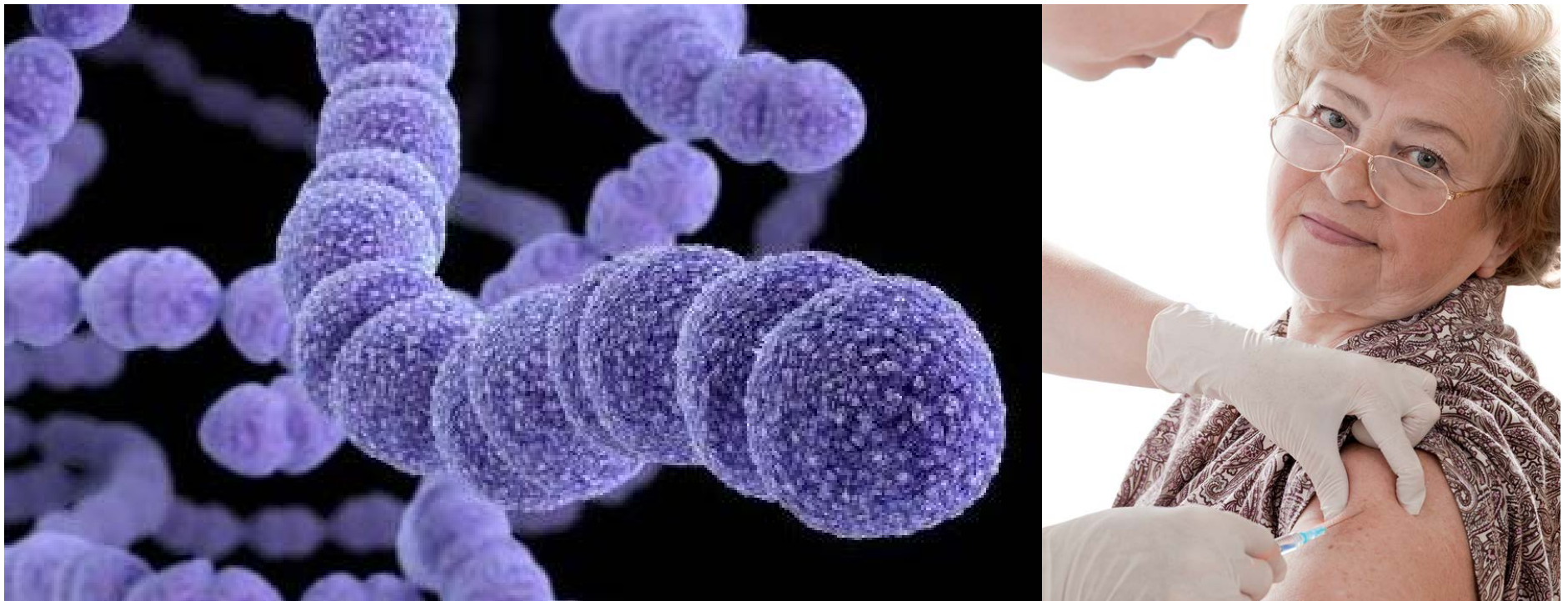


RAPPORT SUCCINCT

VACCINATION DES ADULTES CONTRE LE PNEUMOCOQUE : ÉVALUATION ÉCONOMIQUE



RAPPORT SUCCINCT

VACCINATION DES ADULTES CONTRE LE PNEUMOCOQUE : ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

ADRIAAN BLOMMAERT, GERMAINE HANQUET, LANDER WILLEM, HEIDI THEETEN, NANCY THIRY, JOKE BILCKE, JAN VERHAEGEN, PHILIPPE BEUTELS



■ PRÉFACE

Il en va un peu des vaccins comme des herbicides : si l'on s'attaque trop sélectivement à une espèce en particulier, d'autres en profitent aussitôt pour envahir la niche écologique laissée libre. De même, lorsque nous vaccinons les nourrissons contre une série de sérotypes du pneumocoque, nous risquons de voir d'autres sérotypes apparaître dans la population, ce qui annule partiellement l'effet de la vaccination. Mais cet effet paradoxal n'est pas toujours facile à prédire, sans parler des nombreuses autres incertitudes qui font que la modélisation de l'impact d'une vaccination est une tâche particulièrement complexe et laborieuse.

Il n'empêche: malgré toutes ces incertitudes et inexactitudes, il est toujours intéressant de disposer d'une estimation aussi précise que possible des avantages et inconvénients d'un vaccin avant de décider de le distribuer dans la population et d'y investir des moyens publics.

Le KCE a donc été sollicité afin d'évaluer le rapport coût-efficacité d'une vaccination des personnes âgées par le vaccin anti-pneumocoque conjugué 13-valent (PCV13), un vaccin relativement récent. L'expérience de ces vaccins 'modernes' chez les enfants semblait en effet indiquer qu'il s'agissait là d'une piste très prometteuse, et il y avait donc une forte pression venant du terrain. Le vaccin 23-valent polysaccharidique, présent depuis un peu plus longtemps, pouvait très logiquement servir de comparateur.

Mais est-ce parce que c'est nouveau que c'est meilleur? Le vaccin PCV13 est en tout cas nettement plus cher que son rival. En collaboration avec nos partenaires de confiance de l'Universiteit Antwerpen, nous avons donc réalisé l'étude coût-efficacité demandée, pour laquelle nous avons examiné de nombreuses hypothèses.

Résultat : quelques recommandations pour les décideurs politiques. Mais avec en bonus une série de constats qui ne sont pas dénués d'intérêt pour les cliniciens, ne serait-ce que parce qu'ils sont inattendus.

En espérant avoir à présent titillé votre curiosité, nous vous souhaitons une agréable lecture!

Christian LÉONARD
Directeur Général Adjoint

Raf MERTENS
Directeur Général



■ RAPPORT SUCCINCT

TABLE DES MATIÈRES

■	PRÉFACE.....	1
■	RAPPORT SUCCINCT	2
1.	QUESTIONS DE RECHERCHE	4
2.	MORBIDITÉ ET MORTALITÉ DU PNEUMOCOQUE CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES	5
2.1.	INCIDENCE DES MALADIES À PNEUMOCOQUE.....	5
2.2.	MORTALITÉ LIÉE AU PNEUMOCOQUE	7
2.3.	SÉQUELLES	8
2.4.	DISTRIBUTION DES SÉROTYPES.....	8
2.5.	COÛT DES MALADIES À PNEUMOCOQUE	9
2.6.	QUALITÉ DE VIE	10
3.	EFFET INDIRECT DE LA VACCINATION PAR PCV DES NOURRISSONS.....	11
4.	VACCINS CONTRE LE PNEUMOCOQUE	12
4.1.	EFFICACITÉ VACCINALE	14
4.1.1.	Efficacité du PCV13	14
4.1.2.	Efficacité (de terrain) du PPV23.....	15
4.1.3.	Durée de protection.....	16
4.1.4.	Comparaison de la protection du PCV13 à celle du PPV23.....	16
4.2.	SÉCURITÉ DES VACCINS.....	17
4.3.	COUVERTURES VACCINALES	18
4.4.	COÛT DU VACCIN ET DE SON ADMINISTRATION	18
5.	MÉTHODES DE L'ÉVALUATION ÉCONOMIQUE	18
5.1.	MODÈLE ET APPROCHE ANALYTIQUE.....	18
5.2.	PRISE EN COMPTE DE L'INCERTITUDE	19



5.3.	STRATÉGIES DE VACCINATION À COMPARER.....	20
5.4.	RÉSUMÉ DES PARAMÈTRES DU MODÈLE	21
6.	RÉSULTATS	24
6.1.	MORBIDITÉ ET MORTALITÉ ACTUELLES DE LA MALADIE.....	24
6.2.	ANALYSES D'EFFICACITÉ ET DU RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ	25
6.3.	ANALYSES DE L'IMPACT BUDGÉTAIRE.....	30
7.	DISCUSSION	31
7.1.	D'UN POINT DE VUE COÛT-EFFICACITÉ, COMMENT DEVRIONS-NOUS UTILISER LES VACCINS CONTRE LE PNEUMOCOQUE ?.....	31
7.2.	D'UN POINT DE VUE COÛT-EFFICACITÉ, DEVRIONS-NOUS UTILISER LES VACCINS CONTRE LE PNEUMOCOQUE CHEZ TOUS LES ADULTES DE 50 ANS ET PLUS ?	32
7.3.	LIMITATIONS	32
7.4.	RÉSULTATS DES AUTRES ANALYSES ÉCONOMIQUES.....	33
8.	CONCLUSIONS	34
■	RECOMMANDATIONS	36
■	RÉFÉRENCES	38



1. QUESTIONS DE RECHERCHE

Le *Streptococcus pneumoniae* est une bactérie responsable d'une importante morbidité et mortalité. Chez les personnes âgées il est l'une des causes principales de pneumonie acquise en communauté (PAC), de méningite et de septicémie. La capsule polysaccharidique de la bactérie est un facteur essentiel de sa virulence. On connaît plus de 90 sérotypes capsulaires du *S. pneumoniae*, mais un nombre limité d'entre eux sont responsables de maladies à pneumocoque. Les vaccins actuels contre le pneumocoque ciblent un nombre limité de sérotypes, qui sont les plus prévalents. Deux types de vaccins contre le pneumocoque sont indiqués chez les personnes âgées (voir aussi le Tableau 5) :

- Les vaccins conjugués contre le pneumocoque (PCV) sont commercialisés en Europe (notamment en Belgique) depuis 2001, mais seul le PCV 13-valent (PCV13) a été approuvé chez les adultes : en 2011 contre les infections invasives à pneumocoque, et en 2015 contre toutes les pneumonies à pneumocoque (y compris les non-invasives).
- Les vaccins polysaccharidiques contre le pneumocoque (PPV) sont disponibles depuis les années 1980. Le vaccin polysaccharidique actuel, le PPV23, ciblant 23 sérotypes, est autorisé et recommandé en Belgique pour toutes les personnes âgées de 65 ans ou plus depuis les années 1990. Il a toutefois toujours été peu utilisé dans ce groupe.

Le PPV23 et le PCV13 diffèrent au niveau du nombre de sérotypes qu'ils couvrent, de la proportion d'infections à pneumocoque qu'ils préviennent chacun, du type d'immunité qu'ils confèrent et de leur prix. En outre, la vaccination universelle des nourrissons par les PCV a considérablement changé la distribution des sérotypes inclus dans PCV13 et PPV23 qui circulent dans la population, en réduisant la transmission du *S. pneumoniae* (effet indirect ou immunité collective^a) au cours de ces dernières années.^{1, 2}

^a On parle d'immunité collective ou d'immunité communautaire lorsque des personnes non vaccinées présentent un risque d'infection plus faible grâce à la vaccination d'un grand groupe ou d'un groupe de la population influent sur le plan épidémiologique. Les enfants sont un groupe très influent en matière d'infections à pneumocoque, au contraire des adultes.

les taux d'infections à pneumocoque (tous sérotypes) chez les personnes âgées ont progressivement diminué dans la plupart des pays au fil du temps. Cette baisse est le résultat net de la réduction du nombre de cas causés par les sérotypes du PCV13 et de l'augmentation graduelle du nombre de cas causés par les sérotypes non-contenus dans le PCV13 (qui incluent les 11 sérotypes additionnels contenus dans le PPV23). Actuellement, aucun des deux vaccins ne fait l'objet d'un remboursement mais une demande de remboursement pour le PCV13 a été soumise à l'INAMI.

La décision portant sur quel vaccin (et quel schéma) devrait être préféré chez les personnes âgées dépend donc aussi de la valeur ajoutée de la protection directement conférée par la vaccination de ce groupe par rapport à l'effet indirect généré par la vaccination des nourrissons.

Cette recherche porte sur une évaluation économique réalisée du point de vue du payeur des soins de santé (INAMI, communautés, patients) et selon les recommandations méthodologiques du KCE. Les coûts et les bénéfices des différentes stratégies de vaccination sont comparés les uns aux autres, et sont également comparés à la situation actuelle dans laquelle une petite proportion de personnes âgées sont vaccinées uniquement par PPV23. Ces stratégies de vaccination comprennent l'administration du PPV23 seul, du PCV13 seul ou du PCV13 suivi du PPV23, avec différentes options de revaccination et de taux de couverture (entre 20 et 60 %) des adultes de plus de 50 ans.

Les trois grandes questions de recherche sont :

1. Quel est l'impact clinique des stratégies de vaccination en termes de nombre d'hospitalisation, de cas ambulatoires,^b de décès et de séquelles à long terme dues aux infections à pneumocoque ?
2. Quel est le rapport coût-efficacité des stratégies de vaccination lorsqu'on les compare les unes aux autres de manière incrémentielle ?

^b « Ambulatoire » se définit ici comme un patient qui ne passe pas la nuit à l'hôpital, mais qui se rend à l'hôpital, à la clinique ou à l'établissement concerné pour obtenir un diagnostic ou un traitement.



3. Quel est l'impact budgétaire des stratégies vaccinales ?

Les trois questions de recherche sont analysées séparément par tranche d'âge. Elles portent également sur un groupe d'âge plus jeune que l'âge ciblé par les recommandations du Conseil Supérieur de la Santé/Hoge GezondheidsRaad (CSS/HGR), à savoir tous les adultes de 50 à 64 ans. Ce rapport n'a pas étudié les stratégies de vaccination ciblant des groupes à risque pour des raisons d'organisation de la vaccination dans le contexte belge et de disponibilité de données. Premièrement, les personnes âgées de 65 ans et plus, qu'elles présentent ou pas des comorbidités, sont vaccinées par les mêmes vaccinateurs vers le même moment (pour la grippe et/ou les infections à pneumocoque). L'organisation de stratégies séparées pour les groupes à haut risque de cet âge représenterait une charge supplémentaire pour les cliniciens et divergerait des directives actuelles du CSS/HGR. Deuxièmement, il n'existe pas de donnée sur le nombre de personnes présentant un haut risque de développer une infection à pneumocoque en Belgique. Troisièmement, il n'existe pas de donnée sur l'efficacité du PCV13 chez les personnes présentant des comorbidités non stables ou une immunodépression.

2. MORBIDITÉ ET MORTALITÉ DU PNEUMOCOQUE CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

2.1. Incidence des maladies à pneumocoque

On distingue parmi les infections à pneumocoque les infections invasives à pneumocoque (IPD) et les infections non-invasives à pneumocoque (non-IPD). Les IPD se définissent comme l'isolation ou la détection du *Streptococcus pneumoniae* dans un site normalement stérile, principalement le sang, le liquide pleural ou le liquide céphalorachidien.³ Chez les adultes, l'IPD se présente le plus souvent comme une pneumonie invasive à pneumocoque, une méningite ou une septicémie, et peut entraîner un choc septique. Le *S. pneumoniae* est également la première cause de PAC (invasives et non-invasives) chez l'adulte.⁴⁻⁷

En 2015, l'incidence des IPD par âge a été estimée en Belgique sur la base du nombre de souches et d'échantillons envoyés au Centre de référence national (NRC), corrigé pour le sous-rapportage (Tableau 1).⁸ Le taux d'incidence des IPD par 100 000 augmente avec l'âge, et passe de 14,9 chez les adultes de 50 à 64 ans à 80,2 chez ceux âgés de 85 ans et plus. La distribution des IPD par syndrome clinique en fonction de l'âge a été estimée sur la base d'une étude prospective belge conduite entre 2009 et 2011. La pneumonie invasive (notamment l'empyème), la méningite et les autres IPD représentaient respectivement 83-87%, 4-9% et 8-10% de toutes les IPD.⁹ Dans le contexte belge, la grande majorité des IPD sont hospitalisées. Dans cette étude, nous avons considéré que toutes les IPD sont hospitalisées.

Dans les PAC non-invasives, le *S. pneumoniae* n'est pas détecté dans le sang ou dans le liquide pleural, mais est identifié dans les expectorations, dans le lavage broncho-alvéolaire ou dans l'urine. Les PAC non-invasives sont moins sévères mais bien plus fréquentes que les PAC invasives. Les cas sont soit hospitalisés, soit uniquement vus lors d'une visite ambulatoire, selon la sévérité, les comorbidités, l'âge et les pratiques locales en matière d'admission à l'hôpital. Étant donné que les données belges sur les PAC non-invasives sont rares, nous avons estimé la proportion de cas non-



invasifs parmi toutes les PAC à pneumocoque hospitalisées en se basant sur des études dans des contextes semblables. Nous avons estimé cette proportion en combinant quatre études de pays proches sélectionnées pour leur qualité, à 82,7 % (IC de 95 % 80 à 86 %).¹⁰⁻¹³ Le taux d'incidence des PAC non-invasives à pneumocoque hospitalisées a alors été dérivé de l'incidence des pneumonies invasives à pneumocoque en appliquant le facteur correspondant. Le Tableau 1 indique une incidence des PAC à pneumocoque jusqu'à 403 par 100 000 estimée pour le groupe le plus âgé (≥ 85 ans).

Tableau 1 – Estimation de l'incidence des maladies à pneumocoque par 100 000 habitants en Belgique en 2015, par syndrome clinique^c

Groupe d'âge	IPD hospitalisés *	PAC non-invasives à pneumocoque hospitalisées**	Total des PAC à pneumocoque hospitalisées	PAC à pneumocoque ambulatoires [£]
50 à 64 ans	14,9	59,4	71,8	62,9
65 à 74 ans	25,5	105,9	128,0	70,6
75 à 84 ans	36,8	152,7	184,7	105,9
≥ 85 ans	80,2	332,8	402,5	158,0

*PAC : Pneumonie acquise en communauté ; IPD : Maladie invasive à pneumocoque, y compris la pneumonie invasive ; NRC : Centre national de référence ; * : Données du NRC, corrigées pour sous-rapportage ; ** : Sur base de l'hypothèse que 82,7 % de tous les cas de PAC à pneumocoque hospitalisés sont non-invasifs ; £ : Sur base des données Intego 2013, code R81.*

En Belgique, les données sur les cas ambulatoires de PAC à pneumocoque ne sont pas disponibles, car la confirmation par laboratoire du pathogène causal est rarement effectuée chez les cas ambulatoires. L'incidence des PAC ambulatoires, toutes causes confondues, a été estimée sur base des pneumonies identifiées dans la base de données Intego 2013 (R81) par tranche d'âge. Vu que la proportion des PAC ambulatoires toutes causes

qui sont dues au pneumocoque n'est pas connue en Belgique, nous avons effectué une revue d'études dans des contextes similaires. Nous avons estimé cette proportion à 10,5 % (IC de 95 % 7,7 - 13,2), sur base de deux études réalisées au Danemark et en Espagne.^{14, 15} Le Tableau 1 indique que l'incidence estimée des PAC à pneumocoque ambulatoires augmente également avec l'âge, de 63 pour la tranche 50-64 ans jusqu'à 158 par 100 000 pour les patients âgés de 85 ans et plus.

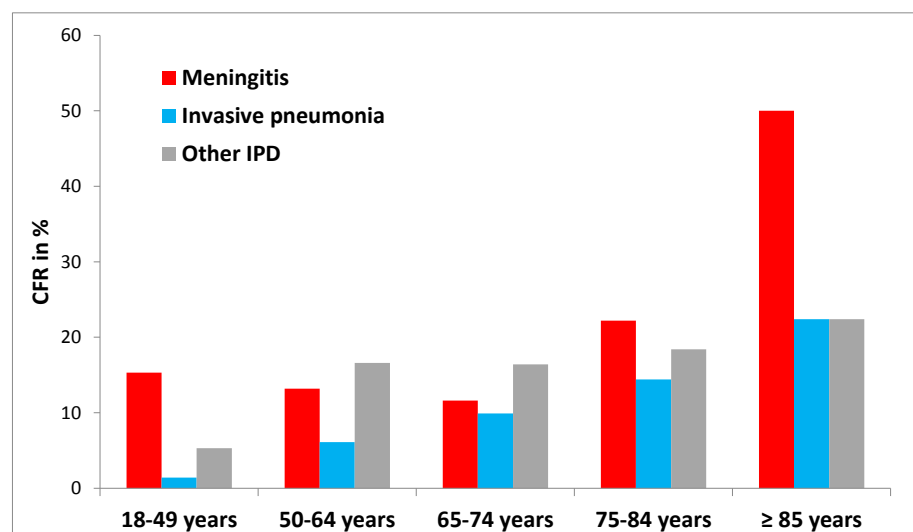
^c Ces valeurs peuvent différer de la morbidité et mortalité actuelles estimées par le modèle, car elles sont basées sur des valeurs moyennes, tandis que le modèle reprend des valeurs de l'intervalle de confiance.



2.2. Mortalité liée au pneumocoque

La mortalité due au *S. pneumoniae* est élevée chez les adultes plus âgés. En Belgique, le taux de létalité (TL) lié aux IPD a été calculé à partir des décès se produisant à l'hôpital, en couplant les données du NRC (IPD uniquement) et celles des bases de données hospitalières (RHM/MZG) sur les années 2007 à 2012 (Figure 1). Le taux de létalité augmente avec l'âge et est généralement plus haut pour les méningites (15% pour tous les ≥50 ans, jusqu'à 50% chez les patients âgés de 85 ans et plus) et les autres IPD (18%) que pour les pneumonies invasives (12%).

Figure 1 – Taux de létalité liée aux IPD, par syndrome clinique dans les cas couplés RHM/MZG (diagnostic primaire ICD9) et NRC, 2007-2012



RHM/MZG : Résumé Hospitalier Minimum/Minimale Ziekenhuis Gegevens ; NRC : Centre national de référence ; CFR : taux de létalité (Case-Fatality Ratio).

Vu l'absence de données fiables sur la létalité des PAC non-invasives en Belgique (hospitalisées ou ambulatoires), nous avons mené une recherche de littérature. Toutes les études sur les PAC à pneumocoque hospitalisées suggèrent une mortalité plus élevée pour les cas invasifs (ou bactériémiques) que pour les cas non-invasifs (non-bactériémiques). L'étude la plus appropriée pour dériver le taux de létalité en Belgique était une grande étude prospective espagnole portant sur la PAC à pneumocoque. Celle-ci a estimé un ratio de risque de mortalité (« hazard ratio ») ajusté de 2,8 (IC de 95 % 1,6 - 5,1) pour les PAC à pneumocoque hospitalisées bactériémiques par rapport aux non-bactériémiques.¹⁶ Le taux de létalité des cas non-invasifs hospitalisés a été estimé en appliquant l'inverse de ce facteur à la létalité des PAC invasives à pneumocoque. Aucune donnée de mortalité des PAC à pneumocoque ambulatoires n'a été trouvée dans les études européennes, et les études sur les cas de PAC ambulatoires toutes causes confondues ont été utilisées comme approximation. Une étude espagnole de cohorte a été sélectionnée comme meilleure référence pour informer notre modèle, car elle était prospective et basée sur les soins de santé primaires. Le taux de létalité des PAC ambulatoires était de 1,7 % dans cette étude (Tableau 2).¹⁷

Tableau 2 – Taux de létalité des maladies à pneumocoque (%) estimé en Belgique en 2015, en fonction des syndromes cliniques

Groupe d'âge	IPD hospitalisés*	PAC à pneumocoque non-invasives hospitalisées**	PAC à pneumocoque ambulatoires [£]
18 à 49 ans	3,5 %	0,5 %	
50 à 64 ans	10,7 %	2,2 %	1,7 %
65 à 74 ans	12,6 %	3,5 %	(pas de données par âge)
75 à 84 ans	16,4 %	5,1 %	
≥ 85 ans	22,8 %	8,0 %	

PAC : Pneumonie acquise en communauté ; IPD : Maladie invasive à pneumocoque, y compris pneumonie invasive ; * : Décès à l'hôpital des cas couplés NRC et RHM/MZG ; RHM/MZG : Résumé Hospitalier Minimum/Minimale Ziekenhuis Gegevens ; NRC : Centre national de référence ; ** : En appliquant un hazard ratio de 1/(2,8) à la létalité des PAC invasives à pneumocoque afin d'obtenir celle des PAC non-invasives ; £ : Basé sur Vila-Corcoles et al.¹⁷



2.3. Séquelles

Des séquelles de méningite à pneumocoque ont été décrites chez 25,7 % des survivants adultes dans une méta-analyse dans les pays à revenu élevé.¹⁸ Une revue de cinq études européennes récentes suggère une répartition égale des pertes auditives et d'autres séquelles neurologiques (p. ex. 20-26 % et 22 % respectivement).¹⁹⁻²² Parmi les cas de perte auditives (définies comme perte >30 dB), un tiers et deux tiers étaient respectivement des pertes unilatérales et bilatérales. Les séquelles des empyèmes à pneumocoque peuvent réduire la qualité de vie des survivants à cause de douleurs thoraciques et de dyspnée, mais les données décrivant leur impact sont rares, et les études sont davantage concentrées sur les cas les plus sévères, ce qui empêche la quantification correcte de cet évènement rare.

2.4. Distribution des sérotypes

Les sérotypes pneumococciques ne sont pas analysés en routine parmi les cas d'IPD en Belgique, seul le sérogroupe est déterminé par le NRC.^d Nous avons estimé la distribution des sérotypes des IPD en Belgique en appliquant aux données belges de sérogroupe (2015) la distribution des sérotypes vaccinaux au sein des sérogroupe d'une récente étude allemande sur les adultes.²³ Le Tableau 3 montre que les sérotypes du PCV13 représentent 25% des IPD adultes et PPV23 66% d'entre eux ; 42% des cas sont dus à des sérotypes uniquement inclus dans PPV23 et pas dans le PCV13 (voir Tableau 5). Un tiers de tous les IPD dans cette tranche d'âge est lié à un sérotype qui n'est repris dans aucun de ces vaccins.

Aucune donnée sur les sérogroupe ou sur les sérotypes des maladies non-invasives n'est disponible en Belgique. Une revue bibliographique d'études récentes dans des contextes et avec un historique vaccinal semblables (avec PCV7 suivi du PCV13 chez les nourrissons) suggère que la proportion de sérotypes vaccinaux parmi les IPD différerait de celle des infections non-invasives à pneumocoque (surtout la pneumonie).^{11, 24-27} Nous n'avons trouvé qu'une seule étude conduite dans un contexte de vaccination similaire à celui de la Belgique, au Danemark (Benfield et al), c.-à-d. une vaccination universelle des nourrissons par PCV7 suivi du PCV13 avec une grande couverture vaccinale, et avec une distribution des sérotypes des IPD adultes similaire à celle observée en Belgique.^{9, 24} Dans cette étude de 2013, la proportion des PAC non-invasives couvertes par un vaccin était de 33 % pour le PCV13 et de 57 % pour le PPV23. Quarante-trois pourcent des sérotypes n'étaient repris dans aucun vaccin. Nous avons adapté la distribution des sérotypes de cette étude pour refléter la situation de 2015, en lui appliquant les changements annuels des sérotypes des IPD observés dans le réseau SplDnet (voir rubrique 3), pour arriver à une approximation de la distribution des sérotypes parmi les cas non-invasifs de Belgique (Tableau 3).

^d Un même sérogroupe peut contenir différents sérotypes liés entre eux par leurs antigènes de surface. Par exemple, le sérogroupe 19 comprend les sérotypes 19A et 19F. Il existe au moins 40 sérogroupe différents.

**Tableau 3 – Estimation de la distribution des sérotypes dans les IPD et les PAC non-invasives chez les adultes (≥50 ans) en Belgique en 2015**

Groupe de sérotypes	Proportion des sérotypes vaccinaux dans les IPD en Belgique, NRC (estimation)*	Proportion des sérotypes vaccinaux dans les PAC non-invasives (estimation)**
Sérotypes communs au PCV13 et au PPV23 (12 sérotypes)§	24,4% (242)	26,6% (69)
Sérotypes du PPV23 non couverts par le PCV13 (11 sérotypes)†	41,8% (415)	24,4% (64)
Sérotypes du PCV13 non couverts par le PPV23 (sérotypes 6A)	1,0% (10)	0,3% (1)
Tous les sérotypes du PCV13	25,3% (251)	26,9% (70)
Tous les sérotypes du PPV23	66,2% (657)	51,1% (133)
Sérotypes non repris dans les vaccins	32,9% (326)	48,7% (127)
Total	100% (993)	100% (260)

* : Nombre de cas estimés en appliquant la distribution des sérotypes de Van der Linden et al (Allemagne) aux nombres de cas par sérotype de 2015 du NRC ;

** : Basé sur Benfield et al 2013,²⁴ extrapolé pour l'année 2015 sur base des changements annuels des sérotypes des IPD dans le réseau SpIDnet ; § : Sérotypes 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, et 23F ; † : Sérotypes 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F et 33F ; PAC : pneumonie acquise en communauté ; IPD : Maladie invasive à pneumocoque ; NRC : Centre National de Référence.

Au contraire, aux Pays-Bas, où le PCV7 a été suivi du PCV10 chez les nourrissons, le bras placebo de l'étude CAPITA (voir Efficacité du PCV13 à la rubrique 4.1.1) montrait une plus grande proportion de sérotypes du PCV13 dans les PAC non-invasives (69%) par rapport aux IPD (50 %) et aux études réalisées dans les pays utilisant le PCV13 à la même période (9 à 44%).^{11, 24, 27, 28} Les trois sérotypes du PCV13 qui ne sont pas inclus dans le PCV10 représentaient 32% des cas non-invasifs par rapport à 14% dans les IPD, et étaient dominés largement par le 19A (16%). Cela pourrait être lié à une absence d'effet indirect du vaccin PCV10 du nourrisson contre ces sérotypes (voir également la rubrique 3. Effet indirect de la vaccination par PCV des nourrissons).²⁸

2.5. Coût des maladies à pneumocoque

Le coût des hospitalisations dues à une maladie à pneumocoque est basé sur les cas avec un code ICD-9 lié au pneumocoque dans les bases de données hospitalières cliniques et financières (RHM/MZG et SHA/AZV) et couplés à la base de données du NRC pour les années 2007 à 2012. Le coût moyen estimé par syndrome clinique et par groupe d'âge est repris dans le Tableau 4. Il est généralement plus haut pour la méningite (entre 6973 et 9103 €) que pour la pneumonie et la septicémie (de 2990 à 8114 €). Le coût de la septicémie à pneumocoque est employé comme approximation pour l'estimation du coût des autres IPD.

Tableau 4 – Coût moyen des maladies à pneumocoque, par syndrome clinique (diagnostic primaire ICD-9), pour les cas couplés RHM/MZG-SHA/AZV et NRC, 2007 à 2012

Tranches d'âge	Méningite	Septicémie	Pneumonie
50 à 64 ans	7686 €	8114 €	5669 €
65 à 74 ans	8900 €	6317 €	5909 €
75 à 84 ans	9103 €	5003 €	4747 €
≥ 85 ans	6973 €	3137 €	2990 €

RHM/MZG : Résumé Hospitalier Minimum/Minimale Ziekenhuis Gegevens ; SHA/AZV : Séjour Hospitalier Anonyme/Anoniem Ziekenhuis Verblijf ; NRC : Centre national de référence.

Le coût moyen des épisodes de pneumonie ambulatoires a été extrait de l'étude GRACE, qui comprenait des études observationnelles sur des adultes atteints d'une infection des voies respiratoires inférieures.²⁹ Huit cas belges de pneumonie ambulatoires ont été identifiés dans la base de données, et le prix des médicaments des patients a été basé sur les tarifs en vigueur dans le pays (<http://beta.bcfi.be>). Le coût moyen par patient s'élevait à 80,90 € par épisode de pneumonie.

Le coût du traitement de suivi des séquelles a été estimé sur base de la littérature disponible sur la fréquence de séquelles spécifiques (voir 2.3) et des règles de remboursement des frais de traitement de l'INAMI. Nous avons fait l'hypothèse que la moitié des survivants présentant des séquelles



de méningite (26 %) souffrirait d'une perte auditive (un tiers unilatérale et deux tiers bilatérale) et que l'autre moitié serait atteinte d'autres séquelles neurologiques. Nous avons fait l'hypothèse que tous les cas de perte auditive entre 30 et 90 dB (environ 75 % de toutes les pertes auditives) auraient besoin d'appareil(s) auditif(s) et que tous les patients présentant une perte de plus de 90 dB (un quart) nécessiteraient un implant cochléaire, conformément aux règles de remboursement de l'INAMI.^{19, 21} Le coût des appareils auditifs a été estimé sur base des données de l'INAMI.³⁰ Le coût moyen d'une perte auditive a été estimé à 11 619 € pour la première année et à 1498 € pour les années suivantes. Le coût moyen d'un patient présentant d'autres séquelles neurologiques a été estimé à 35 000 € par an.³¹

2.6. Qualité de vie

Nous avons recherché des données sur l'impact des maladies à pneumocoque sur la qualité de vie liée à la santé des adultes dans la littérature, qu'elle ait été publiée ou non. Nous avons donné la priorité aux études décrivant les états de santé à l'aide de l'EQ-5D, dont les valeurs ont été collectées en Belgique ou dans un contexte similaire à celui de la Belgique, et étant de préférence liées aux infections à pneumocoque plutôt qu'à une infection bactérienne quelconque.

Nous n'avons trouvé aucune donnée belge. Par conséquent, la base de données de l'étude française PNEUMOCOST (non publiée), configurée de manière à estimer les coûts de traitement et les répercussions qu'ont les cas de pneumonie à pneumocoque hospitalisés sur la qualité de vie, a été analysée et employée pour réaliser les estimations de QALY de notre étude. Cette base de données a rassemblé les scores d'EQ-5D à 1, 3, 6 et 12 mois après le diagnostic de 523 patients hospitalisés pour une pneumonie à pneumocoque bactériémique ou non (dont la plupart étaient âgés de 50 ans ou plus). Nous avons utilisé les observations post-hospitalisation récoltées dans un sous-groupe de 323 patients à faible risque de maladie à pneumocoque pour en tirer les estimations de QALY après leur sortie de l'hôpital. La perte totale de QALY liée à un épisode d'infection a été calculée

en prenant la différence entre la valeur de qualité de vie estimée par les patients à chaque mois et les valeurs moyennes de la qualité de vie de la population française par tranche d'âge (normes de population). La qualité de vie des individus susceptibles (c.-à-d. non infectés par *S. pneumoniae*) et des survivants d'une infection à pneumocoque ne présentant aucune séquelle ont été tirées des normes de la population française.³² L'estimation finale de la perte de QALY sur une année pour les IPD et les non-IPD est la suivante :

- Chez les patients âgés entre 50 et 64 ans : 0,0203 et 0,0491, respectivement^e
- Chez les patients âgés de plus de 65 ans : 0,1741 et 0,0679, respectivement

L'étude de Galante et al identifiée lors de la revue de littérature a été utilisée pour estimer la qualité de vie des cas de pneumonie ambulatoires (qualité de vie valorisée à 0,508 pendant 8,5 jours), de perte de l'ouïe et de séquelles neurologiques (0,635 et 0,319 respectivement, censés durer à vie).³³ En accord avec les recommandations belges pour les évaluations économiques, la perte de qualité de vie des aidants proches des patients, qui n'est vraisemblablement pas importante pour les groupes-cibles que nous envisageons, n'a pas été prise en compte.³⁴

^e Basé sur l'estimation de la perte de QALY pour les personnes âgées de 0 à 64 ans.



3. EFFET INDIRECT DE LA VACCINATION PAR PCV DES NOURRISSONS

En Belgique, le PCV7 était disponible en pharmacie en 2004, et a été repris dans le programme de vaccination des nourrissons en 2007, pour être ensuite remplacé par le PCV13 en 2012 puis par le PCV10 en 2015-2016 (juillet 2015 pour la Communauté Flamande et mai 2016 pour la Fédération Wallonie-Bruxelles).³⁵ Dans les pays de l'UE, l'effet indirect de ce vaccin chez les personnes âgées a fait chuter les sérotypes vaccinaux et augmenter les types non-vaccinaux, par un phénomène de remplacement des sérotypes vaccinaux.^{f, 36-39} L'effet indirect tend donc à diminuer la fraction évitable des IPD et des PAC, c.-à-d. causée par les sérotypes du PCV13 et du PPV23.⁴⁰

Trois études dans des contextes semblables à la Belgique ont décrit les changements au niveau des IPD chez les personnes âgées après 4 à 5 ans de vaccination universelle des nourrissons par le PCV13. Ces études ont toutes mis en évidence une réduction globale des IPD chez les personnes âgées (de -9 à -25 %) après PCV13 en comparaison avec la période du PCV7. Cette diminution était le résultat d'un déclin progressif des sérotypes du PCV7 et des six sérotypes du PCV13 non contenus dans le PCV7 (PCV13 non 7), de 68 à 89 % et de 20 à 64 % respectivement,^{37, 39, 41} et d'une augmentation graduelle des types non contenus dans le PCV13, jusqu'à +50 % dans une étude multicentrique européenne (Figure 2).³⁹ La revue bibliographique a également mis en lumière que davantage de remplacement par les sérotypes non-contenus dans le PCV7 et le PCV13 était observé dans l'UE qu'aux États-Unis.^{36, 39} Une étude britannique a présenté que les effets indirects étaient comparables pour les IPD et les non-IPD, avec une stabilisation de l'évolution de l'incidence du PCV7 et un déclin annuel moyen de 13 % pour les six autres types du PCV13.⁴¹

Les effets indirects du PCV10 qui sont rapportés varient d'un pays et d'une époque à l'autre. Deux pays européens qui utilisent exclusivement le PCV10

(la Finlande et les Pays-Bas) pour les nourrissons n'ont pas observé de déclin de l'incidence globale des IPD chez les personnes âgées lors des 2 à 4 premières années d'utilisation du vaccin,^{42, 43} car la diminution graduelle des sérotypes du PCV10 a été compensée par l'augmentation rapide des types non contenus dans le PCV10. En Finlande, l'incidence des IPD a même augmenté chez les personnes âgées en 2015, soit cinq ans après l'introduction du PCV10, suite à l'augmentation continue des sérotypes non-contenus dans le PCV10, en particulier le sérotype 19A.⁴⁴ Une étude néerlandaise a rapporté des changements dans les PAC non-invasives au bout de deux ans de vaccination des nourrissons par PCV10, et a suggéré que les changements liés aux IPD pouvaient être extrapolés aux PAC non-invasives.⁴⁵

Toutefois, aucun pays présentant la même séquence historique en matière de PCV du nourrisson que la Belgique, c.-à-d. PCV7 suivi du PCV13 puis du PCV10, n'a fait l'objet d'étude récente.

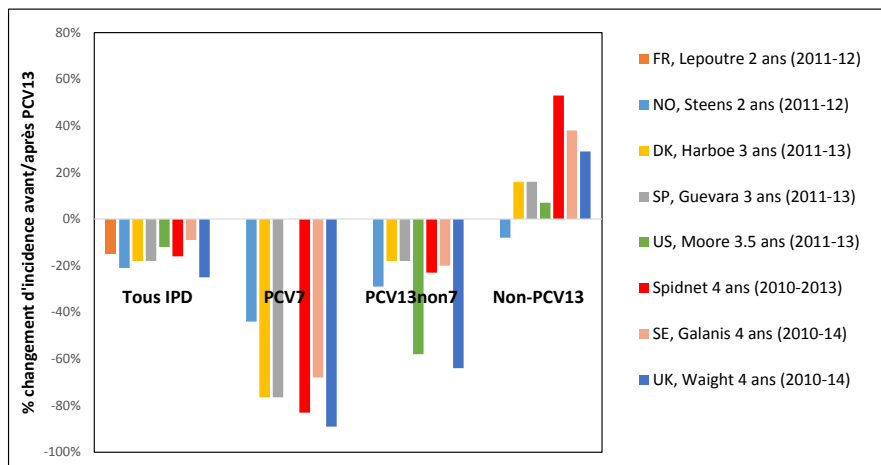
Le projet SplDnet, qui inclut cinq pays européens avec une couverture élevée du PCV13 chez le nourrisson en 2015 (France, Irlande, Écosse, Norvège et Danemark) et qui décrit les changements annuels sur la période 2010-2015, a été choisi pour fournir les paramètres sur les changements des sérotypes parmi les IPD et les non-IPD suite à la vaccination des nourrissons par PCV. Cette étude rapporte une réduction annuelle moyenne de 16% au niveau des sérotypes PCV13non7 et une augmentation moyenne de 4% des types non PCV13 par année. Au vu du récent passage au PCV10 dans le programme des nourrissons (mis en place après que les paramètres de notre étude aient été fixés), nous avons ajouté une analyse de sensibilité simulant une ré-augmentation (rapide ou lente) des IPD de sérotypes du PCV13, comme ce fut le cas en Finlande en 2015, après l'introduction du PCV10 (appelé scénario « relapse »).

^f Le remplacement des sérotypes, induit par le vaccin, prend place lorsque les sérotypes ciblés par le vaccin sont de moins en moins transmis et responsables de maladie, et qu'au même moment les sérotypes non ciblés

par le vaccin sont de plus en plus transmis et responsables de maladie. Dans ce cas, les sérotypes non-vaccinaux remplacent (généralement partiellement) les sérotypes vaccinaux qui prédominaient avant que le vaccin ne soit utilisé à grande échelle.



Figure 2 – Changements (en %) de l'incidence des IPD chez les personnes âgées (≥65 ans) dans les études Européennes et des Etats-Unis après PCV13 par rapport à la période de PCV7, par groupe de sérotype



Tous IPD : IPD dû à tout sérotype ; PCV13 non 7 : sérotypes (additionnels) contenus dans le PCV13 mais pas dans le PCV7, à savoir 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A ; non-PCV13 : sérotypes non contenus dans le PCV13.

4. VACCINS CONTRE LE PNEUMOCOQUE

Le Tableau 5 reprend les caractéristiques principales des deux vaccins anti-pneumococciques indiqués pour les personnes âgées de 65 ans ou plus et pour les adultes souffrant de pathologies chroniques en Belgique (voir détails dans les sections qui suivent). Entre 1993 et 2013, le CSS/HGR a recommandé la vaccination par PPV23 de toutes les personnes âgées de plus de 60 ans, qu'elles présentent une pathologie sous-jacente ou non.⁴⁶

Malgré cette recommandation, la couverture du PPV23 a toujours été faible dans ce groupe, et a même eu tendance à reculer entre 2004 et 2013, parmi ceux âgés de 65 à 80 ans.⁴⁷ Le CSS/HGR recommande actuellement d'utiliser le PCV13, suivi du PPV23 chez tous les adultes en bonne santé de 65 à 85 ans, chez ceux de 19 à 85 ans présentant un risque élevé de maladie à pneumocoque et chez ceux entre 50 et 85 ans présentant une comorbidité (Tableau 5).⁴⁸ Actuellement, aucun de ces deux vaccins n'est financé ou remboursé.



Tableau 5 – Caractéristiques des deux vaccins anti-pneumococciques indiqués chez les personnes âgées

Caractéristiques	Vaccin polysaccharidique 23-valent ou PPV23	Vaccin conjugué 13-valent ou PCV13
Nom commercial, fabricant	Pneumovax 23, Sanofi Pasteur MSD	Prevenar 13, Pfizer
Indications autorisées chez l'adulte, conformément au résumé de l'Agence européenne des médicaments (date)	Prévention des infections à pneumocoque dues aux sérotypes du vaccin chez les sujets de 2 ans ou plus, présentant un risque accru de mortalité et de morbidité à cause de ces infections (dernière mise à jour en 2015)	Immunisation active pour la prévention des infections invasives et des pneumonies causées par le <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les adultes de 18 ans ou plus et chez les personnes âgées (2015)
Sérotypes inclus (en gras : sérotype absent dans l'autre vaccin)	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7 F, 8, 9N, 9 V, 10A, 11A, 12 F, 14, 15B, 17 F, 18C, 19A, 19 F, 20, 22 F, 23 F, 33 F	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7 F, 9 V, 14, 18C, 19A, 19 F, 23 F
Prix de vente en Belgique ³⁵	31,93 € par dose*	74,55 € par dose
Couverture du vaccin (2013)	50 à 64 ans : 3,6% 65 à 84 ans : 10,0% ≥ 85 ans : 11,2%	Pas connue, recommandation non disponible en 2013
% des IPD couvertes par les sérotypes du vaccin (2015)	66%	25%
Schéma recommandé en Belgique (CSS/HGR, 2014) ⁴⁸	- Adultes de 19 à 85 ans présentant un haut risque d'infection à pneumocoque : - Primovaccination par PCV13 suivi du PPV23 après minimum 8 semaines - Personnes déjà vaccinées par PPV23 : un vaccin PCV13, au moins 1 an après la dernière dose du PPV23 - Revaccination par PPV23 tous les 5 ans - Adultes de 50 à 85 ans présentant une comorbidité, et adultes en bonne santé de 65 à 85 ans : - Primovaccination par PCV13 suivi du PPV23 après minimum 8 semaines - Personnes déjà vaccinées par PPV23 : un vaccin PCV13, au moins 1 an après la dernière dose du PPV23 - Rappel : à évaluer, sur base des données complémentaires et de l'épidémiologie après 5 ans - Adultes de plus de 85 ans : - Au cas par cas, en prenant en compte le risque de développer une infection à pneumocoque et l'évaluation de la réponse immunitaire au vaccin, le clinicien peut vacciner une personne de plus de 85 ans selon le schéma recommandé (comme ci-dessus).	

* Le prix du vaccin en 2015 (28,46 € par dose) a été utilisé dans cette étude (qui a débuté en 2015).



4.1. Efficacité vaccinale

Aucune étude n'a comparé l'effet direct des deux vaccins sur les manifestations cliniques du pneumocoque.

4.1.1. Efficacité du PCV13

L'essai clinique CAPITA a suivi 84 496 sujets de 65 ans ou plus pendant 4 ans (2008-2013) aux Pays-Bas, et a estimé l'efficacité du PCV13 contre les infections invasives et non-invasives.²⁸ Toutefois, les sujets inclus n'étaient pas complètement représentatifs de l'ensemble de la population, car ils étaient plus jeunes et moins susceptibles d'être de sexe féminin, ne présentaient pas de comorbidités instables ou d'immunodépression, et seuls 3,5 % d'entre eux étaient âgés de 85 ans ou plus.⁴⁹ Quatre-vingt-deux sujets devenus immunodéprimés ou immunodéficients avant le début de la maladie ont été inclus dans les analyses en intention de traiter modifiées (mITT) mais exclus des analyses suivant le protocole (PP).

L'efficacité contre toutes les IPD et toutes les PAC à pneumocoque était (statistiquement) significative, à 48,5 % et 22,4 % respectivement, et l'efficacité contre les PAC non-invasives à pneumocoque n'était pas significative, avec 17,4 % (analyse mITT, Tableau 6). Comme attendu, l'efficacité contre les sérotypes du vaccin était systématiquement plus haute que celle contre la maladie causée par tout sérotype. Les estimations de l'efficacité contre les IPD étaient basées sur de petits nombres de cas, par exemple 8 dans le groupe vacciné pour 33 dans le groupe recevant le placebo pour les IPD liées à un sérotype vaccinal.

À l'exception d'une petite étude présentée à une conférence, aucune étude sur l'efficacité de terrain (« effectiveness ») n'a été publiée jusqu'en juillet 2016. Il n'existe aucune donnée sur l'efficacité du PCV13 contre les pneumonies à pneumocoque ambulatoires.

Tableau 6 – Efficacité du PCV13 contre les maladies à pneumocoque chez les personnes âgées, par entité clinique pour un premier épisode²⁹

Syndrome clinique	EV (IC de 95 %) contre tous les sérotypes	EV (CI de 95 %) contre les sérotypes vaccinaux
Maladie invasive à pneumocoque	mITT : 48,5 % (20,9 à 67,0) PP : 51,8 % (22,4 à 70,7)	mITT : 75,8 % (46,5 à 90,3) PP : 75,0 % (41,4 à 90,8)
PAC toutes causes confondues	mITT : 5,1 % (-5,1 à 14,2)	Non disponible
PAC à pneumocoque	mITT : 22,4 % (2,3 à 38,5) PP : 30,6 % (9,8 à 46,7)	mITT : 37,7 % (14,3 à 55,1) PP : 45,6 % (21,8 à 62,5)
PAC non-invasive à pneumocoque	mITT : 17,4 % (-10,2 à 38,2) PP : 24,1 % (-5,7 à 45,8)	mITT : 41,1 % (12,7 à 60,7) PP : 45,0 % (14,2 à 65,3)

PAC : pneumonie acquise en communauté ; mITT : analyse en intention de traiter modifiée, reprend toutes les IPD confirmées qui débutent au moins 14 jours après la vaccination, y compris les sujets devenus immunodéficients ou immunodéprimés avant le début de la maladie ; PP : analyse selon le protocole ; EV : efficacité (« efficacy » ou « effectiveness ») du vaccin.

Des analyses ultérieures des données de CAPITA ont montré un déclin significatif de l'efficacité contre les sérotypes vaccinaux (IPD/PAC) avec l'augmentation de l'âge au moment de la vaccination, avec un rapport de risque (« hazard ratio ») de 1,057 (IC de 95 % 1,008 - 1,109) dans l'analyse mITT, et aucune efficacité au-delà de 85 ans.⁵⁰



4.1.2. Efficacité (de terrain) du PPV23

Les méta-analyses récentes d'essais cliniques n'ont pas été retenues dans notre revue de littérature car elles mélangeaient les valences de vaccin (de 2 à 23-valent), les âges et les entités cliniques, et/ou contenaient des très vieilles études et/ou les essais ont été conduits dans des contextes ou populations très différents.⁵¹⁻⁵⁴ Dans les études observationnelles sélectionnées, l'efficacité du PPV23 contre l'IPD ciblée variait de 24 à 39% dans les études utilisant la méthode de cohorte indirecte,⁵¹⁻⁵⁴ tandis que les études cas-témoins présentaient des valeurs systématiquement plus hautes ($\geq 70\%$).^{55, 56} L'efficacité n'était pas significative chez les sujets de 85 ans et plus. L'efficacité chez les adultes sains était (non-significativement) plus haute que les estimations parmi les sujets immunodéprimés, chez qui l'efficacité était faible et non significative (sauf dans une étude).

Nous avons sélectionné l'étude d'Andrews et al pour établir nos paramètres.⁵¹ Cette étude a utilisé une méthode de cohorte indirecte, présentant l'avantage de contrôler les biais d'échantillonnage entre cas et témoins, et a couplé les témoins aux cas en termes de facteurs de risque, d'âge et de périodes. Vu la grande taille d'échantillon, elle a pu stratifier l'efficacité vaccinale par tranche d'âge et par temps depuis la vaccination, et le contexte (Angleterre et Pays de Galle) présente une épidémiologie du pneumocoque et un historique de vaccination très similaire à ceux de la Belgique. La revue bibliographique peut être retrouvée dans son intégralité dans le rapport scientifique. L'efficacité du PPV23 contre l'IPD due aux sérotypes du PPV23 était significative, avec 24 % globalement (tous groupes d'âge et de risque confondus, Tableau 7), déclinait avec l'âge, et n'était pas significative chez les patients âgés de 85 ans et plus. Cette valeur est conservative car la majorité des études observationnelles récentes et des méta-analyses présentent des valeurs plus élevées d'efficacité.⁹

Tableau 7 – Efficacité du PPV23 contre les IPD dues aux sérotypes vaccinaux, par âge au diagnostic et groupe à risque chez Andrews et al⁵¹

Groupe à risque / d'âge (âge au diagnostic)	Efficacité du vaccin [#]			Tous les âges
	65 à 74 ans	75 à 84 ans	≥ 85 ans	
N cas/témoins	369/343	523/524	378/405	1270/1272
Tous	28 % (1 à 47)	25 % (3 à 43)	18 % (-11 à 39)	24 % (10 à 36)
Aucun risque	56 % (24 à 75)	27 % (-16 à 52)	14 % (-40 à 47)	34 % (12 à 50)
Immunocompétent à haut risque	21 % (-46 à 57)	23 % (-23 à 52)	11 % (-51 à 48)	20 % (-9 à 41)
Immunodéprimé	-17 % (-96 à 31)	38 % (3 à 43)	35 % (-15 à 64)	22 % (-5 à 42)

[#] : Estimations brutes (couplage par âge et année de maladie) parce que les estimations ajustées étaient similaires à celles non-ajustées.

Dans les trois études portant sur l'efficacité du PPV23 dans les PAC qui ont été sélectionnées par la recherche bibliographique, l'efficacité contre toutes les PAC à pneumocoque chez les sujets de 65 ans et plus variait de 32 à 53% et était à nouveau plus élevée dans les études cas-témoins (37 à 53 %) que dans les études de cohorte (32% non significative).^{11, 57, 58} L'efficacité du PPV23 contre les PAC à pneumocoque bactériémiques était systématiquement plus élevée que celle contre les PAC non bactériémiques, bien que les IC à 95 % se chevauchaient. Les variations de l'efficacité en fonction de l'âge n'étaient pas homogènes parmi toutes les études.

Aucune de ces études ne nous a semblé suffisante pour fournir les paramètres d'efficacité du PPV23 contre les PAC à pneumocoque, et les valeurs variaient considérablement d'une méthodologie et d'un contexte à

⁹ Par exemple la dernière méta-analyse de Cochrane (Moberley et al) présente une estimation d'efficacité vaccinale de 74% contre les IPD.



l'autre. Nous avons voulu privilégier les études de cohorte à cause de la surestimation vraisemblable de l'efficacité dans les études cas-témoins, et de leur méthodologie plus robuste ; cependant, l'étude de cohorte la plus complète et récente, Ochoa-Gondar et al, a utilisé un différent concept d'exposition dans les analyses principales (c.-à-d. ne considérant vaccinés que ceux qui l'ont été dans les 5 ans avant le début de l'étude, et non-vaccinés ceux qui l'ont été plus de 5 ans avant le début de l'étude).¹¹ Étant donné que ces trois analyses ont indiqué un ratio relativement homogène d'efficacité entre les PAC non-bactériémiques et celles bactériémiques, de 0,55 à 0,77, nous avons appliqué ce ratio à l'efficacité contre les IPD (0,55 dans l'analyse de base et 0,77 dans l'analyse de sensibilité univariée) dans notre modèle.

Aucune étude n'a montré une efficacité significative du PPV23 contre les pneumonies toutes causes, ambulatoires ou hospitalisées, malgré la grande taille des études.^{11, 59}

Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'efficacité des schémas combinant le PCV13 suivi du PPV23.

4.1.3. Durée de protection

La durée de protection du PCV13 est inconnue au-delà des quatre ans de l'étude CAPITA. Aucune estimation de l'efficacité par période après la vaccination n'est disponible, mais les auteurs rapportent que l'efficacité était maintenue tout au long de la durée de l'étude, sans évidence de diminution.²⁸ Dans une analyse post-hoc non publiée, l'efficacité par période de temps cumulative (jusqu'à 5 ans) après la vaccination n'a pas montré de claire diminution.⁶⁰ Une étude sur l'immunogénicité a couvert 5 ans après l'administration initiale du vaccin PCV13 chez des adultes ≥ 50 ans et a montré une diminution nette des marqueurs immunologiques de protection (OPA GMT) dans le groupe vacciné, pour chaque sérotype de vaccin, avec des titres 4 à 20 fois plus bas au bout des 5 ans.⁶¹

Dans ce modèle, nous avons fait l'hypothèse d'une période de protection de 5 ans suivant l'administration du PCV13, comme rapporté par l'étude CAPITA, suivi d'un déclin immunitaire suivant une fonction logistique qui réduit de moitié l'efficacité initiale en 10 ans après la vaccination. Différentes variations dans la durée de la protection complète et de la vitesse de déclin

ont également été modélisées. Nous avons fait l'hypothèse que la fonction de déclin était identique pour les IPD et les PAC non-invasives.

La durée de protection du PPV23 a été évaluée dans quatre études mesurant l'efficacité contre les IPD en fonction du temps après la vaccination.⁵¹⁻⁵⁴ Trois études montrent un déclin dans l'efficacité au cours du temps : les estimations d'efficacité contre les IPD étaient les plus élevées au cours des 2 premières années, significatives mais plus basse de la 2^e à la 5^e année, et non significative après 5 ans (à l'exception d'une étude).⁵¹⁻⁵³ Aucune étude de l'efficacité du PPV23 contre les PAC à pneumocoque n'a présenté de résultat stratifié en fonction du temps écoulé depuis la vaccination, mais l'étude de cohorte d'Ochoa-Gondar a montré une valeur plus élevée chez ceux vaccinés dans les cinq ans avant le début de l'étude par rapport à ceux vaccinés à n'importe quel moment.¹¹ Toutefois, les intervalles de confiance étaient larges et se chevauchaient.

Dans ce modèle, nous avons fait l'hypothèse de 2 ans de protection fixe du PPV23, avec une efficacité initiale à 56 % (IC de 95 % 40 à 68), d'après la valeur estimée par Andrews et al chez les 65-84 ans, suivi d'un déclin de fonction exponentielle réduisant la protection initiale du vaccin de 15 % en 3 ans. La durée de protection du PPV23 est variée entre 2 et 5 ans dans l'analyse de sensibilité. Nous avons également fait l'hypothèse d'une fonction de déclin identique contre les IPD et les PAC non-invasives.

4.1.4. Comparaison de la protection du PCV13 à celle du PPV23

Globalement, le PCV13 semble conférer une protection plus élevée contre les IPD que le PPV23 : dans l'étude d'Andrews et al, le PCV13 a montré une efficacité de 76% contre les IPD dues aux sérotypes vaccinaux (PCV13), comparée à 24% pour le PPV23 contre les IPD dues aux sérotypes vaccinaux (PPV23) chez Andrews et al (Tableau 6 et Tableau 7) ou de 29 à 77 % dans les autres études PPV23 sélectionnées.

Les différences d'efficacité contre la PAC à pneumocoque sont difficiles à établir à cause des IC de 95 % qui se chevauchent. Le PCV13 ne présente pas de valeurs d'efficacité plus élevées : l'efficacité contre toutes les PAC à pneumocoque était de 22,4 % (significative) pour le PCV13 dans l'étude CAPITA, et de 32 % (non significative) pour le PPV23 dans l'étude Ochoa-Gondar et al, ou de 37 à 53 % (significative) dans d'autres études



sélectionnées. De même, l'efficacité contre les PAC à pneumocoque bactériémiques (tous sérotypes) était de 48,5 % pour le PCV13, pour 44 à 66 % pour le PPV23. Enfin, l'efficacité contre les PAC non-bactériémiques était de 17,4 % pour le PCV13, contre 29 à 42 % pour le PPV23. Toutefois, toute comparaison entre les études est hasardeuse au vu des différences dans les populations d'étude, des analyses des méthodologies, du design de l'étude et de la proportion de cas couverts par les sérotypes vaccinaux. L'étude CAPITA a suivi les sujets sur une période de 5 ans maximum, et présente de grands avantages et de grandes limitations inhérents à sa méthodologie randomisée et ses critères d'inclusion spécifiques (seulement 3,5 % des sujets de plus de 85 ans, aucun sujet immunodéprimé à l'inclusion). Les études portant sur l'efficacité de terrain (« effectiveness ») du PPV23 incluaient tous types de sujets, avec une proportion importante de sujets immunodéprimés et de personnes de ≥ 85 ans, et couvraient des périodes plus longues après la vaccination. Ces facteurs devraient a priori réduire l'efficacité observée pour le PPV23 par rapport au PCV13 ; cependant la plupart des études PPV23 présentent, à cause de leur méthodologie (études observationnelles), des estimations moins fiables que ce que l'on peut attendre d'une étude contrôlée randomisée telle que CAPITA. Cette comparaison est encore compliquée par l'impossibilité de comparer les deux vaccins dans des groupes de sujets ou sur des périodes de suivi similaires, parce que l'étude CAPITA n'a pas produit d'estimations d'efficacité contre les IPD et les PAC à pneumocoque stratifiées en fonction de l'âge et du temps. Pour l'efficacité contre les IPD, la proportion de cas couverts par les sérotypes du PPV23 est également plus grande que celle couverte par les sérotypes du PCV13. Cette différence s'est accentuée au cours du temps sous l'influence de la vaccination universelle des nourrissons par PCV7 et le PCV13 antérieure, et continuera vraisemblablement à évoluer de manière semblable avec la vaccination PCV10, ou d'autres vaccins PCV pour les nourrissons ciblant plus de sérotypes dans les années à venir. Vu la grande incertitude autour des valeurs d'efficacité contre les non-IPD, nous avons élaboré trois calculs de « scénario de base » pour l'efficacité (voir à la rubrique Méthodes).

4.2. Sécurité des vaccins

La fréquence des réactions locales et des effets indésirables systémiques par groupe d'âge était similaire après la vaccination par PPV23 et PCV13.^{28, 62-65} Les réactions locales au niveau du site d'injection sont rapportées chez 35 à 50 % des vaccinés de 65 ans et plus, sont pour la plupart des effets secondaires légers (douleur, érythème et gonflement) et se résolvent généralement dans les 2 à 5 jours après la vaccination.^{28, 66} Les réactions indésirables systémiques liées au vaccin touchaient entre 20 et 35 % des patients de 50 ans et plus, et les plus fréquentes étaient l'asthénie/la fatigue, les myalgies et les maux de tête. Les fréquences des pathologies chroniques récemment diagnostiquées, des effets indésirables graves et des décès ne sont pas considérablement différentes chez les patients vaccinés et ceux recevant un placebo pour les deux vaccins. Aucun effet indésirable grave lié au vaccin n'a été signalé. Pour les deux vaccins, une fréquence plus faible de réactions indésirables a été observée chez les personnes âgées (de plus de 65 ans) par rapport aux jeunes adultes.

Des études antérieures ont montré une fréquence plus élevée de réactions au site d'injection après une revaccination par le PPV23 qu'après la primovaccination.⁶⁷ Toutefois, ces réactions étaient légères, se sont résolues dans les 5 jours, et des études plus récentes sur des adultes plus âgés indiquent qu'une seconde vaccination administrée cinq ans ou plus après la première vaccination est bien tolérée.

Dans une étude, l'administration du PCV13 suivi du PPV23 était suivie de réactions locales légères, dont la fréquence était plus faible que celle parmi les sujets recevant deux doses de PPV23, mais avait tendance à être plus élevée que parmi les sujets recevant une seule dose de PCV13.⁶⁸ Une légère fièvre ($< 38,5^\circ$) a été observée chez 5 % des sujets, tandis qu'aucune fièvre grave n'a été signalée. La fréquence des autres réactions systémiques n'était pas considérablement plus élevée par rapport aux sujets recevant une seule dose de PCV13.

Notre étude n'a pas pris en compte les pertes de qualité de vie dues aux réactions indésirables liées au vaccin.



4.3. Couvertures vaccinales

Aucune donnée n'existe sur l'administration du PCV13 chez les adultes, car la recommandation en la matière est très récente. Les données de couverture du PPV23 venant des enquêtes de santé par interview (Health Interview Surveys) indiquent une diminution de la couverture dans la plupart des groupes d'âges ≥ 60 ans entre 2004 et 2013. En 2013, la couverture du PPV23 (vaccination dans les 5 dernières années) était de 3,6 % (2,5 à 4,8) chez tous les sujets de 50 à 64 ans, de 10,0 % (8,1 à 11,9) chez ceux de 65 à 84 ans et de 11,2 % (6,1 à 16,3) chez ceux de 85 ans et plus.⁴⁷

4.4. Coût du vaccin et de son administration

Sur base de l'opinion des experts, le coût de l'administration d'un vaccin est estimé à la moitié d'une consultation chez le médecin généraliste (23,32 €/2), en faisant l'hypothèse que la moitié des personnes vaccinées dans les groupes d'âge-cibles au-dessus de 50 ans consulterait le médecin généraliste pour d'autres raisons en lien avec leur santé (p. ex. vaccination contre la grippe), sans devoir payer plus pour la vaccination contre le pneumocoque. Les coûts du vaccin par dose sont basés sur les prix de vente en pharmacie sur le marché belge pour l'année 2015 (Tableau 5).³⁵

5. MÉTHODES DE L'ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

5.1. Modèle et approche analytique

Un modèle statique fermé modélisant plusieurs cohortes et structuré en fonction de l'âge a été développé et appliqué à la population belge âgée de 50 ans et plus. Vu que les adultes de plus de 50 ans ne sont pas les transmetteurs essentiels des infections à pneumocoque (contrairement aux enfants), les effets de l'immunité collective induits par la vaccination de proportions relativement faibles de cette tranche d'âge seraient vraisemblablement négligeables.⁶⁹ Ignorer ces effets d'immunité collective en utilisant un modèle statique implique donc que les avantages de la vaccination seraient légèrement sous-estimés, ce qui rend cette analyse conservatrice dans cette optique. Toutes les cohortes (par année d'âge) de plus de 50 ans sont suivies simultanément à partir du moment de la vaccination et jusqu'au décès du dernier survivant de la plus jeune cohorte. Les tailles des cohortes au cours du temps sont basées sur les données standard de démographie, y compris la mortalité toutes causes par âge et l'espérance de vie.

Les vaccins (PCV13, PPV23 ou les deux), le moment de leur introduction ainsi que le scénario envisagé pour la durée et la diminution de la protection induite par le vaccin déterminent l'efficacité vaccinale dans chaque cohorte à chaque âge dans les années suivant la vaccination, tant pour les IPD que les non-IPD.

Au vu de la grande incertitude en matière d'efficacité contre les non-IPD pour les deux vaccins, nous présentons les analyses pour trois cas de base : l'un dans lequel le PPV23 et le PCV13 ont tous deux une efficacité (totalement paramétrée) contre les non-IPD, l'un dans lequel le PPV23 n'a aucune efficacité contre les non-IPD (c.-à-d. sous l'hypothèse que le PPV23 a 0 % d'efficacité contre les non-IPD avec certitude) et l'un (quoi que moins probable), à titre de comparaison, dans lequel le PPV23 et le PCV13 n'ont aucune efficacité contre les non-IPD.



Un module de *changement des sérotypes* est utilisé pour simuler l'impact de la vaccination des enfants (immunité collective ou effets indirects) et les tendances temporelles dans les distributions des sérotypes chez les adultes. Il calcule un facteur de correction tenant compte du déclin annuel de l'incidence des sérotypes du PCV13 et de l'augmentation de l'incidence des sérotypes non-PCV13. Le même facteur de correction est appliqué aux infections invasives et non-invasives, étant donné que les rares données disponibles ne suggèrent pas de différence d'effets indirects sur celles-ci. Au vu du changement en 2015-2016 vers le PCV10 dans le programme de vaccination des nourrissons, nous avons également exploré des scénarios (appelés « relapse ») dans lesquels l'incidence des sérotypes du PCV13 augmenterait. Ces scénarios ont été envisagés dans le but simuler une résurgence des sérotypes du PCV13 pour lesquels la vaccination des nourrissons avec le PCV10 n'offre pas suffisamment de protection indirecte aux adultes, tel qu'observé en Finlande avec le sérotype 19A.

La couverture vaccinale, l'efficacité du vaccin et l'évolution des sérotypes déterminent ensemble la population susceptible de développer une maladie invasive ou non-invasive à pneumocoque dans chaque cohorte, pour chaque année d'âge. Sur ces personnes, nous appliquons les taux d'incidence annuels de différentes catégories cliniques, par âge et sérotype. Les conséquences éventuelles à long terme des méningites (perte auditive ou séquelles neurologiques) sont également prises en compte.

Le résultat principal de l'analyse coût-efficacité est le rapport coût-efficacité incrémentiel (ICER) qui est défini, sauf mention contraire, comme le coût direct incrémentiel par QALY gagné. Nous décrivons également l'impact sur les états de santé et les analyses d'impact budgétaire. L'horizon prévisionnel des simulations correspond au reste de la durée de vie des patients. Les années de vie futures perdues à cause de la mortalité attribuable au pneumocoque sont actualisées au taux annuel de 1,5 %, les coûts futurs sont actualisés au taux annuel de 3 %.³⁴

Ces choix méthodologiques standard ainsi que d'autres sont conformes aux recommandations belges.³⁴

Tous les coûts sont exprimés en Euro de l'année 2015.

5.2. Prise en compte de l'incertitude

Afin d'évaluer l'incertitude paramétrique autour de l'ICER, nous avons réalisé un échantillonnage de Monte-Carlo à 1000 tirages (analyse de sensibilité probabiliste ou PSA). Ces résultats sont synthétisés par des moyennes et des médianes (avec leur intervalle d'incertitude à 95 %), et sont disponibles pour une grande série d'analyses de sensibilité univariées et multivariées expliquant l'incertitude non-paramétrique (voir Rapport scientifique pour plus de détails).

En outre, les frontières d'efficience (« cost-effectiveness acceptability frontiers », CEAF) et les plans coût-efficacité (« cost-effectiveness planes », voir Rapport scientifique) ont été générés. Les CEAF présentent l'avantage de synthétiser les incertitudes des paramètres de l'ICER par rapport à une série de valeurs de la propension^h des décideurs à payer pour un QALY (« willingness to pay » ou WTP).

^h La propension à payer (« willingness to pay ») pour un QALY est le montant maximal que la société est prête à payer pour obtenir une année de vie en bonne santé supplémentaire.



5.3. Stratégies de vaccination à comparer

Les stratégies de vaccination ont été définies en concertation avec le comité d'experts de l'étude et le sous-comité Vaccination du Conseil Supérieur de la Santé belge (Tableau 8). Les niveaux de couverture vaccinale des stratégies plus larges 2 à 7 ont été déterminés sur base des niveaux de couverture vaccinale contre la grippe par âge. Nous avons postulé qu'ils seraient plus bas chez les sujets de 85 ans et plus sur base de l'avis d'experts en ce qui concerne la pratique médicale de première ligne.

Toutes les stratégies du Tableau 8 sont comparées les unes aux autres afin de sélectionner la stratégie ayant la plus forte probabilité d'être coût-efficace par rapport aux autres stratégies, à une certaine propension à payer pour un QALY (représenté comme CEAF). Les valeurs de couverture vaccinale correspondent à l'ensemble du groupe-cible, c.-à-d. qu'elles ne portent pas sur des groupes à risque, et pour des individus n'ayant jamais été vaccinés. Celles-ci sont tirées de l'Enquête de Santé par Interview de 2013 et d'autres études récentes sur les couvertures vaccinales (p. ex. grippe).⁴⁷

Tableau 8 – Stratégies de vaccination définies en fonction du vaccin, schéma vaccinal et de la couverture vaccinale dans différentes tranches d'âge

Comparaison des stratégies de vaccination	50 à 64 ans	65 à 74 ans	75 à 84 ans	≥ 85 ans
(1) <i>Stratégie de référence</i> : « situation actuelle » : PPV23 selon la couverture actuelle ^a	0.7% PPV23	2.0% PPV23	2.0% PPV23	2.2% PPV23
(2) Une seule dose PPV23 avec couverture plus élevée versus option (1) : « PPV23 »	25% PPV23	50% PPV23	60% PPV23	40% PPV23
(3) 1 seule dose de PCV13 versus option (1) : « PCV13 »	25% PCV13	50% PCV13	60% PCV13	40% PCV13
(4) une dose PCV13 suivie d'une dose de PPV23 la même année versus options (1), (2) et (3) : « PPV23+PCV13 »	25% PCV13, 25% PPV23	50% PCV13, 50% PPV23	60% PCV13, 60% PPV23	40% PCV13, 40% PPV23
(5) comme (2), avec une revaccination par PPV23 au bout de 5 ans versus option (2) : « PPV23+ revaccination PPV23 »	15 % revaccination	25 % revaccination	25 % revaccination	20 % revaccination
(6) comme (3), avec une revaccination par PCV13 au bout de 5 ans versus option (3) : « PCV13+ revaccination PCV13 »	15 % revaccination	25 % revaccination	25 % revaccination	20 % revaccination
(7) comme (4), avec une revaccination par PPV23 au bout de 5 ans versus option (4) : « PPV23+PCV13+revaccination PPV23 »	15 % revaccination	25 % revaccination	25 % revaccination	20 % revaccination

^a « Couverture actuelle » : dans le cadre de cette analyse, se définit comme une seule dose de PPV23 à la couverture basse observée en 2013. Les taux de couverture de la stratégie (1) sont les taux des 5 dernières années rapportés à la section 4.3 divisés par 5. Les couvertures vaccinales des options 2 à 7 ne seraient obtenues que dans la mesure où ces options bénéficieraient d'un financement (d'où une plus haute couverture).



5.4. Résumé des paramètres du modèle

Tableau 9 présente un aperçu des paramètres du modèle et de leurs sources. Il réfère en outre à la section de cette synthèse qui les décrit.

Tableau 9 – Aperçu général des hypothèses et des valeurs des paramètres du modèle

Paramètres	Valeurs et distribution	Source / Référence	Section où trouver la description
<i>Paramètres du vaccin</i>			
Couverture actuelle du vaccin (2013)	De 1 à 20 % selon la tranche d'âge (Tableau 8)	Health Interview Survey ⁴⁷	4.3. Couvertures vaccin
Couverture ciblée du vaccin (pour les nouveaux cas non vaccinés)	Voir Tableau 8	Comité d'experts	Tableau 8 à la rubrique 5.3 Stratégies de vaccination à comparer
Efficacité du PCV13 contre les sérotypes vaccinaux	1. Valeur initiale (≤ 5 ans), 50-84 ans : - IPD : 75.8 % (46.5 %-90.3 %) - PAC non-invasive : 41.1 % (12.7 %-61 %) 2. Déclin au fil du temps : 5 ans de protection fixe, suivi d'une fonction logistique qui réduit de moitié l'efficacité initiale au bout de 10 ans	CAPITA ²⁸ Déclin immunitaire : hypothèses basées sur CAPITA, ²⁸ Frenck et al, ⁶¹ et l'opinion des experts	4.1.3. Durée de protection
Efficacité du PCV13 en fonction de l'âge	Réduction par âge suivant le rapport de risques (« hazard ratio ») $f_{HR} = 1,058$ (1,008 à 1,111) par année d'âge, pour les IPD et les non-IPD Chez les ≤ 65 ans : même valeurs que chez les 65 ans Chez les patients ≥ 80 ans: efficacité présumée à 0 % (≥ 85 ans pour les IPD)	Van Werkhoven et al ⁵⁰	4.1.1. Efficacité du PCV13
Efficacité du PPV23 contre les sérotypes vaccinaux	1. Valeur initiale (≤ 2 ans) : IPD : chez les 50-84 ans : 56 % (40 à 68) ; chez les ≥ 85 ans: présumée à 0 %. Non-IPD : chez les 50-84 ans : 30,8 % (22 à 37) ; chez les ≥ 85 ans : présumé à 0 %. 2. Déclin : 2 ans de protection fixe, suivi d'une fonction exponentielle qui réduit de 15 % l'EV initiale au bout de 3 ans	IPD : Andrews et al ⁵¹ Non-IPD : Andrews et al, et application d'un facteur de 0,55 pour l'efficacité contre les IPD/non-IPD, selon Ochoa-Gondar ¹¹ Hypothèse sur le déclin : efficacité en fonction du temps chez Andrews et al ⁵¹	EV initiale : 4.1.2 Efficacité (de terrain) du PPV23 Déclin : 4.1.3. Durée de protection
Coût de l'administration du vaccin	11,7 € (la moitié d'une consultation chez le médecin généraliste, soit 23,32 €/2)	Tarif d'une consultation chez le médecin généraliste	4.4. Coût du vaccin et de son administration
Coût par dose de PCV13	Prix de vente actuel de 74,55 € en pharmacie ; réduction de prix explorée dans les analyses de sensibilité (réductions graduelles de 25 %)	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique ³⁵	4.4. Coût du vaccin et de son administration et Tableau 5



Coût par dose de PPV23	Prix de vente en pharmacie en 2015 de 28,46 €* ; réduction de prix explorée dans les analyses de sensibilité		
Paramètres épidémiologiques et démographiques			
Taille du groupe-cible	Non-aléatoire, 2015	Données sur la population d'Eurostat 2015	Non disponible
Incidence des maladies à pneumocoque ambulatoires	Tableau 1 : de 57 à 143 par 100 000 en fonction du groupe d'âge	INTEGO 2013 R81 pour les pneumonies toutes causes % PAC ambulatoires dues à un pneumocoque : estimation combinée de Capelastegui et Holm ^{14, 15}	2.1. Incidence des maladies à pneumocoque
Incidence des maladies invasives à pneumocoque hospitalisées	Tableau 1 : de 15 à 80 par 100 000 en fonction du groupe d'âge Sous l'hypothèse que tous les IPD sont hospitalisés	NRC 2015 et Verhaegen et al pour les syndromes cliniques ⁹	2.1. Incidence des maladies à pneumocoque
Incidence des PAC non-invasives à pneumocoque hospitalisées	Tableau 1 : de 59 à 332 par 100 000 en fonction du groupe d'âge	Incidence des IPD : NRC Estimation combinée de 4 études pour le % de cas non-invasifs dans les PAC à pneumocoque hospitalisées ¹⁰⁻¹³	2.1. Incidence des maladies à pneumocoque
Proportion des conséquences à long terme de la méningite	- % de pertes auditives chez les survivants de méningite : 12,9 % dans les cas de base, 20 % dans l'analyse de sensibilité - % de séquelles neurologiques chez les survivants de méningite : 12,9 % dans les cas de base, 22 % dans l'analyse de sensibilité	% de séquelles de méningite : Jit ¹⁸ % de séquelles neurologiques et de pertes auditives: Ostergaard, ²⁰ Weisfelt ; ²¹ Worsoe et al pour l'analyse de sensibilité sur les pertes auditives ²²	2.3. Séquelles
Proportion de cas couverts par les sérotypes du vaccin	- IPD : PCV13: 25%; PPV23: 66% - Non-IPD : PCV13: 27%; PPV23: 51%	IPD : NRC données 2015 et Vanderlinden et al ²³ Non-IPD : Benfield et al ²⁴	Tableau 3, 2.4. Distribution des sérotypes
Taux de létalité des IPD	Tableau 2	Décès durant les hospitalisations dans les RHM/MZG, parmi les IPD couplées RHM/MZG et NRC	2.2 Mortalité liée au pneumocoque
Taux de létalité des cas de pneumonie ambulatoires	2/118 (1.7 %) Tout âge confondu (âge moyen de l'étude = 74 ans)	Vila Corcoles et al 2009 ¹⁷	2.2 Mortalité liée au pneumocoque
Ratio de la létalité des pneumonies invasives vs. celles non-invasives	Rapport de risque (« hazard ratio ») ajusté pour les pneumonies invasives / pneumonies non-invasives : 2,8 (1,6 - 5,1)	Capelastegui et al 2014 ¹⁶ Pour établir la létalité de la pneumonie non-invasive	2.2 Mortalité liée au pneumocoque
Effet indirect de la vaccination PCV des nourrissons sur les maladies à sérotype du PCV13	PCV13: déclin annuel de 16 % (cas de base) Analyse de sensibilité : min. -10 %, max. -20 %	Analyse étude SPIDNET 2010-15 ³⁹	3. Effet indirect de la vaccination par PCV des nourrissons
Remplacement des sérotypes dû à la vaccination du nourrisson	76,3 % du déclin du PCV13 (c.-à-d. compensé par l'augmentation des sérotypes non- PCV13) Analyses de sensibilité : « relapse » lente ou rapide	Analyse SPIDNET 2010-15 ³⁹	3. Effet indirect de la vaccination par PCV des nourrissons



Espérance de vie	Institut national de statistiques belge (2014)	STATBEL†	Non disponible
Mortalité de base	Institut national de statistiques belge (2014)	STATBEL†	Non disponible
Coût du traitement			
Coût des hospitalisations	Tableau 4	RHM/MZG-SHA/AZV lié au NRC	2.5 Coût des maladies à pneumocoque
Coût après hospitalisation des cas hospitalisés	Non compris	Non pertinent	Non pertinent
Coût des pneumonies ambulatoires	80,9 € par épisode ambulatoire Analyse de sensibilité : 104,2 € (ajout d'une 2 ^e consultation)	Projet GRACE, communication personnelle, Raymond Oppong, 2015 ²⁹	2.5 Coût des maladies à pneumocoque
Coût des conséquences à long terme des méningites	- Pertes auditives : en moyenne 11 619 € la 1 ^{ère} année ; 1 498 €/an les années suivantes - Séquelles neurologiques : 35 000 €/an	Rapport KCE n° 231 ³⁰	2.5 Coût des maladies à pneumocoque
Utilités / QALY			
Perte de QALY pour les cas hospitalisés	Perte de QALY jusqu'à 12 mois après l'hospitalisation - Chez les 50-64 ans : 0,0203 pour les IPD et 0,0491 pour les non-IPD - Chez les ≥65 ans: 0,1741 pour les IPD et 0,0679 pour les non-IPD	Enquête PNEUMOCOST en France, communication personnelle, Gérard de Pourvoirville, ESSEC, 2016 ³³	2.6. Qualité de vie
Perte de QALY pour les pneumonies non-hospitalisées	Utilité : 0,508 (0,442 – 0,575), appliquée pendant 8,5 jours	Galante et al ³³	2.6. Qualité de vie
Perte de QALY suite aux conséquences à long terme de la méningite	Utilité relative à la perte de l'ouïe : 0,635 (à vie) Utilité relative aux séquelles neurologiques : 0,319 (à vie)	Galante et al ³³	2.6. Qualité de vie
Normes de la population du Royaume-Uni (à utiliser avec Galante et al)	0,93	Tranche d'âge de 25 à 35 ans tirées de Kind et al ⁷⁰	2.6. Qualité de vie
Taux d'actualisation			
Coûts	3 %	Cleemput et al ³⁴	Non disponible
Résultats de santé (années de vie, QALY)	1,5 %	Cleemput et al ³⁴	Non disponible

SHA/AZV : Séjour Hospitalier Anonyme / Anoniem Ziekenhuis Verblijf ; † : http://statbel.fgov.be/nl/statistieken/cijfers/bevolking/sterfte_leven/tafels/ ; * : Le prix de vente actuel est 31,93 € par dose; NRC : Centre National de Référence ; RHM/MZG: Résumé Hospitalier Minimum / Minimale Ziekenhuis Gegevens.



6. RÉSULTATS

6.1. Morbidité et mortalité actuelles de la maladie

Le Tableau 10 présente la morbidité et mortalité actuelles par âge estimées à partir de notre modèle, c.-à-d. avec les recommandations actuelles en matière de PPV23. Nous attendons environ 5800 hospitalisations et 3600 patients supplémentaires traités en soins ambulatoires, ainsi qu'environ 430 décès et la perte d'environ 4150 QALY. Le coût des soins de santé liés au traitement s'élève à environ 33 millions d'€.

Le nombre de décès, particulièrement ceux dus à la pneumonie, est plus élevé dans les tranches d'âge plus avancées, malgré la réduction de la taille de chaque tranche d'âge avec l'augmentation de l'âge. Le nombre d'hospitalisations, et surtout le nombre de cas ambulatoires, diminue dans les groupes d'âge plus avancés (dû également à la réduction de la taille de la cohorte), ce qui explique également la tendance de diminution du coût par groupe d'âge.

Tableau 10 – Morbidité, mortalité et coût (en € de l'année 2015) annuels liés au *S. pneumoniae* chez les adultes ≥ 50 ans (moyenne (médiane) de 1000 simulations, arrondie à l'unité la plus proche)

Âge	50 à 64 ans	65 à 74 ans	75 à 84 ans	85 à 105 ans	Total (âge ≥ 50 ans)
Taille de la tranche d'âge	2 233 358	1 022 444	720 255	288 423	4 264 480
Cas de méningite	29 (29)	11 (11)	12 (12)	10 (10)	62 (62)
Cas de pertes auditives	3 (3)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	6 (6)
Cas de séquelles neurologiques	3 (3)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	6 (6)
Bactériémie sans foyer et autres IPD	27 (27)	23 (23)	23 (23)	20 (20)	92 (92)
Hospitalisations suite à une pneumonie à pneumocoque	1706 (1691)	1393 (1381)	1416 (1403)	1235 (1224)	5750 (5699)
Cas ambulatoires de pneumonie à pneumocoque	1517 (1501)	778 (768)	822 (805)	489 (481)	3606 (3578)
Décès suite à une méningite	4 (4)	1 (1)	3 (3)	5 (5)	13 (13)
Décès dus à une bactériémie sans foyer et à d'autres IPD	4 (4)	4 (4)	4 (4)	5 (4)	17 (17)
Décès suite à une pneumonie	74 (71)	77 (75)	109 (107)	138 (134)	398 (389)
Total des décès	82 (79)	82 (80)	116 (114)	147 (143)	428 (419)
Perte d'années de vie pondérées par la qualité (valeurs non actualisées)	1816 (1759)	1078 (1057)	802 (800)	465 (456)	4161 (4109)
Perte d'années de vie pondérées par la qualité (valeurs actualisées)	1535 (1489)	978 (959)	761 (758)	454 (445)	3727 (3675)
Total des coûts médicaux (valeurs non actualisées)	13 336 267 (13 264 497)	9 339 376 (9 263 490)	7 039 081 (6 983 160)	3 991 872 (3 958 089)	33 706 596 (33 497 893)
Total des coûts médicaux (valeurs actualisées)	12 328 033 (12 257 762)	9 137 858 (9 059 440)	6 940 564 (6 886 382)	3 954 000 (3 919 567)	32 360 455 (32 111 754)



6.2. Analyses d'efficacité et du rapport coût-efficacité

Nous avons d'abord envisagé le postulat que les deux vaccins ont une efficacité contre les non-IPD (cas de base principal).

Chez les 50-64 ans, la vaccination par PPV23 coûterait environ 83 000 € par QALY gagné par rapport à la situation actuelle, alors que le PCV13 coûterait environ 201 000 € par QALY gagné, sur base d'une couverture de 25% pour les deux vaccins. Dans cette tranche d'âge, l'introduction de la vaccination par PPV23+PCV13 à une couverture de 25% éviterait 24 décès et ferait gagner 478 QALY par rapport à la situation actuelle. Toutefois, cette stratégie n'éviterait « que » 10 décès et ne ferait gagner « que » 190 QALY par rapport à la vaccination par PPV23 avec 25% de couverture, tout en coûtant 48 millions d'€ supplémentaires en frais de vaccination. En termes d'hospitalisations pour pneumonies à pneumocoque, la stratégie PPV23+PCV13 éviterait en moyenne 194 hospitalisations de plus que les 217 évitées par le programme de vaccination PPV23 à une couverture de 25%.

Chez les 65-74 ans, au cours de la durée de vie restante des cohortes vaccinées, un nombre bien plus grand de décès et d'hospitalisations peut être évité avec les deux vaccins à une couverture de 50%. Légèrement plus de QALY peuvent être gagnés avec le PPV23 par rapport au PCV13, alors que plus de cas de pneumonies à pneumocoque (ambulatoires et hospitalisées) sont évités avec le PCV13. Par exemple, environ 45 décès et 600 hospitalisations sont évités et 500 QALY sont gagnés avec un programme combinant PPV23 et PCV13 à couverture plus élevée, par rapport à la situation actuelle. Il est toutefois important de ne pas oublier que ces effets sont obtenus en postulant une couverture du vaccin deux fois plus haute comparée à ces stratégies chez les 50-64 ans. En moyenne, la vaccination par PPV23 et par PCV13 coûte respectivement environ 60 000 et 170 000 € par QALY gagné, par rapport à la situation actuelle dans cette tranche d'âge.

Chez les 75-84 ans, le nombre de cas évités s'améliore d'autant plus (mais avec une couverture 10% plus haute que la tranche d'âge inférieure), et la balance penche davantage en faveur du PPV23. L'incertitude quant aux pneumonies à pneumocoque hospitalisées et ambulatoires évitées est plus grande, d'autant plus que l'efficacité du PCV13 a une valeur négative dans la limite inférieure de l'intervalle d'incertitude. L'ICER devient plus élevé pour les stratégies liées au PCV13 et plus faible pour celles liées au PPV23, par rapport aux tranches d'âge précédentes.

La Figure 3 présente les frontières d'efficience (« cost-effectiveness acceptability frontier », CEAF) lorsque toutes les stratégies vaccinales sont comparées les unes avec les autres. Ces frontières montrent, pour une série de valeurs de propension à payer (WTP) pour un QALY, la probabilité que la stratégie représentée à un niveau de WTP donné est la stratégie (parmi toutes celles comparées) qui produit le plus grand bénéfice net. Le bénéfice net d'une nouvelle stratégie par rapport à un comparateur est la somme des coûts de vaccination additionnels requis par la nouvelle stratégie, moins les coûts des traitements cliniques évités grâce à la nouvelle stratégie, moins le nombre de QALY gagnés par la nouvelle stratégie multiplié par le niveau de WTP considéré.

Tous ces scénarios ont pour point commun que la situation actuelle reste la « meilleure » option lorsque la propension à payer par QALY est relativement basse, c.-à-d. que la situation actuelle présente le plus de chances de générer les bénéfices nets les plus élevés dans la partie la plus basse du spectre de la propension à payer. À remarquer également, les stratégies ciblant les sujets de 85 ans et plus ne sont jamais sélectionnées comme les meilleures options, simplement parce que nous avons conclu de nos recherches bibliographiques qu'aucun des deux vaccins ne présente d'évidence concluante d'efficacité vaccinale dans cette tranche d'âge.



Si nous faisons l'hypothèse que les deux vaccins sont efficaces contre les non-IPD, les stratégies qui émergent au fur et à mesure que la propension à payer pour un QALY augmente, sont de vacciner la tranche d'âge des 75-84 ans uniquement à l'aide du PPV23 (propension à payer entre 50 000 et 60 000 € par QALY), puis d'étendre la vaccination aux 65-84 ans avec PPV23 (entre 60 000 et 80 000 € par QALY) puis aux 50-84 ans toujours avec PPV23 (entre 80 000 et 100 000 €), et finalement d'ajouter la revaccination par PPV23 si la propension à payer par QALY se situe entre 100 000 et 350 000 € par QALY (voir Figure 3, panneau de gauche). Cela implique qu'il vaut mieux, en termes de rapport coût-efficacité, obtenir une couverture vaccinale plus élevée chez les 75-84 ans avant d'étendre cette stratégie aux tranches d'âge plus jeunes.

Si nous faisons l'hypothèse que le PPV23 a 0 % d'efficacité contre les non-IPD, la vision d'ensemble reste très similaire (et donc favorable au PPV23 seul) jusqu'à une propension à payer de 200 000 €, sauf que celle-ci doit désormais être plus élevée pour passer d'une option à l'autre : par exemple elle doit être d'au moins 75 000 € pour passer de la situation actuelle aux autres options (voir Figure 3, panneau de droite). Les stratégies liées au PCV13 n'apparaissent que comme celles produisant les bénéfices nets les plus élevés (PPV23 + PCV13 + revaccination du PPV23) que lorsque la propension à payer dépasse 300 000 €.



Figure 3 – Frontière d'efficacité (« cost-effectiveness acceptability frontier ») pour toutes les stratégies et les tranches d'âge combinées, sous l'hypothèse que les deux vaccins sont efficaces contre les non-IPD (panneau de gauche) ou que le PPV23 a 0 % d'efficacité contre les non-IPD (panneau de droite)

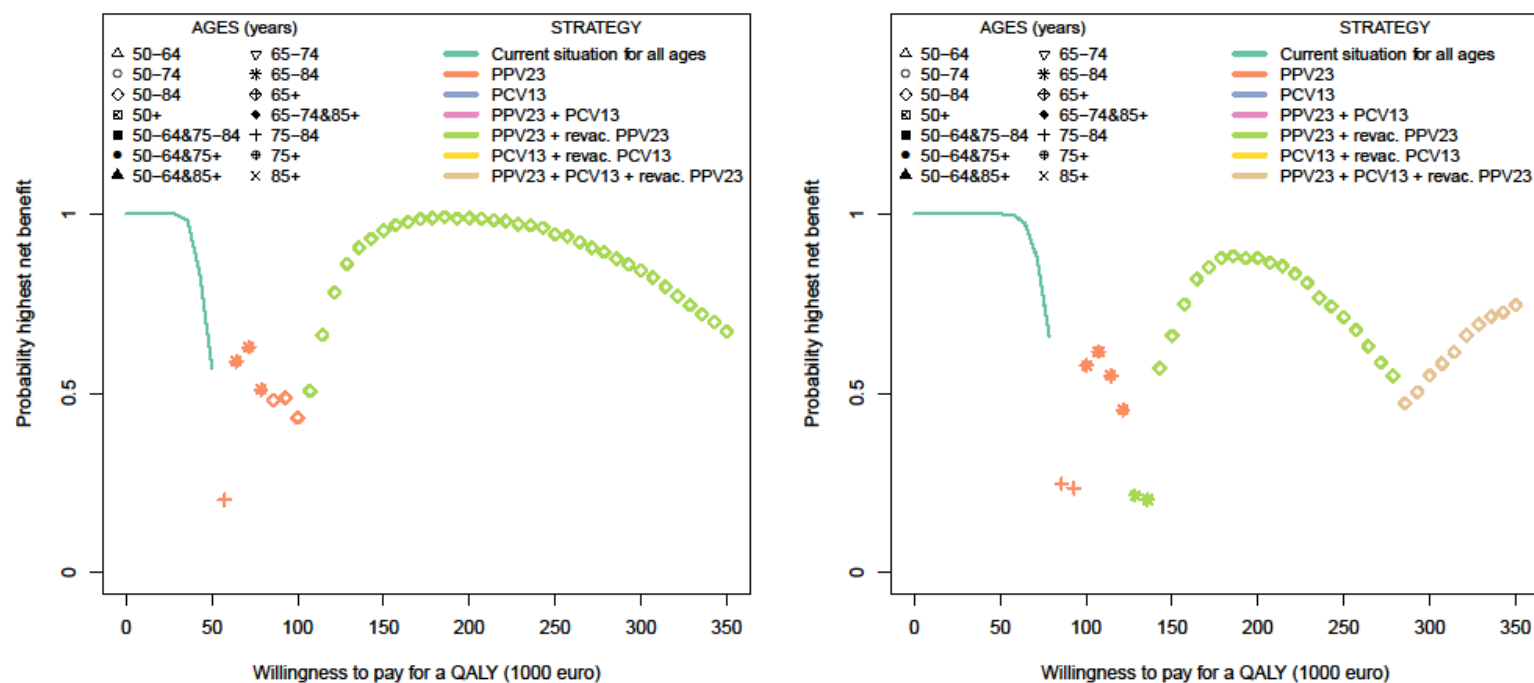
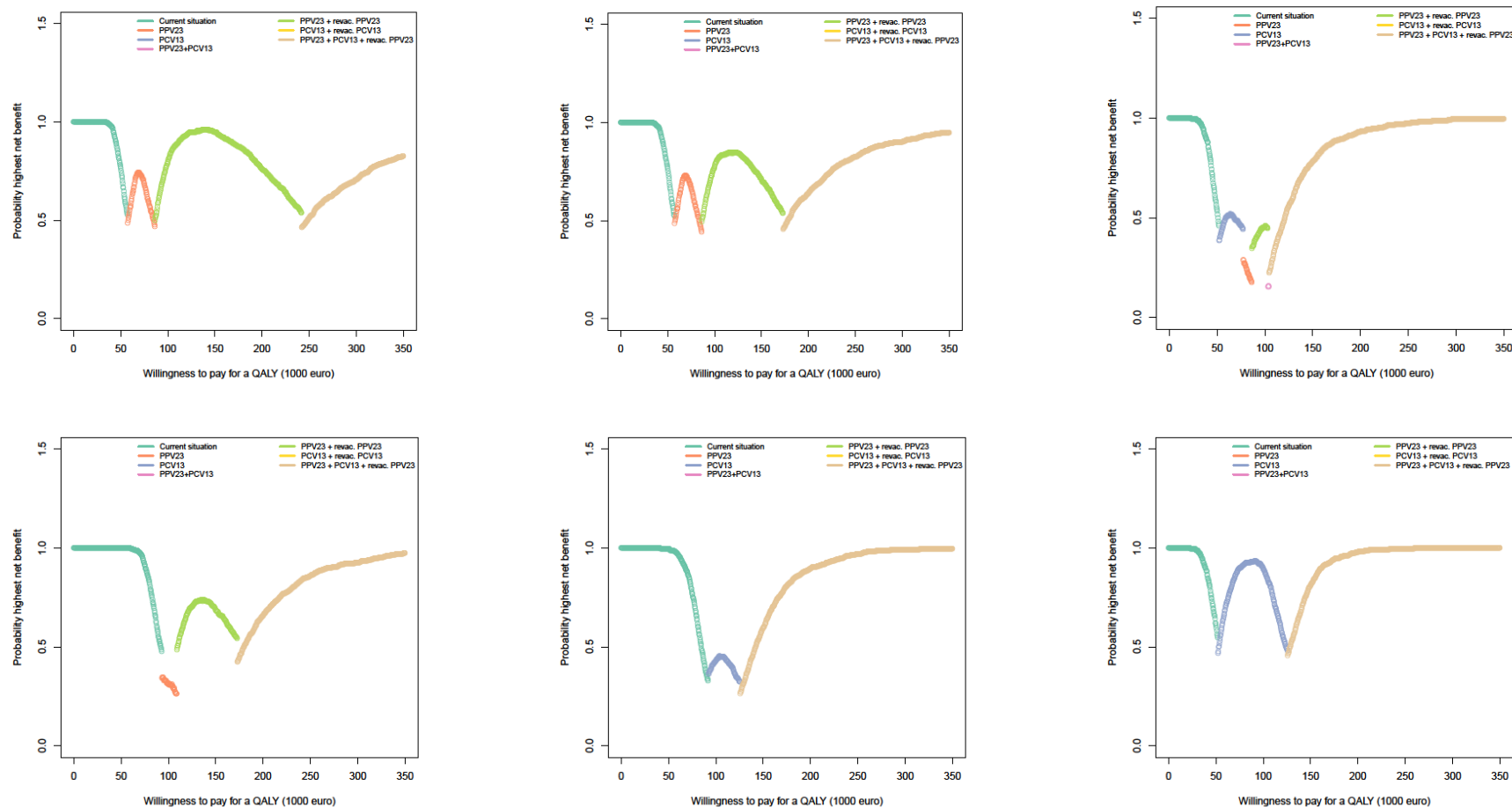




Figure 4 – Frontière d'efficacité (« cost-effectiveness acceptability frontier ») pour les 65-74 ans avec une réduction du prix du PCV13 plus importante (de gauche à droite, en utilisant 75 %, 50 % et 25 % du prix initial), en faisant l'hypothèse que les deux vaccins sont efficaces contre les non-IPD (ligne supérieure) ou que le PPV23 a 0 % d'efficacité contre les non-IPD tandis que le PCV13 présente une efficacité (ligne inférieure)





Notre analyse de sensibilité probabiliste a montré que l'incertitude quant aux résultats provient principalement de l'incertitude en matière de QALY gagnés, à savoir l'efficacité des vaccins et l'estimation de la morbidité et mortalité de la maladie. Les paramètres liés à l'efficacité du vaccin, surtout contre les PAC non-invasives, ainsi que le degré de dépendance à l'âge imposé, sont d'une importance capitale. Ceux liés aux IPD prennent de l'importance si la protection initiale contre les non-IPD n'est plus postulée. Les autres paramètres influents sont principalement liés aux taux de létalité et à ceux qui déterminent l'estimation de l'incidence des maladies non-invasives.

Les analyses de sensibilité multivariées soulignent qu'une réduction du prix du PCV13 ainsi qu'une augmentation (scénario « relapse », voir 3 Effet indirect de la vaccination par PCV des nourrissons) des sérotypes du PCV13 non couverts par le vaccin PCV10 (utilisé actuellement dans le programme de vaccination des nourrissons en Belgique) pourraient modifier la priorité qui est donnée au PPV23 par rapport au PCV13 chez les 50-74 ans. Cette conclusion est illustrée par une analyse bivariable (Figure 4), qui montre l'impact d'une réduction graduelle du prix du PCV13 (de gauche à droite) pour la tranche d'âge 65-74 ans (détails des analyses de sensibilité multivariées disponibles dans le Rapport scientifique). L'analyse indique qu'à partir d'une réduction de 50 à 75 % du prix, la vaccination avec une dose unique de PCV13 apparaît comme l'option la plus avantageuse pour des valeurs de propension à payer allant de 50 000 à 100 000 € par QALY. Ceci est d'autant plus vrai si l'on postule que le PPV23 a 0 % d'efficacité contre les non-IPD. Si nous postulons en même temps une « relapse » des types du PCV13 chez l'adulte, ce changement au niveau de l'option la plus avantageuse a lieu plus tôt, à savoir lorsque les valeurs de la propension à payer sont plus faibles. Toutefois, dans de nombreuses analyses supplémentaires, les réductions du prix du PCV13 avaient systématiquement plus d'influence que les autres changements de paramètres sur la préférence entre les deux vaccins.

En outre, le postulat d'une incidence de la pneumonie considérablement plus haute (c.-à-d. doublée ou triplée) améliorerait énormément le rapport coût-efficacité du PPV23, mais n'améliorerait que marginalement le rapport coût-efficacité relatif du PCV13 par rapport au PPV23. Étant donné que la modélisation de la vaccination de groupes à risque s'étendait au-delà du cadre de ce rapport, de tels scénarios supposant une augmentation de la

morbidité et de la mortalité liées à la maladie peuvent imiter dans une certaine mesure les groupes à risque. Toutefois, les résultats seraient vraisemblablement différents dû à une efficacité vaccinale plus faible ou non-existante pour ces groupes. Dans de tels scénarios, bien que le rapport coût-efficacité des deux vaccins serait considérablement amélioré, la préférence pour PPV23 plutôt que PCV13 ne s'inverse que si l'on postule simultanément une réduction du prix du PCV13 ainsi qu'une « relapse » de l'incidence des sérotypes du PCV13.

Le rapport coût-efficacité du PPV23 serait aussi considérablement amélioré si son prix de vente (28,46 € par dose en 2015) était réduit pour atteindre un niveau comparable à celui rencontré dans d'autres pays (par exemple 12,46 € par dose en France). Avec de telles réductions de prix, nos conclusions restent inchangées, à savoir que la vaccination avec une seule dose de PPV23 est la plus coût-efficace chez les personnes âgées de 75 à 84 ans, et que la revaccination avec le PPV23 est la plus coût-efficace chez celles âgées de 65 à 74 ans. Si le prix du vaccin est réduit de 75%, les ICER moyens vont de 20 000 à 37 000 € et de 37 000 à 48 000 € par QALY gagné, que l'on suppose ou non une protection du PPV23 contre les pneumonies non invasives.

Nous avons aussi exploré l'impact de changements simultanés dans le prix du vaccin PPV23 (réductions de 25, 50 et 75 %), son efficacité contre les IPD (82 % (69-90) au lieu de 56 % (40 to 68) chez les personnes âgées de 50 à 84 ans), ainsi que dans l'incidence des cas hospitalisés (200 % le taux de base). Selon l'hypothèse que le PPV23 offre une protection contre les non-IPD, une forte réduction de prix seule (au moins de 75 %) ou une combinaison d'une (plus faible) réduction du prix avec soit une incidence des hospitalisations plus élevée soit une efficacité vaccinale plus élevée est suffisante pour que la vaccination par PPV23 soit coût-efficace au seuil de 35 000 € par QALY. Par contre, si l'on suppose que le PPV23 n'offre pas de protection contre les non-IPD, une réduction de prix seule ne suffit plus et doit être combinée avec une augmentation de l'incidence des hospitalisations afin que la vaccination par PPV23 soit coût-efficace au seuil évoqué plus haut. L'impact d'une meilleure efficacité vaccinale sur les résultats est en effet plus modeste que l'impact d'une augmentation de l'incidence des hospitalisations. Le seuil de 35 000 € correspond à la limite supérieure des valeurs de seuil rapportées par l'institut NICE au Royaume-



Uni (20 000 - 30 000 £ ou 23 000 - 34 800 €, 1 £ = 1.16 €, 22 septembre 2016), étant donné qu'un tel seuil n'existe pas en Belgique.

6.3. Analyses de l'impact budgétaire

Le Tableau 11 illustre l'impact qu'a la vaccination par PPV23 et par PCV13 sur le budget à un horizon de 10 ans, avec le postulat que les deux vaccins sont efficaces contre les non-IPD (cas de base principal). Le tableau indique que les coûts de traitement évités, principalement avantageux pour l'INAMI et les patients, sont bien plus bas que les coûts requis pour la vaccination, à charge des payeurs de cette vaccination préventive, en majeure partie les gouvernements régionaux (Flandres, Wallonie, Bruxelles) et les patients. La vaccination avec PPV23 engendre un faible retour sur investissement (< 10 %) et des coûts nets (ou bénéfices nets négatifs) dépassant les 90 millions d'€ pour les 50-84 ans par exemple.

L'impact budgétaire de l'introduction du PCV13 par rapport à la situation actuelle, si l'on utilise le prix de vente et les niveaux de couverture de base

(voir Tableau 9 ci-dessus) pour la vaccination avec une seule dose de PCV13, est pire que pour le PPV23 : les coûts de traitement évités sont bien plus bas que les coûts requis pour la vaccination, ce qui diminue (< 3 %) le retour sur investissement et qui rend les coûts nets supérieurs à 220 millions d'€ pour les 50-84 ans. L'impact budgétaire des deux vaccins à un horizon de 5 ans a aussi été calculé. La différence entre les horizons de 5 et 10 ans est faible (voir les résultats dans le Rapport scientifique) parce que le changement de couverture vaccinale est modélisé comme ayant les plus grandes répercussions lors de la première année du nouveau programme de vaccination.

L'impact budgétaire du PCV13 est plus sensible au prix du vaccin qu'aux changements du taux de couverture vaccinale. Lorsque le prix du PCV13 est réduit de 75 % tout en conservant la couverture initiale, le retour sur investissement le plus haut est présenté par la tranche d'âge 65-74 ans, avec 9 % après 5 ans et à 10 % après 10 ans. Naturellement, les coûts nets les plus hauts se présentent aux niveaux des taux de couverture les plus élevés.

Tableau 11 – Coûts de vaccination moyens, coûts de traitement évités, retour sur investissement et bénéfices nets sur une période de 10 ans d'une amélioration de la couverture vaccinale avec le PPV23 et le PCV13 par rapport à la situation actuelle

Tranche d'âge	PPV23				PCV13			
	Coûts du traitement évités sur 10 ans (actualisé)	Coûts des vaccins sur 10 ans (actualisé)	Retour sur investissement sur 10 ans (%)	Bénéfices directs nets sur 10 ans	Coûts du traitement évités sur 10 ans (actualisé)	Coûts des vaccins sur 10 ans (actualisé)	Retour sur investissement sur 10 ans (%)	Bénéfices directs nets sur 10 ans
50 à 64 ans	2 635 906	34 767 582	7,6	-32 131 676	2 169 300	75 680 673	2,9	-73 511 373
65 à 74 ans	3 738 451	38 348 749	9,7	-34 610 298	2 876 329	84 319 197	3,4	-81 442 868
75 à 84 ans	3 222 201	31 608 894	10,2	-28 386 693	1 170 738	69 871 409	1,7	-68 700 671
85 à 105 ans	0	10 120 288	0	-10 120 288	0	22 514 983	0	-22 514 983
50 à 84 ans	9 596 559	104 725 226	9,2	-95 128 667	6 216 367	229 871 279	2,7	-223 654 912
50 à 105 ans	9 596 559	114 845 514	8,4	-105 248 955	6 216 367	252 386 261	2,5	-246 169 894



7. DISCUSSION

Les analyses présentées dans ce rapport ont été difficiles à réaliser à cause des différents niveaux d'incertitude. Tous les aspects ayant une grande influence sur le rapport coût-efficacité font l'objet d'incertitudes : l'efficacité du PPV23 et du PCV13, le prix du PCV13, la fraction de la morbidité et mortalité évitable sous l'influence du changement du programme de vaccination des nourrissons, et la propension à payer pour un QALY en Belgique. Toutefois, nos recherches bibliographiques approfondies et nos analyses de l'incertitude nous permettent de tirer quelques conclusions claires.

La morbidité et la mortalité liées aux infections à pneumocoque et à leurs conséquences chez les adultes de plus de 50 ans sont importantes, avec environ 5800 hospitalisations et 3600 patients supplémentaires traités en soins ambulatoires, ainsi qu'environ 430 décès et la perte d'environ 4150 QALY chaque année. Le coût des soins de santé liés au traitement s'élève à environ 33 millions d'€.

7.1. D'un point de vue coût-efficacité, comment devrions-nous utiliser les vaccins contre le pneumocoque ?

Nous avons identifié une nette préférence pour l'utilisation du PPV23 par rapport au PCV13 dans toutes les tranches d'âge, pour des niveaux de propension à payer en-dessous de 300 000 € par QALY.

En moyenne, par rapport à la situation actuelle, la vaccination par PPV23 avec une plus haute couverture permettrait d'être de 2 à 6 fois plus efficace à gagner des QALY que la vaccination par PCV13, en fonction de la tranche d'âge. En effet, la vaccination avec PPV23 coûterait en moyenne 83 000 €, 60 000 € et 52 000 € par QALY gagné chez les 50-64 ans, les 65-74 ans et les 75-84 ans, tandis que ce coût avec PCV13 serait bien plus haut : environ 201 000 €, 170 000 €, et 338 000 € respectivement.

La nette préférence pour l'utilisation du PPV23 par rapport au PCV13 ne s'inverserait que si plusieurs variables faisaient l'objet de changements combinés, c.-à-d. que le changement d'une seule variable (univarié) n'est pas suffisant. Ainsi, une inversion des préférences nécessiterait de modifier considérablement le prix du PCV13, jusqu'à 75 % de réduction ; la morbidité

et mortalité de la maladie évitable par le PCV13 (par exemple une « relapse » de l'incidence des sérotypes contenus dans le PCV13 mais pas dans le PCV10) ; ainsi que de supposer une plus longue durée de protection du PCV13 que celle actuellement estimée à partir des preuves médicales empiriques. Bien que la combinaison de ces changements (jusqu'ici non prouvés et donc totalement hypothétiques) par rapport à nos hypothèses de base pourrait rendre le PCV13 plus attractif dans les tranches d'âge inférieures à 75 ans, il reste peu vraisemblable que le PCV13 soit préféré au PPV23 dans les tranches d'âge supérieures à 75 ans. Ces observations ne dépendent pas de l'hypothèse que le PPV23 a 0 % d'efficacité contre les non-IPD ou a une efficacité (incertaine) contre celles-ci, comme mesuré dans les études observationnelles.

Nos analyses se sont centrées sur une personne moyenne, courant des risques moyens de développer une infection symptomatique ou de souffrir d'une maladie sévère. S'il peut être prouvé que le PCV13 protège mieux les personnes courant un risque moyen ou élevé de développer une maladie à pneumocoque sévère que le PPV23, une stratégie plus ciblée peut s'avérer plus coût-efficace que ce nous avons pu présenter ici dans le cas d'une personne moyenne. En outre, nos analyses bibliographiques ont révélé qu'aucun de ces vaccins n'a pu prouver son efficacité pour la personne moyenne de plus de 84 ans.

À la lumière de cette conclusion, si nous devons utiliser ces vaccins, les analyses coût-efficacité indiquent que nous devrions utiliser le PPV23 chez les personnes entre 50 et 75 ans, et aucun de ces vaccins chez les personnes âgées de plus de 84 ans. À souligner que nous pouvons nous attendre à une hétérogénéité individuelle chez les sujets de plus de 85 ans, ce qui pourrait justifier l'utilisation sélective du PPV23 dans ce groupe. Si la surveillance indique une augmentation des sérotypes contenus dans le PCV13 mais pas dans le PCV10, le choix entre les vaccins PPV23 et PCV13 pourra être reconsidéré, à condition qu'une réduction substantielle du prix du PCV13 soit envisageable.

Les stratégies combinées se sont généralement avérées moins attractives que la vaccination avec une seule dose de PPV23, car elles nécessitent un niveau de propension à payer bien plus haut. La revaccination avec le PPV23 doit uniquement être envisagée si les décideurs belges sont disposés à payer plus de 100 000 € par QALY.



7.2. D'un point de vue coût-efficacité, devrions-nous utiliser les vaccins contre le pneumocoque chez tous les adultes de 50 ans et plus ?

Cette question dépend entièrement de la propension à payer pour un QALY. Nous avons démontré que, lorsque les niveaux de propension à payer sont dans les magnitudes plus basses et vraisemblablement plus acceptables des niveaux explorés (principalement entre 0 et 350 000 €, mais jusqu'à 5 millions d'€ dans des analyses non mentionnées), l'utilisation de PPV23 pouvait être considérée comme coût-efficace, particulièrement pour la tranche d'âge des 75-84 ans, pour laquelle l'hypothèse d'une efficacité des deux vaccins contre les non-IPD fixe le rapport coût-efficacité moyen autour de 50 000 € par QALY. Pour la tranche d'âge des 65-74 ans et des 50-64 ans, la propension à payer pour un QALY doit être supérieure, et la conclusion selon laquelle PPV23 est coût-efficace à un certain niveau de WTP est également plus sensible aux incertitudes observées dans nos analyses.

La vaccination par PPV23 pourrait devenir encore plus coût-efficace si le prix du vaccin était au même niveau que celui pratiqué dans d'autres pays. Avec une réduction du prix de 75% par rapport à sa valeur initiale (28,46 € en 2015), le coût par QALY descendrait à 20 000 € chez les 75-84 ans.

En plus des analyses coût-efficacité, nos analyses de l'impact budgétaire ont également indiqué que le PPV23 nécessitait un investissement préalable bien plus bas et qu'il générerait un retour sur investissement supérieur pour le système des soins de santé par rapport au PCV13. Le retour sur investissement généré par l'utilisation du PPV23 avec une plus forte couverture vaccinale reste toutefois modeste, à moins de 11 %, et les coûts de vaccination supplémentaires requis pour obtenir un tel résultat sont élevés, à savoir plus de 100 millions d'€ sur une période de 10 ans.

7.3. Limitations

Les principales limitations conceptuelles sont que nous n'avons pas étudié la vaccination des groupes à risque pour les raisons mentionnées dans l'introduction, et qu'il n'existe aucun seuil explicite de propension à payer pour un QALY en Belgique.⁷¹ L'existence d'un seuil de propension à payer permettrait de mieux cibler les analyses et de réaliser, entre autres, des analyses de seuil sur les écarts de prix entre le PCV13 et le PPV23, ce qui limiterait l'incertitude des preneurs de décisions.

Une limitation du modèle est que nous avons ignoré l'immunité collective résultant de la vaccination de 25 à 60 % des adultes de plus de 50 ans. Nous avons toutefois modélisé l'impact sur les adultes de l'immunité collective due à la vaccination des enfants. Les adultes plus âgés n'étant pas les transmetteurs principaux du pathogène, il est probable que les niveaux de couverture vaccinale envisagés chez ces derniers n'entraînent qu'une légère sous-estimation des avantages de la vaccination par PCV13 chez les adultes par rapport à la vaccination par PPV23, sans que cela modifie nos conclusions. Un modèle de transmission dynamique des deux programmes de vaccination contre le pneumocoque chez les enfants et les adultes augmenterait considérablement la complexité des analyses ainsi que l'incertitude des estimations, car de nombreux aspects de la transmission et du portage du pneumocoque restent non quantifiés.

Dans le cadre des soins ambulatoires également, seule la pneumonie à pneumocoque est envisagée (partiellement) comme évitable grâce à ces vaccins, parce que nous avons considéré négligeable l'impact direct du vaccin sur l'otite aigüe chez l'adulte. Enfin, les analyses sont principalement limitées à cause des limitations des données elles-mêmes. L'incidence de la pneumonie à pneumocoque et d'autres conséquences cliniques de l'infection restent difficiles à quantifier, et l'efficacité des vaccins en fonction de l'âge et du temps écoulé, et contre chaque manifestation clinique, est très incertaine. Néanmoins, nos analyses de sensibilité approfondies nous poussent à croire que nous avons exploité au mieux les données disponibles pour aborder les questions de recherche sur lesquelles nous sommes penchés.



7.4. Résultats des autres analyses économiques

Quatre analyses économiques publiées sur la vaccination contre le pneumocoque dans d'autres pays (Angleterre, Pays-Bas, Allemagne et États-Unis) ont utilisé les résultats de l'étude CAPITA (recherche jusqu'à mars 2016).⁷²⁻⁷⁵ Les deux premières n'ont pas comparé le PCV13 au PPV23, c.-à-d. qu'elles ont uniquement évalué le PCV13, soit parce que le PPV23 n'était pas une option envisageable pour prévenir les infections à pneumocoque chez les personnes âgées (Pays-Bas), soit parce qu'il avait déjà été mis en place (Angleterre). L'étude de Van Hoek et al a révélé que l'introduction du PCV13 chez les personnes âgées coûterait jusqu'à 257 771 £ par QALY, du point de vue du payeur des soins de santé.⁷⁴ Sur base de la limite supérieure du seuil de propension à payer de 35 000 £ par QALY établi par NICE, cette intervention ne serait donc pas considérée coût-efficace en Angleterre. Cette étude présente plusieurs hypothèses et choix méthodologiques identiques à notre étude, par ex. le déclin de l'immunité du vaccin, l'effet indirect du programme de vaccination des nourrissons sur les personnes âgées (bien qu'aucun remplacement n'ait été modélisé), la perspective du payeur des soins de santé, et elle n'a pas non plus porté sur la vaccination ciblée des groupes à risque.

L'étude néerlandaise menée par Mangen et al, sponsorisée par Pfizer, a conclu que la vaccination par PCV13 (dose unique, couverture de 64 à 82 % selon le niveau de risque) est très coût-efficace aux Pays-Bas, avec un coût par QALY ne s'élevant qu'à 12 922 € pour la tranche d'âge des 65 ans et plus, d'un point de vue sociétal.⁷² La différence principale avec notre étude est que Mangen et al se concentre sur la vaccination de groupes à risque, en postulant une haute morbidité et mortalité dans les groupes à risque modéré et élevé, tout en faisant l'hypothèse que le PCV13 protégerait les personnes courant un risque moyen et élevé, toutefois avec moins d'efficacité dans le groupe à haut risque comparé au groupe de personnes saines. En outre, la morbidité due aux sérotypes du PCV13 était plus élevée qu'en Belgique (p. ex. 38-46 % de toutes les IPD par rapport à 25 %) et l'effet indirect de la vaccination par PCV13 chez le nourrisson n'a pas été envisagé, parce que seuls le PCV7 et le PCV10 ont été utilisés jusqu'à présent dans le programme des nourrissons aux Pays-Bas (PCV10 depuis 2011). Par ailleurs, l'estimation du nombre de cas de pneumonie ambulatoire était bien plus haute (5 à 9 fois) que ce que nous observons en

Belgique. Lorsque Mangen et al se sont concentrés sur la vaccination des personnes âgées à faible risque entre 65 et 74 ans, ils ont découvert que le PCV13 coûterait 50 184 € par QALY par rapport à l'absence de vaccination. Une grande différence par rapport à notre étude est que les coûts de Mangen pour les cas hospitalisés (IPD et PAC) sont au moins deux fois plus hauts que les coûts estimés pour la Belgique : de 11 000 à 18 000 € pour les IPD chez Mangen contre 1700 à 9000 € dans notre étude (selon la tranche d'âge et le syndrome clinique), et de 6500 € à 10 500 € contre 1700 € à 5900 € pour PAC hospitalisées (selon la tranche d'âge).

Une évaluation économique Allemande a conclu que le PPV23 domine le PCV13, c.-à-d. que la vaccination avec une dose de PPV23 évite plus d'hospitalisations et de décès que la vaccination avec une dose de PCV13. Les coûts par QALY de la vaccination avec PPV23 étaient beaucoup plus bas que ceux de notre étude et variaient entre 14 000 et 15 000 € en fonction de l'âge de vaccination.⁷⁵ Sur cette base, le "German Standing Committee on Vaccination (STIKO)" recommande de vacciner tous les adultes avec le PPV23 à partir de 60 ans.

La différence par rapport à toutes les analyses précédentes est que nous utilisons une approche à multiples cohortes dépendant des données démographiques, que nous modélisons une efficacité vaccinale en fonction de l'âge ainsi qu'un déclin de cette efficacité, que nous incluons la possibilité d'une récurrence des sérotypes du PCV13, que nous comparons un plus grand nombre de stratégies et que nous explorons de nombreux autres aspects d'incertitude.

Par rapport à l'analyse exploratoire de Blommaert et al en Belgique,⁷⁶ nous employons les données belges et internationales les plus récentes que nous avons sélectionnées après une analyse bibliographique minutieuse, nous adoptons une approche différente pour estimer l'incidence des hospitalisations, nous rendons un plus grand nombre d'aspects de l'analyse dépendants de l'âge et nous réalisons plus d'analyses de scénario et d'incertitude.



8. CONCLUSIONS

Nos analyses montrent que les vaccins PPV23 et PCV13 peuvent tous deux réduire le nombre de cas ambulatoires, d'hospitalisations et de décès liés aux maladies à pneumocoque chez les personnes âgées. Par rapport à la situation actuelle, la vaccination avec PPV23 aux taux de couverture de 50 % chez les 65-74 ans et de 60 % chez les 75-84 ans permettrait d'éviter 812 hospitalisations et 80 décès au cours de la durée de vie restante des cohortes vaccinées ; alors que la vaccination avec PCV13, aux même taux de couverture, permettrait d'éviter 524 hospitalisations et 43 décès. Toutefois, si l'on fait l'hypothèse que le PPV23 n'offre pas de protection contre les pneumonies non-invasives, la vaccination par PCV13 permettrait d'éviter plus d'hospitalisations et de décès que celle par PPV23. L'incertitude quant au niveau de protection du PPV23 contre les pneumonies non-invasives est trop importante pour se prononcer sur la supériorité d'un vaccin par rapport à l'autre, en termes de protection vaccinale.

La vaccination par PPV23 a été estimée plus coût-efficace que celle par PCV13 dans toutes les tranches d'âge, et ceci pour des niveaux de propension à payer inférieurs à 300 000 € par QALY. Cet avantage du PPV23 sur le PCV13 ne pourrait s'inverser que si plusieurs conditions étaient réunies simultanément (dans une configuration hautement hypothétique) : une diminution importante (jusque 75%) du prix des vaccins PCV13, une augmentation de la morbidité et mortalité dus aux sérotypes du PCV13 (et non-couverts par le PCV10, c.-à-d. que la vaccination des nourrissons par PCV10 causerait une augmentation des sérotypes non-vaccinaux, par remplacement des sérotypes) et une durée de la protection conférée par PCV13 plus longue que celle actuellement estimée.

La vaccination par PPV23 coûterait en moyenne 83 000 €, 60 000 € et 52 000 € par QALY pour les tranches d'âge respectives de 50-64, 65-74 et 75-84 ans. Ces valeurs sont supérieures à la plupart des interventions vaccinales (principalement chez l'enfant) qui ont été financées ou remboursées dans le passé, mais inférieures à celles d'une série d'interventions curatives chez les adultes de >50 ans qui ont été financées, ou d'autres interventions préventives qui n'ont pas été financées, comme la vaccination contre l'hépatite A chez les adultes.⁷⁷ A noter que les décisions de (non-)remboursement des interventions ne sont pas motivées par leur

rapport coût-efficacité seul et que d'autres arguments entrent en ligne de compte (éthique, clinique, impact budgétaire...). Quoi qu'il en soit, il n'existe pas, en Belgique, de seuil défini de propension à payer pour décider de l'introduction d'interventions de santé sur base du critère coût-efficacité.⁷¹ Seul l'institut britannique NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) mentionne explicitement des seuils de 20 000 et 30 000 £ pour leurs prises de décision (soit environ 23 000 et 34 800 €, 1 £ = 1,16 €, 22 septembre 2016). Si ces seuils étaient appliqués à notre étude, la vaccination par PPV23 telle que décrite dans notre cas de base ne serait pas jugée coût-efficace. Des coûts plus bas, par exemple moins de 30 000 € par QALY pour la vaccination par PPV23 chez les 65-84 ans, seraient possibles si la fréquence des hospitalisations pour pneumonies à pneumocoques devait doubler ou si le prix du PPV23 diminuait pour s'aligner sur le prix pratiqué dans d'autres pays.

Le choix du PCV13 représenterait des coûts par QALY significativement plus élevés : environ 201 000 €, 171 000 € et 338 000 € respectivement, pour les mêmes tranches d'âge. Les stratégies combinant les vaccins PPV23 et PCV13 se sont généralement révélées moins coût-efficaces que les stratégies reposant sur un seul vaccin, les stratégies combinées ne permettant d'éviter qu'un faible nombre d'hospitalisations et de décès avec des coûts par QALY plus élevés. Par exemple, ajouter le vaccin PCV13 au vaccin PPV23 permettait d'éviter 89 hospitalisations et 12 décès parmi les personnes âgées de 75 à 84 ans, à un coût de 688 500 € par QALY gagné.

L'impact budgétaire des deux vaccins est important (et ce d'autant plus pour le PCV13) étant donné que les coûts des traitements médicaux évités sont nettement inférieurs aux coûts requis par la vaccination. Rien que pour la vaccination des 75-84 ans, les coûts net (c.-à-d. les coûts des traitements évités moins ceux de la vaccination) sur une période de 10 ans s'élèvent à 28 et 68 millions d'euros pour PPV23 et PCV13 respectivement. Les coûts nets des autres tranches d'âges sont supérieurs à ces valeurs.

La décision d'augmenter l'usage de la vaccination par PPV23 (par exemple via un remboursement) et/ou de combiner les vaccinations par PCV13 et PPV23 dépendra donc de la propension à payer des décideurs belges ainsi que d'éventuelles réductions de prix. Quoi qu'il en soit, il est essentiel de suivre l'incidence et les sérotypes des pneumocoques dans le temps, afin de détecter toute modification épidémiologique qui nous inciterait à



reconsidérer les conclusions du présent rapport. Actuellement, les sérotypes des souches chez les adultes ne sont pas déterminées mais sont indispensables.

Finalement, les cliniciens devraient être conscientisés du fait que, par rapport au PPV23, le spectre couvert par les sérotypes du PCV13 est bien plus limité et diminue à cause de la vaccination des nourrissons avec le PCV. Bien que ce ne soit pas la stratégie la plus coût-efficace, si le vaccin PCV13 est administré, la protection clinique sera meilleure si une dose de PPV23 est administrée ultérieurement afin de protéger contre les sérotypes additionnels.



■ RECOMMANDATIONS

Chez les adultes âgés de 50 à 84 ans, les vaccins PPV23 et PCV13 peuvent tous deux réduire le nombre de cas ambulatoires, d'hospitalisations ainsi que de décès liés aux maladies à pneumocoques et causés par les sérotypes que ces vaccins couvrent. Aucun vaccin n'est a priori supérieur à l'autre étant donné que le PPV23 couvre plus de sérotypes mais que son niveau de protection contre les pneumonies non-invasives est incertain.

Aux autorités fédérales (INAMI) et aux communautés en charge de la politique de vaccination :

- Parmi un large éventail d'hypothèses et de scénarios testés dans cette étude, la vaccination par PPV23 apparaît comme plus coût-efficace que la vaccination par PCV13. Cette observation reste valable lorsque l'on fait l'hypothèse que le PPV23 n'offre pas de protection contre les pneumonies non-invasives.
- La stratégie la plus coût-efficace, que l'on suppose ou non une protection du vaccin PPV23 contre les pneumonies non-invasives, serait d'améliorer la couverture vaccinale par PPV23 chez les personnes âgées de 74 à 85 ans. Au prix actuel du vaccin, le rapport coût-efficacité incrémentiel (ICER) de cette stratégie serait de 52 000 € et de 85 000 € par QALY, avec et sans protection du PPV23 contre les pneumonies non-invasives respectivement. Si le prix du vaccin PPV23 était réduit de 75%, le coût par QALY se réduirait à 20 000 € ou 37 000 €, avec ou sans protection du PPV23 contre les pneumonies non-invasives respectivement.
- La vaccination combinée avec PPV23 et PCV13 s'avère moins coût-efficace que la vaccination avec un seul vaccin. L'ajout du PCV13 au PPV23 ne permettrait en effet d'éviter que peu d'hospitalisations et de décès supplémentaires, et coûterait plus de 200 000 € par QALY.
- La vaccination par PCV13 ne deviendrait plus coût-efficace que celle par PPV23 que si les conditions suivantes sont réunies :
 - une réduction importante du prix (75% ou plus), et
 - une durée de protection du PCV13 plus grande que ce qui est démontré actuellement, et
 - une augmentation de la proportion des cas couverts par les sérotypes contenus dans le PCV13.



- Il faudrait déterminer et suivre dans le temps l'incidence et les sérotypes des maladies liées aux pneumocoques chez les personnes âgées, afin de détecter toute modification épidémiologique qui nous inciterait à reconsidérer les conclusions du présent rapport.

Aux cliniciens :

Actuellement le spectre couvert par les sérotypes du PCV13 est bien plus limité que pour le PPV23 et il diminue à cause de la vaccination des nourrissons avec le PCV. Les 11 sérotypes contenus dans le PPV23 et pas dans le PCV13 représentent actuellement 42 % des maladies invasives et 24 % des pneumonies non-invasives. Si le vaccin PCV13 est administré, une dose de PPV23 devrait aussi être administrée ultérieurement (après au moins 8 semaines) afin d'offrir une protection contre ces sérotypes additionnels.



■ RÉFÉRENCES

1. Vestrheim DF, Hoiby EA, Bergsaker MR, Ronning K, Aaberge IS, Caugant DA. Indirect effect of conjugate pneumococcal vaccination in a 2+1 dose schedule. *Vaccine*. 2010 Mar 2;**28**(10):2214-21.
2. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *The Lancet Infectious diseases*. 2011 Oct;**11**(10):760-8.
3. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 8 August 2012 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council. 2012/506/EU. Official Journal of the European Union ed; 2012.
4. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, Team AAPBS, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PloS one*. 2013;**8**(4):e60273.
5. Torres A, Blasi F, Peetermans WE, Viegi G, Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Jul;**33**(7):1065-79.
6. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012 Jan;**67**(1):71-9.
7. Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, van der Werf TS, Lo-Ten-Foe JR, Postma MJ, Hak E. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Mar;**32**(3):305-16.
8. Van Herck K, Braeckman T, Van Damme P, Verhaegen J, Surmont F. Incidence estimate of invasive pneumococcal disease in Belgium in 2009 using the capture-recapture method. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2011; Milan; 2011.



9. Verhaegen J, Flamaing J, De Backer W, Delaere B, Van Herck K, Surmont F, et al. Epidemiology and outcome of invasive pneumococcal disease among adults in Belgium, 2009-2011. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2014;**19**(31):14-22.
10. Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, Slack M, Trotter C, George R, et al. Serotype prevalence in adults hospitalised with pneumococcal non-invasive community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2012 June 1, 2012;**67**(6):540-5.
11. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, Gomez-Bertomeu F, Figuerola-Massana E, Raga-Luria X, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged ≥ 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014 Apr;**58**(7):909-17.
12. Sherwin RL, Gray S, Alexander R, McGovern PC, Graepel J, Pride MW, et al. Distribution of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Streptococcus pneumoniae Serotypes in US Adults Aged ≥ 50 Years With Community-Acquired Pneumonia. *Journal of Infectious Diseases*. 2013 December 1, 2013;**208**(11):1813-20.
13. Sorde R, Falco V, Lowak M, Domingo E, Ferrer A, Burgos J, et al. Current and potential usefulness of pneumococcal urinary antigen detection in hospitalized patients with community-acquired pneumonia to guide antimicrobial therapy. *Archives of internal medicine*. 2011 Jan 24;**171**(2):166-72.
14. Capelastegui A, Espana PP, Bilbao A, Gamazo J, Medel F, Salgado J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes. *BMC Infect Dis*. 2012;**12**:134.
15. Holm A, Nexoe J, Bistrup LA, Pedersen SS, Obel N, Nielsen LP, et al. Aetiology and prediction of pneumonia in lower respiratory tract infection in primary care. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2007 Jul;**57**(540):547-54.
16. Capelastegui A, Zalacain R, Bilbao A, Egurrola M, Iturriaga LA, Quintana JM, et al. Pneumococcal pneumonia: differences according to blood culture results. *BMC Pulm Med*. 2014;**14**:128.
17. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: A population-based study. *Respiratory Medicine*. 2009;**103**(2):309-16.
18. Jit M. The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of infection*. 2010 Jul;**61**(2):114-24.
19. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain*. 2003 May;**126**(Pt 5):1015-25.
20. Ostergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of Streptococcus pneumoniae meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect Dis*. 2005;**5**:93.
21. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. *Lancet Neurol*. 2006 Feb;**5**(2):123-9.
22. Worsoe L, Caye-Thomasen P, Brandt CT, Thomsen J, Ostergaard C. Factors associated with the occurrence of hearing loss after pneumococcal meningitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010 Oct 15;**51**(8):917-24.
23. van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Imöhl M. Effects of Infant Pneumococcal Conjugate Vaccination on Serotype Distribution in Invasive Pneumococcal Disease among Children and Adults in Germany. *PloS one*. 2015;**10**(7):e0131494.



24. Benfield T, Skovgaard M, Schønheyder HC, Knudsen JD, Bangsbo J, Østergaard C, et al. Serotype Distribution in Non-Bacteremic Pneumococcal Pneumonia: Association with Disease Severity and Implications for Pneumococcal Conjugate Vaccines. *PloS one*. 2013;**8**(8):e72743.
25. Domenech A, Ardanuy C, Calatayud L, Santos S, Tubau F, Grau I, et al. Serotypes and genotypes of *Streptococcus pneumoniae* causing pneumonia and acute exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011 March 1, 2011;**66**(3):487-93.
26. Horácio AN, Diamantino-Miranda J, Aguiar SI, Ramirez M, Melo-Cristino J, the Portuguese Group for the Study of Streptococcal I. The Majority of Adult Pneumococcal Invasive Infections in Portugal Are Still Potentially Vaccine Preventable in Spite of Significant Declines of Serotypes 1 and 5. *PloS one*. 2013;**8**(9):e73704.
27. Horácio AN, Lopes JP, Ramirez M, Melo-Cristino J, for the Portuguese Group for the Study of Streptococcal I. Non-Invasive Pneumococcal Pneumonia in Portugal—Serotype Distribution and Antimicrobial Resistance. *PloS one*. 2014;**9**(7):e103092.
28. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *New England Journal of Medicine*. 2015;**372**(12):1114-25.
29. Oppong R, Coast J, Hood K, Nuttall J, Smith RD, Butler CC, et al. Resource use and costs of treating acute cough/lower respiratory tract infections in 13 European countries: results and challenges. *Eur J Health Econ*. 2011 Aug;**12**(4):319-29.
30. Hanquet G, Christensen H, Agnew E, Trotter C, Robays J, Dubois C, et al. A quadrivalent vaccine against serogroup B meningococcal disease: a cost-effectiveness study. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2014 14/10/2014.
31. Beutels P, Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F. Effects and costs of pneumococcal conjugate vaccination of Belgian children. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2006 22/06/2006. Report No.: D/2006/10.273/54.
32. Chevalier J, de Pouvourville G. Population reference utility values of the EQ-5D in France. Working paper. France: Chair of Health Economics and Management. ESSEC Business School; 2016.
33. Galante J, Augustovski F, Colantonio L, Bardach A, Caporale J, Marti SG, et al. Estimation and comparison of EQ-5D health states' utility weights for pneumococcal and human papillomavirus diseases in Argentina, Chile, and the United Kingdom. *Value Health*. 2011 Jul-Aug 2011;**14**(5 Suppl 1):S60-4.
34. Cleemput I, Neyt M, Van de Sande S, Thiry N. Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses : second edition. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2012. Report No.: D/2012/10.273/54.
35. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Répertoire Commenté des Médicaments Gent; 2016.
36. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *The Lancet Infectious diseases*. 2015 Mar;**15**(3):301-9.
37. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *The Lancet Infectious diseases*. 2015 May;**15**(5):535-43.
38. van Werkhoven C, Huijts S, Bolkenbaas M, Webber C, Hollingsworth R, Patterson S, et al. Herd effects of infant immunisation with pneumococcal conjugate vaccines. In: ESCMID, editor. ECCMID; 2015; Copenhagen; 2015.



39. Hanquet G, Savulescu C, and SpIDnet group. Indirect effect of five years of infant PCV10/13 vaccination on invasive pneumococcal disease among the elderly: pooled analysis from 10 European countries. ESCAIDE, 28-30 November; 2016; Stockholm: ECDC; 2016.
40. Musher DM, Rodriguez-Barradas MB. Why the recent ACIP recommendations regarding conjugate pneumococcal vaccine in adults may be irrelevant. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2015 Nov 25:0.
41. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, Mckeever TM, Trotter CL, et al. Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2015 March 18, 2015.
42. Knol MJ, Wagenvoort GH, Sanders EA, Elberse K, Vlamincx BJ, de Melker HE, et al. Invasive Pneumococcal Disease 3 Years after Introduction of 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, the Netherlands. *Emerging infectious diseases*. 2015 Nov;21(11):2040-4.
43. National Infectious Diseases Register, National Institute for Health and Welfare. Incidence of invasive pneumococcal disease in Finland; 2015 Updated 9 June 2015; accessed 14 September 2015.
44. Jokinen J. Incidence of invasive pneumococcal disease in Finland, updated 23 June 2016. Helsinki: National Infectious Diseases Register, National Institute for Health and Welfare; 2016.
45. van Werkhoven CH, Hollingsworth RC, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, et al. Pneumococcal conjugate vaccine herd effects on non-invasive pneumococcal pneumonia in elderly. *Vaccine*. 2016 Jun 14;34(28):3275-82.
46. Peetermans WE, Van de Vyver N, Van Laethem Y, Van Damme P, Thiry N, Trefois P, et al. Recommendations for the use of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in adults: a Belgian consensus report. *Acta clinica Belgica*. 2005 2005/12/01;60(6):329-37.
47. Institut Scientifique de Santé Publique (ISP). Belgian Health Interview Survey – Interactive Analysis HISIA: Percentage of the population, age between 65 and 109 years vaccinated against *Pneumococcus* in the past 5 years, Belgium, 2004-2008-2013. Brussels: ISP/WIV; 2013.
48. Groupe vaccination du CSS. Vaccination antipneumococcique. Version 2014. In: Conseil Supérieur de la santé, editor. Vaccination de l'adulte. Bruxelles; 2015.
49. Smorenburg AJ, Oosterman BJ, Grobbee DE, Bonten MJM, Roes KCB. Effects of recruitment strategies and demographic factors on inclusion in a large scale vaccination trial in adults 65 years and older. *Vaccine*. 2014;32(25):2989-94.
50. van Werkhoven CH, Huijts SM, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJ. The Impact of Age on the Efficacy of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Elderly. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015 Dec 15;61(12):1835-8.
51. Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MP, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine*. 2012 Nov 6;30(48):6802-8.
52. Gutierrez Rodriguez M, Ordobas Gavin M, Garcia-Comas L, Sanz Moreno J, Cordoba Deorador E, Lasheras Carbajo M, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults aged 60 years and over in the Region of Madrid, Spain, 2008-2011. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2014;19(40).
53. Rudnick W, Liu Z, Shigayeva A, Low DE, Green K, Plevneshi A, et al. Pneumococcal vaccination programs and the burden of invasive pneumococcal disease in Ontario, Canada, 1995–2011. *Vaccine*. 2013;31(49):5863-71.



54. Wright LB, Hughes GJ, Chapman KE, Gorton R, Wilson D. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in people aged 65 years and over in the North East of England, April 2006–July 2012. *Trials in Vaccinology*. 2013;**2**(0):45-8.
55. Domínguez À, Salleras L, Fedson DS, Izquierdo C, Ruíz L, Ciruela P, et al. Effectiveness of Pneumococcal Vaccination for Elderly People in Catalonia, Spain: A Case-Control Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2005 May 1, 2005;**40**(9):1250-7.
56. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Guzman J, Rodriguez-Blanco T, Salsench E, Fuentes C, et al. Effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine against invasive pneumococcal disease in people 60 years or older. *BMC Infectious Diseases*. 2010;**10**(1):73.
57. Wiemken TL, Carrico RM, Klein SL, Jonsson CB, Peyrani P, Kelley RR, et al. The effectiveness of the polysaccharide pneumococcal vaccine for the prevention of hospitalizations due to Streptococcus pneumoniae community-acquired pneumonia in the elderly differs between the sexes: Results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) international cohort study. *Vaccine*. 2014;**32**(19):2198-203.
58. Vila-Corcoles A, Salsench E, Rodriguez-Blanco T, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Valdivieso A, et al. Clinical effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia in middle-aged and older adults: A matched case-control study. *Vaccine*. 2009;**27**(10):1504-10.
59. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *The New England journal of medicine*. 2003 May 1;**348**(18):1747-55.
60. Patterson S, Webber C, Drews W, Huijts S, Bolkenbaas M, Group ftCS. A Post Hoc Assessment of Duration of Protection in CAPiTA (Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults). IDWeek 2014; 2014 October 11, 2014; Philadelphia, PA, USA; 2014.
61. Frenck R, Fiquet A, Gurtman A, Van Cleeff M, Davis M, Rubino J. Immunogenicity and safety of a second administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine 5 years after initial vaccination in adults 50 years and older. 2016 (submitted).
62. Pneumovax 23. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT. Brussels; 2000, last update 2015.
63. Package Insert - Pneumovax 23; Updated May 2014.
64. European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for Prevenar 13. ANNEX I. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. London; 2015 21 December 2015.
65. Miller ER, Moro PL, Cano M, Lewis P, Bryant-Genevier M, Shimabukuro TT. Post-licensure safety surveillance of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990–2013. *Vaccine*. 2016 5/27;**34**(25):2841-6.
66. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 1994;**154**(23):2666-77.
67. Grabenstein JD, Manoff SB. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults. *Vaccine*. 2012 Jun 22;**30**(30):4435-44.
68. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frenck RW, Treanor J, Jansen KU, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 2013;**31**(35):3594-602.
69. Beutels P, Edmunds WJ, Antonanzas F, De Wit GA, Evans D, Feilden R, et al. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics*. 2002;**20**(1):1-7.



70. Kind P, Hardman G, Macran S. UK population norms for EQ-5D. York: Centre for Health Economics, University of York; 1999.
71. Cleemput I, Neyt M, Thiry N, De Laet C, Leys M. Threshold values for cost-effectiveness in health care. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2008. Report No.: D/2008/10.273/96.
72. Mangen MJJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, Van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M, et al. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *Eur Respir J*. 2015;**46**(5):1407-16.
73. Stoecker C, Kim L, Gierke R, Pilishvili T. Incremental Cost-Effectiveness of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine for Adults Age 50 Years and Older in the United States. *Journal of General Internal Medicine*. 2016:1-8.
74. van Hoek AJ, Miller E. Cost-Effectiveness of Vaccinating Immunocompetent >65 Year Olds with the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in England. *PloS one*. 2016;**11**(2):e0149540.
75. Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut (RKI). Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Senioren. *Epidemiologisches Bulletin*. 2016;**36**.
76. Blommaert A, Bilcke J, Willem L, Verhaegen J, Goossens H, Beutels P. The cost-effectiveness of pneumococcal vaccination in healthy adults over 50: An exploration of influential factors for Belgium. *Vaccine*. 2016;**34**(18):2106-12.
77. Luyten J, Van de Sande S, de Schrijver K, Van Damme P, Beutels P. Cost-effectiveness of hepatitis A vaccination for adults in Belgium. *Vaccine*. 2012;**30**(42):6070-80.



COLOPHON

Titre :	Vaccination des adultes contre le pneumocoque : évaluation économique – Rapport succinct
Auteurs :	Adriaan Blommaert (UA), Germaine Hanquet (KCE), Lander Willem (UA), Heidi Theeten (UA), Nancy Thiry (KCE), Joke Bilcke (UA), Jan Verhaegen (UZ KULeuven), Philippe Beutels (UA)
Coordinateur de projet :	Marijke Eyssen (KCE)
Relecture :	Hans Van Brabandt (KCE), Erik Hendrickx (KCE)
Experts externes :	Nele Berthels (FAGG – AFMPS), Toon Braeye (WIV – ISP), Daniel Brasseur (Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola), Joel Daems (RIZIV – INAMI), Barbara Michiels (Universiteit Antwerpen), Beatrice Swennen (ULB), Geert Top (VAZG), Nathalie Van de Vyver (Domus Medica), Koen Van Herck (Ugent), Yves Van Laethem (ULB)
Validateurs externes :	Pierre Chevalier (ex-INAMI – RIZIV), Alain Van Meerhaeghe (CHU - Charleroi), Philippe De Wals (Département de médecine sociale et préventive, Université de Laval, Canada)
Remerciements :	Nous remercions Carl Devos (KCE), Stephan Devriese (KCE), Erik Hendrickx (KCE), Marijke Eyssen (KCE), Cécile Dubois (KCE), Karin Rondia (KCE) et Gudrun Briat (KCE) pour leur contribution au rassemblement des données et à l'analyse de l'étude, la relecture. Nous remercions aussi Annick Mignon (Pfizer), Marc Bonten et Cornelis Van Werkhoven (UMC Utrecht) pour les données de recherche qui ont contribué à définir les paramètres du modèle. Nous tenons à remercier le Dr Raymond Oppong, le Prof Joanna Coast (University of Birmingham) et le Prof Herman Goossens (Laboratory of Medical Microbiology, Vaccine & Infectious Disease Institute, Universiteit Antwerpen) du projet GRACE "Genomics to combat Resistance against Antibiotics in Community-acquired LRTI in Europe" (DG Research, 2005) de nous avoir fourni les données relatives aux coûts belges des pneumonies à pneumocoques. Nous remercions le Prof Gérard de Pourvoirville (ESSEC) de nous avoir donné accès aux données non-publiées sur la qualité de vie des patients français affectés par le pneumocoque. Pour les simulations des modèles, nous avons utilisé l'infrastructure du VSC - Flemish Supercomputer Center, financé par le Fonds Wetenschappelijk Onderzoek - Flanders (FWO) et le Gouvernement Flamand (département EWI). Le Dr Lander Willem bénéficie du soutien du FWO, projet G043815N. Le Prof Joke Bilcke reçoit le support d'une bourse postdoctorale du FWO.
Autres intérêts déclarés :	Une chaire universitaire du groupe de recherche dirigé par Philippe Beutels à l'Universiteit Antwerpen a été soutenue en 2009-2016 par une bourse de Pfizer. Il n'y a toutefois aucun lien entre Pfizer ou les recherches du détenteur de la chaire (Niel Hens) et ce rapport. Heidi Theeten effectue actuellement une recherche sur le portage des pneumocoques en Belgique (2016-2019), recherche qui est cofinancée par une « unrestricted grant » de Pfizer. Sa participation à un congrès international sur le Human Papillomavirus (HPV) en 2015 a été cofinancée par Sanofi Pasteur MSD. Yves Van Laethem est président du Groupe Vaccination du Conseil Supérieur de la Santé. Philippe De Wals est membre du Comité sur l'Immunisation du Québec et du Comité consultatif national sur l'immunisation du Canada. Il a été chercheur principal d'une évaluation économique sur les vaccins anti-pneumococques financée par l'Agence



de Santé Publique du Canada et est affilié à des centres de recherche ayant reçu des subventions de firmes pharmaceutiques pour des études sur les vaccins anti-pneumococciques (Pfizer et GSK).

Photo de couverture : Gauche : Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, USA : <http://www.cdc.gov/media/dpk/2013/dpk-untreatable.html>

Layout : Ine Verhulst

Disclaimer :

- Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.
- Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.
- Finalement, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration (voir <http://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise>).
- Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.

Date de publication : 27 octobre 2016

Domaine : Health Technology Assessment (HTA)

MeSH : Pneumococcal Infections; Pneumococcal vaccines; Cost-Benefit analysis

Classification NLM : WC 204

Langue : Français

Format : Adobe® PDF™ (A4)

Dépot légal : D/2016/10.273/77

ISSN : 2466-6440

Copyright : Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-rapports-kce>.





Comment citer ce
rapport ?

Blommaert A, Hanquet G, Willem L, Theeten H, Thiry N, Bilcke J, Verhaegen J, Beutels P. Vaccination des adultes contre le pneumocoque : évaluation économique – Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2016. KCE Reports 274Bs. D/2016/10.273/77.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.