales (voir les recommandations ci-dessus). Une minorité de nourrissons est exposée à un risque de maladie sévère causée par le VRS au cours de la deuxième saison. Les peuples autochtones subissent un fardeau de la maladie attribuable à des facteurs sociaux, environnementaux et économiques, enracinés dans l'histoire de la colonisation et du racisme systémique.</p> <p>Saisonnalité du VRS : Le VRS présente un cycle d'infection saisonnier qui peut varier en fonction de facteurs environnementaux ou autres.</p> <p>EP et durée de la protection : L'EP protectrice du nirsevimab est immédiate. L'EP est élevée au cours des premiers mois de la vie, lorsque les nourrissons sont les plus exposés au risque de VRS. Le nirsevimab s'est révélé efficace pendant les 5 premiers mois et pourrait offrir une protection pendant toute la saison.</p> <p>Innocuité : Les données disponibles proviennent uniquement d'essais cliniques.</p>	<p>Épidémiologie : Bien que tous les nourrissons puissent bénéficier de la protection offerte par le nirsevimab et le vaccin VRSpreF au cours de leurs premiers mois de vie pendant la saison du VRS, certains nourrissons présentent un risque accru de maladie sévère (voir les recommandations ci-dessus) et peuvent donc faire l'objet d'une priorité dans le cadre des programmes d'immunisation.</p> <p>Saisonnalité du VRS : Le moment de l'administration devrait tenir compte du délai d'attente de la protection et du début de la saison du VRS.</p> <p>EP et durée de la protection : D'après les données des essais cliniques pour chaque produit, l'EP rapportée pour le nirsevimab est supérieure à celle rapportée pour le vaccin VRSpreF. D'après les données actuellement disponibles, la protection offerte par le vaccin VRSpreF aux nourrissons semble s'estomper plus tôt et plus rapidement que celle rapportée pour le nirsevimab.</p> <p>Innocuité : Le déséquilibre concernant le nombre de naissances prématurées observé dans l'essai clinique du vaccin VRSpreF peut être pris en compte.</p> <p>Données économiques : Il est peu probable que le nirsevimab soit rentable pour tous les nourrissons aux prix courants. Un programme avec le vaccin VRSpreF seul ou un programme combinant le vaccin VRSpreF et le nirsevimab pour les nourrissons à haut risque n'est probablement pas rentable aux prix courants. Un programme de nirsevimab pour tous les nourrissons ou un programme combinant le vaccin VRSpreF et le nirsevimab pour les nourrissons à haut risque peut être rentable dans les populations où le transport pour les</p>

	<p>L'innocuité du nirsevimab continue d'être surveillée et aucun signalement n'a été observé dans les essais cliniques.</p> <p>Données économiques : L'analyse économique indique que l'administration du nirsevimab aux nourrissons présentant un risque plus élevé ou continu peut être rentable. Un programme universel de nirsevimab pour tous les nourrissons ne s'est pas révélé rentable aux prix courants.</p> <p>Éthique, équité, faisabilité et acceptabilité : Une recommandation plus large pour le nirsevimab peut signifier que le nirsevimab peut être administré à plus de nourrissons que les programmes actuels de palivizumab. Cette extension du programme peut être mise en œuvre en utilisant les systèmes et les programmes existants. La recommandation du nirsevimab a été envisagée lorsque les coûts du transport médical et du traitement sont plus élevés en raison de l'éloignement, de la disponibilité limitée des services médicaux ou d'autres facteurs croisés (p. ex., la racialisation) qui limitent l'accès aux soins. Les recommandations concernant les peuples autochtones visent à remédier aux inégalités sévères qui existent en matière de santé et à donner la priorité à une intervention en faveur des personnes qui ont été historiquement marginalisées et qui continuent de l'être.</p>	<p>soins médicaux est complexe et où les taux d'hospitalisation sont plus élevés.</p> <p>Éthique, équité, faisabilité et acceptabilité : Les programmes de nirsevimab peuvent être similaires aux programmes actuels de palivizumab et peuvent donc être plus faisables et plus acceptables. Le vaccin VRSpreF nécessiterait la mise en place d'un nouveau programme pour les femmes enceintes et les personnes enceintes, et pourrait donc être moins acceptable et faisable, en particulier lorsque le calendrier d'administration ne coïncide pas avec la vaccination contre la grippe ou la coqueluche.</p>
Vaccin VRSpreF	<p>Épidémiologie : Voir ci-dessus</p> <p>Saisonnalité du VRS : Voir ci-dessus</p> <p>EP et durée de la protection : L'EP protectrice du vaccin VRSpreF prend un certain temps à se développer (au moins 2 semaines entre l'administration et la naissance). L'EP est élevée au cours des premiers mois de la vie, lorsque les nourrissons sont les plus exposés au risque de VRS. Le vaccin VRSpreF s'est révélé quelque peu efficace au cours des 5 premiers mois</p>	

	<p>suivant son administration mais la protection ne devrait pas durer plus de 4 ou 5 mois.</p> <p>Innocuité : Les données disponibles proviennent uniquement d'essais cliniques. L'innocuité du vaccin VRSpreF est surveillée, en particulier dans le contexte d'un déséquilibre des naissances prématurées observé dans l'essai clinique.</p> <p>Données économiques : L'analyse économique a montré que l'administration du vaccin VRSpreF à toutes les femmes enceintes et les personnes enceintes n'est pas rentable, sauf en association avec un programme de nirsevimab à haut risque, excepté dans le contexte d'un transport complexe pour les soins médicaux et d'autres facteurs de risque.</p> <p>Faisabilité et acceptabilité : La vaccination des femmes enceintes et des personnes enceintes peut être moins acceptable que d'autres stratégies d'immunisations, en particulier dans le contexte du déséquilibre par rapport au nombre de naissances prématurées observé dans l'essai clinique du vaccin VRSpreF. Historiquement, les programmes de vaccination pendant la grossesse (p. ex., dcaT, grippe) sont moins bien suivis que par la population générale au Canada (65 et 53 %, respectivement, en 2021).</p>	
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Tableau 3. Résumé des recommandations

Saison	Population protégée (population bénéficiant de l'intervention, si elle est différente)	Recommandation
Première	Nourrisson à risque accru	Devrait se voir proposer le nirsevimab – Priorité 1*

Deuxième	Nourrisson/enfant présentant un risque accru permanent	
Première	Nourrisson nécessitant un transport complexe et/ou le risque est lié à des déterminants sociaux/structurels de la santé (p. ex., les peuples autochtones)	
Première	Tous les nourrissons	Devrait se voir proposer le nirsevimab – Priorité 2*
		Niveau individuel : Envisager le vaccin VRSPreF en tenant compte de toute option de programme potentiellement disponible
Première	Tous les nourrissons (femmes enceintes et personnes enceintes)	Programmes d'immunisation : À l'heure actuelle, il n'est pas recommandé de mettre en place un programme universel d'immunisation contre le VRS

*L'introduction du programme pourrait se faire par étapes en fonction de l'accès à l'offre, de la rentabilité et de l'abordabilité.

X. Priorités de recherche

Les recherches visant à répondre aux questions en suspens suivantes sont encouragées :

- Innocuité et efficacité dues nirsevimab et du vaccin VRSPreF en dehors des essais cliniques
- Innocuité et efficacité réelle du vaccin VRSPreF à des AG antérieurs à l'autorisation, c'est-à-dire avant 32 sAG, dans la prévention de la maladie sévère causée par le VRS chez les nourrissons identifiés comme étant à risque accru in utero
- Innocuité et efficacité réelle du vaccin VRSPreF dans la prévention de la maladie causée par le VRS chez les femmes enceintes et les personnes enceintes
- Innocuité et EP ou ER de l'administration concomitante du vaccin VRSPreF et d'autres vaccins pour les femmes enceintes et les personnes enceintes
- Durée de la réponse en anticorps à la première dose du vaccin VRSPreF durant une grossesse – les anticorps persistent-ils lors d'une grossesse ultérieure?
- Innocuité et EP ou ER du vaccin VRSPreF pour les grossesses ultérieures, en cas d'administration antérieure

- Des recherches supplémentaires pour établir si le déséquilibre des naissances prématurées observé dans l'essai du vaccin VRSpreF constitue un signalement en matière d'innocuité
- Innocuité et EP ou ER de l'administration de vaccin VRSpreF au parent gestationnel et de nirsevimab au nourrisson pour protéger le même nourrisson
- Impact à long terme du retardement de la maladie causée par le VRS pour des cohortes d'enfants grâce à l'immunité passive acquise par l'administration d'anticorps monoclonaux ou du vaccin VRSpreF
- Impact sanitaire à long terme du nirsevimab ou du vaccin VRSpreF
- Durabilité de la protection du nirsevimab
- Impact, le cas échéant, de la réponse anticorps polyclonale provoquée par le vaccin VRSpreF par rapport à la réponse anticorps monoclonale provoquée par le nirsevimab
- Innocuité et EP ou ER/efficacité réelle de l'administration concomitante de nirsevimab et de vaccins infantiles et/ou d'autres anticorps monoclonaux
- Impacts sur l'équité attribuables aux programmes d'immunisation par le nirsevimab et le vaccin VRSpreF ou à l'absence de tels programmes
- Acceptabilité et adoption du nirsevimab et du vaccin VRSpreF

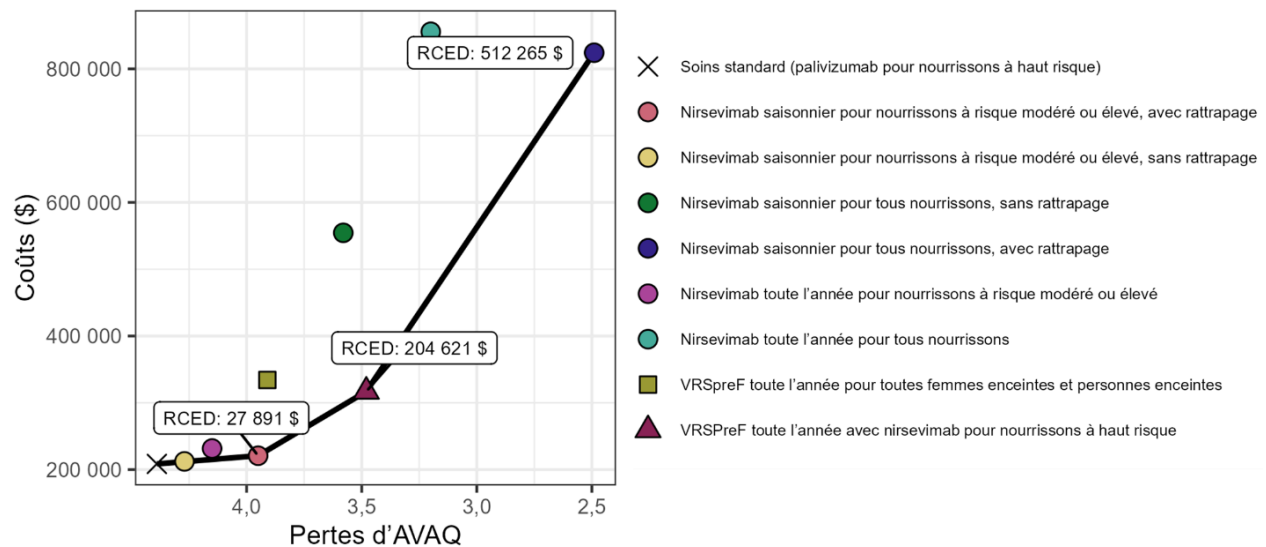
XI. Enjeux de surveillance

La collecte, l'analyse et l'interprétation continues et systématiques des données, ainsi que leur diffusion en temps utile, sont essentielles à la planification, à la mise en œuvre, à l'évaluation et à la prise de décision fondée sur des données probantes. Le VRS n'est actuellement pas une maladie à déclaration obligatoire au Canada. Pour soutenir ces efforts, le CCNI encourage la surveillance permanente et l'expansion continue des détails de la surveillance de l'épidémiologie du VRS au Canada. Il s'agit notamment de surveiller la pression de sélection sur les modifications de l'évolution virale du VRS en raison des pressions de sélection potentielles liées à l'introduction d'un nouvel anticorps monoclonal et de vaccins contre le VRS.

Le Système de surveillance et de détection des virus respiratoires (SSDVR), le système national de surveillance du VRS au Canada, surveille la propagation du VRS par province/territoire. Les données de surveillance consolidée sur les nourrissons, les enfants, les femmes enceintes et les personnes enceintes, y compris l'état de santé, et la granularité par groupe d'âge, l'appartenance ethnique et les complications liées au VRS (p. ex., l'hospitalisation et l'admission à l'USI) sont limitées. En outre, l'impact du VRS sur les nourrissons en fonction de l'état de santé sous-jacent, du sexe et d'autres facteurs de confusion potentiels n'est pas bien documenté. Par conséquent, des initiatives sont nécessaires pour recueillir des données sur l'infection par le VRS (p. ex., le VRS non médicalement pris en charge, le VRS médicalement pris en charge, l'hospitalisation, l'admission à l'USI et l'incidence des décès) chez les femmes enceintes et les personnes enceintes, leurs nourrissons et leurs enfants afin de déterminer le fardeau des infections par le VRS au Canada.

Figure

Figure 1. Résultats de l'analyse coût/utilité du point de vue du système de santé, montrant les coûts et les pertes d'AVAQ associées à chaque stratégie. *



*La ligne continue relie les stratégies qui ne sont pas dominées et les étiquettes indiquent les rapports coût/efficacité différentiels séquentiels (RCED) pour chacune de ces stratégies (c. -à-d. les RCED comparant une stratégie moins coûteuse à la stratégie suivante la plus coûteuse). Il convient de noter que le nirsevimab saisonnier pour les nourrissons à risque modéré et élevé, sans rattrapage des nourrissons nés en dehors de la saison du VRS, est dominé bien qu'il semble se situer sur la frontière d'EP en raison de l'échelle du graphique.

Tableaux

Tableau 4. Résumé des résultats comparant le nirsevimab au placebo pour tous les nourrissons entrant dans leur première saison de VRS

Issue	Nombre d'études (conception de l'étude)	Nombre d'événements/Nombre de participants		Effet		Certitude
		Nirsevimab	Placebo	Effet relatif (IC à 95 %)	Effet absolu (IC à 95 %)	
Décès attribuable au VRS (suivi : 150 jours)	2 (ECR)	0/2 579 (0,0 %)	0/1 293 (0,0 %)	Non estimable		Modérée ^a
IVR par le VRS avec admission à l'USI (suivi : 150 jours)	2 (ECR)	1/2 579 (0,0 %)	6/1 293 (0,5 %)	RC 0,10 (0,02 à 0,46) EP 90 % (54 à 98 %)	4 de moins pour 1 000 (de 5 de moins à 3 de moins)	Modérée ^a
IVR par le VRS avec hospitalisation (suivi : 150 jours)	2 (ECR)	12/2 579 (0,5 %)	33/1 293 (2,6 %)	RR 0,19 (0,10 à 0,36) EP 81 % (64 à 90 %)	21 de moins pour 1 000 (de 23 de moins à 16 de moins)	Modérée ^a
IVR par le VRS médicalement prise en charge (suivi : 150 jours)	2 (ECR)	31/2 579 (1,2 %)	80/1 293 (6,2 %)	RR 0,20 (0,13 à 0,30) EP 80 % (70 à 87 %)	49 de moins pour 1 000 (de 54 de moins à 43 de moins)	Modérée ^a

ÉI systémiques sévères (suivi : 150 jours)	2 (ECR)	208/2 570 (8,1 %)	143/1 284 (11,1 %)	RR 0,73 (0,59 à 0,89)	30 de moins pour 1 000 (de 46 de moins à 12 de moins)	Modérée ^b
ÉI locaux sévères (suivi : 150 jours)	2 (ECR)	0/2 579 (0,0 %)	0/1 293 (0,0 %)	Non estimable		Modérée ^a

^a Réduction par 1 pour l'imprécision attribuable au fait que la taille des renseignements de la revue n'est pas respectée (400 personnes et plus ayant subi des événements ou, pour des événements très rares ou inexistant, une taille d'échantillon de 4 000 et plus).

^b Réduction par 1 pour l'imprécision, car la largeur de l'IC de l'effet absolu contient des estimations qui diffèrent dans l'interprétation de la taille de l'effet par rapport à l'estimation ponctuelle.

Tableau 5. Résumé des résultats comparant le nirsevimab au palivizumab pour les nourrissons à haut risque entrant dans leur première saison de VRS

Issue	Nombre d'études (conception de l'étude)	Nombre d'événements/Nombre de participants		Effet		Certitude
		Nirsevimab	Palivizumab	Effet relatif (IC à 95 %)	Effet absolu (IC à 95 %)	
Décès attribuable au VRS (suivi : 360 jours)	1 (ECR)	0/614 (0,0 %)	0/304 (0,0 %)	Non estimable		Modérée ^a
IVR par le VRS avec admission à l'USI (suivi : 150 jours)	1 (ECR)	0/616 (0,0 %)	0/309 (0,0 %)	Non estimable		Modérée ^a

IVR par le VRS avec hospitalisation (suivi : 150 jours)	1 (ECR)	2/616 (0,3 %)	2/309 (0,6 %)	RC 0,47 (0,06 à 3,79) EP 53 % (-279 à 94 %)	3 de moins pour 1 000 (de 6 de moins à 18 de plus)	Faible ^b
IVR par le VRS médicalement prise en charge (suivi : 150 jours)	1 (ECR)	4/616 (0,6 %)	3/309 (1,0 %)	RR 0,67 (0,15 à 2,97) EP 33 % (-197 à 85 %)	3 de moins pour 1 000 (de 8 de moins à 19 de plus)	Modérée ^c
ÉI systémiques sévères (suivi : 360 jours)	1 (ECR)	84/614 (13,7 %)	39/304 (12,8 %)	RR 1,07 (0,75 à 1,52)	9 de plus pour 1 000 (de 32 de moins à 67 de plus)	Faible ^b
ÉI locaux sévères (suivi : 360 jours)	1 (ECR)	1/614 (0,2 %)	0/304 (0,0 %)	RC de Peto 4,46 (0,07 à 287,06)	2 de plus pour 1 000 (de 4 de moins à 8 de plus) ^d	Modérée ^a

^a Réduction par 1 pour l'imprécision attribuable au fait que la taille des renseignements de la revue n'est pas respectée (400 personnes et plus ayant subi des événements ou, pour des événements très rares ou inexistant, une taille d'échantillon de 4 000 et plus).

^b Réduction par 2 pour l'imprécision, car la largeur de l'IC de l'effet absolu contient des estimations qui diffèrent dans l'interprétation de la taille de l'effet par rapport à l'estimation ponctuelle.

^c Réduction par 1 pour l'imprécision, car la largeur de l'IC de l'effet absolu contient des estimations qui diffèrent dans l'interprétation de la taille de l'effet par rapport à l'estimation ponctuelle.

^d La méthodologie GRADE standard n'a pas permis de le calculer en raison de l'absence d'événements dans le groupe de contrôle. La différence de risque absolu entre les groupes est indiquée.

Tableau 6. Résumé des résultats comparant le nirsevimab au palivizumab pour les nourrissons à haut risque entrant dans leur deuxième saison de VRS

Issue	Nombre d'études (conception de l'étude)	Nombre d'évènements/Nombre de participants		Effet		Certitude
		Nirsevimab	Palivizumab	Effet relatif (IC à 95 %)	Effet absolu (IC à 95 %)	
Décès attribuable au VRS (suivi : 360 jours)	1 (ECR)	0/220 (0,0 %)	0/42 (0,0 %)	Non estimable		Modérée ^a
IVR par le VRS avec admission à l'USI (suivi : 150 jours)	1 (ECR)	0/220 (0,0 %)	0/42 (0,0 %)	Non estimable		Modérée ^a
IVR par le VRS avec hospitalisation (suivi : 150 jours)	1 (ECR)	0/220 (0,0 %)	0/42 (0,0 %)	Non estimable		Modérée ^a
IVR par le VRS médicalement prise en charge (suivi : 150 jours)	1 (ECR)	0/220 (0,0 %)	0/42 (0,0 %)	Non estimable		Modérée ^a
Él systémiques sévéres (suivi : 360 jours)	1 (ECR)	24/220 (10,9 %)	1/42 (2,4 %)	RR 4,58 (0,64 à 32,95)	85 de plus pour 1 000 (de 9 de moins à 761 de plus)	Faible ^b

ÉI locaux sévères (suivi : 360 jours)	1 (ECR)	0/220 (0,0 %)	0/42 (0,0 %)	Non estimable	Modérée ^a
-------------------------------------------------	---------	---------------	--------------	---------------	----------------------

^a Réduction par 1 pour l'imprécision attribuable au fait que la taille des renseignements de la revue n'est pas respectée (400 personnes et plus ayant subi des événements ou, pour des événements très rares ou inexistant, une taille d'échantillon de 4 000) et plus.

^b Réduction par 2 pour l'imprécision, car la largeur de l'IC de l'effet absolu contient des estimations qui diffèrent dans l'interprétation de la taille de l'effet par rapport à l'estimation ponctuelle.

Tableau 7. Résumé des résultats comparant le vaccin VRSpreF au placebo chez tous les nourrissons entrant dans leur première saison de VRS

Résultat	Nombre d'études (conception de l'étude)	Nombre d'événements/Nombre de participants		Effet		Certitude
		Vaccin VRSpreF	Placebo	Effet relatif (IC à 95 %)	Effet absolu (IC à 95 %)	
Décès attribuable au VRS (suivi : 180 jours)	2 (ECR)	0/3 675 (0,0 %)	1/3 665 (0,0 %)	RC 0,13 (0,00 à 6,80) EV 87 % (-580 à 100 %)	0 de moins pour 1 000 (de 0 de moins à 2 de plus)	Faible ^a
IVR par le VRS avec admission à l'USI (suivi : 180 jours)	1 (ECR)	4/3 495 (0,1 %)	7/3 480 (0,2 %)	RR 0,57 (0,12 à 2,25) EV 43 % (-125 à 88 %)	1 de moins pour 1 000 (de 2 de moins à 3 de plus)	Faible ^a
IVR par le VRS avec hospitalisation (suivi : 180 jours)	1 (ECR)	19/3 495 (0,5 %)	44/3 480 (1,3 %)	RR 0,43 (IC à 99,17 %, 0,19 à 0,90) EV 57 % (IC à 99,17 %, 10 à 81 %)	7 de moins pour 1 000 (IC à 99,17 % de 10 de moins à 1 de moins)	Modérée ^b

IVR par le VRS médicalement prise en charge (suivi : 180 jours)	1 (ECR)	57/3 495 (1,6 %)	117/3 480 (3,4 %)	RR 0,49 (IC à 97,58 %, 0,33 à 0,71) EV 51 % (IC à 97,58 %, 29 à 67 %)	17 de moins pour 1 000 (IC à 97,58 % de 22 de moins à 10 de moins)	Élevée
Naissance prématurée	2 (ECR)	207/3 683 (5,6 %)	172/3 675 (4,7 %)	RR 1,20 (0,98 à 1,46)	9 de plus pour 1 000 (de 1 de moins à 22 de plus)	Faible ^a
ÉI systémiques sévères chez les participants enceints (suivi : 7 jours)	2 (ECR)	85/3 777 (2,3 %)	87/3 756 (2,3 %)	RR 0,97 (0,72 à 1,31)	1 de moins pour 1 000 (de 6 de moins à 7 de plus)	Faible ^a
ÉI systémiques sévères chez les nourrissons participants	2 (ECR)	666/3 682 (18,1 %)	661/3 674 (18,0 %)	RR 1,01 (0,91 à 1,11)	2 de plus pour 1 000 (de 16 de moins à 20 de plus)	Faible ^a
ÉI locaux sévères chez les participants enceints (suivi : 7 jours)	2 (ECR)	11/3 777 (0,3 %)	0/3 756 (0,0 %)	RC de Peto 7,36 (2,26 à 24,02)	3 de plus pour 1 000 (de 1 de plus à 5 de plus) ^c	Élevée

^a Réduction par 2 pour l'imprécision, car la largeur de l'IC de l'effet absolu contient des estimations qui diffèrent dans l'interprétation de la taille de l'effet par rapport à l'estimation ponctuelle.

^b Réduction par 1 pour l'imprécision, car la largeur de l'IC de l'effet absolu contient des estimations qui diffèrent dans l'interprétation de la taille de l'effet par rapport à l'estimation ponctuelle.

^c La méthodologie GRADE standard n'a pas permis de le calculer en raison de l'absence d'événements dans le groupe de contrôle. La différence de risque absolu entre les groupes est indiquée.

Tableau 8. GRADE – Certitude des données probantes pour les recommandations du CCNI

GRADE – degré de certitude des données probantes	Description
Élevé	Très confiant dans le fait que l'effet réel est proche de l'estimation de l'effet.
Moyen	Moyennement confiant : l'effet réel est probablement proche de l'estimation de l'effet mais il est possible qu'il soit substantiellement différent.
Faible	Confiance limitée dans l'estimation de l'effet : l'effet réel peut être substantiellement différent de l'estimation de l'effet.
Très faible	Très peu de confiance dans l'estimation de l'effet : l'effet réel est susceptible d'être substantiellement différent de l'estimation de l'effet.

Liste des abréviations

AG	Âge gestationnel
ARN	Acide ribonucléique
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
AVAQ	Années de vie ajustées sur la qualité
DBP	Dysplasie broncho-pulmonaire
BDPP	Base de données sur les produits pharmaceutiques
CC	Cardiopathie congénitale
CCI	Comité canadien d'immunisation
CCNI	Comite consultatif national de l'immunisation
DCT	Diphtérie, coqueluche et tétanos
ECR Phase IIb	Essais contrôlés randomisés Phase 2b
ECR Phase III	Essais contrôlés randomisés Phase 3
EEFA	Éthique, équité, faisabilité et acceptabilité
EI	Évènement indésirable
EIG	Évènement indésirable grave
EP	Efficacité potentielle
ER	Efficacité réelle
FHA	Hémagglutinine anti-filamentaire
GCESP	Groupe consultatif d'éthique en santé publique
GRADE	Grading of recommendations assessment, development, and evaluation
GSK	GlaxoSmithKline
GT MEV	Groupe de travail sur les maladies évitables par la vaccination
HARMONIE	Prévention par anticorps monoclonal du VRS chez les patients hospitalisés
IC	Intervalle de confiance
IRA	Infection respiratoire aiguë
IVR	Infection des voies respiratoires

IVRI	Infection des voies respiratoires inférieures
MATISSE	Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy
MEDLEY	Monoclonal Antibody with an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in High-risk Children
MELODY	Monoclonal Antibody with an Extended Half-life Against Respiratory Syncytial Virus, in Healthy Late Preterm and Term Infants
MEV	Maladies évitables par la vaccination
MPC	Maladie pulmonaire chronique
N	Nombre de participants
PRN	Pertactine
Protéine de surface G et F	Protéine de surface Glycoprotéine et Fusion
RC	Rapport de cotes
RCED	Rapport coût/efficacité différentiel
RMTC	Relevé des maladies transmissibles au Canada
RR	Rapport de risque
SAC	Services aux Autochtones Canada
sAG	Semaines d'âge gestationnel
SICO	Étude de surveillance instantanée COVID-19
SSDVR	Système de surveillance de la détection des virus respiratoires
TDC	Tétanos, diphtérie et coqueluche
USI	Unité de soins intensifs
Vaccin VRSpreF	Vaccin à sous-unité F de préfusion du virus respiratoire syncytial
VGSI	Vaccin contre la grippe saisonnière inactivé
VRI	Voies respiratoires inférieures
VRS	Virus respiratoire syncytial
VRS EAM-009	Essai d'anticorps monoclonal contre le virus respiratoire syncytial 009

Remerciements

La présente déclaration a été préparée par : A Killikelly, W Siu, P Doyon-Plourde, P Davis, E Abrams, G Gebretekle, M Yeung, A Tuite, and N Brousseau au nom du groupe de travail du CCNI sur le VRS et approuvé par le CCNI.

Le CCNI remercie vivement les personnes suivantes pour leur contribution : F Crane, A Cernat, S Cortes-Kaplan, A Howarth, C Jensen, S Lim, P Luth, A Roselli, M Rudd, A Simmons, A Stevens, M Salvadori, M Tunis, K Wilkinson, R Ximenes, R Yorke, K Young, L Zhao, le groupe de travail sur la sécurité des vaccins, le groupe consultatif d'éthique de la santé publique (GCESP), le groupe de travail sur les maladies évitables par la vaccination (GT MEV) de Services aux autochtones Canada (SAC) et le Centre de lutte contre les maladies transmissibles du Yukon.

Groupe de travail du CCNI sur le VRS

Membres du groupe de travail du CCNI sur le VRS: N Brousseau (Président), M Andrew, A Britton (Centers for Disease Control and Prevention, É.-U.), T Bogler, S Buchan, K Campbell, M Cao, E Castillio, K Fleming-Dutra (Centers for Disease Control and Prevention, É.-U.) J Jones (Centers for Disease Control and Prevention, É.-U.), S McNeil, M Melgar, D Money, D Moore, J Papenburg, V Poliquin, E Rafferty, J Robinson, and F Schwarz.

Représentants d'office : S Buckrell (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], ASPC), M Cao (Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques [DGSPNI], SC), L Lee (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], ASPC), et F Schwarz (Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques [DGSPNI], SC).

Participants à l'ASPC : F Crane, S Cortes-Kaplan, A Howarth, C Jensen, S Lim, A Roselli, M Rudd, A Simmons, A Stevens, M Salvadori, M Tunis, K Wilkinson, R Ximenes, R Yorke, K Young, et L Zhao.

CCNI

Membres du CCNI: R Harrison (Présidente), V Dubey (Vice-présidente), M Andrew, J Bettinger, N Brousseau, A Buchan, H Decaluwe, P De Wals, E Dubé, K Hildebrand, K Klein, M O'Driscoll, J Papenburg, A Pham-Huy, B Sander, et S Wilson.

Anciens membres du CCNI : S Deeks (présidente)

Représentants de liaison : L Bill (Association canadienne des infirmières et infirmiers autochtones), LM Bucci (Association canadienne de santé publique), S Buchan (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), E Castillo (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), J Comeau (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada), M Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), J MacNeil (Centers for Disease Control and Prevention, É.-U.), M McIntyre (Association des

infirmières et infirmiers du Canada), D Moore (Société canadienne de pédiatrie), M Naus (Comité canadien sur l'immunisation), M Nowgesic (Association canadienne des infirmières et infirmiers autochtones), M Osmack (Association des médecins autochtones du Canada), J Potter (Collège des médecins de famille du Canada), et A Ung (Association des pharmaciens du Canada).

Représentants d'office : V. Beswick-Escanlar (Défense nationale et Forces armées canadiennes), E. Henry (Centre des programmes de l'immunisation [CPI], ASPC), P. Fandja (Direction des produits de santé commercialisés, SC), M Lacroix (Groupe consultatif en matière d'éthique en santé publique, ASPC), C Pham (Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques, SC), S Ogunnaike-Cooke (Centre de surveillance des vaccinations, ASPC), M Patel (Approvisionnement et assurance des vaccins, ASPC), M Routledge (Laboratoire national de microbiologie, ASPC), M Su (COVID-19 Épidémiologie et surveillance, ASPC), et T. Wong (Direction générale de la santé des Premières Nations et des Inuits, SAC).

Références

1. L'Agence des médicaments du Canada, (ACMTS). Le nirsévimab (Beyfortus) dans la prévention du virus respiratoire syncytial chez le nouveau-né et le nourrisson [Internet]. CADTH; 2023 Jul 26 [cited 2023 Dec 18]. Disponible à: <https://www.cadth.ca/fr/le-nirsevimab-beyfortus-dans-la-prevention-du-virus-respiratoire-syncytial-chez-le-nouveau-ne-et-le>.
2. Ismail SJ, Hardy K, Tunis MC, Young K, Sicard N, Quach C. A framework for the systematic consideration of ethics, equity, feasibility, and acceptability in vaccine program recommendations. *Vaccine*. 2020 Aug 10;38(36):5861 -76. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.051>.
3. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration, 2020.
4. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011 Apr 1;64(4):383-94. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>.
5. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011 Apr 1;64(4):401-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.
6. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*. 2015 Jan 1;4(1):1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>.
7. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE evidence to decision (EtD) frameworks: A systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ (Online)*. 2016 Jun 28;353:i2016. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2016>.
8. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Red book (2018): Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st Edition. Itasca (IL): American Academy of Pediatrics; 2018 May 01.
9. Zylbersztejn A, Pembrey L, Goldstein H, Berbers G, Schepp R, van der Klis F, et al. Respiratory syncytial virus in young children: community cohort study integrating serological surveys, questionnaire and electronic health records, Born in Bradford cohort, England, 2008 to 2013. *Eurosurveillance*. 2021 Feb 11;26(6):20. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.6.2000023>.

10. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: A systematic analysis. *Lancet*. 2022 May 28;399(10340):2047-64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00478-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00478-0).
11. Wingert A, Pillay J, Moore DL, Guitard S, Vandermeer B, Dyson MP, et al. Burden of illness in infants and young children hospitalized for respiratory syncytial virus: A rapid review. *Can Commun Dis Rep*. 2021 Sep 10;47(9):381-96. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v47i09a05>.
12. Abrams EM, Doyon-Plourde P, Davis P, Brousseau N, Irwin A, Siu W, et al. Burden of disease of respiratory syncytial virus in infants, young children and pregnant women and people. *Canada Communicable Disease Report*. 2024 Feb;50(1/2):1 -15. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v50i12a01>.
13. Groves HE, Piché-Renaud P, Peci A, Farrar DS, Buckrell S, Bancej C, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on influenza, respiratory syncytial virus, and other seasonal respiratory virus circulation in Canada: A population-based study. *Lancet Regional Health - Americas*. 2021 Sept 01;1:100015. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100015>.
14. Bourdeau M, Vadlamudi NK, Bastien N, Embree J, Halperin SA, Jadavji T, et al. Pediatric RSV-associated hospitalizations before and during the COVID-19 pandemic. *JAMA Network Open*. 2023 Oct 04;6(10):e2336863. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.36863>.
15. Chow EJ, Uyeki TM, Chu HY. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity. *Nature Reviews. Microbiology*. 2023 Mar 1;21(3):195 -210. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00807-9>.
16. Viñeta Paramo M, Ngo LPL, Abu-Raya B, Reicherz F, Xu RY, Bone JN, et al. Respiratory syncytial virus epidemiology and clinical severity before and during the COVID-19 pandemic in British Columbia, Canada: A retrospective observational study. *Lancet Regional Health - Americas*. 2023 Sep 1;25:100582. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100582>.
17. Bourgeois FT, Valim C, McAdam AJ, Mandl KD. Relative impact of influenza and respiratory syncytial virus in young children. *Pediatrics (Evanston)*. 2009 Dec 1;124(6):e1072 -80. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3074>.
18. Ambrose CS, Anderson EJ, Simões EAF, Wu X, Elhefni H, Park CL, et al. Respiratory syncytial virus disease in preterm infants in the US born at 32–35 weeks gestation not receiving immunoprophylaxis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014 Jun;33(6):576-82. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000219>.
19. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *The New England Journal of Medicine*. 2009 Feb 5;360(6):588-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804877>.

20. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng P, Steiner C, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993—2008. *Clinical Infectious Diseases*. 2012 May 15;54(10):1427 -36. <https://doi.org/10.1093/cid/cis211>.
21. Fleming DM, Pannell RS, Elliot AJ, Cross KW. Respiratory illness associated with influenza and respiratory syncytial virus infection. *Archives of Disease in Childhood*. 2005 Jul 1;90(7):741 -6. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.063461>.
22. Bont L, Checchia PA, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, et al. Defining the epidemiology and burden of severe respiratory syncytial virus infection among infants and children in western countries. *Infect Dis Ther*. 2016 Sep 1;5(3):271 -98. <https://doi.org/10.1007/s40121-016-0123-0>.
23. Amini R, Gilca R, Boucher FD, Charest H, De Serres G. Respiratory syncytial virus contributes to more severe respiratory morbidity than influenza in children < 2 years during seasonal influenza peaks. *Infection*. 2019 Aug 1;47(4):595 -601. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01287-5>.
24. Reichert H, Suh M, Jiang X, Movva N, Bylsma LC, Fryzek JP, et al. Mortality associated with respiratory syncytial virus, bronchiolitis, and influenza among infants in the United States: a birth cohort study from 1999 to 2018. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022 Aug 15;226(Supplement_2):S246-54. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac127>.
25. Hause AM, Avadhanula V, Maccato ML, Pinell PM, Bond N, Santarcangelo P, et al. Clinical characteristics and outcomes of respiratory syncytial virus infection in pregnant women. *Vaccine*. 2019 Jun 6;37(26):3464-71. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.098>.
26. Nowalk MP, D'Agostino H, Dauer K, Stiegler M, Zimmerman RK, Balasubramani GK. Estimating the burden of adult hospitalized RSV infection including special populations. *Vaccine*. 2022 Jun 3;40(31):4121-7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.05.077>.
27. Institut canadien d'information sur la santé. Métadonnées de la Base de données sur les congés des patients (BDCP). Arrêt des données Septembre 2014 - Août 2023 [Internet]. Institut canadien d'information sur la santé [cité 2024 Mars 7]. Disponible à: <https://www.cih.ca/fr/metadonnees-de-la-base-de-donnees-sur-les-conges-des-patients-bdcp>.
28. Yukon Communicable Disease Control, Health and Social Services. Data cut -off May 30, 2023. [Internet]. Whitehorse (YT): Government of Yukon; 2023 [cited 2023 May 30].
29. Gilca R, Billard M, Zafack J, Papenburg J, Boucher FD, Charest H, et al. Effectiveness of palivizumab immunoprophylaxis to prevent respiratory syncytial virus hospitalizations in healthy full-term <6-month-old infants from the circumpolar region of Nunavik, Quebec, Canada. *Preventive Medicine Reports*. 2020 Dec 1;20:101180. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2020.101180>.

30. Banerji A, Lanctôt KL, Paes BA, Masoud ST, Tam DY, Macdonald WA, et al. Comparison of the cost of hospitalization for respiratory syncytial virus disease versus palivizumab prophylaxis in Canadian Inuit infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009 Aug;28(8):702-6. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31819df78e>.
31. Kinshella MW, Allen J, Pawa J, Papenburg J, Jetty R, Dwilow R, et al. Hospital admissions for acute respiratory tract infections among infants from Nunavut and the burden of respiratory syncytial virus: A 10-year review in regional and tertiary hospitals. *medRxiv*. 2024 Feb 23:2024.02.21.24303174. <https://doi.org/10.1101/2024.02.21.24303174>.
32. AstraZeneca Canada. SYNAGIS® (palivizumab) Product Monograph [Internet]. Ontario: AstraZeneca Canada Inc.; 2022 Feb 24 [cited 2024 Mar 22]. Available from: <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/downloads/productinformation/synagis-product-monograph-en.pdf>.
33. Sanofi Pasteur. BEYFORTUS® (nirsevimab) Product Monograph [Internet]. Ontario: Sanofi Pasteur Limited; 2024 Mar 14 [cited 2024 Mar 22]. Available from: <https://www.sanofi.com/assets/countries/canada/docs/products/vaccines/beyfortus-en.pdf>.
34. Pfizer Canada. ABRYSVO™ (respiratory syncytial virus stabilized prefusion F subunit vaccine) product monograph [Internet]. Quebec: Pfizer Canada; 2023 Dec 21 [cited 2024 Mar 15]. Available from: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00073900.PDF.
35. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *The New England Journal of Medicine*. 2020 Jul 30;383(5):415-25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913556>.
36. AstraZeneca. BEYFORTUS (Nirsevimab) for the prevention of RSV lower respiratory tract disease in infants and children [briefing document for Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting June 8, 2023]. FDA; 2023 May 17. Table 8, Analysis Populations – Trial 04 and Study Trial 03; p. 51. Available from: <https://www.fda.gov/media/169228/download>.
37. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Dagan R, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants. *The New England Journal of Medicine*. 2023 Apr 20;388(16):1533-4. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2214773>.
38. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of nirsevimab for RSV in infants with heart or lung disease or prematurity. *The New England Journal of Medicine*. 2022 Mar 3;386(9):892-4. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2112186>.
39. Domachowske JB, Chang Y, Atanasova V, Caba Amp X F As F, Furuno K, Nguyen KA, et al. Safety of re-dosing nirsevimab prior to RSV season 2 in children with heart or lung disease. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2023 Aug 31;12(8):477 -80. <https://doi.org/10.1093/jpids/piad052>.

40. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabañas F, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2023 Mar 1;7(3):180-9. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00321-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00321-2)
41. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants. *The New England Journal of Medicine*. 2023 Dec 28;389(26):2425-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309189>.
42. Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, Swanson KA, Radley D, Houghton J, et al. Prefusion F protein–based respiratory syncytial virus immunization in pregnancy. *The New England Journal of Medicine*. 2022 Apr 28;386(17):1615-26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106062>.
43. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *The New England Journal of Medicine*. 2023 Apr 20;388(16):1451-64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216480>.
44. AstraZeneca. BEYFORTUS (Nirsevimab) for the prevention of RSV lower respiratory tract disease in infants and children [briefing document for Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting June 8, 2023]. FDA; 2023 May 17. Table 16, Healthcare Resource Utilization for MA RSV LRTI Through 150 Days Post Dose; p. 63. Available from: <https://www.fda.gov/media/169228/download>.
45. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Grading of recommendations, assessment, development, and evaluation (GRADE): Pfizer maternal RSV vaccine [Internet]. CDC; 2023 Sep 28 [cited 2023 Dec 28]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/pfizer-RSVpreF-pregnant-people.html#table-3c>.
46. AstraZeneca. BEYFORTUS (Nirsevimab) for the prevention of RSV lower respiratory tract disease in infants and children [briefing document for Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting June 8, 2023]. FDA; 2023 May 17. Table 13, Summary of efficacy against MA RSV LRTI with hospitalization through 150 days post dose; p. 38. Available from: <https://www.fda.gov/media/169228/download>.
47. AstraZeneca. A study to evaluate the safety of MEDI8897 for the prevention of medically attended respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory track infection (LRTI) in high-risk children [Internet]. ClinicalTrials.gov; 2023 Sept 21 [cited 2024 Mar 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03959488?term=MEDLEY&rank=4&tab=results>.
48. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Grading of recommendations, assessment, development, and evaluation (GRADE): Nirsevimab, season 1 [Internet]. CDC; 2023 Aug 24 [cited 2023 Dec 28]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/nirsevimab-season1-rsv-infants-children.html#table-3a>.

49. Brady MT, Byington CL, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, Maldonado YA, et al. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* (Evanston). 2014 Aug 1;134(2):e620-38. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1666>.
50. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, 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):532,540. 18 ref. [https://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00454-2](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00454-2).
51. Esposito S, Abu-Raya B, Bonanni P, Cahn-Sellem F, Flanagan KL, Martinon Torres F, et al. Coadministration of anti-viral monoclonal antibodies with routine pediatric vaccines and implications for nirsevimab use: A white paper. *Frontiers in Immunology*. 2021 Aug 11;12:708939. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708939>.
52. AstraZeneca. BEYFORTUS (Nirsevimab) for the prevention of RSV lower respiratory tract disease in infants and children [briefing document for Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting June 8, 2023]. AstraZeneca; 2023 May 17. Available from: <https://www.fda.gov/media/169228/download>.
53. Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Calendrier d'administration des vaccins : Guide canadien d'immunisation [Internet]. Ottawa (ON): Gouvernement du Canada; 2017 mai [cité 2023 Dec 18]. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-1-information-cle-immunisation/page-10-calendrier-administration-vaccins.html#p1c9a4>
54. Peterson JT, Zareba AM, Fitz-Patrick D, Essink BJ, Scott DA, Swanson KA, et al. Safety and immunogenicity of a respiratory syncytial virus prefusion F vaccine when co-administered with a tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine. *J Infect Dis*. 2022 Jun 15;225(12):2077-86. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab505>.
55. Falsey AR, Walsh EE, Scott DA, Gurtman A, Zareba A, Jansen KU, et al. Phase 1/2 randomized study of the immunogenicity, safety, and tolerability of a respiratory syncytial virus prefusion F vaccine in adults with concomitant inactivated influenza vaccine. *J Infect Dis*. 2022;225(12):2056-66.
56. Walsh EE, Falsey AR, Scott DA, Gurtman A, Zareba AM, Jansen KU, et al. A randomized phase 1/2 study of a respiratory syncytial virus prefusion F vaccine. *J Infect Dis*. 2022;225(8):1357-66. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab612>.
57. Pfizer. A study to describe the safety and immunogenicity of a RSV vaccine in healthy adults [Internet]. *ClinicalTrials.gov*; 2023 Mar 3 [cited 2024 Mar 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03529773?term=NCT03529773&rank=1&tab=results>.
58. AstraZeneca. BEYFORTUS (Nirsevimab) for the prevention of RSV lower respiratory tract disease in infants and children [briefing document for Antimicrobial Drugs Advisory Committee

Meeting June 8, 2023]. FDA; 2023 May 17. Table 23, Overall summary of treatment-emergent adverse events through at least 150 days post dose – proposed-dose safety pool; p. 83. Available from: <https://www.fda.gov/media/169228/download>.

59. AstraZeneca. BEYFORTUS (Nirsevimab) for the prevention of RSV lower respiratory tract disease in infants and children [briefing document for Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting June 8, 2023]. FDA; 2023 May 17. Table 25, Overall summary of treatment-emergent adverse events through 360 days post first dose in RSV season 1 – trial 05 and Table 26, Overall summary of treatment-emergent adverse events through at least 150 days post first dose in season 2 – trial 05; p. 87-89. Available from: <https://www.fda.gov/media/169228/download>.

60. Pfizer. Respiratory syncytial virus stabilized bivalent prefusion F subunit vaccine (RSVPREF / ABRYSVO) [briefing document from Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting May 18, 2023]. FDA; 2023 May 18. Table 7, Number (%) of participants reporting adverse events by category within 1 month after vaccination - maternal participants - safety population and Table 10, Number (%) of participants reporting adverse events by category within 1 month after birth - infant participants - safety population; p.50-51 & 56-57. Available from: <https://www.fda.gov/media/168186/download>.

61. Pfizer. A phase 2B placebo-controlled, randomized study of a respiratory syncytial virus (RSV) vaccine in pregnant women [Internet]. ClinicalTrials.gov; 2023 Oct 18 [cited 2024 Mar 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04032093?term=NCT04032093&rank=1&tab=results>.

62. Pfizer. Respiratory syncytial virus stabilized bivalent prefusion F subunit vaccine (RSVPREF / ABRYSVO) [briefing document from Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting May 18, 2023]. FDA; 2023 May 18. Table 22, Systemic events, by maximum severity within 7 days before and within 7 days after vaccination - maternal participants - safety population; p.85-87. Available from: <https://www.fda.gov/media/168186/download>.

63. Pfizer. Respiratory syncytial virus vaccine (proposed trade name: Abrysvo) [briefing document from Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting May 18, 2023]. FDA; 2023 May 18. Table 11, Local reactions, by maximum severity, within 7 days after vaccination, maternal participants, safety population; p. 30. Available from: <https://www.fda.gov/media/168185/download>.

64. Pfizer. Respiratory syncytial virus stabilized bivalent prefusion F subunit vaccine (RSVPREF / ABRYSVO) [briefing document from Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting May 18, 2023]. FDA; 2023 May 18. Table 32, Adverse Events by Category Reported After Birth - Infant Participants - Safety Population; p.100. Available from: <https://www.fda.gov/media/168186/download>.

65. Pfizer. Respiratory syncytial virus stabilized bivalent prefusion F subunit vaccine (RSVPREF / ABRYSVO) [briefing document from Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting May 18, 2023]. FDA; 2023 May 18. Available from: <https://www.fda.gov/media/168186/download>.

66. Pfizer. Respiratory syncytial virus vaccine (proposed trade name: Abrysvo) [briefing document from Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting May 18, 2023]. FDA; 2023 May 18. Table 15, Live birth outcomes, infant participants, safety population and Table 23, Birth outcomes, study 1003, maternal participants, safety population; p.35 -36 & 46. Available from: <https://www.fda.gov/media/168185/download>.
67. Statistique Canada. Feuilles d'information de la santé, Naissances vivantes prématurées au Canada, 2000 à 2013 [Internet]. Statistique Canada; 2016 oct 26 [cité 2024 feb 27]. Disponible à: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-625-x/2016001/article/14675-fra.htm>.
68. Shah PS, Ye XY, Yang J, Campitelli MA. Preterm birth and stillbirth rates during the COVID-19 pandemic: A population-based cohort study. Canadian Medical Association Journal (CMAJ). 2021 Aug 3;193(30):E1164-72. <https://doi.org/10.1503/cmaj.210081>.
69. Fleming-Dutra K. Evidence to recommendations framework updates Pfizer maternal RSVpreF vaccine [slides presented at ACIP General Meeting on Sep 22, 2023] [Internet]. CDC; 2023 Sep 22. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-09-22/06-Mat-Peds-Fleming-Dutra-508.pdf>.
70. GSK. RSVPreF3 OA [briefing document provided at the Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting on February 28-March 1, 2023]. FDA U.S. Food & Drug Administration; 2023 Feb 28 [cited 2024 Mar 05]. Available from: <https://www.fda.gov/media/165621/download>.
71. Dieussaert I, Kim JH, Luik S, Seidl C, Pu W, Stegmann J, et al. RSV prefusion F protein-based maternal vaccine — preterm birth and other outcomes. The New England Journal of Medicine. 2024 Mar 14;390:1009-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305478>.
72. Moro PL, Gallego R, Scheffey A, Fleming-Dutra KE, Hall E, Zhang B, et al. Administration of the GSK Respiratory Syncytial Virus Vaccine to Pregnant Persons in Error. Obstetrics and Gynecology. 2024 Feb 23. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005551>.
73. Agence de la santé publique du Canada (ASPC) Immunisation des sujets immunodéprimés : Guide canadien d'immunisation [Internet]. Ottawa (ON): Gouvernement du Canada; 2018 mai [cité 2024 feb 28]. Disponible à: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-3-vaccination-populations-particulieres/page-8-immunisation-sujets-immunodeprimes.html>.
74. Pfizer. Prescribing information ABRYSSVO™ (respiratory syncytial virus vaccine) solution [Internet]. FDA; 2023 Aug [cited 2024 Mar 15]. Available from: <https://www.fda.gov/media/168889/download>.
75. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Guiding principles for development of ACIP recommendations for vaccination during pregnancy and breastfeeding. Morb Mortal Weekly Rep. 2008;57(21):580.

76. Robinson JL, Le Saux N. Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Paediatrics & Child Health*. 2015 Aug 1;20(6):321-6. <https://doi.org/10.1093/pch/20.6.321>.
77. Verbrugghe S, Mahood Q, Tiggelaar S. Cost-Effectiveness of an RSVpreF Vaccine for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Outcomes in Infants. *Canadian Journal of Health Technologies*. 2023 Aug 8;3(8). <https://doi.org/10.51731/cjht.2023.711>.
78. Brown R, Tiggelaar S, Tsoi B, Cromwell I. Cost-effectiveness of nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus infection in infants. *Canadian Journal of Health Technologies*. 2023 Oct 19;3(10). <https://doi.org/10.51731/cjht.2023.760>.
79. Kieffer A, Beuvelet M, Sardesai A, Musci R, Milev S, Roiz J, et al. Expected impact of universal immunization with nirsevimab against RSV-related outcomes and costs among all US infants in their first RSV season: A static model. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022 Aug 15;226(Supplement_2):S282-92. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac216>.
80. Regnier SA. Respiratory syncytial virus immunization program for the United States: Impact of performance determinants of a theoretical vaccine. *Vaccine*. 2013 Sep 13;31(40):4347-54. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.07.024>.
81. Hodgson D, Koltai M, Krauer F, Flasche S, Jit M, Atkins KE. Optimal respiratory syncytial virus intervention programmes using Nirsevimab in England and Wales. *Vaccine*. 2022 Nov 22;40(49):7151-7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.10.041>.
82. Joanna Briggs Institute (JBI). Critical appraisal checklist for economic evaluations [Internet]. JBI; 2020 [cited 2024 Feb 1]. Available from: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>.
83. Nourbakhsh S, Shoukat A, Zhang K, Poliquin G, Halperin D, Sheffield H, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of RSV infant and maternal immunization programs: A case study of Nunavik, Canada. *EClinicalMedicine*. 2021 Nov 1;41:101141. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101141>.
84. Shoukat A, Abdollahi E, Galvani AP, Halperin SA, Langley JM, Moghadas SM. Cost-effectiveness analysis of nirsevimab and maternal RSVpreF vaccine strategies for prevention of respiratory syncytial virus disease among infants in Canada: a simulation study. *Lancet Regional Health - Americas*. 2023 Nov 9;28:100629. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100629>.
85. Getaneh AM, Li X, Mao Z, Johannesen CK, Barbieri E, van Summeren J, et al. Cost-effectiveness of monoclonal antibody and maternal immunization against respiratory syncytial virus (RSV) in infants: Evaluation for six European countries. *Vaccine*. 2023 Feb 24;41(9):1623-31. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.01.058>.
86. Li X, Bilcke J, Vázquez Fernández L, Bont L, Willem L, Wisløff T, et al. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus disease prevention strategies: maternal vaccine versus seasonal or year-round monoclonal antibody program in Norwegian children. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022 Aug 12;226(Supplement_1):S95-S101. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac064>.

87. Hutton DW. Economics of Pfizer maternal RSVpreF vaccine [slides presented at Advisory Committee on Immunization (ACIP) Meeting June 22, 2023]. CDC; 2023 Jun 22. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-06-21-23/02-RSV-Mat-Ped-Hutton-508.pdf>.
88. Hutton DW. Economic analysis of nirsevimab in pediatric populations [slides presented at Advisory Committee on Immunization (ACIP) General Meeting February 23, 2023]. CDC; 2023 Feb 23. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-02-23/RSV-Pediatric-02-Hutton-508.pdf>.
89. Hutton DW. Economic analysis of RSVpreF maternal vaccination [slides presented at Advisory Committee on Immunization (ACIP) Meeting September 22, 2023]. CDC; 2023 Sep 22. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-09-22/04-Mat-Peds-Hutton-508.pdf>.
90. Hutton DW. Economics of combined use of Pfizer maternal RSVpreF vaccine and nirsevimab [slides presented at Advisory Committee on Immunization (ACIP) Meeting June 22, 2023]. CDC; 2023 Jun 22. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-06-21-23/04-RSV-Mat-Ped-Hutton-508.pdf>.
91. Hodgson D, Wilkins N, van Leeuwen E, Watson CH, Crofts J, Flasche S, et al. Protecting infants against RSV disease: an impact and cost-effectiveness comparison of long-acting monoclonal antibodies and maternal vaccination. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2024 Jan 8;38:100829. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100829>.
92. Gebretekla BG, Yeung MW, Ximenes R, Cernat A, Alison ES, Killikelly A, et al. Cost - effectiveness of RSVpreF vaccine and nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in Canadian infants. *medRxiv*. 2024 Mar 24. <https://doi.org/10.1101/2024.03.21.24304675>.
93. Nguyen NH, Subhan FB, Williams K, Chan CB. Barriers and mitigating strategies to healthcare access in Indigenous communities of Canada: A narrative review. *Healthcare*. 2020 Apr 26;8(2):112. <https://doi.org/10.3390/healthcare8020112>.
94. Prendergast C, Robinson J, Caya C, Perez Trejo ME, Guan I, Hébert-Murakami V, et al. Urgent air transfers for acute respiratory infections among children from Northern Canada, 2005–2014. *PLOS One*. 2022 Jul 28;17(7):e0272154. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272154>.
95. Lorcy A, Gilca R, Dubé E, Rochette M, De Serres G. Feasibility and ethical issues: experiences and concerns of healthcare workers regarding a new RSV prophylaxis programme in Nunavik, Quebec. *International Journal of Circumpolar Health*. 2020 Jan 1;79(1):1742564. <https://doi.org/10.1080/22423982.2020.1742564>.
96. Office of the High Commissioner for Human Rights. UN declaration on the rights of Indigenous Peoples [Internet]. United Nations; 2007 Sept 13 [cited 2023 Dec 29]. Available from: <https://www.ohchr.org/en/indigenous-peoples/un-declaration-rights-indigenous-peoples>.

97. Stoll K, Wang JJ, Niles P, Wells L, Vedam S. I felt so much conflict instead of joy: an analysis of open-ended comments from people in British Columbia who declined care recommendations during pregnancy and childbirth. *Reproductive Health*. 2021 Apr 15;18(1):79. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01134-7>.
98. Statistique Canada. Enquête nationale sur la couverture vaccinale des enfants, 2021 [Internet]. Statistique Canada: Statistique Canada; 2023 jun 12 [cited 2024 mar 6]. Disponible à: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/daily-quotidien/230612/dq230612b-fra.htm>
99. Dugovich AM, Cox TH, Weeda ER, Garner SS. First hepatitis B vaccine uptake in neonates prior to and during the COVID-19 pandemic. *Vaccine*. 2023 Apr 24;41(17):2824-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.03.039>.
100. The COVID-19 snapshot monitoring study (COSMO) in Canada. Data collected: COSMO Wave 2.8, May 19 – June 6, 2023. [Unpublished]. Impact Canada & Behavioural Science Office; 2023 Jun.
101. Dirección Xeral de Saúde Pública. Follow-up report on immunization with nirsevimab in Galicia [Internet]. Galicia: Xunta de Galicia; 2024 Jan 31 [cited 2024 Feb 1]. Available from: https://assets-global.website-files.com/65774b0d3a50ee58b24dba82/65ba733ec40156763da2918e_Report_RSV_week4.pdf.
102. McCormack S, Thompson C, Chathasaigh CN, Nolan M, Imcha M, Dee A, et al. Maternal awareness, acceptability and willingness towards respiratory syncytial virus (RSV) vaccination during pregnancy. *Arch.Dis.Child*. 2019;104:A135. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-epa.312>.
103. Wilcox CR, Calvert A, Metz J, Kilich E, MacLeod R, Beadon K, et al. Attitudes of pregnant women and healthcare professionals toward clinical trials and routine implementation of antenatal vaccination against respiratory syncytial virus: A multicenter questionnaire study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019 Sep;38(9):944 -51. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002384>.
104. HABIT study: health attitudes, and behavioural insights tracker. Data collected: September 27 to October 9, 2023. [Unpublished]. Impact Canada & Behavioural Science Office; 2023 Nov.
105. Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Résultats de l'Enquête sur la vaccination pendant la grossesse 2021 [Internet]. Ottawa (ON): Gouvernement du Canada; 2022 dec 13 [cité 2024 mar 6]. Disponible à: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vaccins-immunisation/enquete-sur-vaccination-femmes-enceintes-2021.html>.
106. Centers for Disease Control and Prevention, (CDC). Weekly respiratory syncytial virus (RSV) vaccination dashboard. Data cut-off January 27, 2024 [Internet]. CDC; 2024 Feb 28 [cited 2024 Jan 18]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/imz-managers/coverage/rsvvaxview/index.html>.

107. Agence de la santé publique du Canada (ASPC) Vaccins contre la COVID-19 : Guide canadien d'immunisation [Internet]. Ottawa (ON): Gouvernement du Canada; 2023 dec 15 [cité 2023 dec 18]. Disponible à: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-26-vaccin-contre-covid-19.html#a6.4>.