

CCDR RMTC

15 September 2003 • Volume 29 • ACS-7, 8

le 15 septembre 2003 • Volume 29 • DCC-7, 8

ISSN 1188-4169

Contained in this issue:

- ACS-7 — Statement on the recommended use of monoclonal anti-RSV antibody (palivizumab) 1
- ACS-8 — Statement on the recommended use of pneumococcal conjugate vaccine: addendum 14

Contenu du présent numéro :

- DCC-7 — Déclaration concernant l'usage recommandé de l'anticorps monoclonal anti-VRS (palivizumab) 1
- DCC-8 — Déclaration sur l'utilisation recommandée du vaccin conjugué contre le pneumocoque : addenda 14

An Advisory Committee Statement (ACS)

National Advisory Committee on Immunization (NACI)*†

STATEMENT ON THE RECOMMENDED USE OF MONOCLONAL ANTI-RSV ANTIBODY (PALIVIZUMAB)

Preamble

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides Health Canada with ongoing and timely medical, scientific, and public health advice relating to immunization. Health Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge, and is disseminating this document for information purposes. People administering or using the immunizing agent should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out here may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian licensed manufacturer(s) of the immunizing agent(s). Manufacturer(s) have sought approval of the immunizing agent(s) and provided evidence as to its safety and efficacy only when it is used in accordance with the product monographs.

Introduction

In 1997, respiratory syncytial virus immune globulin intravenous (human) (RSV-IGIV) was approved for use in Canada for the prevention of RSV infection among children aged < 2 years with bronchopulmonary dysplasia (BPD) or chronic lung disease (CLD), or a history of premature birth (≤ 35 weeks' gestation). This product, an intravenous IG derived from pools of human plasma with high concentrations of protective antibodies that neutralize RSV, had the disadvantage of requiring monthly intravenous injections of a high fluid load over several hours; carried

* **Members:** Dr. M. Naus (Chairperson), Dr. A. King (Executive Secretary), Dr. I. Bowmer, Dr. G. De Serres, Dr. S. Dobson, Dr. J. Embree, Dr. I. Gemmill, Dr. J. Langley, Dr. A. McGeer, Dr. P. Orr, Dr. B. Tan, A. Zierler.
Liaison Representatives: S. Callery (CHICA), Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. T. Freeman (CFPC), Dr. A. Gruslin (SOGC), A. Honish (CNCI), Dr. B. Larke (CCMOH), Dr. B. Law (ACCA), Dr. V. Lentini (DND), Dr. A. McCarthy (CIDS), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. L. Samson (CPS), Dr. D. Scheifele (CAIRE), Dr. M. Wharton (CDC).
Ex-Officio Representatives: Dr. A. Klein and Dr. H. Rode (BREC), Dr. R. Ramsingh (FNIHIB), Dr. T. Tam (CIDPC).

† This statement was prepared by Dr. J.M. Langley and approved by NACI.

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)

Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)*†

DÉCLARATION CONCERNANT L'USAGE RECOMMANDÉ DE L'ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-VRS (PALIVIZUMAB)

Préambule

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à Santé Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. Santé Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans cette déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent ou utilisent l'agent immunisant doivent également connaître le contenu des monographies de produit pertinentes. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par le fabricant autorisé de l'agent immunisant au Canada. Les fabricants ont uniquement fait approuver l'agent immunisant et démontré son innocuité et son efficacité lorsqu'il est utilisé selon la monographie du produit.

Introduction

En 1997, l'usage de l'immunoglobuline intraveineuse (humaine) contre le virus respiratoire syncytial (IGIV-VRS) a été approuvé au Canada pour la prévention de l'infection due au VRS chez les enfants de < 2 ans atteints de dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) ou d'une maladie pulmonaire chronique (MPC) ou nés prématurément (≤ 35 semaines de gestation). Ce produit, une Ig intraveineuse dérivée de pools de plasma humain contenant de fortes concentrations d'anticorps protecteurs qui neutralisent le VRS, avait l'inconvénient de nécessiter des injections intraveineuses mensuelles d'un grand volume de liquide pendant plusieurs heures, et

* **Membres :** D^{re} M. Naus (présidente), D^{re} A. King (secrétaire exécutive), D^r I. Bowmer, D^r G. De Serres, D^r S. Dobson, D^r J. Embree, D^r I. Gemmill, D^r J. Langley, D^r A. McGeer, D^r P. Orr, D^r B. Tan, A. Zierler.
Représentants de liaison : S. Callery (CHICA), D^r J. Carsley (ACPS), D^r T. Freeman (CFMC), D^r A. Gruslin (SOGC), A. Honish (CNCI), D^r B. Larke (CMHC), D^r B. Law (CCEC), D^r V. Lentini (MDN), D^r A. McCarthy (SCMI), D^r J. Salzman (CCMTMV), D^r L. Samson (SCP), D^r D. Scheifele (CAIRE), D^r M. Wharton (CDC).

Représentants d'office : D^r A. Klein et D^r H. Rode (CEPBR), D^r R. Ramsingh (DGSPNI), D^r T. Tam (CPCMI).

† Cette déclaration a été préparée par la D^r J.M. Langley et approuvée par le CCNI.

the theoretical risks associated with any human blood product; and was contraindicated in children with certain congenital heart lesions. In the *Canadian Immunization Guide*, NACI indicated that RSV-IGIV prophylaxis might be beneficial for certain children < 2 years of age with BPD or infants born at 29 to 32 weeks of gestation in the first 6 months of life⁽¹⁾.

In June 2002, Health Canada approved a monoclonal anti-RSV antibody, palivizumab (SynagisTM, Abbott Laboratories, Ltd., Saint-Laurent, Québec) for the prevention of serious lower respiratory tract disease caused by RSV in pediatric patients at high risk of RSV disease. Although palivizumab was not licensed in Canada until June of 2002, it had been available since 1999 through Health Canada's Therapeutic Products Special Access Program for children with certain high-risk conditions⁽²⁾. This NACI statement provides recommendations on the use of palivizumab for the prevention of RSV disease.

Epidemiology and Clinical Disease

RSV is the most common cause of lower respiratory tract illness in young children worldwide and infects almost all by age 2⁽³⁻⁵⁾ in yearly epidemics every winter. Primary infection does not confer protective immunity, and re-infection occurs in sequential seasons and throughout the lifespan^(6,7).

The most common clinical presentation of RSV in young children is bronchiolitis, an acute lower respiratory tract infection associated with symptoms of tachypnea, cough, and wheezing following an upper respiratory tract illness⁽⁸⁾. About 1% to 2% of all children with bronchiolitis will be ill enough to require hospitalization for oxygen supplementation, intravenous fluids, or other supportive care. Hospitalization accounts for at least 65% of the economic burden of RSV in children < 4 years old⁽⁹⁾, and there is evidence that hospitalization rates have been increasing in the last two decades⁽¹⁰⁾.

Among children < 2 years of age, those at highest risk of severe lower respiratory tract infection are previously well infants < 6 weeks of age, the premature, those with underlying cardiac or pulmonary disease, and the immunocompromised. Prospective cohort studies of Canadian children hospitalized for RSV infection show that these children are more likely to have prolonged hospital stays, require admission to an intensive care unit, and need mechanical ventilation⁽¹¹⁻¹⁶⁾. About 1% of children hospitalized with RSV bronchiolitis die, but mortality is about 3% in those with pre-existing cardiac or lung disease.

Infants with BPD/CLD subsequent to management of respiratory disease associated with premature birth have high rates of rehospitalization for lower respiratory tract infection acquired in the community. Viral infection, particularly RSV, may lead to up to half of these infants being readmitted for supportive care because of acute deterioration in pulmonary function^(17,18). In Canada, about 26% of very low birth weight infants (< 1500 g) who survive have CLD⁽¹⁹⁾. Studies by the Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) over multiple epidemic years show that children with chronic lung disease account for about 13% of all admissions to hospital, and are more likely to have prolonged hospital stay and admission to intensive care units^(11,12,15).

présentait en outre les risques théoriques associés à tout produit sanguin humain et était contre-indiqué chez les enfants souffrant de certaines lésions cardiaques congénitales. Dans le *Guide canadien d'immunisation*, le CCNI a indiqué que la prophylaxie par l'IGIV-VRS peut être bénéfique durant les 6 premiers mois de vie chez certains enfants de < 2 ans atteints de DBP ou les nourrissons nés après 29 à 32 semaines de gestation⁽¹⁾.

En juin 2002, Santé Canada a approuvé un anticorps monoclonal anti-VRS, le palivizumab (Synagis^{MC}, Laboratoires Abbott Ltée, Saint-Laurent, Québec) pour la prévention de maladies graves des voies respiratoires inférieures causées par le VRS chez les enfants qui courent un risque élevé de maladies dues au VRS. Bien que le palivizumab n'ait été homologué au Canada qu'en juin 2002, on pouvait y avoir accès depuis 1999, par le biais du Programme d'accès spécial de la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada, pour immuniser des enfants présentant certains troubles à risque élevé⁽²⁾. La présente déclaration du CCNI contient des recommandations concernant l'utilisation du palivizumab aux fins de la prévention des maladies dues au VRS.

Épidémiologie et maladie clinique

Le VRS est la principale cause de maladies des voies respiratoires inférieures chez les jeunes enfants dans le monde et infecte presque tous les enfants avant l'âge de deux ans⁽³⁻⁵⁾ lors d'épidémies annuelles sévissant chaque hiver. La primo-infection ne confère pas une immunité protectrice, et une réinfection est possible durant des saisons consécutives et tout au long de la vie^(6,7).

La manifestation clinique la plus fréquente du VRS chez les jeunes enfants est la bronchiolite, une infection aiguë des voies respiratoires inférieures associée à une tachypnée, à une toux et à une respiration sifflante à la suite d'une maladie des voies respiratoires supérieures⁽⁸⁾. De 1 % à 2 % environ de tous les enfants atteints de bronchiolite seront assez malades pour devoir être hospitalisés afin de recevoir de l'oxygène, des liquides par voie intraveineuse ou d'autres soins d'appoint. Les frais d'hospitalisation représentent au moins 65 % du fardeau économique associé au VRS chez les enfants de < 4 ans⁽⁹⁾, et des données montrent que les taux d'hospitalisation n'ont cessé de croître au cours des deux dernières décennies⁽¹⁰⁾.

Les enfants de < 2 ans qui courent le plus grand risque d'infection grave des voies respiratoires inférieures sont les nourrissons auparavant en bonne santé qui sont âgés de < 6 semaines, les prématurés, ceux qui souffrent d'une maladie cardiaque ou pulmonaire sous-jacente et ceux qui sont immunodéprimés. Des études prospectives de cohortes d'enfants canadiens hospitalisés pour une infection à VRS révèlent que ces enfants sont plus nombreux à séjourner longtemps à l'hôpital, à devoir être admis à l'unité de soins intensifs et à avoir besoin d'une ventilation mécanique⁽¹¹⁻¹⁶⁾. Environ 1 % des enfants hospitalisés pour une bronchiolite due au VRS meurent, mais le taux de mortalité atteint environ 3 % chez ceux qui souffraient déjà d'une maladie cardiaque ou pulmonaire.

Les nourrissons qui présentent une DBP/MPC à la suite de la prise en charge d'une maladie respiratoire associée à leur prématurité affichent des taux élevés de réhospitalisation pour une infection des voies respiratoires inférieures d'origine communautaire. Jusqu'à la moitié de ces nourrissons pourront être réadmis pour une infection virale, en particulier une infection à VRS, afin de recevoir des soins d'appoint en raison d'une détérioration marquée de leur fonction pulmonaire^(17,18). Au Canada, environ 26 % des nourrissons de très petit poids à la naissance (< 1 500 g) qui survivent souffrent d'une MPC⁽¹⁹⁾. Les études du Réseau collaborateur de chercheurs sur les maladies infectieuses chez les enfants au Canada (PICNIC) portant sur plusieurs années où sont survenues des épidémies montrent qu'environ 13 % de toutes les personnes admises à l'hôpital sont des enfants atteints d'une maladie pulmonaire chronique et que ces derniers sont plus nombreux à séjourner longtemps à l'hôpital et à être admis dans une unité de soins intensifs^(11,12,15).

Children with other lung diseases not associated with prematurity (e.g. recurrent aspiration pneumonitis, cystic fibrosis, pulmonary malformation), particularly those using home oxygen, also appear to be at increased risk of severe lower respiratory infection with RSV⁽²⁰⁾. High rates of lower respiratory tract infection associated with RSV, particularly in those < 6 months of age, have been observed among Inuit infants (484/1000 infants)⁽²¹⁾, up to 38% of infants requiring hospitalization⁽²²⁾ and 12% requiring intubation for respiratory support⁽²¹⁾. This finding is consistent with observations of other aboriginal groups that this population has a high incidence of lower respiratory tract infection and a complicated course compared with nonaboriginals^(23,24).

Premature birth (< 36 weeks' gestation) is an independent risk factor for severe lower respiratory tract infection with RSV and may manifest as apnea, respiratory failure, or the need for intravenous nutrition because of an inability to feed^(12,13,15). The reported risk of hospitalization for RSV in premature infants without other risk factors who are discharged into the community has varied greatly among studies, from 1% to 20%^(25,26-29). Infants born at ≤ 32 weeks' gestation account for about 75% of those currently receiving palivizumab prophylaxis in Canada⁽²⁾.

Children with hemodynamically significant cardiac disease have limited ability to increase cardiac output and oxygen delivery during a lower respiratory tract infection and are at significant risk of respiratory or cardiac failure during such illnesses⁽³⁰⁾. Although an early study indicated very high mortality rates associated with RSV infection in children with congenital heart disease⁽³¹⁾, recent Canadian studies have shown a 3.4% mortality rate in hospitalized children, a 33.4% rate of admission to the intensive care unit, and requirement for mechanical ventilation in about 18%⁽³²⁾. Children with pulmonary hypertension appear to be at particularly high risk^(30,33). RSV infection in the pre or post-operative period of corrective cardiac surgery may significantly worsen clinical outcome^(34,35).

RSV is an increasingly recognized cause of lower respiratory tract infection in adults^(36,37). Although second and subsequent infections may cause milder disease than the first infection⁽³⁸⁾, RSV infection after childhood may cause community-acquired lower respiratory tract infection among hospitalized adults⁽³⁹⁾ and exacerbations of chronic bronchitis⁽⁴⁰⁾. Frail, elderly people living in the community or in institutions and adults with underlying cardiac or pulmonary disease are at particularly high risk of severe RSV disease. Outbreaks among elderly people in long-term care facilities have been reported to be complicated by pneumonia in 5% to 55% of cases and carry a mortality of up to 20%^(36,41). In the United States, it is estimated that 78% of RSV-associated deaths occur among people ≥ 65 years⁽⁴²⁾. Severe infections also occur in the immunocompromised, particularly transplant recipients of all ages^(36,43). The highest mortality rates occur among bone marrow transplant recipients before marrow engraftment, when up to 80% may die from severe pneumonia⁽³⁶⁾.

Preparations Licensed for Immunization

The only licensed monoclonal anti-RSV antibody in Canada is palivizumab. Palivizumab is a humanized, monoclonal immunoglobulin G-1 (IgG-1) directed against an epitope on the F

Les enfants souffrant d'autres maladies pulmonaires non associées à la prématurité (p. ex., pneumonie de déglutition récurrente, fibrose kystique du pancréas, malformation pulmonaire), en particulier ceux qui bénéficient d'une oxygénothérapie à domicile, semblent également courir un plus grand risque d'infection sévère des voies respiratoires inférieures due au VRS⁽²⁰⁾. Des taux élevés d'infections des voies respiratoires inférieures associées au VRS, notamment chez les enfants de < 6 mois, ont été observés chez des nourrissons inuits (484/1 000 nourrissons)⁽²¹⁾, jusqu'à 38 % des nourrissons devant être hospitalisés⁽²²⁾ et 12 % devant être intubés pour une assistance respiratoire⁽²¹⁾. Ces données concordent avec ce qui a été observé chez d'autres groupes autochtones, à savoir que cette population présente une forte incidence d'infections des voies respiratoires inférieures et de complications comparativement aux non-Autochtones^(23,24).

La prématurité (< 36 semaines de gestation) est un facteur de risque indépendant d'infection sévère des voies respiratoires inférieures due au VRS et peut se solder par une apnée, une insuffisance respiratoire ou nécessiter une alimentation intraveineuse à cause d'une incapacité à s'alimenter^(12,13,15). Le risque signalé d'hospitalisation pour une infection à VRS chez les nourrissons prématurés qui ne présentent pas d'autres facteurs de risque et qui retournent dans la collectivité après leur congé de l'hôpital varie grandement selon les études, allant de 1 % à 23 %^(25,26-29). Environ 75 % des nourrissons qui reçoivent actuellement une prophylaxie au palivizumab au Canada sont nés après ≤ 32 semaines de gestation⁽²⁾.

Les enfants souffrant d'une cardiopathie hémodynamiquement significative ont de la difficulté à accroître leur débit cardiaque et leur apport d'oxygène durant une infection des voies respiratoires inférieures et courent un risque important d'insuffisance respiratoire ou cardiaque durant de telles maladies⁽³⁰⁾. Bien qu'une première étude ait mis en évidence des taux très élevés de mortalité associés à l'infection à VRS chez les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale⁽³¹⁾, des études canadiennes récentes ont fait état d'un taux de mortalité de 3,4 % chez les enfants hospitalisés, d'un taux d'admission à l'unité de soins intensifs de 33,4 % et d'un taux de ventilation mécanique d'environ 18 %⁽³²⁾. Les enfants souffrant d'hypertension pulmonaire semblent courir un risque particulièrement élevé^(30,33). Une infection à VRS avant ou après une chirurgie cardiaque de correction peut grandement aggraver le pronostic clinique^(34,35).

Le VRS est une cause de plus en plus reconnue d'infection des voies respiratoires inférieures chez les adultes^(36,37). Bien que les deuxièmes infections et les infections subséquentes puissent entraîner une maladie moins grave que la primo-infection⁽³⁸⁾, une infection à VRS après l'enfance peut causer des infections des voies respiratoires inférieures d'origine communautaire chez les adultes hospitalisés⁽³⁹⁾ et des exacerbations de la bronchite chronique⁽⁴⁰⁾. Les personnes âgées, de constitution frêle qui vivent dans la collectivité ou en établissement ainsi que les adultes souffrant d'une maladie cardiaque ou pulmonaire sous-jacente courent un risque particulièrement élevé de maladies graves dues au VRS. Lors d'éclousions survenues chez des personnes âgées vivant dans des établissements de soins de longue durée, l'infection a été compliquée par une pneumonie dans 5 % à 55 % des cas et le taux de mortalité atteignait 20 %^(36,41). Aux États-Unis, on estime que 78 % des décès associés au VRS se produisent chez les personnes de ≥ 65 ans⁽⁴²⁾. Des infections sévères ont également été signalées chez les personnes immunodéprimées, notamment des greffés de tout âge^(36,43). Les taux de mortalité sont les plus élevés chez les receveurs de greffe de moelle osseuse avant la prise de la greffe, jusqu'à 80 % d'entre eux pouvant en effet mourir d'une pneumonie grave⁽³⁶⁾.

Préparations immunisantes homologuées

Le seul anticorps monoclonal anti-VRS homologué au Canada est le palivizumab. Ce dernier est une immunoglobuline G 1 (IgG 1) monoclonale humanisée, dirigée contre un épitope de la glycoprotéine du VRS, protéine

glycoprotein of RSV, a surface protein that is highly conserved among RSV isolates⁽⁴⁴⁾. It is produced by recombinant DNA technology, in which the complementarity determining regions from the mouse monoclonal antibody are grafted into a human antibody framework. Palivizumab consists of 95% human and 5% murine amino acid sequences. Because palivizumab is not derived from human immune globulin, it is free of potential contamination from bloodborne infectious agents.

Efficacy and Serum Levels Correlating with Protection

Before efficacy studies had been carried out in children, dose ranging studies were done in an animal model of lower respiratory tract RSV infection to determine the serum concentration of RSV immunoglobulin that would correlate with protection from pulmonary infection. In that model, serum concentrations of 25 to 30 µg/mL resulted in a mean 99% reduction of pulmonary RSV, while a minimum of 99% reduction was achieved when the serum concentration was > 40 µg/mL⁽⁴⁴⁾. Dose ranging studies in children evaluating 5 to 15 mg/kg of palivizumab determined that intramuscular injection or intravenous doses of 15 mg/kg resulted in serum concentrations up to 30 days that were well above those found to be protective in animal studies⁽⁴⁵⁾.

According to the product monograph, palivizumab 15 mg/kg of body weight in children achieves a mean 30-day trough serum drug concentration of 37 (standard deviation [sd] 21) µg/mL after the first injection, 57 (sd 41) µg/mL after the second injection, 68 (sd 51) µg/mL after the third injection, and 72 (sd 50) µg/mL after the fourth injection. In pediatric patients given palivizumab for a second season, the mean serum concentrations following the first and fourth injections were 61 (sd 17) µg/mL and 86 (sd 31) µg/mL respectively. In pediatric patients < 4 months of age the mean half-life of palivizumab was 20 days (range 16.8 to 26.8 days).

There have been only two randomized controlled clinical trials of palivizumab, which assessed its efficacy in reducing hospitalization due to RSV in two pediatric populations: children with prematurity and/or CLD⁽²⁶⁾ and children with hemodynamically significant heart disease⁽⁴⁶⁾. In both studies, the primary outcome measure was reduction in hospitalization with confirmed RSV infection.

In the first trial, 1502 children born at ≤ 35 weeks' gestation who were ≤ 6 months of age, or ≤ 24 months old with a clinical diagnosis of BPD requiring ongoing medical treatment (i.e. supplemental oxygen, steroids, bronchodilators or diuretics within the previous 6 months) were eligible⁽²⁶⁾. Nine of the 139 sites in this multicentre study were in Canada. Children received monthly injections of 15 mg/kg of body weight on the day of injection of palivizumab, or placebo, for 5 months beginning in December. The incidence of hospitalization due to RSV was 10.6% in the placebo group and 4.8% in the palivizumab group, representing a 55% reduction in relative risk for this primary outcome measure. Reductions were also reported for some secondary outcome measures: duration of hospital stay (62.4 versus 36.4 days per 100 children), duration of moderate to severe illness in hospitalized children (47.4 versus 29.6 days per 100 children) and duration of time that oxygen supplementation was required (50.6 days versus 30.3 days/100 children).

Subgroup analysis of the enrollees showed some variation in protection afforded by palivizumab prophylaxis. When compared with placebo recipients, palivizumab recipients showed a reduced

de surface qui est bien conservée dans les isolats de VRS⁽⁴⁴⁾. Il est produit au moyen de la technique de l'ADN recombinant, où des régions déterminantes de complémentarité de l'anticorps monoclonal murin sont implantées dans le domaine de fixation de l'anticorps humain. La séquence d'acides aminés du palivizumab est à 95 % d'origine humaine et à 5 % d'origine murine. Comme le palivizumab n'est pas dérivé de l'immunoglobuline humaine, il ne risque pas d'être contaminé par des agents infectieux transmissibles par le sang.

Efficacité et concentrations sériques protectrices

Avant la réalisation d'études d'efficacité chez les enfants, des études de plages de doses efficaces ont été menées dans un modèle animal d'infection à VRS des voies respiratoires inférieures pour déterminer la concentration sérique d'immunoglobuline anti-VRS qui conférerait une protection contre l'infection pulmonaire. Dans ce modèle, des concentrations sériques de 25 à 30 µg/mL ont entraîné une réduction moyenne de 99 % des infections pulmonaires à VRS et cette réduction atteignait au moins 99 % lorsque la concentration dépassait 40 µg/mL⁽⁴⁴⁾. Des études de plages de doses chez des enfants qui ont porté sur des doses de 5 à 15 mg/kg de palivizumab ont établi que l'injection intramusculaire ou intraveineuse de doses de 15 mg/kg produisaient pendant une période pouvant atteindre 30 jours des concentrations sériques bien supérieures à celles considérées comme protectrices dans les études animales⁽⁴⁵⁾.

Selon la monographie du produit, l'administration de 15 mg/kg de poids corporel de palivizumab à des enfants donne une concentration sérique moyenne à 30 jours de 37 µg/mL (écart type [ET] 21) après la première injection, de 57 (ET 41) µg/mL après la deuxième injection, de 68 (ET 51) µg/mL après la troisième injection et de 72 (ET 50) µg/mL après la quatrième injection. Chez les enfants qui ont reçu du palivizumab pendant une deuxième saison, les concentrations sériques moyennes après la première et la quatrième injections s'élevaient à 61 (ET 17) µg/mL et à 86 (ET 31) µg/mL, respectivement. Chez les enfants de < 4 mois, la demi-vie moyenne du palivizumab était de 20 jours (intervalle de 16,8 à 26,8 jours).

Le palivizumab a fait l'objet de seulement deux essais cliniques comparatifs randomisés, qui ont évalué son efficacité comme moyen de réduire l'incidence de l'hospitalisation due au VRS dans deux populations d'enfants : enfants prématurés ou atteints d'une MPC⁽²⁶⁾ et enfants souffrant d'une cardiopathie hémodynamiquement significative⁽⁴⁶⁾. Dans les deux études, la mesure primaire des résultats a été la réduction de l'hospitalisation des cas confirmés d'infection à VRS.

Dans le premier essai, 1 502 enfants nés après ≤ 35 semaines de gestation qui étaient âgés de ≤ 6 mois ou encore qui avaient ≤ 24 mois et avaient reçu un diagnostic clinique de DBP exigeant un traitement médical continu (oxygène d'appoint, stéroïdes, bronchodilatateurs ou diurétiques au cours des 6 mois précédents) étaient admissibles⁽²⁶⁾. Neuf des 139 centres dans cette étude multicentrique étaient situés au Canada. Les enfants ont reçu des injections mensuelles de 15 mg/kg de poids corporel soit de palivizumab ou d'un placebo pendant 5 mois à partir du mois de décembre. Le taux d'hospitalisation due au VRS s'établissait à 10,6 % dans le groupe placebo et à 4,8 % dans le groupe traité au palivizumab, ce qui représente une baisse de 55 % du risque relatif pour cette mesure primaire des résultats. Des réductions ont également été signalées pour certaines mesures secondaires des résultats : durée du séjour à l'hôpital (62,4 contre 36,4 jours pour 100 enfants), durée de la maladie modérée à sévère chez les enfants hospitalisés (47,4 contre 29,6 jours pour 100 enfants) et période pendant laquelle de l'oxygène a dû être administré (50,6 jours contre 30,3 jours/100 enfants).

L'analyse des sous-groupes de sujets a fait ressortir une certaine variation dans le niveau de protection conféré par la prophylaxie au palivizumab. Le risque d'hospitalisation due au VRS était réduit de 80 % chez les enfants

risk of hospitalization due to RSV of 80% for children born at 32 to 35 weeks' gestation (9.8% versus 2%), 78% for all premature infants without BPD (8.1% versus 1.8%), 47% for infants born at < 32 weeks' gestation (11% versus 5.8%), and 39% for infants with BPD (12.8% versus 7.9%). No difference was observed between placebo and palivizumab recipients in the need for or duration of mechanical ventilation, duration of stay in the intensive care unit, development of otitis media or occurrence of non-RSV related hospitalization.

Children with cyanotic congenital heart disease who received RSV-IGIV in studies of its efficacy showed a significantly higher frequency of unanticipated cyanotic episodes and of poor outcomes after surgery (22 of 78, 28%) than those in the control group (4 of 47, 8.5%, $p = 0.009$)⁽⁴⁶⁾, and therefore the product was not licensed for this indication. It was thought that the fluid load of RSV-IGIV played a role in this complication. A multicentre trial of palivizumab that focused specifically on this population has recently been completed⁽⁴⁷⁾; six of the 76 participating sites were in Canada. The trial randomly assigned 1287 children < 24 months of age with hemodynamically significant heart disease that had not been surgically corrected or had been only partially corrected to receive placebo or palivizumab monthly for 5 months during the winter respiratory season. Monthly prophylaxis was associated with a 45% reduction in hospitalization for RSV (9.7% versus 5.3%). In Canada, the RSV hospitalization rate in placebo and prophylaxis groups was 11.9% versus 7.6%, as compared with 10.6% versus 5.9% in the United States and 7% versus 3% in Europe. These reductions were seen in children with either cyanotic or acyanotic heart disease. When compared with the placebo recipients, the palivizumab group also showed reductions in the number of days of hospitalization (129 versus 57.4 days/100 children, 56% reduction), hospital days when oxygen supplementation was required (101.5 versus 27.9 days/100 children, 73% reduction), mechanical ventilation for RSV infection (2.2 versus 1.3%, 41% reduction), and intensive care stay (71.2 versus 15.9 days/100 children, 78% reduction).

Recommended Usage

Palivizumab has been licensed for the prevention of serious lower respiratory tract disease caused by RSV in pediatric patients at high risk of RSV disease, and NACI recommends that it be used just before and during the winter season for a maximum of five doses, as follows.

Premature Infants

Infants born prematurely at ≤ 32 weeks' gestation if they are < 6 months of chronological age at the start of, or during, the local winter season at which they are expected to be at risk of RSV infection.

Infants with Lung Disease

Children < 24 months of age with BPD/CLD requiring oxygen and/or medical therapy for that illness in the previous 6 months or other pulmonary disorders requiring oxygen therapy (e.g. recurrent aspiration).

Children with Heart Disease

Children < 24 months of age with hemodynamically significant heart disease. It is not expected that children with uncomplicated small atrial or ventricular septal defects or hemodynamically

nés après 32 à 35 semaines de gestation par rapport à ceux qui recevaient un placebo (9,8 % contre 2 %), de 78 % dans les cas des nourrissons non atteints d'une DBP (8,1 % contre 1,8 %), de 47 % chez les nourrissons nés après < 32 semaines de gestation (11 % contre 5,8 %) et de 39 % chez les nourrissons atteints d'une DBP (12,8 % contre 7,9 %). Aucune différence n'a été observée entre les groupes placebo et traités au palivizumab pour ce qui est du besoin de ventilation mécanique ou de la durée de la ventilation, de la durée de séjour dans l'unité de soins intensifs, de l'apparition d'une otite moyenne ou de l'hospitalisation non due au VRS.

Les enfants souffrant d'une cardiopathie congénitale cyanogène qui ont reçu de l'IGIV-VRS dans les études d'efficacité ont connu beaucoup plus souvent des épisodes imprévus de cyanose et des problèmes après la chirurgie (22 sur 78, 28 %) que les membres du groupe témoin (4 sur 47, 8,5 %, $p = 0,009$)⁽⁴⁶⁾; aussi le produit n'a-t-il pas été homologué pour cette indication. Il semblerait que la charge liquidienne d'IGIV-VRS joue un rôle dans cette complication. Un essai multicentrique du palivizumab qui visait expressément cette population vient récemment de prendre fin⁽⁴⁷⁾; six des 76 centres étaient situés au Canada. Dans cet essai, 1 287 enfants de < 24 mois souffrant d'une cardiopathie hémodynamiquement significative qui n'avait pas été corrigée ou avait été corrigée partiellement par la chirurgie ont été répartis au hasard en deux groupes : l'un recevant un placebo et l'autre du palivizumab chaque mois pendant 5 mois durant la saison hivernale des infections respiratoires. La prophylaxie mensuelle était associée à une réduction de 45 % du taux d'hospitalisation pour une infection à VRS (9,7 % contre 5,3 %). Au Canada, les taux d'hospitalisation pour une infection à VRS dans les groupes placebo et suivant une prophylaxie s'élevaient respectivement à 11,9 % et à 7,6 %, alors qu'aux États-Unis, ils s'établissaient à 10,6 % et à 5,9 % et, en Europe, à 7 % et à 3 %. Ces réductions ont été observées chez les enfants souffrant d'une cardiopathie avec ou sans cyanose. En comparant le groupe placebo avec le groupe palivizumab, on a également constaté une baisse du nombre de jours d'hospitalisation (129 contre 57,4 jours/100 enfants, réduction de 56 %), du nombre de jours à l'hôpital où de l'oxygène a dû être administré (101,5 contre 27,9 jours/100 enfants, réduction de 73 %), de la proportion des sujets requérant une ventilation mécanique pour une infection à VRS (2,2 contre 1,3 %, réduction de 41 %) et du nombre de jours aux soins intensifs (71,2 contre 15,9 jours/100 enfants, réduction de 78 %).

Indications

Le palivizumab a été homologué pour la prévention des maladies graves des voies respiratoires inférieures causées par le VRS chez les enfants présentant un risque élevé de maladies dues au VRS, et la CCNI recommande qu'il soit administré dans les cas suivants juste avant et durant la saison hivernale et jusqu'à concurrence de cinq doses.

Bébés prématurés

Les nourrissons nés avant terme après ≤ 32 semaines de gestation s'ils sont âgés de < 6 mois au début de la saison hivernale locale ou durant la saison hivernale au cours de laquelle ils sont jugés à risque d'une infection à VRS.

Nourrissons souffrant d'une maladie pulmonaire

Les enfants de < 24 mois atteints d'une DBP/MPC qui ont eu besoin d'oxygène ou d'un traitement médical pour cette maladie au cours des 6 mois précédents ou atteints d'autres troubles pulmonaires nécessitant une oxygénothérapie (p. ex., aspiration récurrente).

Enfants souffrant d'une cardiopathie

Les enfants de < 24 mois qui souffrent d'une cardiopathie hémodynamiquement significative. Comme on ne s'attend pas à ce que les enfants qui présentent une petite communication interauriculaire ou interventriculaire

insignificant lesions, such as patent ductus arteriosus, without other risk factors would be at high risk of severe pulmonary RSV, and therefore palivizumab prophylaxis is not recommended for this population.

Children in Remote Communities

Children born at < 35 weeks' gestation who are < 6 months of age at the start of the winter season and who live in remote northern communities may be considered for prophylaxis according to an assessment of access to medical care and other factors known to increase risk.

Schedule and Dosage

Palivizumab is given monthly at a dose of 15 mg/kg of body weight during the period in which the patient is expected to be at high risk of exposure to RSV. In clinical trials^(26,47) and since licensure in Europe and the United States, this period of exposure has been assumed to be 5 months during the winter season beginning in November or December, with the last dose given in March or April. If possible, the first dose of palivizumab should be given before the onset of the period of highest risk in order to provide sufficient serum concentration of antibody to confer protection.

RSV is not a reportable disease in Canada, and therefore the population-based incidence of disease throughout the year across provinces and territories, incorporating year-to-year changes, is not known. Studies in various regions of Canada indicate that the RSV season begins between November and January^(11,21,32,48), and the peak of the yearly epidemic is usually over by the end of April. Surveillance of RSV activity in the United States, conducted by a laboratory-based surveillance system in almost 50 states, indicates that season onset and conclusion dates vary widely⁽²³⁾. The median onset date tends to be later in northeastern than southern states and later still in the midwest. In the latest complete reporting year, 2000-01, the median week of onset and conclusion were 25 November and 5 May for the northeast, 9 December and 26 May for the midwest, and 2 October and 26 May for the west.

At present, there is no validated method to accurately determine when the number of isolates identified in local laboratories or the incidence of respiratory infections in the community indicates sufficient risk to initiate prophylaxis of high-risk children with monoclonal antibody in Canada. In hospital-based studies carried out by PICNIC, the occurrence of two admissions to hospital in 1 week was used to indicate that there was a sufficient amount of local community RSV illness to initiate active hospital surveillance⁽¹⁵⁾, and this seemed to occur before the annual epidemic had become established. This, in addition to local and national surveillance activities, can assist local decision making about the appropriate time to begin monthly palivizumab prophylaxis programs. Selected Canadian laboratories report RSV isolates to Health Canada weekly as part of the Respiratory Virus Detection Surveillance System; this collated information is available on the Health Canada Website, at <<http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/bid-bmi/dsd-dsm/rvdi-divr/index.html>>.

Since infection with RSV does not confer protective immunity⁽⁶⁾, it is recommended that children who become infected with RSV

non compliquée ou des lésions hémodynamiquement non significatives, comme la persistance du canal artériel, sans avoir d'autre facteur de risque courent un grand risque de maladies pulmonaires sévères dues au VRS, il n'est pas recommandé d'administrer la prophylaxie au palivizumab à cette population.

Enfants des collectivités éloignées

Chez les enfants nés après < 35 semaines de gestation qui sont âgés de < 6 mois au début de la saison hivernale et qui vivent dans des collectivités éloignées du Nord, une prophylaxie peut être envisagée au terme d'une évaluation de l'accès aux soins médicaux et d'autres facteurs connus pour accroître le risque.

Calendrier et posologie

Le palivizumab est administré tous les mois, à raison de 15 mg/kg de poids corporel, durant la période où le patient court un grand risque d'être exposé au VRS. Dans des essais cliniques^(26,47) et depuis l'homologation du produit en Europe et aux États-Unis, on a présumé que cette période d'exposition s'étendait sur 5 mois durant la saison hivernale, soit à partir de novembre ou décembre, la dernière dose étant administrée en mars ou en avril. Dans la mesure du possible, la première dose de palivizumab devrait être donnée avant le début de la période où le risque est le plus élevé afin que la concentration sérique d'anticorps soit suffisante pour assurer une protection.

L'infection à VRS n'est pas une maladie à déclaration obligatoire au Canada; on ignore donc quelle est l'incidence de la maladie dans la population tout au long de l'année dans les différentes provinces et territoires (en incorporant les changements d'une année à l'autre). Les études effectuées dans diverses régions du Canada indiquent que la saison du VRS débute entre novembre et janvier^(11,21,32,48) et que l'épidémie annuelle atteint habituellement un sommet vers la fin d'avril. Comme il ressort de la surveillance de l'activité du VRS aux États-Unis, par un système de surveillance en laboratoires dans près de 50 États, les dates de début et de fin de saison varient grandement⁽²³⁾. La date médiane de début est en général plus tardive dans les États du Nord-Est que dans ceux du Sud, et la maladie survient encore plus tard dans le Midwest. En 2000-2001, dernière année pour laquelle on dispose de données complètes, la semaine médiane de début et de fin était le 25 novembre et le 5 mai pour le Nord-Est, le 9 décembre et le 26 mai pour le Midwest, et le 2 octobre et le 26 mai pour l'Ouest.

Il n'existe actuellement aucune méthode validée pour déterminer avec exactitude quand le niveau de risque établi d'après le nombre d'isolats identifiés dans les laboratoires locaux ou d'après l'incidence des infections respiratoires dans la collectivité est suffisant pour qu'on mette en route un traitement prophylactique aux anticorps monoclonaux chez les enfants à risque élevé au Canada. Dans des études menées en milieu hospitalier par le réseau PICNIC, l'enregistrement de deux admissions à l'hôpital en une semaine servait à indiquer que le taux d'infections à VRS dans la collectivité locale était suffisant pour qu'une surveillance active à l'hôpital soit entreprise⁽¹⁵⁾, et il semble que ce phénomène se produise avant que l'épidémie annuelle ne s'installe. Cette mesure, alliée aux activités locales et nationales de surveillance, peut faciliter la prise de décisions à l'échelle locale concernant le moment indiqué pour amorcer les programmes de prophylaxie au palivizumab. Certains laboratoires canadiens communiquent chaque semaine des rapports sur les isolats de VRS à Santé Canada dans le cadre du Système de surveillance et de détection de virus des voies respiratoires; ces données colligées sont accessibles sur le site Web de Santé Canada à l'adresse suivante : <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/bid-bmi/dsd-dsm/rvdi-divr/index_f.html>.

Comme l'infection à VRS ne confère pas une immunité protectrice⁽⁶⁾, il est recommandé que les enfants qui contractent l'infection continuent de

continue to receive monthly doses of palivizumab throughout the RSV season.

Route of Administration

Palivizumab is given by the intramuscular route only. Because it is given predominantly to infants, the preferred site of injection is the anterolateral thigh. If the injection volume is over 1 mL, it should be given as a divided dose.

Booster Doses and Re-immunization

After cardiac bypass surgery palivizumab levels fell by 58%, from a mean of 98 (sd 52) µg/mL to 41.4 (sd 33) µg/mL⁽⁴⁷⁾. Since this post-bypass concentration may be significantly below the serum concentration at which protection is achieved (> 40 µg/mL), repeat dosing of palivizumab should be given if the child remains at risk of RSV infection.

Although most children will be eligible for prophylaxis for one season only, children with certain underlying cardiac or pulmonary conditions will be eligible for prophylaxis during a second winter season.

Storage and Handling Requirements

Palivizumab is supplied as a sterile lyophilized powder that is reconstituted for administration. Prior to reconstitution it should be stored between 2° C and 8° C in its original container and must not be frozen. To prepare the product for administration, sterile water is injected using an aseptic technique and the vial gently swirled for 30 seconds. The vial should not be shaken, as this may cause the diluent and dissolved powder to separate.

Reconstituted palivizumab should stand at room temperature for at least 20 minutes until the solution clarifies or appears slightly opalescent on visual inspection. The product does not contain a preservative, and therefore the manufacturer recommends that it be used within 6 hours of reconstitution, and preferably within 3 hours of reconstitution.

Simultaneous Administration with Other Vaccines

Palivizumab is a passive immunizing agent with a highly specific antigen target (the F glycoprotein of RSV). It therefore does not interfere with the immune response to vaccines and can be administered at the same time at a separate site.

Adverse Reactions

In the randomized, double blind, placebo controlled trial of palivizumab prophylaxis in children with prematurity or CLD, rates of adverse events were similar in placebo (10%) and intervention (11%) groups⁽²⁶⁾. There were no statistically significant differences in rates of adverse events by body system, including the injection site (1.8% of the placebo group and 2.7% of the palivizumab group). Injection site reactions included erythema (1.2 versus 1.7%), pain (0.0% versus 0.3%), induration/swelling (0.2% versus 0.6%) and bruising (0.4% versus 0.3%). Injections were discontinued for an adverse event related to palivizumab in 0.3% of participants. Five children in the placebo group (1%) and four in the palivizumab group (0.4%) died during the trial for reasons judged to be unrelated to immunization.

In children with hemodynamically significant heart disease, significant differences in adverse events were not found between

recevoir chaque mois des doses de palivizumab tout au long de la saison du VRS.

Voie d'administration

Le palivizumab est administré par voie intramusculaire uniquement. Comme il est surtout donné aux nourrissons, le point privilégié d'injection est la face antérolatérale de la cuisse. Si le volume d'injection dépasse 1 mL, la dose devrait être fractionnée.

Doses de rappel et ré-immunisation

Après un pontage cardiaque, les concentrations de palivizumab ont chuté de 58 %, passant d'une moyenne de 98 (ET 52) µg/mL à 41,4 (ET 33) µg/mL⁽⁴⁷⁾. Comme cette concentration post-chirurgicale peut être beaucoup plus basse que la concentration sérique protectrice (> 40 µg/mL), une dose répétée de palivizumab devrait être administrée si l'enfant court toujours le risque d'être infecté par le VRS.

Même si la plupart des enfants ne seront admissibles à la prophylaxie que pendant une seule saison, ceux qui souffrent de problèmes cardiaques ou pulmonaires sous-jacents pourront recevoir le traitement prophylactique durant une deuxième saison hivernale.

Conditions d'entreposage et de manipulation

Le palivizumab est fourni sous la forme d'une poudre lyophilisée stérile qui est reconstituée avant d'être administrée. Avant sa reconstitution, il doit être conservé entre 2 °C et 8 °C dans son contenant original et ne doit pas être congelé. Pour préparer le produit administré, on ajoute de l'eau stérile dans des conditions d'asepsie et on fait tourner doucement le flacon pendant 30 secondes. Il ne faut pas agiter le flacon, car cela pourrait entraîner la séparation de la poudre dissoute du diluant.

Le palivizumab reconstitué devrait être laissé à la température ambiante pendant au moins 20 minutes jusqu'à ce que la solution devienne limpide ou semble légèrement opalescente à l'inspection visuelle. Le produit ne renferme pas d'agent de conservation; le fabricant recommande donc de l'utiliser dans les 6 heures (et de préférence dans les 3 heures) qui suivent sa reconstitution.

Administration simultanée d'autres vaccins

Le palivizumab est un agent d'immunisation passive visant une cible antigénique très spécifique (la glycoprotéine F du VRS). Il n'inhibe donc pas la réponse immunitaire à d'autres vaccins et peut être administré en même temps mais à un point d'injection distinct.

Effets secondaires

Dans l'essai comparatif randomisé à double insu contrôlé contre placebo de la prophylaxie au palivizumab chez les enfants prématurés ou atteints d'une MPC, les taux d'effets secondaires étaient similaires dans les groupes placebo (10 %) et d'intervention (11 %) ⁽²⁶⁾. On n'observait aucune différence statistiquement significative dans les taux d'effets secondaires selon l'appareil ou le système, notamment au point d'injection (1,8 % du groupe placebo et 2,7 % du groupe traité au palivizumab). Parmi les réactions au point d'injection figuraient un érythème (1,2 contre 1,7 %), de la douleur (0,0 % contre 0,3 %), une induration ou œdème (0,2 % contre 0,6 %) et une ecchymose (0,4 % contre 0,3 %). Les injections ont été interrompues à cause d'un effet secondaire lié au palivizumab chez 0,3 % des participants. Cinq enfants du groupe placebo (1 %) et quatre du groupe d'intervention (0,4 %) sont décédés durant l'essai pour des raisons jugées non liées à l'immunisation.

Chez les enfants atteints d'une cardiopathie hémodynamiquement significative, on n'a pas retrouvé de différences importantes entre les deux groupes

groups (palivizumab versus placebo)⁽⁴⁶⁾. Rates of adverse events for fever were 27.1% (palivizumab) versus 23.9% (placebo), for infection 5.6% versus 2.9%, for injection site reaction 3.7% versus 2.2%, for arrhythmia 3.1% versus 1.7%, and for cyanosis 9.1% versus 6.9%. No drug injections in the study were discontinued because of a related adverse event. Serious adverse events, which included hospitalizations related to RSV infection, were more common in the placebo group (63.1% versus 55.4%, $p = 0.005$), and the incidence of cardiac surgeries classified as urgent, planned, or earlier than planned was similar in both groups. Deaths occurred in 48/1287 children: 3.3% in the palivizumab group and 4.2% in the placebo group. No serious adverse events judged to be related to palivizumab were reported.

In open label trials and registries reported from North America and Europe, serious adverse events are not described, and the incidence of other adverse events is not higher than in the two randomized controlled trials⁽⁴⁹⁻⁵³⁾. A worldwide safety database maintained by Abbott Laboratories Ltd., which contains reports on 533 390 infants receiving prophylaxis in North America, Europe, and Japan, has not identified any increase in frequency of severe adverse events or deaths compared with baseline rates for high-risk premature infants (Dr. Jessie Groothuis, Global Medical Director, Immunoscience Development, Abbott Laboratories Ltd., Chicago: personal communication, 2003). The rate of allergic reactions is 0.02 cases per 1000 children, or 1 for every 35 000 palivizumab doses, with two anaphylactic events recorded. The mortality rate is 0.5/1000 patient exposures, comparable to the trial in high-risk infants with prematurity or lung disease⁽²⁶⁾.

A summary of adverse events recorded by the Food and Drug Administration Medwatch program reported palivizumab to be the most common drug cited as the principal suspect for serious or fatal outcome in children < 2 years⁽⁵⁴⁾. Because the Medwatch program is a passive surveillance system that does not collect data on the denominator of children exposed to a drug or the recipient's underlying illness, there is no evidence from this report to support a causal association between the clinical events reported and the administration of palivizumab.

Although most children will be eligible for monthly palivizumab prophylaxis for only one winter season (five doses) some high-risk children will still be at high risk in the second year of life or beyond. Adverse immune responses, including appearance of anti-monoclonal antibody, and adverse events in children in their second season of palivizumab prophylaxis do not appear to differ from those in children receiving it for the first time⁽⁵⁵⁾. Anti-palivizumab binding in children receiving the product for one season occurred at a titre of > 1:40 in 2.8% of the placebo group and 1.2% of the palivizumab group, suggesting that the binding is non-specific⁽²⁶⁾. No palivizumab-resistant RSV viruses have been identified.

Contraindications

Hypersensitivity to any component of palivizumab is a contraindication to use of this product.

Précautions

Minor illnesses such as the common cold, with or without fever, are not contraindications to immunization. Moderate to severe illness, with or without fever, is a reason to defer routine immunization with most vaccines; this is to avoid superimposing adverse

du point de vue des effets secondaires (palivizumab par rapport à placebo)⁽⁴⁶⁾. Les taux d'effets secondaires étaient les suivants : pour la fièvre, 27,1 % (palivizumab) contre 23,9 % (placebo); pour l'infection, 5,6 % contre 2,9 %, pour une réaction au point d'injection, 3,7 % contre 2,2 %; pour l'arythmie, 3,1 % contre 1,7 %; et pour la cyanose, 9,1 % contre 6,9 %. Dans aucun cas, les injections ont été interrompues dans l'étude à cause d'un effet secondaire lié à l'immunisation. Les effets secondaires graves, dont l'hospitalisation associée à l'infection à VRS, étaient les plus fréquents dans le groupe placebo (63,1 % contre 55,4 %, $p = 0,005$), et l'incidence de chirurgies cardiaques classées comme urgentes, planifiées ou plus tôt que prévu était similaire dans les deux groupes. Sur les 1 287 enfants, 48 sont décédés : 3,3 % dans le groupe traité au palivizumab et 4,2 % dans le groupe placebo. Aucun effet secondaire grave considéré comme associé au palivizumab n'a été signalé.

Dans les essais ouverts et les registres recensés en Amérique du Nord et en Europe, les effets secondaires graves ne sont pas décrits, et l'incidence d'autres effets secondaires n'est pas plus élevée que dans les deux essais comparatifs randomisés⁽⁴⁹⁻⁵³⁾. Une base de données mondiale sur l'innocuité tenue par les Laboratoires Abbott Ltée, qui renferme des rapports sur 533 390 nourrissons ayant reçu un traitement prophylactique en Amérique du Nord, en Europe et au Japon n'a pas mis au jour d'augmentation de la fréquence des effets secondaires graves ou des décès par rapport aux taux de référence chez les bébés prématurés à risque élevé (D^{re} Jessie Groothuis, Global Medical Director, Immunoscience Development, Abbott Laboratories Ltd., Chicago : communication personnelle, 2003). Le taux de réactions allergiques est de 0,02 cas pour 1 000 enfants ou d'un cas pour 35 000 doses de palivizumab, deux épisodes d'anaphylaxie ayant été enregistrés. Le taux de mortalité s'élève à 0,5/1 000 expositions chez les patients, ce qui se compare au taux relevé dans l'essai sur les nourrissons à risque élevé nés prématurément ou atteints d'une maladie pulmonaire⁽²⁶⁾.

Dans un sommaire des effets secondaires recensés par le programme Medwatch de la Food and Drug Administration, le palivizumab était le médicament le plus fréquemment cité comme principal suspect à l'origine de réactions graves ou mortelles chez les enfants de < 2 ans⁽⁵⁴⁾. Comme le programme Medwatch est un système de surveillance passive qui ne recueille pas de données sur le dénominateur, soit le nombre d'enfants exposés à un médicament, ni sur la maladie sous-jacente du receveur, rien dans ce rapport ne démontre l'existence d'un lien de cause à effet entre les événements cliniques signalés et l'administration de palivizumab.

Même si la plupart des enfants ne pourront recevoir le traitement prophylactique mensuel au palivizumab que pendant une saison hivernale (cinq doses), certains enfants à risque élevé courront toujours un grand risque l'année suivante ou par la suite. Les réponses immunitaires indésirables, notamment l'apparition d'anticorps dirigés contre l'anticorps monoclonal, et les effets secondaires ne semblent pas être plus fréquents chez les enfants au cours de la deuxième saison de traitement au palivizumab que durant la première saison⁽⁵⁵⁾. Dans le cas des enfants recevant le produit pendant une seule saison, on a observé une fixation des anticorps anti-palivizumab à un titre de > 1,40 chez 2,8 % des membres du groupe placebo et 1,2 % des membres du groupe d'intervention, ce qui semble indiquer que la fixation n'est pas spécifique⁽²⁶⁾. Aucun VRS résistant au palivizumab n'a été identifié.

Contre-indications

Le palivizumab ne devrait pas être administré aux sujets qui présentent une hypersensibilité à l'un ou l'autre de ses composants.

Précautions

Des maladies mineures comme le rhume, accompagnées ou non de fièvre, ne sont pas des contre-indications de l'immunisation. La présence d'une maladie modérée à sévère, accompagnée ou non de fièvre, justifie le report de l'administration systématique de la plupart des vaccins afin qu'il n'y ait

effects from the vaccine on the underlying illness, or mistakenly identifying a manifestation of the underlying illness as a complication of vaccine use. The decision to delay vaccination depends on the severity and etiology of the underlying disease.

Other Considerations

If an entire vial (500 mg, 1 g) is not required for a patient's monthly injection, physicians should arrange for more than one patient to receive palivizumab within 6 hours in order to minimize product wastage. Weekly clinics for eligible infants in a locality may facilitate efficient immunization with minimal product wastage.

There have been at least six economic evaluations of palivizumab using a variety of methods^(56,57). These have not found palivizumab to be cost-effective if administered to all infants for whom it is approved.

Each province or region should determine the local epidemiology of RSV in order to plan the winter period of prophylaxis (initiation and duration) in the most efficient manner.

Palivizumab is effective in reducing hospitalization due to RSV in infants born prematurely at 33 to 35 weeks' gestation. However, these children account for up to 5% of the birth cohort in Canada, and therefore the current cost of prophylaxis is seen to be prohibitive if gestational age is the only risk factor for a child.

Table 1. Recommendations for palivizumab administration

NACI Recommendation	Level of evidence	Strength of recommendation
<i>Premature infants</i> Infants born prematurely at ≤ 32 weeks' gestation who are < 6 months' chronological age at the start of, or during, the local winter season in which they are expected to be at risk of RSV infection.	I	A
<i>Infants with lung disease</i> Children < 24 months of age with the following: Chronic lung disease/ bronchopulmonary dysplasia requiring oxygen and/or medical therapy for that illness in the previous 6 months. Other pulmonary disorders requiring oxygen therapy.	I III	A F
<i>Children with heart disease</i> Children < 24 months of age with hemodynamically significant heart disease.	I	A
<i>Children in remote communities</i> Children born at < 35 weeks' gestation who are < 6 months of age at the start of the winter season who live in remote northern communities may be considered for prophylaxis according to an assessment of access to medical care and other factors known to increase risk.	III	F

pas superposition des effets secondaires du vaccin et de la maladie sous-jacente ou afin d'éviter qu'une manifestation de la maladie sous-jacente ne soit identifiée à tort comme une complication de l'immunisation. La décision de retarder l'immunisation doit être prise en fonction de la gravité et de l'étiologie de la maladie sous-jacente.

Autres considérations

Si un flacon entier (500 mg, 1 g) n'est pas requis pour l'injection mensuelle donnée à un patient, le médecin devrait prendre des dispositions pour que plus d'un patient reçoive le palivizumab dans les 6 heures qui suivent afin de réduire au minimum le gaspillage. Des séances hebdomadaires d'immunisation des nourrissons admissibles dans une localité peuvent être avantageuses tout en maintenant le gaspillage à un niveau minimum.

Au moins six évaluations économiques du palivizumab ont été effectuées à l'aide de diverses méthodes^(56,57). Il semblerait que le palivizumab ne soit pas rentable s'il est administré à tous les nourrissons pour lesquels son usage a été approuvé.

Chaque province ou région devrait déterminer l'épidémiologie locale du VRS afin de planifier de façon optimale la période hivernale d'intervention prophylactique (début et durée).

Le palivizumab contribue efficacement à réduire l'incidence des hospitalisations associées au VRS chez les nourrissons nés prématurément après 33 à 35 semaines de gestation. Ces enfants ne constituent cependant qu'au plus 5 % de la cohorte de naissances au Canada; le coût actuel de la prophylaxie est donc considéré comme prohibitif si l'âge gestationnel est le seul facteur de risque d'un enfant.

Tableau 1. Recommandations pour l'administration du palivizumab

Recommandation du CCNI	Qualité des preuves	Fermeté de la recommandation
<i>Bébés prématurés</i> Les nourrissons nés prématurément après ≤ 32 semaines de gestation qui ont un âge chronologique de < 6 mois au début ou durant la saison hivernale locale pendant laquelle ils pourraient courir un risque d'infection à VRS.	I	A
<i>Nourrissons souffrant d'une maladie pulmonaire</i> Enfants de < 24 mois atteints d'une maladie pulmonaire chronique/dysplasie broncho-pulmonaire et ayant requis une oxygénothérapie ou un traitement médical pour cette maladie au cours des 6 mois précédents. d'autres troubles pulmonaires nécessitant une oxygénothérapie.	I III	A F
<i>Enfants souffrant d'une cardiopathie</i> Enfants de < 24 mois souffrant d'une cardiopathie hémodynamiquement significative.	I	A
<i>Enfants des collectivités éloignées</i> Enfants nés après < 35 semaines de gestation qui ont < 6 mois au début de la saison hivernale et qui vivent dans des collectivités éloignées du Nord peuvent être considérés admissibles à la prophylaxie au terme d'une évaluation de l'accès aux soins médicaux et d'autres facteurs connus pour accroître le risque.	III	F

Table 2. Levels of evidence for recommendations

Research design rating	
I	Evidence from randomized controlled trial(s)
II-1	Evidence from controlled trial(s) without randomization
II-2	Evidence from cohort or case-control analytic studies, preferably from more than one centre or research group
II-3	Evidence from comparisons between times or places with or without the intervention; dramatic results from uncontrolled studies could be included here
III	Opinions of respected authorities, based on clinical experience; descriptive studies or reports of expert committees

Recommendation grades	
A	There is good evidence to recommend the intervention.
B	There is fair evidence to recommend the intervention.
C	The existing evidence is conflicting and does not allow making a recommendation for or against use of the intervention, however other factors may influence decision-making.
D	There is fair evidence to recommend against the intervention.
E	There is good evidence to recommend against the intervention.
F	There is insufficient evidence to make a recommendation, however other factors may influence decision-making.

References

1. Health Canada. *Canadian immunization guide*, 6th ed. Ottawa: Health Canada, 2002:247. Cat. No. H49-9/2002E.
2. Oh PI, Lanctjt KL, Yoon A et al. *Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes*. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:512-18.
3. Parrott RH, Kim HW, Arrobio JO et al. *Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. II. Infection and disease with respect to age, immunologic status, race and sex*. *Am J Epidemiol* 1973;98:289-300.
4. Simoes EA. *Respiratory syncytial virus infection*. *Lancet* 1999;354:847-52.
5. Hall C. Respiratory syncytial virus. In: Feigin R, Cherry J, eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*, vol. 2. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998:2087.
6. Glezen WP, Taber LH, Frank AL et al. *Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus*. *Am J Dis Child* 1986;140:543-46.
7. Domachowske JB, Rosenberg HF. *Respiratory syncytial virus infection: immune response, immunopathogenesis, and treatment*. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:298-309.
8. Hall CB. *Respiratory syncytial virus: a continuing culprit and conundrum*. *J Pediatr* 1999;135:2-7.
9. Langley J, Wang E, Law BJ et al. *Economic evaluation of respiratory syncytial virus infection in Canadian children: a Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study*. *J Pediatr* 1997;131:113-17.
10. Shay DK, Holman RC, Newman RD et al. *Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-96*. *JAMA* 1999;282:1440-46.

Tableau 2. Preuves à l'appui des recommandations

Plan de recherche	
I	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif randomisé
II-1	Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif sans randomisation
II-2	Données obtenues dans le cadre d'études de cohortes ou d'études cas-témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou groupe de recherche
II-3	Données d'analyses comparatives des moments ou lieux avec ou sans l'intervention; résultats spectaculaires d'expériences non contrôlées
III	Opinions exprimées par des sommités dans le domaine et reposant sur l'expérience clinique; études descriptives ou rapports de comités d'experts

Catégorie de la recommandation	
A	Preuves suffisantes pour recommander l'intervention
B	Preuves acceptables pour recommander l'intervention
C	Preuves existantes contradictoires qui ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'intervention, d'autres facteurs pouvant cependant influencer sur la prise de décisions
D	Preuves acceptables pour déconseiller l'intervention
E	Preuves suffisantes pour déconseiller l'intervention
F	Preuves insuffisantes pour formuler une recommandation, d'autres facteurs pouvant cependant influencer sur la prise de décisions

Références

1. Santé Canada. *Guide canadien d'immunisation*, 6^e éd. Ottawa : Santé Canada, 2002. N° de cat. H49-8/2002F.
2. Oh PI, Lanctjt KL, Yoon A et coll. *Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes*. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:512-18.
3. Parrott RH, Kim HW, Arrobio JO et coll. *Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. II. Infection and disease with respect to age, immunologic status, race and sex*. *Am J Epidemiol* 1973;98:289-300.
4. Simoes EA. *Respiratory syncytial virus infection*. *Lancet* 1999;354:847-52.
5. Hall C. Respiratory syncytial virus. Dans : Feigin R, Cherry J, eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*, vol. 2. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998:2087.
6. Glezen WP, Taber LH, Frank AL et coll. *Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus*. *Am J Dis Child* 1986;140:543-46.
7. Domachowske JB, Rosenberg HF. *Respiratory syncytial virus infection: immune response, immunopathogenesis, and treatment*. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:298-309.
8. Hall CB. *Respiratory syncytial virus: a continuing culprit and conundrum*. *J Pediatr* 1999;135:2-7.
9. Langley J, Wang E, Law BJ et coll. *Economic evaluation of respiratory syncytial virus infection in Canadian children: a Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study*. *J Pediatr* 1997;131:113-17.
10. Shay DK, Holman RC, Newman RD et coll. *Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-96*. *JAMA* 1999;282:1440-46.

11. Wang E, Law B, Boucher FD et al. *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of admission and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection.* J Pediatr 1996;129:390-95.
 12. Opavsky MA, Stephens D, Wang EE. *Testing models predicting severity of respiratory syncytial virus infection on the PICNIC RSV database.* Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. Arch Pediatr Adolesc Med 1995;149:1217-20.
 13. Law B, MacDonald N, Langley J et al. *Severe respiratory syncytial virus infection among otherwise healthy prematurely born infants: What are we trying to prevent?* Paediatr Child Health 1998;3:402-404.
 14. Law B, Wang E, MacDonald N et al. *Does ribavirin impact on the hospital course of children with respiratory syncytial virus (RSV) infection? An analysis using the Pediatric Investigators Collaborative Network in Infections in Canada database.* Pediatrics 1997;99:e7. URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/99/3/e7>.
 15. Law BJ, De Carvalho V, Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *Respiratory syncytial virus infections in hospitalized Canadian children: regional differences in patient populations and management practices.* Pediatr Infect Dis J 1993;12:659-63.
 16. Langley J, LeBlanc J, Wang E et al. *Nosocomial respiratory syncytial virus infection in Canadian pediatric hospitals: a Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study.* Pediatrics 1997;100:943-46.
 17. Groothuis JR, Gutierrez KM, Lauer BA. *Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia.* Pediatrics 1988;82:199-203.
 18. McCormick MC, Shapiro S, Starfield BH. *Rehospitalization in the first year of life for high-risk survivors.* Pediatrics 1980;66:991-99.
 19. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A et al. *Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997.* Pediatrics 2000;106:1070-79.
 20. Arnold S, Wang E, Law B et al. *Variable morbidity of respiratory syncytial virus infection in patients with underlying lung disease: a review of the PICNIC RSV database.* Pediatr Infect Dis J 1999;18:866-69.
 21. Banerji A, Bell A, Mills EL et al. *Lower respiratory tract infections in Inuit infants on Baffin Island.* Can Med Assoc J 2001;164:1847-50.
 22. Orr P, Macdonald S, Milley D et al. *Bronchiolitis in Inuit children from a Canadian Central Arctic community, 1995-1996.* Int J Circumpolar Health 2001;60:649-58.
 23. Bockova J, O'Brien KL, Oski J et al. *Respiratory syncytial virus infection in Navajo and White Mountain Apache children.* Pediatrics 2002;110:e20.
 24. Karron RA, Singleton RJ, Bulkow L et al. *Severe respiratory syncytial virus disease in Alaska native children.* RSV Alaska Study Group. J Infect Dis 1999;180:41-9.
 25. Joffe S, Escobar GJ, Black SB et al. *Rehospitalization for respiratory syncytial virus among premature infants.* Pediatrics 1999;104:894-99.
 26. The IMPact-RSV Study Group. *Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants.* Pediatrics 1998;102:531-37.
 27. The PREVENT Study Group. *Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis.* Pediatrics 1997;99:93-9.
 28. Carbonell-Estrany X, Quero J. *Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons.* Pediatr Infect Dis J 2001;20:874-79.
 29. Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G et al. *Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: a prospective study.* IRIS Study Group. Pediatr Infect Dis J 2000;19:592-97.
11. Wang E, Law B, Boucher FD et coll. *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of admission and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection.* J Pediatr 1996;129:390-95.
 12. Opavsky MA, Stephens D, Wang EE. *Testing models predicting severity of respiratory syncytial virus infection on the PICNIC RSV database.* Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. Arch Pediatr Adolesc Med 1995;149:1217-20.
 13. Law B, MacDonald N, Langley J et coll. *Severe respiratory syncytial virus infection among otherwise healthy prematurely born infants: What are we trying to prevent?* Paediatr Child Health 1998;3:402-404.
 14. Law B, Wang E, MacDonald N et coll. *Does ribavirin impact on the hospital course of children with respiratory syncytial virus (RSV) infection? An analysis using the Pediatric Investigators Collaborative Network in Infections in Canada database.* Pediatrics 1997;99:e7. URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/99/3/e7>.
 15. Law BJ, De Carvalho V, Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *Respiratory syncytial virus infections in hospitalized Canadian children: regional differences in patient populations and management practices.* Pediatr Infect Dis J 1993;12:659-63.
 16. Langley J, LeBlanc J, Wang E et coll. *Nosocomial respiratory syncytial virus infection in Canadian pediatric hospitals: a Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study.* Pediatrics 1997;100:943-46.
 17. Groothuis JR, Gutierrez KM, Lauer BA. *Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia.* Pediatrics 1988;82:199-203.
 18. McCormick MC, Shapiro S, Starfield BH. *Rehospitalization in the first year of life for high-risk survivors.* Pediatrics 1980;66:991-99.
 19. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A et coll. *Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997.* Pediatrics 2000;106:1070-79.
 20. Arnold S, Wang E, Law B et coll. *Variable morbidity of respiratory syncytial virus infection in patients with underlying lung disease: a review of the PICNIC RSV database.* Pediatr Infect Dis J 1999;18:866-69.
 21. Banerji A, Bell A, Mills EL et coll. *Lower respiratory tract infections in Inuit infants on Baffin Island.* Can Med Assoc J 2001;164:1847-50.
 22. Orr P, Macdonald S, Milley D et coll. *Bronchiolitis in Inuit children from a Canadian Central Arctic community, 1995-1996.* Int J Circumpolar Health 2001;60:649-58.
 23. Bockova J, O'Brien KL, Oski J et coll. *Respiratory syncytial virus infection in Navajo and White Mountain Apache children.* Pediatrics 2002;110:e20.
 24. Karron RA, Singleton RJ, Bulkow L et coll. *Severe respiratory syncytial virus disease in Alaska native children.* RSV Alaska Study Group. J Infect Dis 1999;180:41-9.
 25. Joffe S, Escobar GJ, Black SB et coll. *Rehospitalization for respiratory syncytial virus among premature infants.* Pediatrics 1999;104:894-99.
 26. The IMPact-RSV Study Group. *Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants.* Pediatrics 1998;102:531-37.
 27. The PREVENT Study Group. *Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis.* Pediatrics 1997;99:93-9.
 28. Carbonell-Estrany X, Quero J. *Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons.* Pediatr Infect Dis J 2001;20:874-79.
 29. Carbonell-Estrany X, Quero J, Bustos G et coll. *Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: a prospective study.* IRIS Study Group. Pediatr Infect Dis J 2000;19:592-97.

30. Fixler DE. *Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease: a review*. *Pediatr Cardiol* 1996;17:163-68.
31. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC et al. *Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease*. *N Engl J Med* 1982;307:397-400.
32. Navas L, Wang E, de Carvalho V et al. *Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children*. *J Pediatr* 1992;121:348-54.
33. Moler FW, Khan AS, Meliones JN et al. *Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience*. *Crit Care Med* 1992;20:1406-13.
34. Khongphatthanayothin A, Wong PC, Samara Y et al. *Impact of respiratory syncytial virus infection on surgery for congenital heart disease: postoperative course and outcome*. *Crit Care Med* 1999;27:1974-81.
35. Altman CA, Englund JA, Demmler G et al. *Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening*. *Pediatr Cardiol* 2000;21:433-38.
36. Falsey AR, Walsh EE. *Respiratory syncytial virus infection in adults*. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:371-84.
37. Hall CB. *Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus*. *N Engl J Med* 2001;344:1917-28.
38. Glezen WP, Paredes A, Allison JE et al. *Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level*. *J Pediatr* 1981;98:708-15.
39. Dowell SF, Anderson LJ, Gary HE, Jr et al. *Respiratory syncytial virus is an important cause of community-acquired lower respiratory infection among hospitalized adults*. *J Infect Dis* 1996;174:456-62.
40. Sommerville R. *Respiratory syncytial virus in acute exacerbations of chronic bronchitis*. *Lancet* 1963;2:1247-48.
41. Han LL, Alexander JP, Anderson LJ. *Respiratory syncytial virus pneumonia among the elderly: an assessment of disease burden*. *J Infect Dis* 1999;179:25-30.
42. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E et al. *Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States*. *JAMA* 2003;289:179-86.
43. Moscona A. *Management of respiratory syncytial virus infections in the immunocompromised child*. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:253-54.
44. Johnson S, Oliver C, Prince GA et al. *Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus*. *J Infect Dis* 1997;176:1215-24.
45. Saez-Llorens X, Castano E, Null D et al. *Safety and pharmacokinetics of an intramuscular humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. The MEDI-493 Study Group*. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:787-91.
46. Simoes EA, Sondheimer HM, Top FH, Jr et al. *Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The Cardiac Study Group*. *J Pediatr* 1998;133:492-99.
47. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC et al. *Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant heart disease*. *J Pediatr* 2003 (in press).
48. Bollegraaf E. *Infections due to respiratory syncytial virus in Canada*. *Can Med Assoc J* 1987;136:159-60.
49. Parnes C, Habersang R, Nicholes P et al. *Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: results from the Palivizumab Outcomes Registry*. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:484-89.
50. Carbonell-Estrany X. *Palivizumab outcomes registry data from Spain: Infeccion Respiratoria Infantil por Virus Respiratorio Sincitial (IRIS) Study Group*. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:S55-7.
30. Fixler DE. *Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease: a review*. *Pediatr Cardiol* 1996;17:163-68.
31. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC et coll. *Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease*. *N Engl J Med* 1982;307:397-400.
32. Navas L, Wang E, de Carvalho V et coll. *Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children*. *J Pediatr* 1992;121:348-54.
33. Moler FW, Khan AS, Meliones JN et coll. *Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience*. *Crit Care Med* 1992;20:1406-13.
34. Khongphatthanayothin A, Wong PC, Samara Y et coll. *Impact of respiratory syncytial virus infection on surgery for congenital heart disease: postoperative course and outcome*. *Crit Care Med* 1999;27:1974-81.
35. Altman CA, Englund JA, Demmler G et coll. *Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening*. *Pediatr Cardiol* 2000;21:433-38.
36. Falsey AR, Walsh EE. *Respiratory syncytial virus infection in adults*. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:371-84.
37. Hall CB. *Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus*. *N Engl J Med* 2001;344:1917-28.
38. Glezen WP, Paredes A, Allison JE et coll. *Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level*. *J Pediatr* 1981;98:708-15.
39. Dowell SF, Anderson LJ, Gary HE, Jr et coll. *Respiratory syncytial virus is an important cause of community-acquired lower respiratory infection among hospitalized adults*. *J Infect Dis* 1996;174:456-62.
40. Sommerville R. *Respiratory syncytial virus in acute exacerbations of chronic bronchitis*. *Lancet* 1963;2:1247-48.
41. Han LL, Alexander JP, Anderson LJ. *Respiratory syncytial virus pneumonia among the elderly: an assessment of disease burden*. *J Infect Dis* 1999;179:25-30.
42. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E et coll. *Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States*. *JAMA* 2003;289:179-86.
43. Moscona A. *Management of respiratory syncytial virus infections in the immunocompromised child*. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:253-54.
44. Johnson S, Oliver C, Prince GA et coll. *Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus*. *J Infect Dis* 1997;176:1215-24.
45. Saez-Llorens X, Castano E, Null D et coll. *Safety and pharmacokinetics of an intramuscular humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. The MEDI-493 Study Group*. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:787-91.
46. Simoes EA, Sondheimer HM, Top FH, Jr et coll. *Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The Cardiac Study Group*. *J Pediatr* 1998;133:492-99.
47. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC et coll. *Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant heart disease*. *J Pediatr* 2003 (sous presse).
48. Bollegraaf E. *Infections due to respiratory syncytial virus in Canada*. *Can Med Assoc J* 1987;136:159-60.
49. Parnes C, Habersang R, Nicholes P et coll. *Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: results from the Palivizumab Outcomes Registry*. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:484-89.
50. Carbonell-Estrany X. *Palivizumab outcomes registry data from Spain: Infeccion Respiratoria Infantil por Virus Respiratorio Sincitial (IRIS) Study Group*. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:S55-7.

- | | |
|--|--|
| <p>51. Romero JR. <i>Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage.</i> <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2003;22:S46-54.</p> <p>52. Lacaze-Masmonteil T, Roze JC, Fauroux B. <i>Incidence of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in high-risk children: follow-up of a national cohort of infants treated with palivizumab as RSV prophylaxis.</i> <i>Pediatr Pulmonol</i> 2002;34:181-88.</p> <p>53. Groothuis JR. <i>Safety and tolerance of palivizumab administration in a large Northern Hemisphere trial.</i> <i>Northern Hemisphere Expanded Access Study Group.</i> <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2001;20:628-30.</p> <p>54. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S et al. <i>Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age.</i> <i>Pediatrics</i> 2002;110:e53.</p> <p>55. Lacaze-Masmonteil T, Seidenberg J, Mitchell I et al. <i>Evaluation of the safety of palivizumab in the second season of exposure in young children at risk for severe respiratory syncytial virus infection.</i> <i>Drug Safety</i> 2003;26:283-91.</p> <p>56. Klassen TP. <i>Economic evaluations of immunoprophylaxis in infants at high risk for respiratory syncytial virus: shedding light or creating confusion?</i> <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> 2002;156:1180-81.</p> <p>57. Kamal-Bahl S, Doshi J, Campbell J. <i>Economic analyses of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants: a systematic review.</i> <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> 2002;156:1034-41.</p> | <p>51. Romero JR. <i>Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage.</i> <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2003;22:S46-54.</p> <p>52. Lacaze-Masmonteil T, Roze JC, Fauroux B. <i>Incidence of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in high-risk children: follow-up of a national cohort of infants treated with palivizumab as RSV prophylaxis.</i> <i>Pediatr Pulmonol</i> 2002;34:181-88.</p> <p>53. Groothuis JR. <i>Safety and tolerance of palivizumab administration in a large Northern Hemisphere trial.</i> <i>Northern Hemisphere Expanded Access Study Group.</i> <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2001;20:628-30.</p> <p>54. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S et coll. <i>Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age.</i> <i>Pediatrics</i> 2002;110:e53.</p> <p>55. Lacaze-Masmonteil T, Seidenberg J, Mitchell I et coll. <i>Evaluation of the safety of palivizumab in the second season of exposure in young children at risk for severe respiratory syncytial virus infection.</i> <i>Drug Safety</i> 2003;26:283-91.</p> <p>56. Klassen TP. <i>Economic evaluations of immunoprophylaxis in infants at high risk for respiratory syncytial virus: shedding light or creating confusion?</i> <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> 2002;156:1180-81.</p> <p>57. Kamal-Bahl S, Doshi J, Campbell J. <i>Economic analyses of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants: a systematic review.</i> <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> 2002;156:1034-41.</p> |
|--|--|

An Advisory Committee Statement (ACS)

National Advisory Committee on Immunization (NACI)*†

STATEMENT ON THE RECOMMENDED USE OF PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE: ADDENDUM

Preamble

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides Health Canada with ongoing and timely medical, scientific, and public health advice relating to immunization. Health Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge, and is disseminating this document for information purposes. People administering or using the immunizing agent should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out here may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian licensed manufacturer(s) of the immunizing agent(s). Manufacturer(s) have sought approval of the immunizing agent(s) and provided evidence as to its safety and efficacy only when it is used in accordance with the product monographs.

On 15 January, 2002, the National Advisory Committee on Immunization published a *Statement on Recommended Use of Pneumococcal Conjugate Vaccine*⁽¹⁾. Use of this vaccine was also included in the recently published 6th edition of the *Canadian Immunization Guide*⁽²⁾. Several questions have arisen related to the best practice to follow for children whose immunization schedule with this vaccine is interrupted, an issue that was not specifically addressed in either the previous statement or the recent *Canadian Immunization Guide*. This addendum details the recommendations for resumption of immunization with the pneumococcal conjugate vaccine in the case of an infant or child's pneumococcal immunization schedule being interrupted.

Although these children have likely received some benefit from their previous immunization(s) with the pneumococcal conjugate vaccine, this cannot be guaranteed. Therefore, in general, children > 12 months of age who present for pneumococcal immunization after an interruption of their conjugate pneumococcal immunization schedule should be further immunized according to the recommended schedule for their age at the time of re-presentation **as if they had not been previously immunized** (Table 1). Children who are < 6 months of age when they re-present should complete their immunization schedule as if no interruption had occurred. The recommendations for children between 7 and 11 months are based upon whether they had previously received one or two vaccine doses.

Children at high risk of invasive pneumococcal disease, as detailed in the previous statement and the 6th *Canadian Immunization Guide*, who are < 2 years of age should follow the immunization schedule described for healthy children. Children at high risk of invasive pneumococcal disease who are ≥ 2 years of age

* **Members:** Dr. M. Naus (Chairperson), Dr. A. King (Executive Secretary), Dr. I. Bowmer, Dr. G. De Serres, Dr. S. Dobson, Dr. J. Embree, Dr. I. Gemmill, Dr. J. Langley, Dr. A. McGeer, Dr. P. Orr, Dr. B. Tan, A. Zierler.

Liaison Representatives: S. Callery (CHICA), Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. T. Freeman (CFPC), Dr. A. Gruslin (SOGC), A. Honish (CNCI), Dr. B. Larke (CCMOH), Dr. B. Law (ACCA), Dr. V. Lentini (DND), Dr. A. McCarthy (CIDS), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. L. Samson (CPS), Dr. D. Scheifele (CAIRE), Dr. M. Wharton (CDC).

Ex-Officio Representatives: Dr. A. Klein and Dr. H. Rode (BREC), Dr. R. Ramsingh (FNIHNB), Dr. T. Tam (CIDPC).

† This statement was prepared by Dr. J. Embree and approved by NACI.

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)

Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)*†

DÉCLARATION SUR L'UTILISATION RECOMMANDÉE DU VACCIN CONJUGUÉ CONTRE LE PNEUMOCOQUE : ADDENDA

Préambule

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à Santé Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. Santé Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans cette déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent ou utilisent l'agent immunisant doivent également connaître le contenu des monographies de produit pertinentes. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par le fabricant autorisé de l'agent immunisant au Canada. Les fabricants ont uniquement fait approuver l'agent immunisant et démontré son innocuité et son efficacité lorsqu'il est utilisé selon la monographie du produit.

Le 15 janvier 2002, le Comité consultatif national de l'immunisation a publié une *Déclaration sur l'utilisation recommandée du vaccin conjugué contre le pneumocoque*⁽¹⁾. L'utilisation de ce vaccin était également décrite dans la 6^e édition récemment publiée du *Guide canadien d'immunisation*⁽²⁾. Plusieurs questions ont été soulevées concernant la meilleure approche à adopter pour les enfants dont le calendrier d'immunisation par ce vaccin a été interrompu, question qui n'était pas abordée précisément dans la précédente déclaration ni dans la dernière édition du *Guide canadien d'immunisation*. Le présent addenda décrit en détail les recommandations pour la reprise de l'immunisation par le vaccin conjugué contre le pneumocoque chez les nourrissons ou les enfants dont le calendrier de vaccination a été interrompu.

Bien qu'il soit probable que les immunisations précédentes par le vaccin conjugué contre le pneumocoque aient procuré certains bienfaits à ces enfants, il est impossible de le garantir. Par conséquent, règle générale, les enfants de > 12 mois qui se présentent pour une immunisation contre le pneumocoque après une interruption de leur série de vaccins conjugués contre le pneumocoque devraient être vaccinés selon le calendrier recommandé pour leur âge au moment où ils se représentent **comme s'ils n'avaient jamais été immunisés** (tableau 1). En ce qui concerne les enfants de < 6 mois qui se présentent, leur calendrier vaccinal devrait être complété comme si aucune interruption n'avait eu lieu. Les recommandations pour les enfants âgés entre 7 et 11 mois dépendent du nombre de doses de vaccin (une ou deux) reçues auparavant.

Comme le précise la déclaration précédente et la 6^e édition du *Guide canadien d'immunisation*, les enfants de < 2 ans qui présentent un risque élevé d'infection pneumococcique invasive devraient suivre le calendrier vaccinal décrit pour les enfants en bonne santé. Les enfants à risque élevé d'infection pneumococcique invasive de ≥ 2 ans qui se représentent après

* **Membres :** D^{re} M. Naus (présidente), D^{re} A. King (secrétaire exécutive), D^r I. Bowmer, D^r G. De Serres, D^r S. Dobson, D^r J. Embree, D^r I. Gemmill, D^r J. Langley, D^r A. McGeer, D^r P. Orr, D^r B. Tan, A. Zierler.

Représentants de liaison : S. Callery (CHICA), D^r J. Carsley (ACPS), D^r T. Freeman (CFMC), D^r A. Gruslin (SOGC), A. Honish (CNCI), D^r B. Larke (CMHC), D^r B. Law (CCEC), D^r V. Lentini (MDN), D^r A. McCarthy (SCMI), D^r J. Salzman (CCMTMV), D^r L. Samson (SCP), D^r D. Scheifele (CAIRE), D^r M. Wharton (CDC).

Représentants d'office : D^r A. Klein et D^r H. Rode (CEPBR), D^r R. Ramsingh (DGSPNI), D^r T. Tam (CPCMI).

† Cette déclaration a été préparée par la D^r J. Embree et approuvée par le CCNI.

when they re-present and who have previously received one or more doses of the conjugate pneumococcal vaccine should receive one additional dose of the conjugate pneumococcal vaccine. The use of polysaccharide vaccine in children at high risk of invasive pneumococcal disease should be instituted according to the recommendations in both the previous statement and the *Canadian Immunization Guide*.

Table 1. Suggested immunization schedule for children whose conjugate pneumococcal vaccination schedule has been interrupted

Age at re-presentation for immunization	Completion of primary series	Booster dose
7 to 11 months of age		
1 previous dose given	Two doses, 8 weeks apart*	One dose at 12 to 15 months of age**
2 previous doses given	One dose	One dose at 12 to 15 months of age**
12 to 23 months of age	Two doses, 8 weeks apart	None
≥ 24 months of age	One dose	None

* For children vaccinated at < 1 year of age, the minimum interval between vaccine doses is 4 weeks.

** Booster doses to be given at least 6 to 8 weeks after the final dose of the primary series.

References

1. National Advisory Committee on Immunization. *Statement on recommended use of pneumococcal conjugate vaccine*. CCDR 2002;28(ACS-2):1-32, 2002.
2. National Advisory Committee on Immunization. *Canadian immunization guide*, 6th ed. Ottawa: Health Canada, 2002: 177-184. Cat. No. H49-8/2000E.

avoir déjà reçu une dose ou plus du vaccin conjugué contre le pneumocoque devraient recevoir une dose additionnelle de ce vaccin. Le vaccin polysaccharidique devrait être utilisé chez les enfants à risque élevé d'infection pneumococcique invasive selon les recommandations de la déclaration précédente et du *Guide canadien d'immunisation*.

Tableau 1. Calendrier d'immunisation suggéré pour les enfants dont le calendrier d'immunisation par le vaccin conjugué contre le pneumocoque a été interrompu

Âge auquel l'enfant se représente pour une immunisation	Nombre de doses reçues dans la série primaire	Dose de rappel
De 7 à 11 mois		
1 dose déjà administrée	Deux doses, à 8 semaines d'intervalle*	Une dose entre 12 et 15 mois**
2 doses déjà administrées	Une dose	Une dose entre 12 et 15 mois**
De 12 à 23 mois	Deux doses, à 8 semaines d'intervalle*	Aucune
≥ 24 mois	Une dose	Aucune

* Pour les enfants vaccinés à l'âge de < 1 an, l'intervalle minimum entre les doses est de 4 semaines.

** Les doses de rappel doivent être administrées au moins 6 à 8 semaines après la dose finale de la première série.

Références

1. Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration sur l'utilisation recommandée du vaccin conjugué contre le pneumocoque*. RMTC 2002;28(DCC-2):1-32, 2002.
2. Comité consultatif national de l'immunisation. *Guide canadien d'immunisation*, 6^e ed. Ottawa : Santé Canada, 2002: 177-184. Cat. N° H49-8/2000F.

***Our mission is to help the people of Canada
maintain and improve their health.***

Health Canada

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. Health Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

Eleanor Paulson
Editor-in-Chief
(613) 957-1788

Marion Pogson
Editor
(613) 954-5333

Pamela Fitch
French Editor
(613) 952-3299

Robert Friedman
Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the:
Editor
Population and Public Health Branch
Scientific Publication and Multimedia Services
130 Colonnade Rd, A.L. 6501G
Ottawa, Ontario K1A 0K9

To subscribe to this publication, please contact:
Canadian Medical Association
Member Service Centre
1867 Alta Vista Drive, Ottawa, ON Canada K1G 3Y6
Tel. No.: (613) 731-8610 Ext. 2307 or (888) 855-2555
FAX: (613) 236-8864

Annual subscription: \$100 (plus applicable taxes) in Canada; \$133 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at <<http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc>>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 40064383

© Minister of Health 2003

***Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à
maintenir et à améliorer leur état de santé.***

Santé Canada

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. Santé Canada ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

Eleanor Paulson
Rédactrice en chef
(613) 957-1788

Marion Pogson
Rédactrice
(613) 954-5333

Pamela Fitch
Rédactrice française
(613) 952-3299

Robert Friedman
Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à :
Rédactrice
Direction générale de la santé de la population et de la
santé publique, Services de publications scientifiques et
multimédias, 130, rue Colonnade, I.A. 6501G
Ottawa (Ontario) K1A 0K9.

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :
Association médicale canadienne
Centre des services aux membres
1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6
N° de tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 ou (888) 855-2555
FAX : (613) 236-8864

Abonnement annuel : 100 \$ (et frais connexes) au Canada; 133 \$ US à l'étranger.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à <<http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc>>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 40064383

© Ministre de la Santé 2003