An illustration featuring several silhouettes of people of various ethnicities and ages. One woman with a ponytail is highlighted in a reddish-pink color, while the others are in shades of blue and grey. They are arranged in a group, some facing forward and others in profile.

# Avis sur le choix d'un vaccin pneumococcique conjugué pour l'immunisation des enfants au Québec

**AVIS ET RECOMMANDATIONS**

**NOVEMBRE 2023**

**COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC**

**AVIS SCIENTIFIQUE**

## **AUTEURS**

Comité sur l'immunisation du Québec

Philippe De Wals, médecin spécialiste  
Direction des risques biologiques

## **COLLABORATION**

Zhou Zhou, conseiller scientifique spécialisé  
Direction des risques biologiques  
Institut national de santé publique du Québec

Geneviève Deceuninck, agente de planification, de programmation et de recherche  
Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec

## **RÉVISION**

Alex Carignan, microbiologiste-infectiologue  
Département de microbiologie et de maladies infectieuses  
Université de Sherbrooke

Maryse Guay, médecin spécialiste en santé publique et médecin préventive  
Département des sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke.

Les réviseurs ont été conviés à apporter des commentaires sur la version préfinale de cette production scientifique et en conséquence, n'en ont pas révisé, ni endossé le contenu final.

Les auteurs ainsi que les membres du comité scientifique ont dûment rempli leurs déclarations d'intérêts et aucune situation à risque de conflits d'intérêts réels, apparents ou potentiels n'a été relevée.

## **MISE EN PAGE**

Marie-France Richard, agente administrative  
Direction des risques biologiques

*Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.*

*Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : [droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca](mailto:droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca).*

*Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.*

Dépôt légal – 1<sup>e</sup> trimestre 2024  
Bibliothèque et Archives nationales du Québec  
ISBN : 978-2-550-96695-1 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2024)

## Comité sur l'immunisation du Québec

### MEMBRES ACTIFS

Sapha Barkati  
Centre universitaire de santé McGill

Julie Bestman-Smith  
Centre hospitalier universitaire de Québec, Hôpital de l'Enfant Jésus

Nicholas Brousseau  
Rodica Gilca  
Philippe De Wals  
Marilou Kiely  
Étienne Racine  
Chantal Sauvageau  
Direction des risques biologiques, Institut national de santé publique du Québec

Michaël Desjardins  
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Jesse Papenburg  
Hôpital de Montréal pour enfants, Centre universitaire de santé McGill

Caroline Quach-Thanh, Présidente  
Bruce Tapiéro  
Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

### MEMBRES DE LIAISON

Dominique Biron  
Représentante de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec

Ngoc Yen Giang Bui  
Représentante du Comité consultatif québécois sur la santé des voyageurs

Hélène Gagné  
Représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses

Catherine Guimond  
Représentante du Réseau des responsables en immunisation

Monique Landry  
Représentante du Groupe sur l'acte vaccinal du MSSS (GAV)

Marc Lebel  
Représentant de l'Association des pédiatres du Québec

Benoît Morin  
Représentant de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires

Lina Perron  
Représentante de la Direction de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses  
Ministère de la Santé et des Services sociaux

Marie-Pascale Pichette  
Représentante de la Direction des opérations, de la vaccination et du dépistage  
Ministère de la Santé et des Services sociaux

Eveline Toth  
Représentante de la Direction générale adjointe de la protection de la santé publique  
Ministère de la Santé et des Services sociaux

### MEMBRES D'OFFICE

Dominique Grenier  
Patricia Hudson  
Direction des risques biologiques, Institut national de santé publique du Québec

Judith Fafard  
Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

## AVANT-PROPOS

L'Institut national de santé publique du Québec est le centre d'expertise et de référence en matière de santé publique au Québec. Sa mission est de soutenir le ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec, les autorités régionales de santé publique, ainsi que les établissements locaux, régionaux et nationaux dans l'exercice de leurs fonctions et responsabilités.

La collection *Avis et recommandations* rassemble sous une même bannière une variété de productions scientifiques qui apprécient les meilleures connaissances scientifiques disponibles et y ajoutent une analyse contextualisée recourant à divers critères et à des délibérations pour formuler des recommandations.

Le présent avis scientifique porte sur la vaccination contre le pneumocoque chez les enfants au Québec. Il analyse la pertinence d'utiliser deux nouveaux vaccins pneumococciques conjugués (VPC) chez ces derniers, un protégeant contre 15 sérotypes du pneumocoque (VPC-15) et l'autre protégeant contre 20 sérotypes (VPC-20).

Il a été élaboré par le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) à la suite d'une demande du ministère de la Santé et des Services sociaux.

Ce document s'adresse au ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec ainsi qu'à ses partenaires, aux professionnels et gestionnaires des équipes de vaccination des établissements de santé, de même qu'à la population québécoise.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>IV</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>VI</b>
<b>LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES</b> .....	<b>VII</b>
<b>FAITS SAILLANTS</b> .....	<b>1</b>
<b>1 INTRODUCTION</b> .....	<b>2</b>
<b>2 MODÈLE ÉCONOMIQUE</b> .....	<b>3</b>
2.1 Description du modèle .....	3
2.2 Résultats .....	4
2.3 Portée des résultats .....	13
<b>3 COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL DE L'IMMUNISATION</b> .....	<b>15</b>
<b>4 RECOMMANDATIONS DU CIQ ET CONCLUSIONS</b> .....	<b>16</b>
<b>RÉFÉRENCES</b> .....	<b>18</b>
<b>ANNEXE 1 DESCRIPTION DU MODÈLE D'ÉVALUATION ÉCONOMIQUE DES VACCINS PNEUMOCOCCIQUES CONJUGUÉS 15- ET 20-VALENTS POUR LE QUÉBEC</b> .....	<b>24</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Résultats du modèle de base dans une cohorte de 80 000 personnes avec un suivi de 100 années .....	6
Tableau 2	Valeurs des indices coût-efficacité incrémentaux dans l'hypothèse de différents niveaux de remplacement des sérotypes spécifiques aux nouveaux vaccins par des sérotypes non vaccinaux pour l'ensemble des issues.....	12
Tableau 3	Résultats des analyses de sensibilité multivariées .....	13
Tableau 4	Incidence des infections invasives à pneumocoque au Québec, 2015-2019 .....	26
Tableau 5	Distribution des formes cliniques des infections invasives à pneumocoque en fonction de l'âge.....	27
Tableau 6	Distribution des sérotypes dans les infections invasives à pneumocoque au Québec, 2015-2019 (haut) et 2020-2022 (bas) .....	28
Tableau 7	Taux de létalité des infections invasives à pneumocoque en fonction de l'âge .....	28
Tableau 8	Taux d'incidence des pneumonies non invasives hospitalisées.....	29
Tableau 9	Proportion des pneumonies avec hospitalisation en fonction de l'âge .....	30
Tableau 10	Létalité des pneumonies hospitalisées en fonction de l'âge .....	30
Tableau 11	Proportion des pneumonies non invasives attribuable au pneumocoque .....	31
Tableau 12	Distribution des sérotypes de pneumocoque identifiés dans 2 études .....	33
Tableau 13	Valeurs des protections initiales conférées par les différents vaccins dans le modèle de base.....	34
Tableau 14	Hypothèse sur les écarts de prix entre les vaccins.....	36
Tableau 15	Coûts par épisode de maladie pour le système de santé en fonction de l'âge.....	37
Tableau 16	Coût annuel des séquelles pour le système de santé en fonction de l'âge .....	37
Tableau 17	Taux de participation au travail, heures prestées par semaine en moyenne et rémunération horaire moyenne, selon groupe d'âge au Québec .....	38
Tableau 18	Listes des paramètres faisant l'objet d'une analyse de sensibilité univariée .....	39

Tableau 19	Résultats du modèle de base dans une cohorte de 80 000 personnes avec un suivi de 100 années (chiffres arrondis).....	41
Tableau 20	Écarts de prix unitaire entre le VPC-13, le VPC-15 et le VPC-20 qui génèrent des indices coût-efficacité incrémentaux variant entre le seuil associé à un bénéfice financier net (0 \$) et un seuil égal à 3 fois le PIB annuel par habitant au Canada (210 000 \$), dans la perspective du système de santé ou sociétale, dans le scénario de base, en supposant que le prix du VPC10 reste inchangé.....	43
Tableau 21	Indices coût-efficacité incrémentaux (ICER) <sup>a</sup> des différents calendriers dans le modèle de base et dans deux scénarios extrêmes concernant les otites et placements de tube de ventilation .....	48
Tableau 22	Valeurs des indices coût-efficacité incrémentaux (ICER) <sup>a</sup> dans l'hypothèse de différents niveaux de remplacement des sérotypes spécifiques aux nouveaux vaccins par des sérotypes non vaccinaux pour l'ensemble des issues.....	49
Tableau 23	Résultats des analyses de sensibilité multivariées .....	50

## LISTE DES FIGURES

Figure 1	Relation entre les écarts de prix unitaires du VPC-15 et du VPC-20 par rapport au VPC-13 utilisé dans un calendrier mixte et les indices coût-efficacité incrémentaux d'un programme dans la perspective du système de santé ou sociétale.....	8
Figure 2	Relation entre l'écart de prix unitaire du VPC-20 par rapport au VPC-15 et les indices coût-efficacité incrémentaux d'un programme dans la perspective du système de santé ou sociétale.....	8
Figure 3	Analyses de sensibilité univariées comparant un calendrier mixte avec un calendrier VPC-15.....	9
Figure 4	Analyses de sensibilité univariées comparant un calendrier mixte avec un calendrier VPC-20.....	10
Figure 5	Analyses de sensibilité univariées comparant un calendrier VPC-15 avec un calendrier VPC-20.....	11
Figure 6	Diagramme montrant les états et les transitions figurant dans le modèle.....	25



## LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

CIQ	Comité sur l'immunisation du Québec
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
IC95 %	Intervalle de confiance à 95 %
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
ICER	<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>
IIP	Infections invasives à pneumocoque
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
OM	Otite moyenne
OMA	Otite moyenne aiguë
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i>
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques
<i>Sp</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
VPC	Vaccin pneumococcique conjugué
VPC-7	Vaccin pneumococcique conjugué 7-valent
VPC-10	Vaccin pneumococcique conjugué 10-valent
VPC-13	Vaccin pneumococcique conjugué 13-valent
VPC-15	Vaccin pneumococcique conjugué 15-valent
VPC-20	Vaccin pneumococcique conjugué 20-valent
VPP-23	Vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque 23-valent

## FAITS SAILLANTS

- Cet avis fait suite à un [avis plus général](#) portant sur la stratégie vaccinale à adopter pour le contrôle des infections à pneumocoque au Québec publié en janvier et mis à jour en août 2023. Il propose des balises pour le choix d'un vaccin pneumococcique conjugué (VPC) pour l'immunisation des enfants.
- Un modèle d'évaluation économique a été développé comparant les bénéfices sanitaires, les coûts financiers et les indices coût-efficacité incrémentaux de calendriers utilisant le vaccin 15-valent (VPC-15) ou le vaccin 20-valent (VPC-20) par rapport au calendrier mixte actuellement en place associant le vaccin 10-valent (VPC-10 2 doses) et le vaccin 13-valent (VPC-13 1 dose).
- Il s'avère que le calendrier mixte actuel est l'option probablement la moins dispendieuse en termes d'achat des vaccins, mais aussi la moins efficace en termes de maladies prévenues.
- Un calendrier utilisant le VPC-15 apporterait peu en termes de bénéfices sanitaires et pourrait être coût-efficace si le prix du vaccin est moindre que le prix actuel du VPC-13.
- Un calendrier utilisant le VPC-20 serait l'option la plus efficace et serait l'option dominante par rapport à l'option précédente si l'écart de prix avec le VPC-15 est faible; il faudrait un écart de prix important pour qu'un calendrier utilisant le VPC-15 devienne plus coût-efficace.
- Hormis le prix des vaccins, le facteur qui influence le plus les résultats de l'analyse économique est l'existence ou non d'un remplacement des sérotypes vaccinaux par des sérotypes non vaccinaux sans que cela ne modifie l'ordre d'efficacité et de coût-efficacité des calendriers.
- En conclusion, le CIQ recommande l'utilisation du VPC-20 ou du VPC-15 pour le programme de vaccination contre le pneumocoque chez les enfants à faible risque d'infection invasive en conservant le calendrier comportant 3 doses. Le choix du vaccin devra tenir compte de nombreux facteurs incluant l'efficacité relative des vaccins et leur coût, les indices coût-efficacité présentés dans ce document, l'impact budgétaire et la faisabilité d'un changement.
- Pour les enfants à risque élevé d'infection invasive à pneumocoque, le CIQ recommande également l'utilisation du VPC-15 ou du VPC-20, mais en conservant le calendrier comportant quatre doses offertes à 2, 4, 6 et 12 mois.
- Pour les enfants à risque très élevé d'infection invasive, un calendrier comportant 4 doses de VPC-20 est recommandé.
- Le CIQ recommande de ne plus utiliser le vaccin polysaccharidique VPP-23 chez les jeunes de moins de 18 ans lorsque le VPC-15 et/ou le VPC-20 sera utilisé.

## 1 INTRODUCTION

En 2022, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) avait été invité à fournir un avis sur l'utilisation des nouveaux vaccins pneumococciques conjugués (VPC) 15-valent (VPC-15) et 20-valent (VPC-20) à la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS). Dans l'avis publié le 30 janvier et [mis à jour en août 2023](#), il est recommandé de prioriser l'implantation d'un programme avec les nouveaux vaccins pneumococciques chez les jeunes enfants avant leur utilisation dans un programme destiné aux adultes(1). À ce moment, le VPC-20 n'était pas encore autorisé au Canada pour les enfants. L'avis mentionnait qu'une évaluation à la fois du VPC-15 et du VPC-20 serait nécessaire après l'autorisation pédiatrique du VPC-20. Le VPC-20 fait maintenant l'objet d'une autorisation pédiatrique(2). L'avis du CIQ mentionnait aussi que le choix du VPC chez les enfants devrait se faire en fonction de plusieurs critères incluant une évaluation économique.

Pour répondre à ce dernier besoin, un modèle de simulation économique a été développé, afin de fournir au MSSS des balises lui permettant de prendre une décision. Cet avis scientifique vise à résumer les conclusions du modèle économique développé et de formuler des recommandations sur l'utilisation des nouveaux vaccins pneumococciques VPC-15 et VPC-20 chez les enfants. L'évaluation économique figure *in extenso* dans l'annexe de cet avis. D'autres considérations utiles à l'élaboration de recommandations vaccinales (fardeau de la maladie, immunogénicité et efficacité des vaccins, considérations d'acceptabilité et de faisabilité, etc.) ont déjà été présentées dans l'avis publié le 30 janvier 2023 et ne sont pas répétées dans le présent document.

## 2 MODÈLE ÉCONOMIQUE

### 2.1 Description du modèle

Il s'agit d'un modèle statique de cohorte comparant les indices coût-efficacité (ou coût-utilité) incrémentaux (*incremental cost-effectiveness ratio*, ou ICER) d'un calendrier de vaccination des jeunes avec 2+1 doses de VPC-15 ou de VPC-20 dans le contexte épidémiologique et économique du Québec. La stratégie vaccinale actuelle est utilisée comme référence, consistant à offrir 2 doses d'un vaccin pneumococcique conjugué 10-valent (VPC-10) respectivement à 2 et 4 mois avec une dose de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC-13) à l'âge de 12 mois, ci-après nommée calendrier mixte. Le modèle ne tient pas compte des enfants à risque élevé d'infection invasive à pneumocoque (IIP) pour qui 4 doses de vaccin sont recommandées (calendrier 3+1)(1). Le modèle se base sur la structure d'un modèle développé par Merck pour évaluer le VPC-15 dans le contexte québécois.

Une cohorte hypothétique de naissances est suivie jusqu'à l'âge de 100 ans. Dans chaque tranche d'âge d'un an, les personnes sont exposées à un risque d'infection pneumococcique : méningite (avec hospitalisation), pneumonie invasive incluant l'empyème (avec hospitalisation), bactériémie sans foyer (avec hospitalisation), pneumonie non bactériémique (avec ou sans hospitalisation) et otite (sans hospitalisation), pouvant le cas échéant conduire au placement d'un tube de ventilation (chirurgie ambulatoire). Les personnes hospitalisées pour une méningite, une pneumonie ou une bactériémie peuvent en mourir. Celles ayant fait une méningite et ayant survécu peuvent présenter des séquelles audiolinguistiques et neurologiques permanentes.

Les coûts et avantages des 3 scénarios de vaccination (calendrier mixte VPC-10/VPC-13, utilisation du VPC-15, utilisation du VPC-20) pour la vie entière sont comparés dans une situation d'équilibre (*steady state*). Seuls les effets directs de la vaccination sont mesurés dans le modèle de base. Une hypothèse est que la protection indirecte des non-vaccinés générée par la vaccination d'une fraction importante des enfants (*herd effect*) est compensée par un remplacement des sérotypes vaccinaux par des sérotypes non vaccinaux. L'effet d'un remplacement incomplet des sérotypes vaccinaux par des sérotypes non vaccinaux est analysé dans des analyses de sensibilité. Tous les coûts et bénéfices financiers sont exprimés en dollars canadiens de 2022. Les coûts et avantages futurs survenant dans la cohorte suivie durant 100 ans sont actualisés pour l'année 2022 en utilisant un taux annuel de 1,5 %.

Par ordre de priorité, des données québécoises ou canadiennes, des données publiées provenant d'autres pays ou des opinions d'experts ont été utilisées pour déterminer la valeur des différents paramètres épidémiologiques, vaccinaux et économiques dans le modèle de base et les valeurs extrêmes utilisées dans les analyses de sensibilité univariées et multivariées. Dans le modèle de base, des hypothèses réalistes ont été retenues pour les coûts unitaires du VPC-10 et du VPC-13. Il est supposé que le VPC-15 coûtera environ 12 \$ de plus par dose que le VPC-13 et que le VPC-20 coûtera 12 \$ de plus que le VPC-15. Les écarts de prix entre les vaccins qui génèrent un bénéfice financier dans une perspective sociétale ou celle du système de santé (*cost-saving threshold*), un ICER de 70 000 \$ par année de vie gagnée ajustée pour la qualité (*quality-adjusted life year*, ou QALY) ou, encore, un ICER de 210 000 \$/QALY sont estimés. Ces deux derniers seuils correspondent à une ou trois fois la valeur présente du PIB annuel par habitant au Canada (54 995 \$ USD en 2023, soit 72 683 \$ CAD)(3).

**NOTE :** La méthodologie complète incluant toutes les informations sur le choix des paramètres et leurs valeurs est présentée en annexe.

## 2.2 Résultats

Les principaux résultats issus du modèle de base figurent dans le tableau 1. Il s'avère que l'introduction des nouveaux vaccins aurait un impact relativement modeste sur le fardeau global des IIP tous âges confondus, la réduction attendue du nombre de cas étant de 11 par an pour le VPC-15, soit 1,4 % du total et de 22 cas par an pour le VPC-20, soit 2,9 % du total. Si l'on mesure la réduction du fardeau pour les enfants âgés de moins de 10 ans, les proportions sont plus élevées : 15,3 % (11/70 cas) pour le VPC-15 et 31,4 % (22/70 cas) pour le VPC-20. Le nombre de cas de pneumonie non invasive qui pourrait être prévenu est plus de 20 fois plus élevé que celui des IIP avec encore un avantage pour le VPC-20. C'est du côté des otites que la diminution du nombre d'épisodes de maladie sera la plus élevée, le VPC-20 pouvant prévenir 4 fois plus d'épisodes que le VPC-15. Par contre, les deux nouveaux vaccins n'auraient qu'un impact mineur sur le nombre de survivants de méningite avec séquelles et de décès, moins d'un cas par an dans tous les scénarios.

Il apparaît que c'est un calendrier comportant 3 doses de VPC-20 qui offrirait la meilleure protection contre toutes les issues et qui réduirait, plus qu'avec le VPC-15, le coût de la maladie pour le système de santé et les familles.

Il est par contre prévisible que l'adoption du VPC-20 serait l'option la plus dispendieuse. Dans le scénario de base, l'adoption du VPC-20 entraînerait une augmentation du coût d'achat des vaccins d'environ 9 millions de dollars annuellement contre 6 millions de dollars pour le VPC-15 par rapport au calendrier mixte actuel. Ces augmentations de coûts seraient plus élevées que la réduction du coût de traitement de la maladie. En conséquence, les nouveaux vaccins ne généreraient pas de bénéfice financier net (*cost-saving*) dans le scénario de base.

L'augmentation des coûts associés à l'adoption de l'un ou l'autre des deux nouveaux vaccins est à mettre en rapport avec un gain modeste en années de vie ajustées pour la qualité (QALY) avec une actualisation de leur valeur : 21 QALY pour le VPC-15 et 45 QALY pour le VPC-20. Si l'on regarde les indices coûts-efficacité incrémentaux (ICER), ils sont peu favorables pour le VPC-15, tant pour le système de santé (240 000 \$/ QALY) que pour la société (178 000 \$/QALY). Le tableau est plus favorable pour le VPC-20, tant du point de vue du système de santé (125 000 \$/QALY) que pour la société (43 000 \$/QALY). Ce dernier indice est inférieur à la valeur présente du PIB annuel par habitant au Canada (54 995 \$ USD en 2023 soit 72 683 \$ CAD)(3).

On constate que dans le scénario de base et avec un écart de coût d'environ 12 \$ par dose entre les 2 nouveaux produits, l'adoption du VPC-20 serait une option dominante par rapport à l'adoption du VPC-15 dans une perspective sociétale, se traduisant, à la fois, par une réduction des coûts totaux (coût résiduel de la maladie + coût des vaccins) et un gain en qualité de vie (ICER négatif). Dans la perspective du système de santé, il n'y a pas de dominance mais l'indice coût-efficacité du VPC-20 relatif au VPC-15 reste favorable avec une valeur de 22 000 \$/QALY.

**Tableau 1 Résultats du modèle de base dans une cohorte de 80 000 personnes avec un suivi de 100 années**

Issue	Calendrier			Différence		
	Mixte VPC-10/VPC-13	VPC-15	VPC-20	VPC-15-Mixte	VPC-20-Mixte	VPC-20-VPC-15
Infections invasives à pneumocoque (N)	783	771	761	-11	-22	-11
Pneumonies non invasives (N)	15 875	15 607	15 363	-268	-512	-244
Otites (N)	76 938	75 795	71 678	-1 143	-5 261	-4 117
Placements tubes (N)	5 809	5 673	5 185	-136	-624	-488
Séquelles de méningite (N)	7,0	6,8	6,5	-0,3	-0,5	-0,2
Décès (N)	997,5	997,1	996,7	-0,4	-0,7	-0,4
Coût de l'acquisition des vaccins (\$)	11 852 939 \$	18 179 386 \$	20 994 524 \$	6 326 447 \$	9 141 585 \$	2 815 138 \$
Coût de la maladie pour système de santé <sup>a</sup>	56 956 610 \$	55 681 946 \$	53 385 092 \$	-1 274 663 \$	-3 571 517 \$	-2 296 854 \$
Coût de la maladie pour familles <sup>a</sup>	5 842 161 \$	5 585 887 \$	5 175 947 \$	-256 275 \$	-666 214 \$	-409 940 \$
Pertes de productivité <sup>a</sup>	52 185 252 \$	51 127 307 \$	49 218 809 \$	-1 057 945 \$	-2 966 443 \$	-1 908 497 \$
Coût sociétal total <sup>a</sup>	129 064 813 \$	132 802 380 \$	131 002 230 \$	3 737 567 \$	1 937 417 \$	-1 800 150 \$
Gains années de vie (N) <sup>a</sup>	-	-	-	18	34	16
Gains de QALY (N) <sup>a</sup>	-	-	-	21	45	24
Coût par année de vie gagnée pour système de santé <sup>a</sup>	-	-	-	285 760 \$	164 543 \$	32 046 \$
Coût par année de vie gagnée sociétal <sup>a</sup>	-	-	-	211 419 \$	57 232 \$	-111 303 \$
Coût par QALY pour système de santé <sup>a</sup>	-	-	-	240 490 \$	124 625 \$	21 879 \$
Coût par QALY sociétal <sup>a</sup>	-	-	-	177 926 \$	43 348 \$	-75 993 \$

<sup>a</sup> Actualisation = 1,5 %/an; QALY = Années de vie ajustées pour la qualité.

Les figures 1 et 2 illustrent les variations des indices économiques incrémentaux pour des calendriers comportant 3 doses de VPC-15 ou de VPC-20 par rapport au calendrier mixte en fonction de l'écart de prix entre ces 2 vaccins et le VPC-13. Comme attendu, les valeurs des ICER dans une perspective sociétale sont moindres que celles estimées dans la perspective du système de santé.

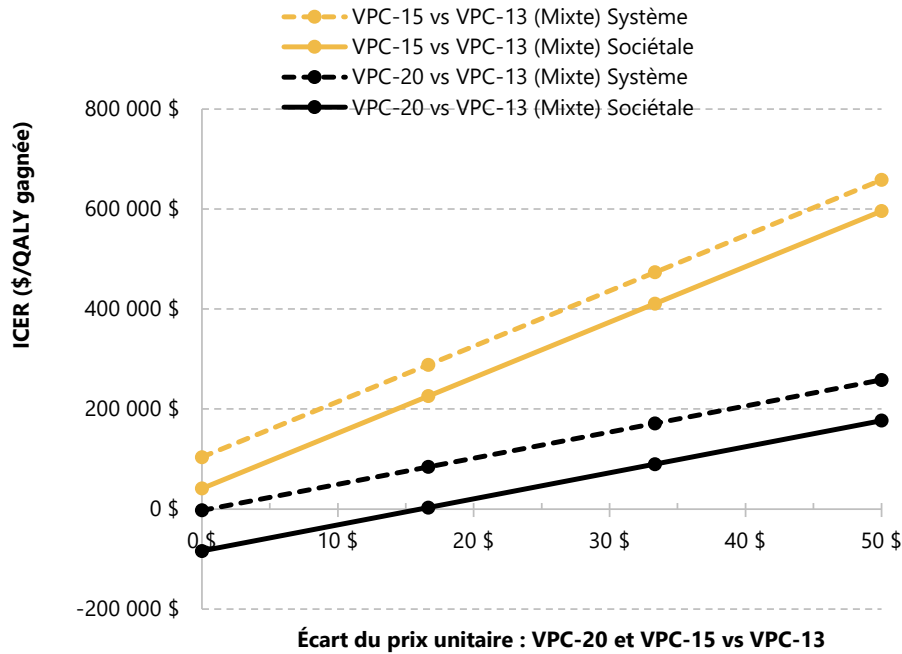
À prix égal entre le VPC-15 et le VPC-13, un calendrier utilisant le VPC-15 génèrerait un ICER acceptable dans la perspective sociétale (41 000 \$/QALY) mais peu favorable dans celle du système de santé (104 000 \$/QALY). Le prix de vente du VPC-15 devrait rester inférieur à celui du VPC-13 pour que les ICER soient inférieurs à 70 000 \$/QALY. Le VPC-15 serait *cost-saving* par rapport au calendrier mixte si son prix est inférieur de 9 \$ par rapport à celui du VPC-13 selon une perspective sociétale ou de 4 \$ dans celle du système de santé. Lorsque le VPC-15 coûte 15 \$ ou plus que le VPC-13, les indices deviendraient défavorables avec des valeurs supérieures à 210 000 \$/QALY dans n'importe laquelle des perspectives.

À prix égal entre le VPC-20 et le VPC-13, un calendrier utilisant le VPC-20 serait pratiquement neutre par rapport au calendrier mixte dans la perspective du système de santé (ICER favorable proche de 0) mais dominant (ICER négatif donc VPC20 *cost-saving*) dans la perspective sociétale. Pour atteindre une neutralité dans la perspective sociétale, le prix du VPC-20 ne doit pas dépasser de 16 \$ celui du VPC-13. Le seuil de 70 000 \$/QALY est franchi dans la perspective du système de santé lorsque le prix d'achat du VPC-20 est 14 \$ plus élevé que celui du VPC-13 et l'écart doit atteindre 30 \$ lorsque la perspective sociétale est adoptée.

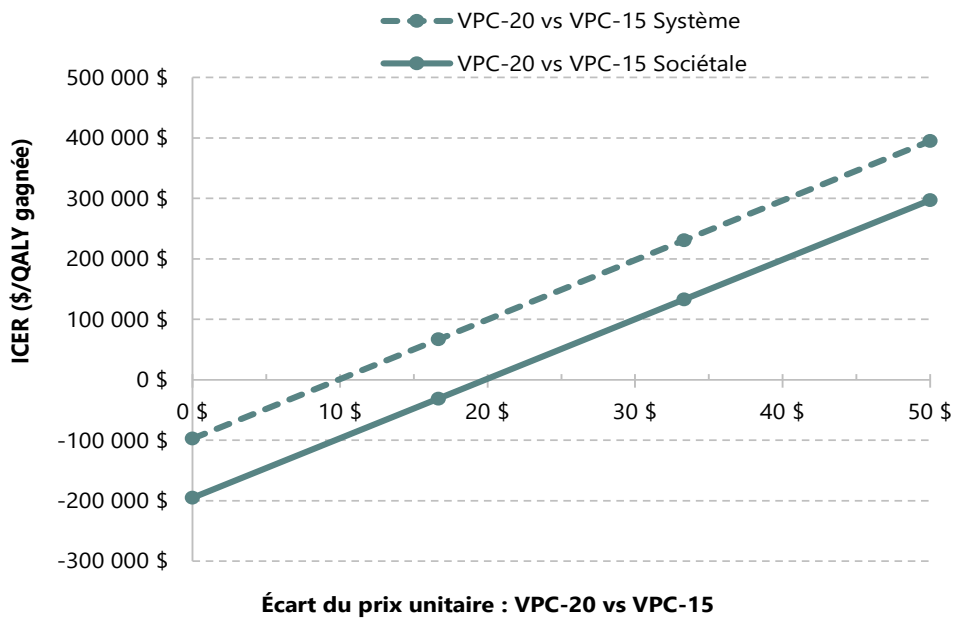
Lorsque les deux nouveaux vaccins sont comparés, il ressort que le VPC-20 domine le VPC-15 jusqu'à un écart de 10 \$ dans la perspective du système de santé et jusqu'à un écart de 20 \$ dans une perspective sociétale. Le seuil de 70 000 \$/QALY est atteint lorsque l'écart atteint 17 \$ dans la perspective du système de santé et 27 \$ lorsque la perspective sociétale est adoptée.



**Figure 1** Relation entre les écarts de prix unitaires du VPC-15 et du VPC-20 par rapport au VPC-13 utilisé dans un calendrier mixte et les indices coût-efficacité incrémentaux d'un programme dans la perspective du système de santé ou sociétale

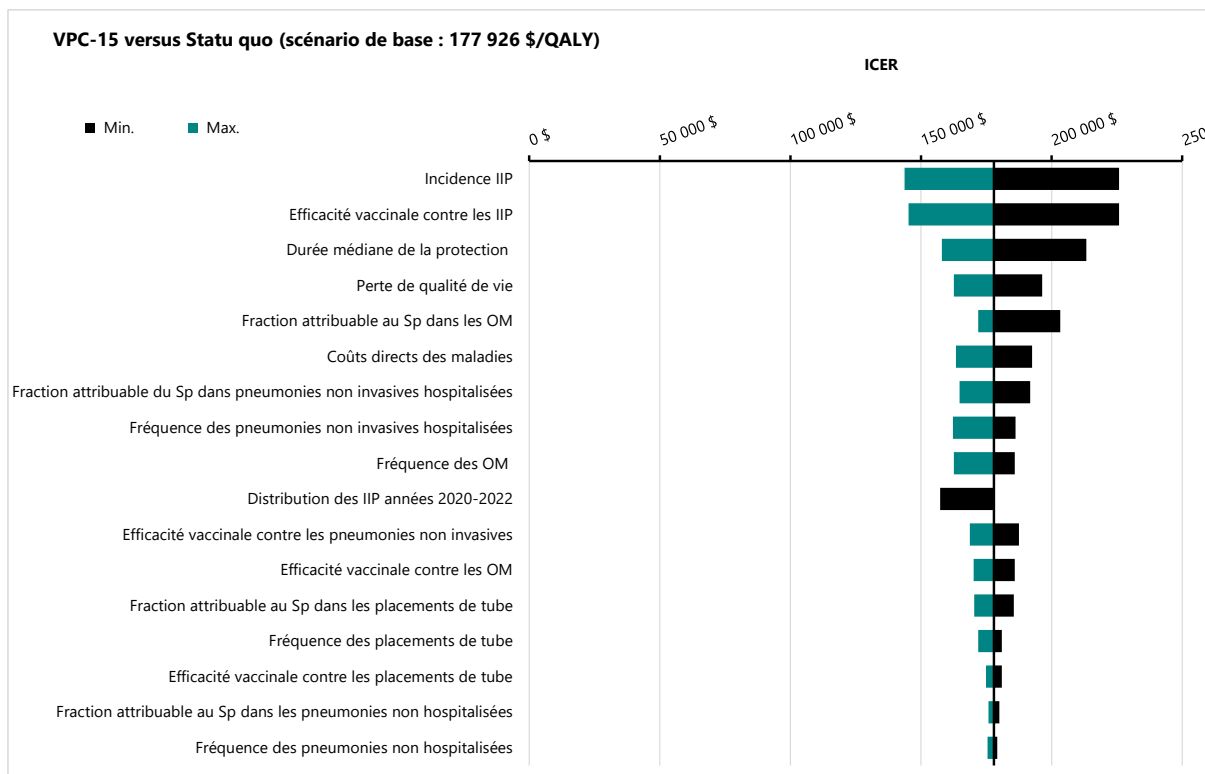


**Figure 2** Relation entre l'écart de prix unitaire du VPC-20 par rapport au VPC-15 et les indices coût-efficacité incrémentaux d'un programme dans la perspective du système de santé ou sociétale



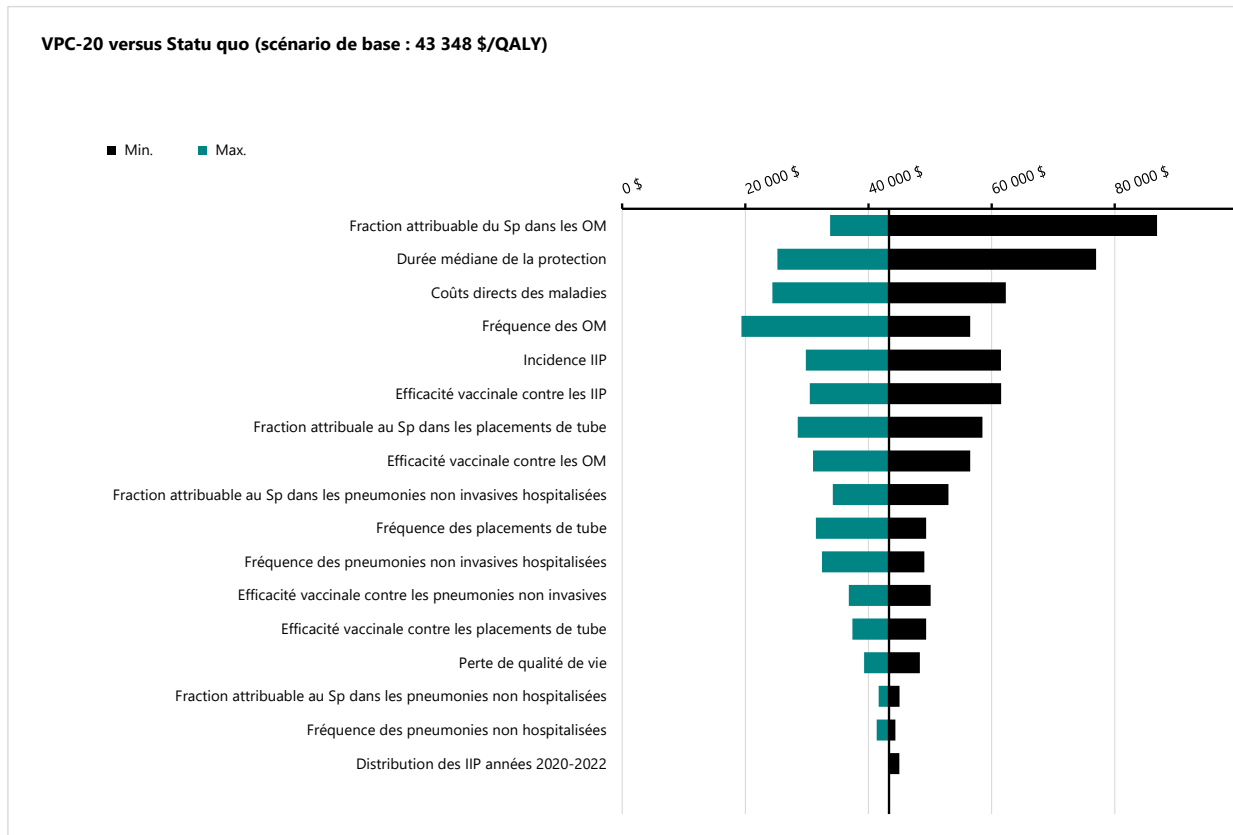
La figure 3 indique les valeurs extrêmes des ICER associées à l'adoption d'un calendrier VPC-15 par rapport au calendrier mixte dans une analyse de sensibilité univariée dans une perspective sociétale. Les prix des vaccins correspondent à ceux du scénario de base et il n'y a pas d'effet indirect chez les adultes dans ces analyses. Les 2 paramètres les plus influents sont l'incidence des IIP et l'efficacité relative du VPC-15 par rapport au calendrier mixte. Une incidence accrue des IIP et une efficacité vaccinale relative plus élevée améliorent les ICER mais leurs valeurs restent toutefois proches de 140 000 \$/QALY ce qui est encore peu favorable. Une efficacité inférieure du VPC-15 par rapport au VPC-13 pour l'ensemble des sérotypes (moins 20 %), un scénario possible au vu des données d'immunogénicité, détériorerait de beaucoup les indices.

**Figure 3 Analyses de sensibilité univariées comparant un calendrier mixte avec un calendrier VPC-15**



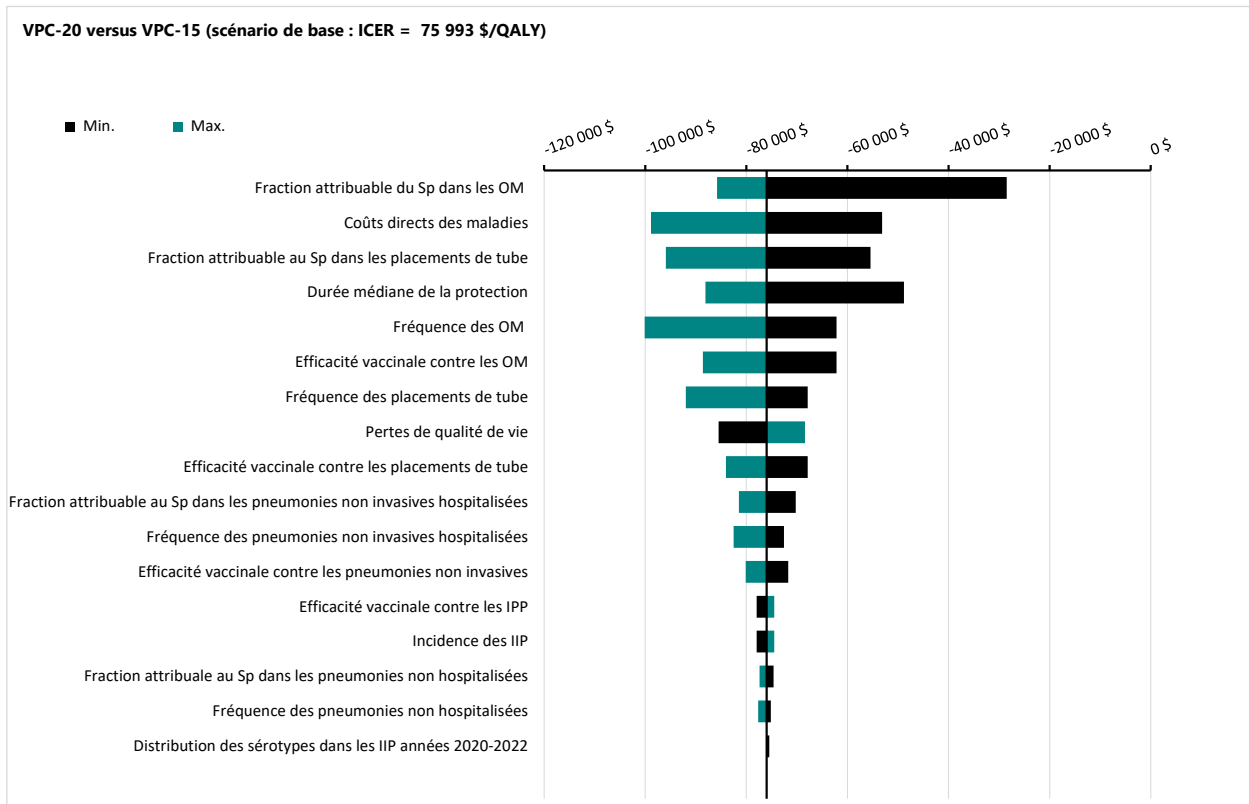
Les indices coût-efficacité liés à l'adoption du VPC-20 en remplacement du calendrier mixte sont, quant à eux, surtout influencés par la durée de la protection, le coût financier des diverses issues, la fréquence des otites moyennes ainsi que la fraction des otites attribuables au *Streptococcus pneumoniae* (figure 4). Le rôle important des otites est compréhensible sachant le potentiel de prévention plus important du VPC-20 pour cette issue par rapport au VPC-15. La fréquence des IIP et l'efficacité relative du VPC-15 par rapport au calendrier mixte pour cette issue jouent également un rôle. Il est à remarquer que la plupart des valeurs extrêmes des ICER qui sont calculées dans cette analyse univariée restent comprises entre 20 000 \$ et 70 000 \$/QALY, des valeurs pouvant être considérées comme étant coût-efficaces dans une perspective sociétale.

Figure 4 Analyses de sensibilité univariées comparant un calendrier mixte avec un calendrier VPC-20



La comparaison VPC-20 vs VPC-15 est illustrée dans la figure 5. Les paramètres influents concernent les coûts directs des maladies, la durée de la protection, ainsi qu'une série de facteurs associés aux otites et placements de tube : leurs fréquences, les fractions attribuables, ainsi que l'efficacité vaccinale. Cela est logique vu la contribution importante des sérotypes contenus dans le VPC-20 et non dans le VPC-15 dans les causes d'otites. Il est à remarquer que la dominance du VPC-20 sur le VPC-15 (ICER négatif) n'est pas remise en question dans les scénarios les plus défavorables pour le VPC-20.

**Figure 5** Analyses de sensibilité univariées comparant un calendrier VPC-15 avec un calendrier VPC-20



Il existe une incertitude quant aux effets indirects de l'introduction de l'un ou l'autre des nouveaux vaccins conjugués. Dans le scénario de base, il est supposé que la protection indirecte conférée aux non-vaccinés contre les infections causées par les sérotypes spécifiques aux nouveaux produits sera entièrement compensée par un remplacement par des sérotypes non vaccinaux. Si cela n'était pas le cas, une diminution de l'incidence de l'ensemble des infections pneumococciques serait alors observée. Le tableau 2 indique quelles seraient les valeurs des indices coûts-efficacité incrémentaux dans l'hypothèse de différents niveaux de remplacement des souches vaccinales par des souches non vaccinales : remplacement complet (scénario de base), remplacement égal à la moitié du remplacement complet et absence de tout remplacement. Dans tous les scénarios, on suppose que les vaccins ne confèrent aucune protection indirecte contre les infections causées par le *Streptococcus pneumoniae* de sérotype 3. On peut observer que le niveau de remplacement influence fortement et dans un sens favorable les indices coût-efficacité. Avec un remplacement de l'ordre de 50 % seulement, les 2 nouveaux vaccins deviennent coût-efficaces ou dominants quelle que soit la perspective adoptée. Par contre, le VPC-20 reste l'option préférable quel que soit le niveau de remplacement.

**Tableau 2 Valeurs des indices coût-efficacité incrémentaux dans l'hypothèse de différents niveaux de remplacement des sérotypes spécifiques aux nouveaux vaccins par des sérotypes non vaccinaux pour l'ensemble des issues**

Calendriers comparés	Niveau de remplacement		
	Complet <sup>a</sup>	50 %	Aucun
Perspective du système			
VPC-15 vs Mixte	240 490 \$	28 475 \$	7 528 \$
VPC-20 vs Mixte	124 625 \$	12 134 \$	-6 465 \$
VPC-20 vs VPC-15	21 879 \$	-5 277 \$	-21 455 \$
Perspective sociétale			
VPC-15 vs Mixte	177 926 \$	10 629 \$	-8 329 \$
VPC-20 vs Mixte	43 348 \$	-11 645 \$	-27 923 \$
<b>VPC-20 vs VPC-15</b>	<b>-75 993 \$</b>	<b>-35 378 \$</b>	<b>-48 912 \$</b>

<sup>a</sup> Scénario de base.

Les résultats des analyses de sensibilité probabilistes multivariées portant sur une série de paramètres épidémiologiques, vaccinaux et économiques sont repris dans le tableau 3. Le prix des vaccins et leurs effets indirects ne sont pas considérés dans ces analyses multivariées. On peut observer que les préférences sanitaires et économiques résultant du modèle de base ne sont pas remises en question, les intervalles de crédibilité à 90 % restant dans les mêmes zones de seuils.

Tableau 3 Résultats des analyses de sensibilité multivariées

Comparaison	Base <sup>a</sup>	Médiane (IC90 %) <sup>b</sup>	
<b>VPC-15 versus Statu quo</b>	Gain IIP (N)	11	11,5 (7,7, 14,4)
	Gain pneumonies (N)	268	262,7 (198,8, 353,1)
	Gain OM (N)	1 143	1 122,9 (803,3, 1572,9)
	Gain séquelles (N)	0,3	0,3 (0,2, 0,4)
	QALY gagnées	21	20,7 (15,8, 26,8)
	ICER (\$/QALY) <sup>c</sup>	177 926 \$	179 027 \$ (128 138, 247 985)
<b>VPC-20 versus Statu quo</b>	Gain IIP (N)	22	22 (17, 27)
	Gain pneumonies (N)	512	504 (390, 660)
	Gain OM (N)	5 261	5 176 (3 811, 7 063)
	Gain séquelles (N)	0,5	0,5 (0,3, 0,7)
	QALY gagnées	45	44 (35, 55)
	ICER (\$/QALY) <sup>c</sup>	43 348 \$	41 970 \$ (9 313, 75 590)
<b>VPC-20 versus VPC-15</b>	Gain IIP (N)	11	10,9 (5,8, 16,3)
	Gain pneumonies (N)	244	240,5 (182,6, 319,4)
	Gain OM (N)	4 117	4 030,9 (2 917,2, 5 597,2)
	Gain séquelles (N)	0,2	0,2 (0,1, 0,4)
	QALY gagnées	24	23,5 (17,3, 30,7)
	ICER (\$/QALY) <sup>c</sup>	-75 993 \$	-77 952 \$ (-121 954, -44 633)

<sup>a</sup> Scénario de base.

<sup>b</sup> Intervalle de crédibilité à 90 %.

<sup>c</sup> Perspective sociétale.

## 2.3 Portée des résultats

Bien qu'il existe plusieurs limites dans la structure du modèle qui a été développé, ainsi que des incertitudes dans la valeur des paramètres utilisés dans le modèle de base et les analyses de sensibilité, le tout étant discuté en annexe, une série de constats peuvent être faits :

1. L'option probablement la moins dispendieuse mais aussi la moins efficace serait de conserver le calendrier mixte(4). Grâce à un coût d'acquisition particulièrement favorable du VPC-10, ce calendrier est particulièrement coût-efficace par rapport à un calendrier comportant 3 doses de VPC-13(5). À terme toutefois, ce calendrier devra être abandonné advenant une cessation de la distribution du VPC-13, celui-ci devant être remplacé par le VPC-20. Le VPC-10 devrait aussi disparaître du marché, le producteur développant actuellement de nouveaux produits utilisant une nouvelle technologie(6).
2. En termes de protection, le VPC-15 offre des bénéfices modérés par rapport au calendrier mixte actuellement en vigueur. Il permettrait d'offrir une protection contre les sérotypes 22F et 33F et une protection plus robuste contre le sérotype 19A. Si le VPC-15 est offert au prix du VPC-13, un calendrier 2+1 VPC-15 serait cependant moins coût-efficace que le calendrier mixte actuel. Pour générer des indices coûts-efficacité incrémentaux favorables (moins de

70 000 \$/QALY par exemple), il faudrait que le prix unitaire du VPC-15 soit moindre que celui du VPC-13.

3. Un calendrier utilisant le seul VPC-20 serait l'option la plus efficace et probablement la plus dispendieuse. Il permettrait une protection contre sept sérotypes additionnels du pneumocoque de même qu'une protection plus robuste contre le sérotype 19A. Une fois un équilibre atteint, un calendrier 2+1 VPC-20 permettrait de prévenir chaque année une vingtaine d'infections invasives, 500 cas de pneumonie pneumococcique et 4 000 épisodes d'otite par rapport à la situation actuelle.
4. Dans un scénario d'un coût unitaire du VPC-20 égal à celui du VPC-13, une augmentation du budget d'achat des vaccins serait toutefois à prévoir. Toute variation du prix de 1 \$ par dose se traduirait par une variation du budget d'achat d'environ 230 000 \$ par an.
5. D'un point de vue coût-efficacité, le VPC-20 domine le VPC-15 pour une large gamme de différence de prix entre les 2 produits, allant jusqu'à 9 \$ dans une perspective du système de santé et 20 \$ dans celle de la société. Il faudrait que le prix du VPC-20 dépasse encore davantage celui du VPC-15 pour que le choix du produit 20-valent soit associé à un ICER dépassant 70 000 \$/QALY : écart de 17 \$ dans la perspective du système de santé ou de 27 \$ par dose dans la perspective sociétale.
6. Dans le modèle de base, une hypothèse est que la protection indirecte (*herd effect*) des non-vaccinés générée par la vaccination d'une fraction importante des enfants soit entièrement compensée par un remplacement des sérotypes vaccinaux par des sérotypes non vaccinaux. Seule la protection directe des vaccinés est donc considérée. Dans une revue systématique des évaluations économiques portant sur le VPC-7, l'immunité de groupe ressortait comme étant le facteur influençant le plus les résultats(7). Ce constat est retrouvé dans nos résultats : une protection indirecte des non-vaccinés avec un remplacement qui resterait incomplet aurait un effet marqué et favorable sur les indices coût-efficacité des nouveaux vaccins sans modifier toutefois l'ordre de préférence entre les 2 produits.
7. Les analyses de sensibilité univariées et multivariées les plus importantes portent sur la comparaison entre le VPC-15 et le VPC-20 dans une perspective sociétale. Les résultats indiquent que la dominance (plus de bénéfices sanitaires pour un coût financier global moindre) du second par rapport au premier n'est pas remise en question en utilisant les valeurs des paramètres les moins favorables au VPC-20.

### 3 COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL DE L'IMMUNISATION

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) s'est récemment penché sur l'utilisation des nouveaux vaccins pneumococciques et a également fait une analyse économique. Dans son scénario de base, l'analyse économique concluait à un coût-efficacité plus favorable du VPC-15 par rapport au VPC-20 comparativement à l'analyse québécoise décrite dans le présent avis. Cette différence peut notamment s'expliquer par des hypothèses différentes quant au prix du VPC-15 et du VPC-20, par l'utilisation d'un calendrier vaccinal différent au Québec (calendrier mixte), par une proportion légèrement plus élevée de sérotypes spécifiques au VPC-20 en circulation au Québec par rapport à l'ensemble du Canada ainsi que par les hypothèses concernant la fraction des pneumonies non invasives et des otites attribuables au pneumocoque. Comme pour le Québec, les résultats de l'analyse économique du CCNI étaient fortement influencés par le prix du VPC-15 ou du VPC-20 qui serait négocié pour un programme public, information qui n'est pas connue actuellement.

Les recommandations formulées par le CCNI sont les suivantes :

- Chez les enfants en bonne santé, utiliser un calendrier à 3 ou à 4 doses de VPC-15 ou de VPC-20 pour le programme de vaccination pédiatrique contre le pneumocoque. Pour les enfants qui ont débuté leur vaccination pédiatrique mais qui ne l'ont pas terminée, compléter la vaccination avec le VPC-15 ou le VPC-20. Pour les enfants qui ont terminé leur vaccination pédiatrique, aucune dose supplémentaire n'est requise.
- Chez les enfants à haut risque, utiliser un calendrier à 4 doses de VPC-20 pour le programme de vaccination pédiatrique contre le pneumocoque. Pour les enfants qui ont débuté leur vaccination pédiatrique, mais qui ne l'ont pas terminée, compléter la vaccination avec le VPC-20.



## 4 RECOMMANDATIONS DU CIQ ET CONCLUSIONS

Le CIQ considère que l'utilisation du VPC-20 chez tous les enfants serait associée au plus grand bénéfice en matière de gains en santé et pourrait simplifier la gestion des vaccins puisqu'un seul produit serait alors utilisé. Cependant, compte tenu de la présence d'incertitudes, notamment en matière de prix des vaccins, le CIQ considère qu'autant le VPC-15 que le VPC-20 pourraient être utilisés pour la vaccination des enfants et que ces deux produits réduiraient le fardeau relié au pneumocoque au Québec, au-delà de l'impact sanitaire des vaccins déjà utilisés (calendrier mixte composé du VPC-10 et du VPC-13).

Le CIQ recommande donc l'utilisation du VPC-20 ou du VPC-15 pour le programme de vaccination contre le pneumocoque chez les enfants sans risque accru d'infection invasive, avec un calendrier comprenant trois doses à 2, 4 et 12 mois. Le choix du vaccin devra tenir compte de nombreux facteurs incluant l'efficacité relative des vaccins et leur coût, les indices coût-efficacité présentés dans ce document, l'impact budgétaire et la faisabilité d'un changement. Pour les enfants qui ont débuté leur vaccination pédiatrique mais qui ne l'ont pas terminée, le CIQ recommande de compléter la vaccination avec le VPC-15 ou le VPC-20.

Chez les enfants à risque élevé d'infection invasive à pneumocoque(1)<sup>1</sup>, le CIQ recommande également l'utilisation du VPC-15 ou du VPC-20, mais en conservant le calendrier comprenant quatre doses à 2, 4, 6 et 12 mois.

Chez les enfants à risque très élevé d'infection invasive à pneumocoque(1)<sup>2</sup>, le CIQ recommande l'utilisation du VPC-20 en conservant le calendrier comprenant quatre doses à 2, 4, 6 et 12 mois. Pour les enfants à risque très élevé qui ont déjà complété leur vaccination avec le VPC-10 ou le VPC-13, le CIQ recommande d'offrir une dose unique de VPC-20 au moins 8 semaines après la dernière dose reçue. Les recommandations pour les enfants à risque très élevé sont décrites plus en détail dans un avis distinct(8).

---

<sup>1</sup> Enfants prématurés (< 32 semaines) ou avec un très faible poids de naissance, vivant dans les communautés autochtones du Nunavik ou des Terres-Cries-de-la-Baie-James, ou présentant l'une des conditions suivantes : asthme grave, maladie cardiaque, diabète, condition médicale pouvant compromettre l'évacuation des sécrétions respiratoires, maladies rénales chroniques, maladies hépatiques chroniques.

<sup>2</sup> Enfants avec immunodépression, asplénie anatomique ou fonctionnelle, implant cochléaire, écoulement chronique de liquide céphalorachidien, insuffisance rénale terminale, syndrome néphrotique ou cirrhose.

Le CIQ recommande de cesser l'utilisation du vaccin pneumococcique polysaccharidique VPP-23 chez les enfants à risque élevé ou très élevé. Les enfants à risque très élevé d'IIP pourront recevoir le VPC-20 qui procure une protection plus robuste contre les infections à pneumocoque et qui couvre la grande majorité des sérotypes inclus dans le VPP-23.

Le VPP-23 est toujours indiqué chez certains adultes, tel que précisé dans un avis antérieur(1). La stratégie de vaccination pneumococcique chez les adultes, incluant l'utilisation de nouveaux vaccins conjugués et du VPP-23, sera évaluée ultérieurement.

Une surveillance active de l'épidémiologie des infections à pneumocoque au Québec sera poursuivie et si besoin les recommandations vaccinales seront adaptées.

## RÉFÉRENCES

1. Comité sur l'immunisation du Québec. Avis concernant l'utilisation de nouveaux vaccins conjugués contre le pneumocoque [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/publications/3283>
2. Pfizer Canada SRI. Monographie - PREVNAR 20MC [Internet]. 2023. Disponible sur: [https://www.pfizer.ca/files/Prevnar-20\\_PM\\_FR\\_270922\\_21-July-2023.pdf](https://www.pfizer.ca/files/Prevnar-20_PM_FR_270922_21-July-2023.pdf)
3. The World Bank. GDP per capita (current US\$) - Canada [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD?locations=CA>
4. Deceuninck G, De Serres G, Boulianne N, Lefebvre B, De Wals P. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. *Vaccine*. 2015;33(23):2684-9.
5. Comité sur l'immunisation du Québec. Avis sur le calendrier optimal de vaccination des enfants contre les infections à pneumocoque au Québec [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/publications/2334>
6. Chichili GR, Smulders R, Santos V, Cywin B, Kovanda L, Van Sant C, *et al*. Phase 1/2 study of a novel 24-valent pneumococcal vaccine in healthy adults aged 18 to 64 years and in older adults aged 65 to 85 years. *Vaccine*. 2022;40(31):4190-8.
7. Isaacman DJ, Strutton DR, Kalpas EA, Horowicz-Mehler N, Stern LS, Casciano R, *et al*. The impact of indirect (herd) protection on the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine. *Clinical Therapeutics*. 2008;30(2):341-57.
8. Comité sur l'immunisation du Québec. Utilisation des vaccins conjugués contre les pneumocoques pour les patients immunodéprimés [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/publications/3241>
9. Statistique Canada. Taux de mortalité, selon le groupe d'âge [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310071001>
10. Naimark DMJ, Kabboul NN, Krahn MD. The Half-Cycle Correction Revisited: Redemption of a Kludge. *Med Decis Making*. 2013;33(7):961-70.
11. Deceuninck G, Lefebvre B, De Wals P, Brousseau N. Programme de surveillance du pneumocoque: rapport 2020 [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/publications/2869>

12. Morrow A, De Wals P, Petit G, Guay M, Erickson LJ. The Burden of Pneumococcal Disease in the Canadian Population Before Routine Use of the Seven-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2007;18(2):121-7.
13. 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.
14. Chandran A, Herbert H, Misurski D, Santosham M. Long-term Sequelae of Childhood Bacterial Meningitis: An Underappreciated Problem. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30(1):3-6.
15. Jit M. The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2010;61(2):114-24.
16. Skull SA, Andrews RM, Byrnes GB, Campbell DA, Nolan TM, Brown GV, *et al.* ICD-10 codes are a valid tool for identification of pneumonia in hospitalized patients aged  $\geq 65$  years. *Epidemiol Infect*. 2008;136(2):232-40.
17. Grenier C. Identifying Patients Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia with the International Classification of Diseases coding: Including Secondary Diagnoses is Mandatory. Poster. Conference of the Association of Medical Microbiologists and Infectious Diseases of Canada. 2018.
18. Nelson JC, Jackson M, Yu O, Whitney CG, Bounds L, Bittner R, *et al.* Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccine on rates of community acquired pneumonia in children and adults. *Vaccine*. 2008;26(38):4947-54.
19. O'Reilly R, Lu H, Kwong JC, McGeer A, To T, Sander B. The epidemiology and healthcare costs of community-acquired pneumonia in Ontario, Canada: a population-based cohort study. *Journal of Medical Economics*. 2023;26(1):293-302.
20. De Wals P, Robin E, Fortin E, Thibeault R, Ouakki M, Douville-Fradet M. Pneumonia After Implementation of the Pneumococcal Conjugate Vaccine Program in the Province of Quebec, Canada. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008;27(11):963-8.
21. Wilson MR, Wasserman MD, Breton MC, Peloquin F, Earnshaw SR, McDade C, *et al.* Health and Economic Impact of Routine Pediatric Pneumococcal Immunization Programs in Canada: A Retrospective Analysis. *Infect Dis Ther*. 2020;9(2):341-53.
22. McNeil SA, Qizilbash N, Ye J, Gray S, Zanotti G, Munson S, *et al.* A Retrospective Study of the Clinical Burden of Hospitalized All-Cause and Pneumococcal Pneumonia in Canada. *Canadian Respiratory Journal*. 2016;2016:1-10.

23. Homaira N, Strachan R, Quinn H, Beggs S, Bhuiyan M, Bowen A, *et al.* Real World Impact of 13vPCV in Preventing Invasive Pneumococcal Pneumonia in Australian Children: A National Study. SSRN Journal [Internet]. 2022; Disponible sur: <https://www.ssrn.com/abstract=4068377>
24. Pick H, Daniel P, Rodrigo C, Bewick T, Ashton D, Lawrence H, *et al.* Pneumococcal serotype trends, surveillance and risk factors in UK adult pneumonia, 2013–18. *Thorax*. 2020;75(1):38-49.
25. Lansbury L, Lim B, McKeever TM, Lawrence H, Lim WS. Non-invasive pneumococcal pneumonia due to vaccine serotypes: A systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*. 2022;44:101271.
26. Nasreen S, Wang J, Sadarangani M, Kwong JC, Quach C, Crowcroft NS, *et al.* Estimating population-based incidence of community-acquired pneumonia and acute otitis media in children and adults in Ontario and British Columbia using health administrative data, 2005–2018: a Canadian Immunisation Research Network (CIRN) study. *BMJ Open Res*. 2022;9(1):e001218.
27. Petit G, De Wals P, Law B, Tam T, Erickson LJ, Guay M, *et al.* Epidemiological and Economic Burden of Pneumococcal Disease in Canadian Children. *Canadian Journal of Infectious Diseases*. 2003;14(4):215-20.
28. Kaur R, Morris M, Pichichero ME. Epidemiology of Acute Otitis Media in the Postpneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20170181.
29. Kaur R, Fuji N, Pichichero ME. Dynamic changes in otopathogens colonizing the nasopharynx and causing acute otitis media in children after 13-valent (PCV13) pneumococcal conjugate vaccination during 2015–2019. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022;41(1):37-44.
30. Ubukata K, Morozumi M, Sakuma M, Takata M, Mokuno E, Tajima T, *et al.* Etiology of Acute Otitis Media and Characterization of Pneumococcal Isolates After Introduction of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Japanese Children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2018;37(6):598-604.
31. Andrews N, Kent A, Amin-Chowdhury Z, Sheppard C, Fry N, Ramsay M, *et al.* Effectiveness of the seven-valent and thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccines in England: The indirect cohort design, 2006–2018. *Vaccine*. 2019;37(32):4491-8.
32. Izurieta P, Nieto Guevara J. Exploring the evidence behind the comparable impact of the pneumococcal conjugate vaccines PHiD-CV and PCV13 on overall pneumococcal disease. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2022;18(1):1872341.

33. Deceuninck G, Brousseau N, Lefebvre B, Quach C, Tapiero B, Bui YG, *et al.* Effectiveness of thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccine to prevent serotype 3 invasive pneumococcal disease in Quebec in children, Canada. *Vaccine*. 2023;41(38):5486-9.
34. Shi Y, Nolan KM, Burton RL, Shekar T, Murphy RD, Banniattis N, *et al.* The 15-valent pneumococcal conjugate vaccine V114 induces cross-reactive antibodies against pneumococcal serotype 6C. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2023;19(2):2235238.
35. Hao L, Kuttel MM, Ravenscroft N, Thompson A, Prasad AK, Gangolli S, *et al.* Streptococcus pneumoniae serotype 15B polysaccharide conjugate elicits a cross-functional immune response against serotype 15C but not 15A. *Vaccine*. août 2022;40(33):4872-80.
36. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, *et al.* Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1114-25.
37. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Eerola M, Haapakoski J, *et al.* Efficacy of a Pneumococcal Conjugate Vaccine against Acute Otitis Media. *N Engl J Med*. 2001;344(6):403-9.
38. Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, Pearce E, Roalfe L, Zancolli M, *et al.* Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(9):839-46.
39. Guertin JR, Feeny D, Tarride JE. Age- and sex-specific Canadian utility norms, based on the 2013–2014 Canadian Community Health Survey. *CMAJ*. 2018;190(6):E155-61.
40. Tang Z, Matanock A, Jeon S, Leidner AJ. A review of health-related quality of life associated with pneumococcal disease: pooled estimates by age and type of disease. *Journal of Public Health*. 2022;44(2):e234-40.
41. Canadian Institute for Health Information. Implantable Medical Devices in Canada - Insights Into High-Volume Procedures and Associated Costs [Internet]. 2020. Disponible sur: [https://secure.cihi.ca/free\\_products/implantable-medical-devices-report-en.pdf](https://secure.cihi.ca/free_products/implantable-medical-devices-report-en.pdf)
42. De Wals P, Brousseau N, Deceuninck G, Zhou Z, Gilca R. Évaluation de la pertinence d'utiliser le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent plutôt que 10-valent dans une perspective économique au Québec [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/es/node/17796>
43. Statistique Québec. Rémunération horaire [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://statistique.quebec.ca/vitrine/egalite/dimensions-egalite/revenu/remuneration-horaire>

44. Statistics Canada. Employee wages by industry, annual [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/en/tv.action?pid=1410006401>
45. Statistics Canada. Average usual and actual hours worked in a reference week by type of work (full- and part-time), annual [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/en/tv.action?pid=1410004301>
46. Statistics Canada. Unemployment rate, participation rate and employment rate by sex, annual [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/en/tv.action?pid=1410032702>
47. Statistique Canada. Indice des prix à la consommation, moyenne annuelle, non désaisonnalisé [Internet]. 2023. Disponible sur: [https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1810000501&pickMembers%5B0%5D=1.2&cubeTimeFrame.startYear=1990&cubeTimeFrame.endYear=2022&referencePeriods=19900101%2C20220101&request\\_locale=fr](https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1810000501&pickMembers%5B0%5D=1.2&cubeTimeFrame.startYear=1990&cubeTimeFrame.endYear=2022&referencePeriods=19900101%2C20220101&request_locale=fr)
48. Scheffer MMJ, Coffeng LE, O'Mahony JF. Appropriateness of strategy comparisons in cost-effectiveness analyses of infant pneumococcal vaccination: a systematic review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2023;39(1):e42.
49. Perdrizet J, Horn EK, Hayford K, Grant L, Barry R, Huang L, *et al*. Historical Population-Level Impact of Infant 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) National Immunization Programs on Invasive Pneumococcal Disease in Australia, Canada, England and Wales, Israel, and the United States. *Infect Dis Ther*. 2023;12(5):1351-64.
50. Eastham KM. Clinical features, aetiology and outcome of empyema in children in the north east of England. *Thorax*. 2004;59(6):522-5.
51. Deceuninck G, Quach C, Panagopoulos M, Thibeault R, Cote-Boileau T, Tapiero B, *et al*. Pediatric Pleural Empyema in the Province of Quebec: Analysis of a 10-Fold Increase Between 1990 and 2007. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2014;3(2):119-26.
52. Wiese AD, Griffin MR, Zhu Y, Mitchel EF, Grijalva CG. Changes in empyema among U.S. children in the pneumococcal conjugate vaccine era. *Vaccine*. 2016;34(50):6243-9.
53. Goettler D, Streng A, Kemmling D, Schoen C, Von Kries R, Rose MA, *et al*. Increase in *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 associated parapneumonic pleural effusion/empyema after the introduction of PCV13 in Germany. *Vaccine*. 2020;38(3):570-7.
54. Anderson G, Deceuninck G, Zhou Z, Boucher FD, Bonnier Viger Y, Gilca R, *et al*. Hospitalisation for lower respiratory tract infection in children in the province of Quebec, Canada, before and during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Epidemiol Infect*. 2017;145(13):2770-6.

55. Klugman KP, Rodgers GL. Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Vaccine Serotype-Specific Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(7):e1434-5.
56. LeBlanc JJ, ElSherif M, Ye L, MacKinnon-Cameron D, Ambrose A, Hatchette TF, *et al.* Recalibrated estimates of non-bacteremic and bacteremic pneumococcal community acquired pneumonia in hospitalized Canadian adults from 2010 to 2017 with addition of an extended spectrum serotype-specific urine antigen detection assay. *Vaccine*. 2022;40(18):2635-46.
57. Lewnard JA, Givon-Lavi N, Dagan R. Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines Against Community-acquired Alveolar Pneumonia Attributable to Vaccine-serotype *Streptococcus pneumoniae* Among Children. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(7):e1423-33.
58. Zangwill KM, Vadheim CM, Vannier AM, Hemenway LS, Greenberg DP, Ward JI. Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease in Southern California: Implications for the Design and Conduct of a Pneumococcal Conjugate Vaccine Efficacy Trial. *Journal of Infectious Diseases*. 1996;174(4):752-9.
59. Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, Tyler R, Smith A, Findlay R, *et al.* Pneumococcal serotypes from acute otitis media in rural Kentucky: The Pediatric Infectious Disease Journal. 2002;21(9):859-65.
60. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, *et al.* Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2000;19(3):187-95.
61. Hausdorff WP, Yothers G, Dagan R, Kilpi T, Pelton SI, Cohen R, *et al.* Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2002;21(11):1008-16.



# ANNEXE 1 DESCRIPTION DU MODÈLE D'ÉVALUATION ÉCONOMIQUE DES VACCINS PNEUMOCOCCIQUES CONJUGUÉS 15- ET 20-VALENTS POUR LE QUÉBEC

## INTRODUCTION

À la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS), le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) avait été invité en 2022 à fournir un avis sur l'utilisation des nouveaux vaccins pneumococciques 15-valent (VPC-15) et 20-valent (VPC-20). Dans [l'avis publié le 30 janvier 2023](#) et mis à jour en août 2023, il est dit qu'il faut prioriser l'implantation d'un programme avec les nouveaux vaccins pneumococciques chez les jeunes enfants avant leur utilisation dans un programme destiné aux adulte(1). Le choix doit se faire en fonction de plusieurs critères incluant une évaluation économique. Pour répondre à ce besoin, un modèle a été développé, afin de fournir au MSSS des balises lui permettant de prendre une décision, les options étant le maintien du calendrier mixte actuel combinant le VPC-10 pour la série primaire et le VPC-13 pour la dose offerte à l'âge de 12 mois, un calendrier utilisant le seul VPC-15 ou le seul VPC-20.

## MÉTHODOLOGIE

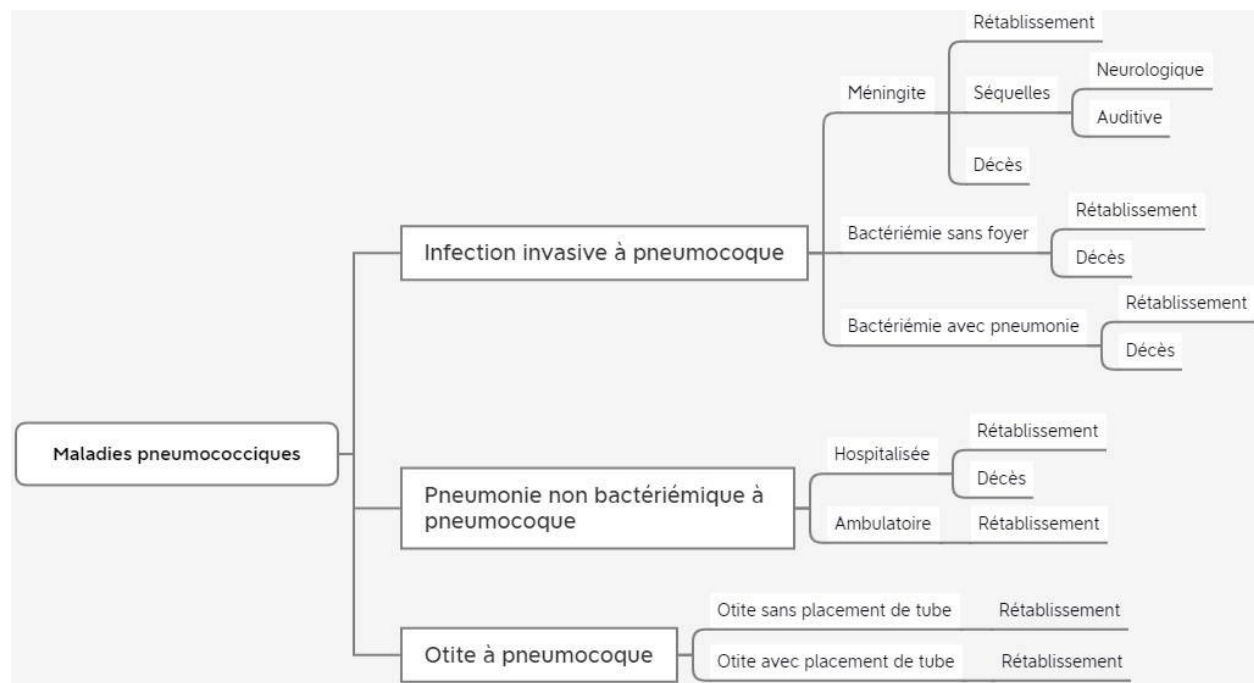
### Structure du modèle

Il s'agit d'un modèle statique de cohorte comparant les indices coût-efficacité incrémentaux d'un calendrier de vaccination des jeunes avec un vaccin pneumococcique 15-valent (VPC-15) ou 20-valent (VPC-20) dans le contexte épidémiologique et économique du Québec, la référence étant la stratégie actuelle qui consiste à offrir 2 doses d'un vaccin pneumococcique conjugué 10-valent (VPC-10) respectivement à 2 et 4 mois avec une dose de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC-13) à l'âge de 12 mois. Il n'est pas tenu compte des enfants à haut risque d'infection invasive à pneumocoque (IIP) pour qui 4 doses de vaccin sont recommandées. Le modèle se base sur la structure d'un modèle développé par Merck pour évaluer le VPC-15 dans le contexte québécois.

Une cohorte hypothétique de naissances est suivie jusqu'à l'âge de 100 ans, un compartiment avec une ou plusieurs transitions étant spécifiques à chaque strate d'une année d'âge. La cohorte hypothétique se compose de 80 000 enfants qui va progressivement subir une attrition naturelle. Les taux de mortalité spécifiques par âge mesurés au Québec ont été utilisés à cet effet(9).

Dans chaque tranche d'âge, les personnes sont exposées à un risque d'infection pneumococcique : méningite (avec hospitalisation), pneumonie invasive incluant l'empyème (avec hospitalisation), bactériémie sans foyer (avec hospitalisation), pneumonie non bactériémique (avec ou sans hospitalisation) et otite (sans hospitalisation) pouvant le cas échéant conduire au placement d'un tube de ventilation (chirurgie ambulatoire). Les personnes hospitalisées pour une méningite, une pneumonie ou une bactériémie peuvent en mourir. Celles ayant fait une méningite et survécu peuvent présenter des séquelles. Les différentes issues sont décrites dans la figure 6.

Figure 6 Diagramme montrant les états et les transitions figurant dans le modèle



Le risque d'infection est spécifique à 23 catégories de sérotypes : les 20 sérotypes figurant dans le VPC-20, les sérotypes 6C et 15A du fait de protections croisées, ainsi que les autres sérotypes non vaccinaux. Les coûts et avantages des 3 scénarios de vaccination pour la vie entière sont comparés dans une situation d'équilibre (*steady state*). Seuls les effets directs de la vaccination sont mesurés dans le modèle de base. Une hypothèse est que la protection indirecte des non vaccinés générée par la vaccination d'une fraction importante des enfants (*herd effect*) est compensée par un remplacement des sérotypes vaccinaux par des sérotypes non vaccinaux. Tous les coûts et bénéfices financiers sont exprimés en dollars canadiens de 2022. Un ajustement de demi-cycle a été introduit dans le modèle de Markov pour prendre en compte le fait qu'en moyenne la cohorte transite à un autre état de santé à mi-chemin du cycle annuel(10). Les coûts et avantages futurs survenant dans la cohorte suivie durant 100 ans sont actualisés pour l'année 2022 en utilisant un taux annuel de 1,5 %.

## Paramètres épidémiologiques

### Infections invasives

#### Fréquence des infections invasives

Nous disposons d'un système de surveillance des infections invasives à pneumocoque (IIP) au Québec basé sur la déclaration obligatoire des cas aux directions de santé publique et des données provenant des souches invasives ou des prélèvements de sites ou de liquides normalement stériles qui sont transmis au Laboratoire de santé publique du Québec pour diagnostic et caractérisation(11). Dans le modèle, la situation épidémiologique de référence est celle de l'utilisation d'un calendrier mixte associant le VPC-10 pour la série primaire (2 doses pour les enfants à faible risque et 3 doses pour ceux à risque élevé d'infection invasive). Nous faisons l'hypothèse que l'impact épidémiologique global du calendrier mixte sera comparable à celui résultant de l'utilisation d'un calendrier utilisant le seul VPC-13 quant à l'incidence globale des IIP. Au Québec, l'incidence des IIP est restée stable durant les années 2015 à 2019 malgré le passage du VPC-13 au VPC-10 au cours de l'année 2018(11). L'incidence des IIP par âge mesurée durant cette période, 2015-2019, sert de référence (tableau 4). Dans une analyse de sensibilité, l'incidence des IIP est augmentée de 20 % pour tenir compte d'un éventuel manque de sensibilité du système de surveillance.

Tableau 4 Incidence des infections invasives à pneumocoque au Québec, 2015-2019

Âge (années)	Taux /100 000 personnes-années
< 1	25,0
1	32,0
2-4	9,1
5-17	2,7
18-34	1,5
35-49	5,7
50-64	13,6
65+	29,7

#### Distributions des formes cliniques et des lieux de traitement

Les données de surveillance des IIP issues du fichier des maladies à déclaration obligatoire et de la surveillance par les laboratoires ne sont pas très précises quant à la forme clinique et le lieu de traitement (hospitalisation ou ambulatoire). Nous avons utilisé les proportions qui avaient été établies à partir de plusieurs sources de données dans une étude portant sur le fardeau des infections à pneumocoque au Canada avant l'implantation du programme de vaccination des enfants(12). Les catégories étaient les suivantes : méningites hospitalisées, pneumonies bactériémiques hospitalisées ou traitées de façon ambulatoire, bactériémies sans foyer hospitalisées ou traitées de façon ambulatoire. Ces proportions ont été appliquées aux taux

d'incidence global des IIP tel que décrit dans la section précédente (tableau 5). De ce fait, les IIP associées à d'autres présentations cliniques moins fréquentes comme les mastoïdites ou les arthrites sont réparties proportionnellement dans les catégories étudiées.

**Tableau 5** Distribution des formes cliniques des infections invasives à pneumocoque en fonction de l'âge

Âge en années	Méningite	Bactériémie	Pneumonie invasive
< 1	17 %	50 %	33 %
1-4	5 %	57 %	38 %
5-9	9 %	55 %	37 %
10-19	9 %	55 %	37 %
20-64	5 %	57 %	38 %
65+	3 %	58 %	39 %

#### **Distribution des sérotypes dans les infections invasives à pneumocoque**

Comme pour l'incidence des IIP, la distribution des sérotypes est celle mesurée durant la période 2015-2019 pour l'ensemble des IIP (tableau 6)(11). L'hypothèse est faite que la distribution des sérotypes est uniforme sans égard à la forme clinique et au lieu de traitement. Les années 2020-2022 ont été caractérisées par de l'instabilité dans les taux d'incidence des IIP, ainsi que dans la distribution des sérotypes. Bien qu'un retour vers l'état d'équilibre qui existait avant la pandémie de COVID-19 soit escompté, la distribution des sérotypes observée en 2020-2022 a été utilisée dans une analyse de sensibilité.

**Tableau 6** Distribution des sérotypes dans les infections invasives à pneumocoque au Québec, 2015-2019 (haut) et 2020-2022 (bas)

Âge en années	Sérotypes VPC-13+6C	Sérotypes VPC-15 moins VPC-13	Sérotypes VPC-20 moins VPC-15+15C	Sérotypes non vaccinaux
< 1	17 %	22 %	23 %	38 %
< 2	9 %	25 %	33 %	33 %
2-4	31 %	22 %	12 %	35 %
5-17	32 %	7 %	12 %	50 %
18-34	45 %	10 %	20 %	25 %
35-49	46 %	13 %	15 %	26 %
50-64	36 %	16 %	13 %	36 %
65+	31 %	16 %	13 %	40 %
< 1	43 %	18 %	18 %	21 %
< 2	18 %	25 %	25 %	31 %
2-4	45 %	14 %	21 %	20 %
5-17	48 %	10 %	21 %	21 %
18-34	63 %	6 %	15 %	16 %
35-49	46 %	7 %	20 %	27 %
50-64	43 %	10 %	18 %	29 %
65+	32 %	12 %	12 %	44 %

### Taux de létalité des infections invasives à pneumocoque

Ne disposant pas de bonnes données québécoises sur le taux de létalité des IIP en fonction des formes cliniques et de l'âge, les résultats d'une étude en Ontario ont été utilisés de manière uniforme pour toutes les formes cliniques et tous les sérotypes (tableau 7)(13).

**Tableau 7** Taux de létalité des infections invasives à pneumocoque en fonction de l'âge

Âge en années	Létalité
< 1	5,0 %
1	1,6 %
2-4	0,6 %
5-17	5,7 %
18-34	5,7 %
35-49	5,7 %
50-64	10,9 %
65+	17,2 %

## Séquelles des méningites

La proportion de survivants ayant fait une méningite à pneumocoque avec des séquelles a été estimée à 8,2 % pour les surdités et à 12,2 % pour les autres déficits neurologiques sur la base de 2 études systématiques(14,15). L'hypothèse est faite que les autres formes cliniques n'entraîneront pas de séquelle.

## Pneumonies non invasives (non bactériémiques)

### Fréquence des pneumonies non invasives hospitalisées

Dans le scénario de base du modèle, les fréquences spécifiques par âge des hospitalisations avec un code de pneumonie en diagnostic principal extraites du fichier MedÉcho pour les années 2013-2015 en appliquant les taux dans la structure d'âge actuelle du Québec ont été utilisées (tableau 8). Pour les analyses de sensibilités, des facteurs multiplicatifs de 1,4 et 0,8 seront utilisés en fonctions d'études portant sur la sensibilité et spécificité des codes inscrits dans des bases de données administratives(16,17).

Tableau 8 Taux d'incidence des pneumonies non invasives hospitalisées

Âge (en années)	Taux/100 000 personnes années
< 1	782
1	1 115
2-4	381
5-17	68
18-49	40
50-64	133
65-74	327
75-84	864
85+	2 223

### Fréquence des pneumonies non invasives non hospitalisées

Nous ne disposons pas de données québécoises concernant les pneumonies non hospitalisées. Dans une étude réalisée dans l'État de Washington aux États-Unis, les proportions de pneumonies confirmées ont été établies en fonction de l'âge et ces données ont été utilisées pour calculer la fréquence des pneumonies non hospitalisées au Québec à partir de celle des pneumonies hospitalisées dans le fichier MedÉcho (tableau 9)(18). Ces proportions sont proches de celles estimées dans une autre étude en Ontario(19). Dans une analyse de sensibilité, ces proportions sont appliquées à une fréquence de base des pneumonies hospitalisées plus ou moins élevée comme décrit dans la section précédente.

**Tableau 9 Proportion des pneumonies avec hospitalisation en fonction de l'âge**

Âge (en années)	Hospitalisation (%)
< 1	17,2 %
1	14,1 %
2-4	9,6 %
5-17	7,1 %
18-49	12,3 %
50-64	22,0 %
65-74	32,1 %
75-84	41,6 %
85+	52,9 %

### Taux de létalité des pneumonies

Différentes sources de données ont été utilisées pour estimer le taux de létalité des pneumonies hospitalisées : une étude au Québec pour les moins de 5 ans(20), une étude économique de la vaccination des enfants au Canada basée sur plusieurs sources de données pour le groupe de 5 à 64 ans(21), une étude canadienne utilisant une base de données administrative pour les 65 ans et plus(22). Les taux par âge sont présentés dans le tableau 10. Une hypothèse est que les pneumonies traitées en ambulatoire ne sont pas associées à des décès.

**Tableau 10 Létalité des pneumonies hospitalisées en fonction de l'âge**

Âge (en années)	Létalité (%)
< 1	0,11 %
1-4	0,02 %
5-17	1,20 %
18-44	4,10 %
45-64	5,90 %
65+	16,70 %

### Proportion des pneumonies non invasives attribuable au pneumocoque

Pour les enfants, les proportions de pneumonies hospitalisées causées par le pneumocoque ont été estimées sur la base de résultats de tests TAAN dans le sang, combinés à des prélèvements rhinopharyngés dans 11 centres universitaires en Australie : 9 % chez les moins de 1 an (11/119), 26 % chez les 1-4 ans (137/534) et 37 % (47/126) chez ceux âgés de 5 ans et plus(23). Dans une revue systématique d'études réalisées chez des adultes hospitalisés, la proportion des pneumonies attribuable au *Streptococcus pneumoniae* était la plus élevée (37 %) lorsque des tests urinaires de détection antigénique étaient utilisés(24,25). Nous ne disposons pas de bonnes études portant sur les pneumonies traitées de façon ambulatoire et en fonction de l'opinion de pédiatres, des proportions attribuables au *Streptococcus pneumoniae* deux fois moindres que pour les pneumonies hospitalisées ont été utilisées dans le modèle. Dans des analyses de sensibilité, les valeurs indiquées dans le tableau 11 ont été multipliées par un facteur de 0,66 ou 1,33.

Tableau 11 Proportion des pneumonies non invasives attribuable au pneumocoque

Âge en années	Pneumonies hospitalisées	Pneumonies non hospitalisées
< 1	9,2 %	4,6 %
1-5	25,7 %	12,8 %
5-18	37,3 %	18,7 %
18+	37,0 %	18,5 %

### Distribution des sérotypes parmi les pneumonies non invasives

Nous avons fait l'hypothèse que la distribution des sérotypes était similaire pour les IIP et les pneumonies pneumococciques hospitalisées ou non.

### Otites moyennes

Dans le modèle, 2 catégories sont considérées : les épisodes d'otite moyenne (OM) qui regroupe les otites moyennes aiguës (OMA), les otites moyennes avec effusion et les otites chroniques suppuratives, et les placements de tube de ventilation résultant d'une otite moyenne.

### Fréquence des otites moyennes

Une étude basée sur des données administratives en Ontario, incluant les cas hospitalisés (*Discharge Abstract Database*) et ceux traités en ambulatoire (*Physician Billing Claims Database - Ontario Health Insurance Plan*), fournit des données sur la fréquence des visites médicales associées à un diagnostic d'otite(26). Les taux rapportés durant la période d'utilisation du VPC-13 ont été utilisés dans le modèle. Dans des analyses de sensibilité, des taux sont multipliés par un facteur de 0,8 ou 1,2.



### **Fréquence des placements de tube de ventilation**

Des statistiques sur la fréquence des placements de tube de ventilation ont été estimées à partir des fichiers MedÉcho concernant les chirurgies d'un jour et les hospitalisations pour les années 1997 et 1998, en corrigeant les taux pour une proportion de 10 % d'actes réalisés dans des cabinets médicaux privés(27). Dans des analyses de sensibilité, des taux sont multipliés par un facteur de 0,8 ou 1,2.

### **Proportion des otites moyennes attribuable au pneumocoque**

L'introduction des vaccins pneumococciques conjugués chez les enfants a été associée à une diminution de la fréquence des otites causées par ce pathogène comme cela a été mis en évidence dans une étude aux États-Unis, la proportion d'OMA avec une culture positive pour le *Streptococcus pneumoniae* passant de 37 % durant la période pré-VPC-7 (1995-2001) à 28 % durant l'ère VPC-13 (2012-2016)(28). Cette valeur est proche de celle de 24 % observée dans une étude prospective d'une cohorte d'enfants dans l'État de New-York en 2015-2019, tous les enfants ayant reçu 4 doses de VPC-13(29). Dans notre modèle de base, la valeur médiane de 26 % entre ces 2 études a été utilisée. Cette proportion a varié entre 10 % et 30 % dans des analyses de sensibilité.

### **Proportion de placements de tube de ventilation attribuable au pneumocoque**

En fonction de l'opinion d'experts et en fonction de la part des otites moyennes aiguës attribuable au *Streptococcus pneumoniae* dans une période d'utilisation du VPC-13 (26 % dans notre modèle), la fraction des placements de tube attribuable au *Streptococcus pneumoniae* a été établie à 52 % (2 x 26 %). Dans des analyses de sensibilité, des proportions de 26 % et de 78 % ont été utilisées.

### **Distribution des sérotypes dans les otites moyennes**

Nous avons recensé 2 études comportant un suivi prospectif d'enfants avec des prélèvements de liquide de suppuration ou par tympanocentèse dans un contexte d'utilisation du VPC-13, la première aux États-Unis(29) et la seconde au Japon(30). Bien que le nombre de cas ne soit pas élevé dans ces deux séries, les résultats sont congruents et présentés dans le tableau suivant. On peut remarquer que le potentiel de prévention du VPC-20 (33,5 % des cas) est environ 5 fois plus élevé que celui du VPC15 (7,3 % des cas). La distribution moyenne reprise dans le tableau 12 est utilisée dans notre modèle pour toutes les issues reliées aux otites.

**Tableau 12 Distribution des sérotypes de pneumocoque identifiés dans 2 études**

Sérotype	Kaur et coll., 2022	Ubutaka et coll., 2018	Total	Pourcentage
VPC-13	9	20	29	14,1 %
22F	3	6	9	4,4 %
33F	5	1	6	2,9 %
VPC-15 moins VPC-13	8	7	15	7,3 %
8	0	0	0	0,0 %
10A	3	9	12	5,8 %
11A	2	6	8	3,9 %
12F	0	1	1	0,5 %
15B/C	18	15	33	16,0 %
VPC-20 moins VPC-15	23	31	54	26,2 %
VPC-20 moins VPC-13	31	38	69	33,5 %
Autres	58	50	108	52,4 %
Total	98	108	206	100,0 %

## Paramètres vaccinaux

La référence pour le calcul des indices coût-efficacité incrémentaux est la situation épidémiologique actuelle d'utilisation d'un calendrier combinant le VPC-10 et le VPC1-3. Dans le modèle de base, l'hypothèse est faite que les nouveaux vaccins seront aussi efficaces que ceux utilisés dans le calendrier mixte pour les sérotypes communs. De ce fait, les efficacités vaccinales dans le scénario de base sont mises à zéro pour les 20 sérotypes figurant dans le VPC-20.

## Taux de couverture vaccinale

En fonction des données de l'enquête réalisée au Québec sur les couvertures vaccinales chez les jeunes enfants en 2021, la proportion des enfants vaccinés avec 2 doses est fixée à 97,5 % pour 2 doses et à 96,7 % pour 3 doses (Kiely et coll., 2021, communication écrite).

## Efficacité vaccinale contre les infections invasives

On suppose qu'après 3 doses, le VPC-13 (dans un calendrier 2 VPC-10+1 VPC-13), le VPC-15 et le VPC-20 auront, contre les sérotypes figurant dans leur composition, une efficacité terrain initiale équivalente à celle observée au Royaume-Uni pour les sérotypes vaccinaux en y ajoutant le 6A et en excluant le 3, soit 84,8 %(31). Dans cette même étude, la protection conférée par les 2 premières doses de vaccin données avant l'âge d'un an était de 73,7 % et cette valeur a été retenue pour la protection conférée par les 2 doses primaires de VPC-10, VPC-15 et VPC-20. Le VPC-10 ne contient pas les sérotypes 6A et 19A dans sa composition, mais il semble exister un certain niveau de protection indirecte contre ces 2 sérotypes(32). Il est supposé qu'après les 2 premières doses de VPC-10, la protection croisée contre les sérotypes 6A et 19A sera de

36,9 %, la moitié de la valeur conférée par une protection directe conférée par 3 doses de VPC-13.

Le VPC-10 ne contient pas le sérotype 3. Pour le VPC-13 (dans un calendrier mixte de 2 VPC-10+1 VPC-13), le VPC-15 et le VPC-20, une valeur de protection initiale de 88 % a été retenue en fonction des résultats de l'étude d'efficacité terrain du VPC-13 au Québec(33). Après 2 doses, une valeur similaire a été retenue sur la base de l'opinion d'experts sachant qu'il n'existe pas de preuve d'une relation dose-effet pour ce sérotype. Cette valeur élevée est supposée persister jusqu'à l'âge de 23 mois seulement.

Il existe pour le VPC-13 et le VPC-15 une immunité croisée contre le sérotype 6C attribuable au polysaccharide 6A inclus dans ces vaccins, mais non pour le VPC-10 qui ne contient que le polysaccharide 6B qui est plus éloigné d'un point de vue épitopique(34). Le VPC-20 contient également le polysaccharide 6A. Pour le VPC-13, le VPC-15 et le VPC-20, les valeurs de protection croisée contre les IIP causées par le 6A ont été estimées comme étant la moitié de celles retenues pour les sérotypes vaccinaux.

Le VPC-20 contient le sérotype 15B qui induit une immunité croisée contre le sérotype 15C (mais pas contre le sérotype 15A) et des valeurs de protection équivalente à la moitié de celle des sérotypes vaccinaux a été retenue pour le sérotype 15C(35).

Ces informations sont détaillées dans le tableau 13. Dans des analyses de sensibilité, ces valeurs ont été augmentées ou diminuées par un facteur de 1,2 ou 0,8.

**Tableau 13 Valeurs des protections initiales conférées par les différents vaccins dans le modèle de base**

	<b>VPC-10<sup>a</sup></b>	<b>VPC-13<sup>a</sup></b>	<b>VPC-15</b>		<b>VPC-20</b>	
Nombre de doses	2	3	2	3	2	3
Sérotypes VPC-13 moins 3, 6A, 19A	73,7 %	84,8 %				
Sérotypes VPC-15 moins 3, 6A, 19A			73,7 %	84,8 %		
Sérotypes VPC-20 moins 3, 6A, 19A					73,7 %	84,8 %
Sérotype 3		88,0 %	88,0 %	88,0 %	88,0 %	88,0 %
Sérotype 6A	36,9 %	84,8 %	73,7 %	84,8 %	73,7 %	84,8 %
Sérotype 6C		42,4 %	36,9 %	42,4 %	36,9 %	42,4 %
Sérotype 19A	36,9 %	84,8 %	73,7 %	84,8 %	73,7 %	84,8 %
Sérotype 15C					36,9 %	42,4 %

<sup>a</sup> Dans un calendrier 2 VPC-10 + 1 VPC-13.

## Effacité vaccinale contre les pneumonies non invasives

Dans l'essai randomisé du VPC-13 chez les adultes aux Pays-Bas, l'efficacité vaccinale était de 75,0 % contre les infections invasives causées par les sérotypes vaccinaux et de 45,0 % contre les pneumonies non invasives causées par ces mêmes sérotypes, un ratio de 0,6(36). En appliquant ce ratio aux efficacités vaccinales retrouvées chez les enfants pour les IIP(31), on aurait pour les pneumonies non invasives une valeur de 50,9 % après 3 doses et de 44,2 % après 2 doses. Ces valeurs ont été modifiées par un facteur de 0,8 ou de 1,2 dans les analyses de sensibilité.

## Effacité vaccinale contre les otites

Le seul essai concernant l'efficacité des VPC en fonction des différents sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* causant des OMA avec des prélèvements systématiques a été réalisée en Finlande avec le VPC-7(37). Dans cette étude, l'efficacité vaccinale contre les otites causées par les sérotypes vaccinaux était de 57 %. Cette valeur a été reprise dans le modèle de base. Cette valeur a été modifiée par un facteur de 0,8 ou de 1,2 dans les analyses de sensibilité.

Les otites constituent l'issue pour laquelle existent le plus d'incertitudes. Deux analyses de sensibilité univariées extrêmes ont été réalisées. La première consistant à supposer que les 2 nouveaux vaccins n'auront aucun effet sur les otites et placements de tubes et la deuxième, voulant que les otites et placements de tube associés aux sérotypes propres aux 2 nouveaux vaccins (incluant le 15C pour le VPC-20) seront éradiqués sans aucun remplacement.

## Effacité vaccinale contre les placements de tube

Nous ne disposons pas de données concernant la protection conférée par le VPC-13 contre les placements de tube spécifique par sérotype. De ce fait, la valeur de 57 % retenue pour les otites sera reprise dans le modèle, avec des valeurs de 82 % et de 29 % pour des analyses de sensibilité.

## Durée de la protection

Il existe beaucoup d'incertitude quant à la durée de protection conférée par différents calendriers de vaccination contre le pneumocoque(31). Il est probable que cette durée soit variable en fonction du sérotype(38). Dans le modèle nous avons supposé que pour toutes les issues, la protection aurait une durée maximale de 10 ans en moyenne et que la courbe de diminution de la protection suivrait une courbe en S inversée en fonction de l'hypothèse suivant laquelle il existerait pour chaque individu un seuil de protection qui se distribuerait normalement autour d'une valeur modale de 5 ans. Dans des analyses de sensibilité, des valeurs médianes de 3 et de 7 ans ont été utilisées.

Pour le sérotype 3, la protection initiale de 88 % est supposée durer jusqu'à l'âge de 23 mois, étant nulle par la suite en fonction des résultats d'une étude au Québec(33).

## Qualité de vie

La qualité de vie moyenne en fonction de l'âge est celle des indices d'utilité générés par l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes de 2013-2014(39).

Les indices de qualité de vie associés aux différentes issues durant le stade aigu de la maladie sont les valeurs médianes reprises dans une revue systématique des écrits sur ce sujet(40). Pour les analyses de sensibilité, les valeurs extrêmes rapportées dans cette revue ont été utilisées. La même source a été utilisée pour les qualités de vie associées aux séquelles audiologiques et neurologiques de méningite qui ont été appliquées à l'espérance de vie en santé au moment de l'épisode. Dans des analyses de sensibilité, les pertes de qualité de vie ont été multipliées par un facteur de 8,0 ou 1,2.

## Coût du programme

Comme un changement de vaccin n'implique aucune modification dans le nombre de doses administrées, le coût d'administration peut être ignoré et seul le coût d'achat des doses doit être comptabilisé. Dans le modèle de base, des hypothèses réalistes sur le prix d'une dose de VPC-10 et d'une dose de VPC-13 ont été retenues. Dans le scénario de base, l'hypothèse d'un écart d'environ 12 \$ par dose entre le VPC-13 et le VPC-15 est retenue et un écart du même ordre entre le VPC-15 et le VPC-20 (tableau 14). De ce fait, le prix du VPC-15 et du VPC-20 dans le modèle de base est égal à celui utilisé dans le modèle développé par l'Agence de la santé publique du Canada.

**Tableau 14** Hypothèse sur les écarts de prix entre les vaccins

<b>Calendrier</b>	<b>Écart</b>
VPC-15/VPC-13	12 \$
VPC-20/VPC-13	24 \$
VPC-20/VPC-15	12 \$

Des analyses de sensibilité ont été réalisées en faisant varier les écarts de coût de la vaccination d'un enfant avec un calendrier mixte (2 doses de VPC-10 + 1 dose de VPC-13), un calendrier comportant 3 doses de VPC-15 ou encore 3 doses de VPC-20.

## Coûts directs et indirects de la maladie

Les coûts médicaux directs pour le système de santé par épisode de maladie sont ceux estimés dans une évaluation économique des vaccins pneumococciques conjugués au Canada(21). Pour les placements de tube de ventilation, le coût moyen par procédure (1 611 \$ en 2018) a été extrait d'un rapport de l'Institut canadien d'information sur la santé(41). Les détails sont présentés dans le tableau 15.

**Tableau 15 Coûts par épisode de maladie pour le système de santé en fonction de l'âge**

Âge en années	Méningite <sup>a</sup>	Bactériémie sans foyer	Pneumonie bactériémique	Pneumonie non invasive hospitalisée	Pneumonie non invasive ambulatoire	Otite moyenne	Placement de tube
< 1	45 322 \$	21 248 \$	21 248 \$	8 063 \$	134 \$	186 \$	1 779 \$
1	45 322 \$	21 248 \$	21 248 \$	8 063 \$	134 \$	186 \$	1 779 \$
2-4	45 322 \$	21 248 \$	21 248 \$	8 063 \$	134 \$	186 \$	1 779 \$
5-17	45 322 \$	21 248 \$	21 248 \$	8 063 \$	134 \$	186 \$	1 779 \$
18-34	48 446 \$	36 437 \$	36 437 \$	12 079 \$	134 \$	-	-
35-49	48 446 \$	36 437 \$	36 437 \$	12 079 \$	134 \$	-	-
50-64	48 446 \$	36 437 \$	36 437 \$	12 079 \$	134 \$	-	-
65+	26 457 \$	25 773 \$	25 773 \$	11 447 \$	134 \$	-	-

<sup>a</sup> En excluant le coût des séquelles.

Les coûts annuels de prise en charge des séquelles de méningites pour le service de santé sont ceux estimés dans une évaluation du fardeau économique des infections pneumococciques au Canada(12). Les détails sont présentés dans le tableau 16.

**Tableau 16 Coût annuel des séquelles pour le système de santé en fonction de l'âge**

Âge en année	Séquelle neurologique	Séquelle audiolgique
< 1	20 051 \$	11 171 \$
1	20 051 \$	11 171 \$
2-4	20 051 \$	11 171 \$
5-9	20 051 \$	11 171 \$
10-19	20 051 \$	11 171 \$
20-49	8 020 \$	11 171 \$
50-64	8 020 \$	11 171 \$
65+	4 010 \$	11 171 \$

Les coûts directs à charge des familles pour chaque épisode sont extraits d'une étude sur le fardeau économique des infections pneumococciques au Canada(12). Les séquelles de méningites peuvent entraîner des coûts pour les familles et on suppose qu'ils seront équivalents à ceux encourus par le système de santé(42).

Les pertes de productivité (coûts indirects pour la société) associées à chaque épisode de maladie sont basées sur une étude dans laquelle le nombre d'heures de travail perdues par épisode a été comptabilisé(21). Les heures de travail perdues ont été transformées en perte de productivité en utilisant le salaire horaire moyen au Québec (30,96 \$ en 2022)(43).

Pour estimer les pertes de productivité liées aux décès, l'espérance de gains à la date du décès a été calculée à partir des statistiques canadiennes sur le salaire horaire moyen par âge(44), le nombre moyen d'heures travaillées par semaine(45) et le taux d'emploi(46). Les estimés sont présentés dans le tableau 17.

**Tableau 17 Taux de participation au travail, heures prestées par semaine en moyenne et rémunération horaire moyenne, selon groupe d'âge au Québec**

Âge en année	Taux de participation	Heures/semaine	\$/heure
16-19	57,4 %	26,80	17,80 \$
20-24	78,5 %	26,80	17,80 \$
25-34	88,2 %	37,70	31,21 \$
35-44	90,5 %	37,70	31,21 \$
45-54	89,2 %	37,70	31,21 \$
55-64	65,6 %	36,40	29,00 \$

Tous les coûts établis pour des années antérieures à 2023 ont été actualisés en fonction de l'évolution de l'indice de prix des services et soins de santé au Québec produits par Statistique Canada(47).

Des analyses de sensibilité ont été réalisées en augmentant et diminuant tous les coûts de 20 % (facteur multiplicatif de 1,2 ou 0,8).

## Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité univariées ont été réalisées pour caractériser l'incertitude dans les résultats du modèle. Elles portaient, respectivement, sur le prix d'acquisition des différents vaccins, les paramètres épidémiologiques, vaccinaux et économiques, ainsi que sur l'existence ou non d'un remplacement des souches vaccinales par des souches non vaccinales en supposant l'existence d'une immunité de groupe.

Les paramètres faisant l'objet d'une analyse de sensibilité univariée sont décrits dans le tableau 18, ainsi que la manière dont les valeurs extrêmes sont estimées. En utilisant les valeurs extrêmes des estimés, des diagrammes en barres ont été construits en rangeant les paramètres en fonction de leur impact respectif sur les indices coût-efficacité calculés dans une perspective sociétale (*Tornado diagram*).

**Tableau 18 Listes des paramètres faisant l'objet d'une analyse de sensibilité univariée**

<b>Paramètre</b>	<b>Scénario de base</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
Taux d'incidence des infections invasives à pneumocoque	QC 2015-2019	x0,8	x1,2
Distribution des sérotypes dans IIP et pneumonies pneumococques	QC 2015-2019	QC 2020-2022	
Fréquence des pneumonies non invasives hospitalisées	QC 2013-2015	x0,8	x1,4
Proportion des pneumonies non invasives hospitalisées attribuable au <i>Sp</i>	9,2 % à 37,3 %	x0,67	x1,33
Fréquence des pneumonies non invasives non hospitalisées	Nelson et coll., 2008	x0,8	x1,4
Proportion des pneumonies non invasives non hospitalisées attribuable <i>Sp</i>	4,6 % à 18,7 %	x0,67	x1,33
Fréquence des otites moyennes	Nasreen et coll., 2022	x0,8	x1,2
Proportion des OM attribuables au <i>Sp</i>	26 %	x0,39	x1,15
Fréquence des placements de tube de ventilation	Petit et coll., 2003	x0,8	x1,2
Proportion des placements de tube attribuable au <i>Sp</i>	52 %	x0,5	x1,5
Efficacité vaccinale contre les IIP <sup>a</sup>	84,8 %	x0,8	x1,2
Efficacité vaccinale contre les pneumonies non invasives	50,9 %	x0,8	x1,2
Efficacité vaccinale contre les OM	57,0 %	x0,8	x1,2
Efficacité vaccinale contre les placements de tube	57,0 %	x0,8	x1,2
Durée de la protection médiane en années	5 ans	3 ans	7 ans
Pertes de qualité de vie associée aux maladies et séquelles	Tang et coll., 2022	x0,8	x1,2
Coûts directs de la maladie	Wilson et coll., 2020	x0,8	x1,2

<sup>a</sup> Post-dose 3.

Des analyses de sensibilité multivariées probabilistes ont également été réalisées en faisant varier certains paramètres sur 5,000 itérations, en fonction de distributions spécifiées. Les paramètres pouvant être inclus dans les analyses multivariées sont indiqués dans le tableau 18, avec leurs valeurs de base et extrêmes. Les coûts d'acquisition des vaccins, l'immunité de groupe et les paramètres populationnels n'ont pas été inclus dans ces analyses. Les paramètres épidémiologiques ont été supposés suivre une distribution symétrique telle que la distribution bêta, tandis qu'une distribution asymétrique à droite de type lognormale a été appliquée aux paramètres économiques.



## RÉSULTATS

### Modèle de base

Les principaux résultats issus du modèle de base figurent dans le tableau 19. Il s'avère que l'introduction des nouveaux vaccins aurait un impact relativement modeste sur le fardeau global des IIP tous âges confondus, la réduction attendue du nombre de cas étant de 11 par an pour le VPC-15, soit 1,4 % du total et de 22 cas par an pour le VPC-20, soit 2,8 % du total. Si l'on mesure la réduction du fardeau pour les enfants âgés de moins de 10 ans, les proportions sont plus élevées : 15,3 % (11/ 70 cas) pour le VPC-15 et 31,4 % (22/ 70 cas) pour le VPC-20. Le nombre de cas de pneumonie non invasive qui pourrait être prévenu est plus de 20 fois plus élevé que celui des IPP avec encore un avantage pour le VPC-20. C'est du côté des otites que la diminution du nombre d'épisodes de maladie sera la plus élevée, le VPC-20 pouvant faire 4 fois mieux que le VPC-15. Par contre, les deux nouveaux vaccins n'auraient qu'un impact mineur sur le nombre de survivants de méningite avec séquelles et de décès, moins d'un cas par an dans tous les scénarios.

Il apparaît que c'est un calendrier comportant 3 doses de VPC-20 qui offrirait la meilleure protection contre toutes les issues et qui réduirait, plus qu'avec le VPC-15, le coût de la maladie pour le système de santé et les familles.

Il est par contre prévisible mais non certain que l'adoption du VPC-20 serait l'option la plus dispendieuse. Dans le scénario de base, l'adoption du VPC-20 entraînerait une augmentation du coût d'achat des vaccins d'environ 9 millions \$ contre 6 millions \$ pour le VPC-15. Ces augmentations de coûts sont plus élevées que la réduction du coût de traitement de la maladie. En conséquence, les nouveaux vaccins ne seraient pas *cost-saving* dans le scénario de base.

L'augmentation des coûts associés à l'adoption de l'un ou l'autre des deux nouveaux vaccins est à mettre en rapport avec un gain modeste en années de vie ajustées pour la qualité avec une actualisation de leur valeur : 18 pour le VPC-15 et 42 pour le VPC-20. Si l'on regarde les indices coûts-efficacité incrémentaux (ICER), ils sont peu favorables pour le VPC-15, tant pour le système de santé (240 000 \$/ QALY) que pour la société (178 000 \$/QALY). Le tableau est plus favorable pour le VPC-20, tant du point de vue du système de santé (125 000 \$/QALY) que pour la société (43 000 \$/QALY). Ce dernier indice est inférieur à la valeur présente du PIB annuel par habitant au Canada (54 995 \$ USD en 2023 soit 72 683 \$ CAD)(3).

On constate que dans le scénario de base et avec un écart de coût d'environ 12 \$ par dose entre les 2 nouveaux produits, l'adoption du VPC-20 serait une option dominante par rapport à l'adoption du VPC-15 dans une perspective sociétale, se traduisant, à la fois, par une réduction des coûts totaux (coût résiduel de la maladie + coût des vaccins) et un gain en qualité de vie (ICER négatif). Dans la perspective du système de santé, il n'y a pas de dominance, mais l'indice coût-efficacité du VPC-20 relatif au VPC-15 reste très favorables avec une valeur de 22 000 \$/QALY.

**Tableau 19 Résultats du modèle de base dans une cohorte de 80 000 personnes avec un suivi de 100 années (chiffres arrondis)**

Issue	Calendrier			Différence		
	Mixte	VPC-15	VPC-20	VPC-15- Mixte	VPC-20- Mixte	VPC-20- VPC-15
Infection invasive à pneumocoque (N)	783	771	761	-11	-22	-11
Pneumonies à pneumocoque non invasives (N)	15 875	15 607	15 363	-268	-512	-244
Otites à pneumocoque (N)	76 938	75 795	71 678	-1 143	-5 261	-4 117
Placements tubes (N)	5 809	5 673	5 185	-136	-624	-488
Séquelles de méningite (N)	7,0	6,8	6,5	-0,3	-0,5	-0,2
Décès (N)	997,5	997,1	996,7	-0,4	-0,7	-0,4
Coût de l'acquisition des vaccins	11 852 939 \$	18 179 386 \$	20 994 524 \$	6 326 447 \$	9 141 585 \$	2 815 138 \$
Coût de la maladie pour système de santé <sup>a</sup>	56 956 610 \$	55 681 946 \$	53 385 092 \$	-1 274 663 \$	-3 571 517 \$	-2 296 854 \$
Coût de la maladie pour familles <sup>a</sup>	5 842 161 \$	5 585 887 \$	5 175 947 \$	-256 275 \$	-666 214 \$	-409 940 \$
Pertes de productivité <sup>a</sup>	52 185 252 \$	51 127 307 \$	49 218 809 \$	-1 057 945 \$	-2 966 443 \$	-1 908 497 \$
Coût sociétal total <sup>a</sup>	129 064 813 \$	132 802 380 \$	131 002 230 \$	3 737 567 \$	1 937 417 \$	-1 800 150 \$
Gains années de vie (N) <sup>a</sup>	-	-	-	18	34	16
Gains de qualité de vie (N) <sup>a</sup>	-	-	-	21	45	24
Coût par année de vie gagnée pour système de santé <sup>a</sup>	-	-	-	285 760 \$	164 543 \$	32 046 \$
Coût par année de vie gagnée sociétal <sup>a</sup>	-	-	-	211 419 \$	57 232 \$	-111 303 \$
Coût par qualité de vie gagnée pour système de santé <sup>a</sup>	-	-	-	240 490 \$	124 625 \$	21 879 \$
Coût par qualité de vie gagnée sociétal <sup>a</sup>	-	-	-	177 926 \$	43 348 \$	-75 993 \$

<sup>a</sup> Actualisation = 1,5 %/an.

## Analyses de sensibilité univariées

### Prix d'acquisition des vaccins

La figure 2 indique les variations des indices économiques incrémentaux (ICER/année de vie gagnée) pour des calendriers comportant 3 doses de VPC-15 ou de VPC-20 par rapport au calendrier mixte en fonction de l'écart de prix entre ces 2 vaccins et le VPC-13 (le prix du VPC-10 dans le calendrier mixte étant inchangé). Les valeurs de certains seuils sont reprises dans le tableau 20. Comme attendu, les valeurs des ICER dans une perspective sociétale sont moindres que celles estimées dans la perspective du système de santé.

À prix égal entre le VPC-15 et le VPC-13, un calendrier utilisant le VPC-15 génère un ICER acceptable dans la perspective sociétale (41 000 \$/QALY) mais peu favorable dans celle du système de santé (104 000 \$/QALY). Le prix de vente du VPC-15 doit rester inférieur à celui du VPC-13 pour que les indices soient inférieurs à 70 000 \$/QALY, un scénario peu probable. Le VPC-15 serait *cost-saving* par rapport au calendrier mixte si son prix est inférieur de 9 \$ par rapport à celui du VPC-13 dans une perspective sociétale ou de 4 \$ dans celle du système de santé. Lorsque le VPC-15 coûte 15 \$ ou plus que le VPC-13, les indices deviennent très défavorables avec des valeurs supérieures à 210 000 \$/QALY dans n'importe laquelle des perspectives.

À prix égal entre le VPC-20 et le VPC-13, un calendrier utilisant le VPC-20 est pratiquement neutre par rapport au calendrier mixte dans la perspective du système de santé (ICER proche de 0) mais dominant (ICER négatif) dans la perspective sociétale. Pour atteindre une neutralité dans la perspective sociétale, le prix du VPC-20 ne doit pas dépasser de 16 \$ celui du VPC-13. Le seuil de 70 000 \$/QALY est franchi dans la perspective du système de santé lorsque le prix d'achat du VPC-20 est 14 \$ plus élevé que celui du VPC-13 et l'écart doit atteindre 30 \$ lorsque la perspective sociétale est adoptée (tableau 20).

Lorsque les deux nouveaux vaccins sont comparés, il ressort que le VPC-20 domine le VPC-15 jusqu'à un écart de 9 \$ dans la perspective du système de santé et jusqu'à un écart de 20 \$ dans une perspective sociétale (figure 3). Le seuil de 70 000 \$/QALY est atteint lorsque l'écart atteint 17 \$ dans la perspective du système de santé et 27 \$ lorsque la perspective sociétale est adoptée (tableau 20).

**Tableau 20** Écarts de prix unitaire entre le VPC-13, le VPC-15 et le VPC-20 qui génèrent des indices coût-efficacité incrémentaux variant entre le seuil associé à un bénéfice financier net (0 \$) et un seuil égal à 3 fois le PIB annuel par habitant au Canada (210 000 \$), dans la perspective du système de santé ou sociétale, dans le scénario de base, en supposant que le prix du VPC10 reste inchangé

Seuils	VPC-15 vs VPC-13 <sup>a</sup>		VPC-20 vs VPC-13 <sup>a</sup>		VPC-20 vs VPC-15	
	Système	Sociétal	Système	Sociétal	Système	Sociétal
0 \$	(9 \$)	(4 \$)	1 \$	16 \$	10 \$	20 \$
50 000 \$	(5 \$)	1 \$	10 \$	26 \$	15 \$	25 \$
70 000 \$	(3 \$)	3 \$	14 \$	30 \$	17 \$	27 \$
150 000 \$	4 \$	10 \$	29 \$	45 \$	25 \$	35 \$
210 000 \$	10 \$	15 \$	41 \$	56 \$	31 \$	41 \$

<sup>a</sup> VPC-13 dans un calendrier 2 VPC-10 + 1 VPC-13. Valeurs négatives entre parenthèses.

**Figure 2** Relation entre les écarts de prix unitaires du VPC-15 et du VPC-20 par rapport au VPC-13 utilisé dans un calendrier mixte et les indices coût-efficacité incrémentaux d'un programme dans la perspective du système de santé ou sociétale

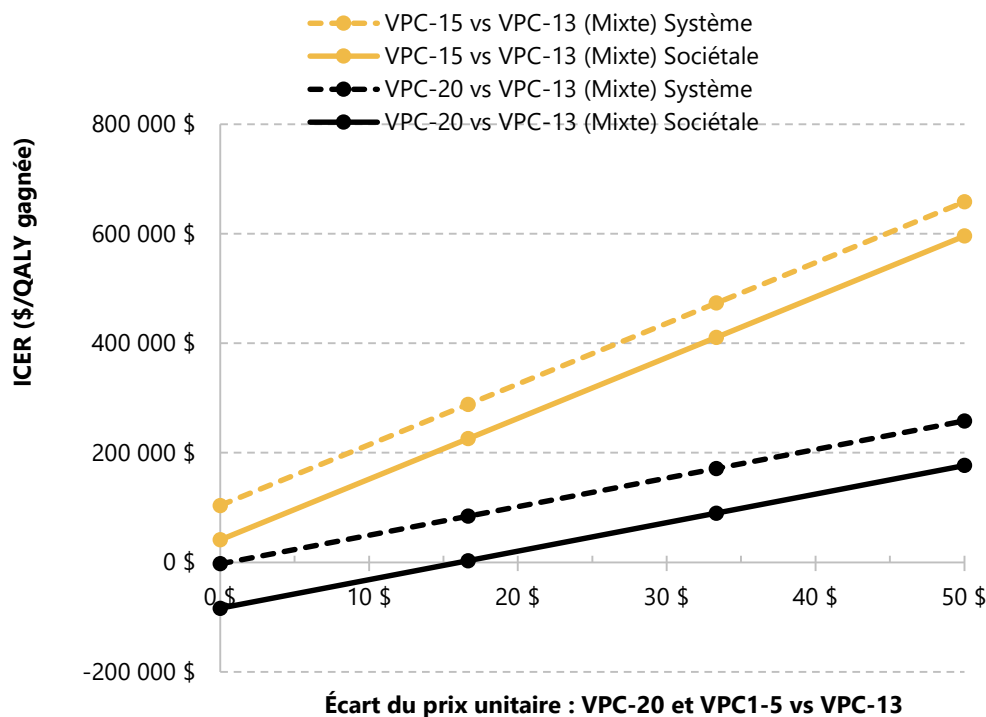
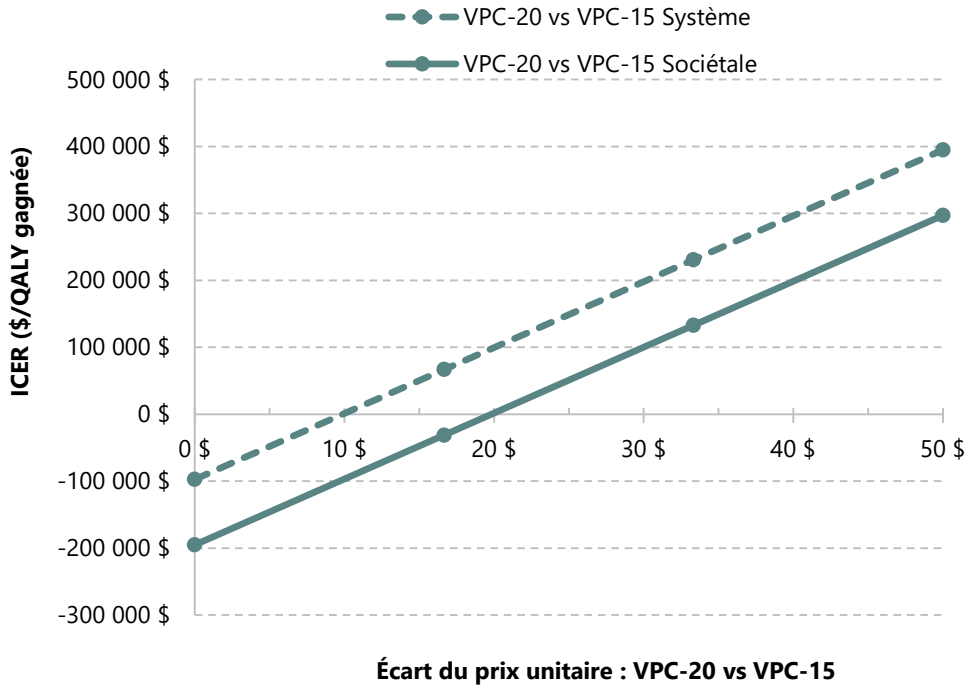


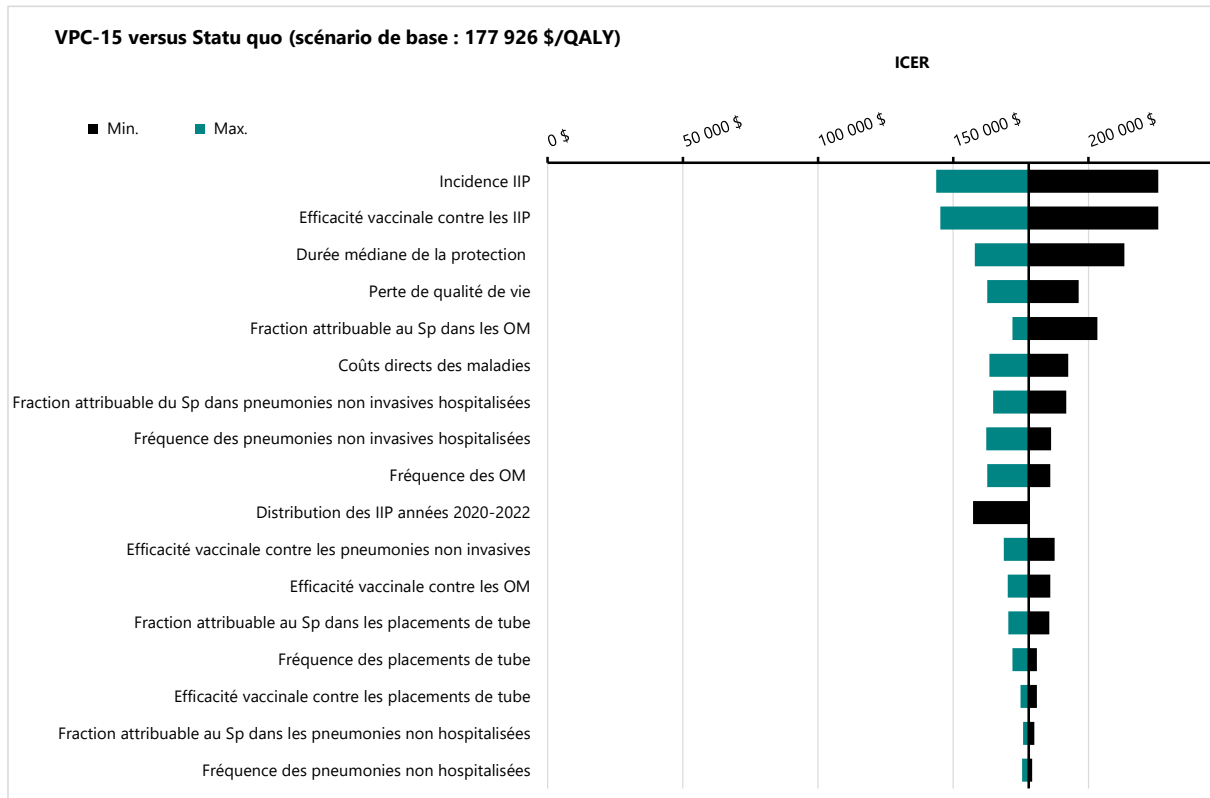
Figure 3 Relation entre l'écart de prix unitaire du VPC-20 par rapport au VPC-20 et les indices coût-efficacité incrémentaux d'un programme dans la perspective du système de santé ou sociétale



### Incertitudes quant à la valeur des paramètres épidémiologiques et vaccinaux

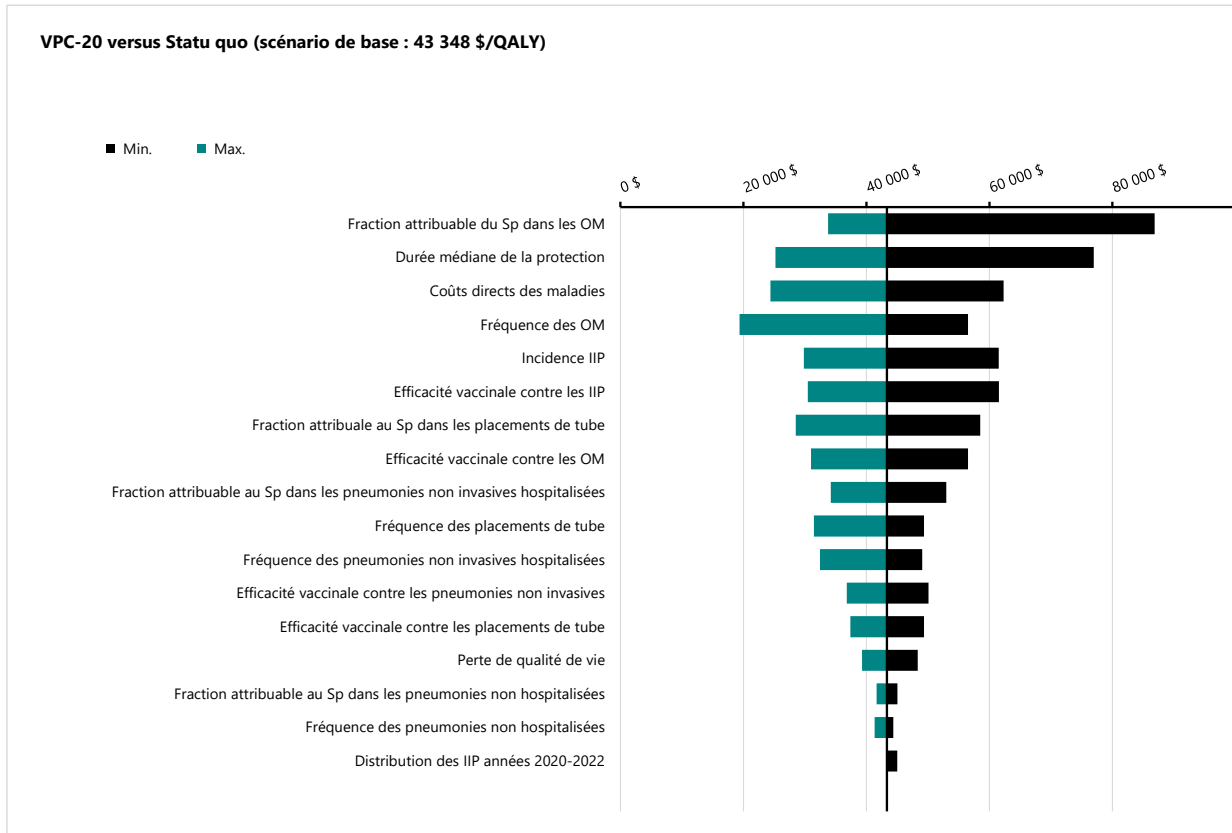
La figure 4 indique les valeurs extrêmes des ICER associés à l'adoption d'un calendrier VPC-15 par rapport au calendrier mixte dans une perspective sociétale. Les 2 paramètres les plus influents sont l'incidence des IIP et l'efficacité relative du VPC-15 par rapport au calendrier mixte. Une incidence accrue des IIP et une efficacité vaccinale relative plus élevée améliorent les ICER, mais leurs valeurs restent toutefois proches de 140 000 \$/QALY ce qui est encore peu favorable. Une efficacité inférieure du VPC-15 par rapport au VPC-13 pour l'ensemble des sérotypes (moins 20 %), un scénario possible au vu des données d'immunogénicité, détériorerait de beaucoup les indices.

**Figure 4 Analyses de sensibilité univariées comparant un calendrier mixte avec un calendrier VPC-15**



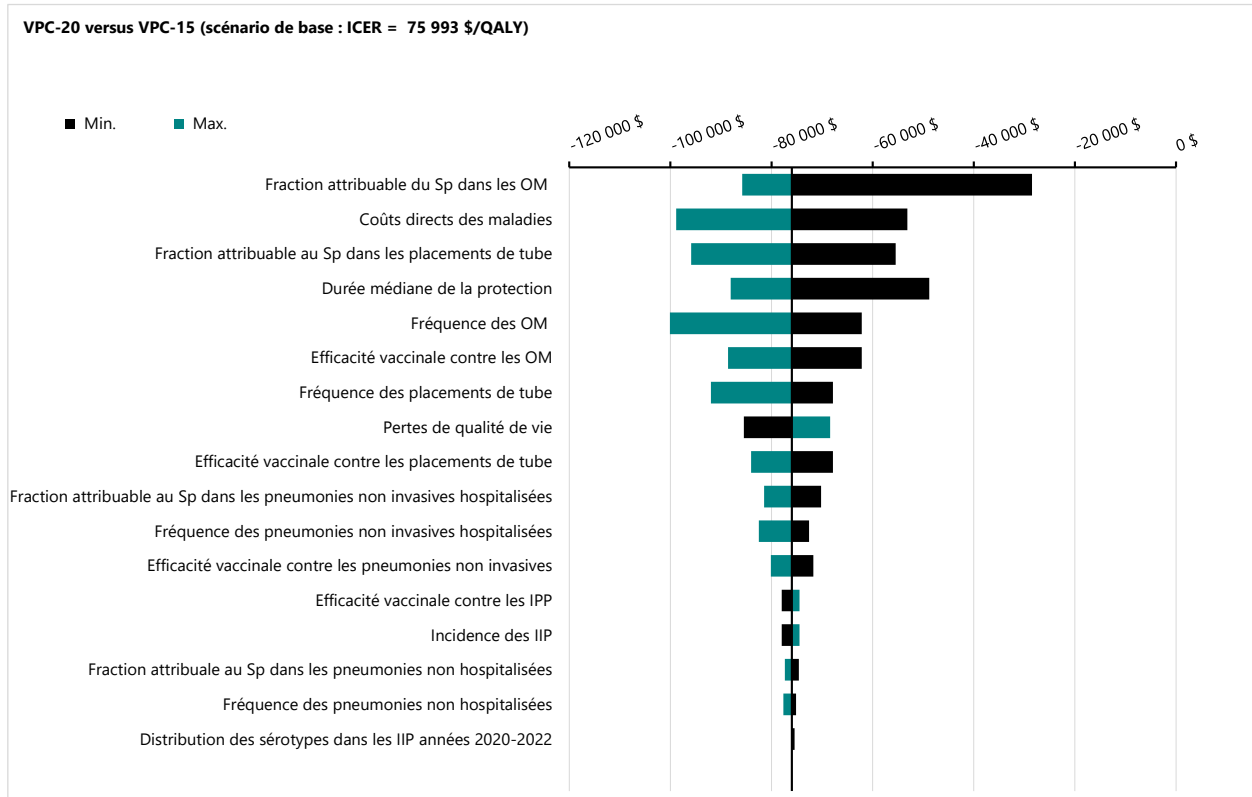
Les indices coût-efficacité liés à l'adoption du VPC-20 en remplacement du calendrier mixte sont, quant à eux, surtout influencés par la durée de la protection, le coût financier des diverses issues, la fréquence des otites moyennes ainsi que la fraction des otites attribuables au *Streptococcus pneumoniae* (figure 5). Le rôle important des otites est compréhensible sachant le potentiel de prévention plus important du VPC-15 pour cette issue par rapport au VPC-15. La fréquence des IIP et l'efficacité relative du VPC-15 par rapport au calendrier mixte pour cette issue jouent également un rôle. Il est à remarquer que la plupart des extrêmes des ICER qui sont calculées dans cette analyse univariée restent comprises entre 20 000 \$ et 70 000 \$/QALY, des valeurs pouvant être considérées comme étant coût-efficaces dans une perspective sociétale.

**Figure 5 Analyses de sensibilité univariées comparant un calendrier mixte avec un calendrier VPC-20**



La comparaison VPC-20 vs VPC-15 est illustrée dans la figure 6. Les paramètres influents concernent les coûts directs des maladies, la durée de la protection, ainsi qu'une série de facteurs associés aux otites et placements de tube : leurs fréquences, les fractions attribuables, ainsi que l'efficacité vaccinale. Cela est logique vu la contribution importante des sérotypes contenus dans le VPC-20 et non dans le VPC-15 dans les causes d'otites. Il est à remarquer que la dominance du VPC-20 sur le VPC-15 (ICER négatif) n'est pas remise en question dans les scénarios les plus défavorables pour le VPC-20.

**Figure 6 Analyses de sensibilité univariées comparant un calendrier VPC-15 avec un calendrier VPC-20**





## Efficacité vaccinale nulle ou très élevée envers les otites

Les résultats des scénarios extrêmes concernant les otites moyennes sont représentés dans le tableau 21. Lorsque l'efficacité vaccinale du VPC-15 et du VPC-20 est supposée être nulle contre les otites et placements de tube causés par les sérotypes vaccinaux, ce qui est équivalent à une efficacité similaire à celle du modèle de base avec un remplacement complet, on voit que les ICER deviennent moins favorables par rapport au calendrier mixte, plus pour le VPC-20 que pour le VPC-15. Dans ce scénario, le VPC-20 perd sa dominance dans une perspective sociétale. Au contraire, lorsque les 2 nouveaux vaccins ont supposément une efficacité de 100 % contre les sérotypes vaccinaux sans diminution au fil du temps, ce qui correspond à une quasi-élimination des sérotypes vaccinaux comme cause d'otite, les ICER deviennent plus favorables, surtout pour le VPC-20. Ce dernier devient alors dominant envers le VPC-15 tant dans la perspective du système de santé que sociétale. Ces analyses soulignent le rôle non négligeable des otites dans les résultats de l'évaluation économique.

**Tableau 21 Indices coût-efficacité incrémentaux (ICER)<sup>a</sup> des différents calendriers dans le modèle de base et dans deux scénarios extrêmes concernant les otites et placements de tube de ventilation**

	<b>Perspective</b>	<b>VPC-15 vs Mixte</b>	<b>VPC-20 vs Mixte</b>	<b>VPC-20 vs VPC-15</b>
Scénario de base	Système de santé	240 490 \$	124 625 \$	21 879 \$
	Sociétale	177 926 \$	43 348 \$	-75 993 \$
Efficacité = 0 %	Système de santé	283 964 \$	204 145 \$	115 594 \$
	Sociétale	237 566 \$	157 834 \$	69 378 \$
Efficacité = 100 %	Système de santé	197 736 \$	55 697 \$	-53 274 \$
	Sociétale	122 876 \$	-47 480 \$	-178 176 \$

<sup>a</sup> Un ICER négatif signifie une dominance.

## Existence d'une immunité de groupe supérieure au remplacement

Il existe une incertitude quant aux effets indirects de l'introduction de l'un ou l'autre des nouveaux vaccins conjugués. Dans le scénario de base, il est supposé que la protection indirecte conférée aux non-vaccinés contre les infections causées par les sérotypes spécifiques aux nouveaux produits sera entièrement compensée par un remplacement par des sérotypes non vaccinaux. Si cela n'était pas le cas, une diminution de l'incidence de l'ensemble des infections pneumococciques serait alors observée. Le tableau 22 indique quelles seraient les valeurs des indices coût-efficacité incrémentaux dans l'hypothèse de différents niveaux de remplacement des souches vaccinales par des souches non vaccinales : remplacement complet (scénario de base), remplacement égal à la moitié du remplacement complet et absence de remplacement. Dans tous les scénarios, on suppose que les vaccins ne confèrent aucune protection indirecte contre les infections causées par le *Streptococcus pneumoniae* de sérotype 3. On peut observer que le niveau de remplacement influence fortement et dans un sens favorable les indices coût-efficacité. Avec un remplacement de l'ordre de 50 % seulement, les 2 nouveaux vaccins

deviennent coût-efficaces ou dominants quelle que soit la perspective adoptée. Par contre, le VPC-20 reste l'option préférable quel que soit le niveau de remplacement.

**Tableau 22 Valeurs des indices coût-efficacité incrémentaux (ICER)<sup>a</sup> dans l'hypothèse de différents niveaux de remplacement des sérotypes spécifiques aux nouveaux vaccins par des sérotypes non vaccinaux pour l'ensemble des issues**

Calendriers comparés	Niveau de remplacement		
	Complet <sup>b</sup>	50 %	Aucun
Perspective du système			
VPC-15 vs Mixte	240 490 \$	28 475 \$	7 528 \$
VPC-20 vs Mixte	124 625 \$	12 134 \$	-6 465 \$
VPC-20 vs VPC-15	21 879 \$	-5 277 \$	-21 455 \$
Perspective sociétale			
VPC-15 vs Mixte	177 926 \$	10 629 \$	-8 329 \$
VPC-20 vs Mixte	43 348 \$	-11 645 \$	-27 923 \$
VPC-20 vs VPC-15	-75 993 \$	-35 378 \$	-48 912 \$

<sup>a</sup> Un ICER négatif signifie une dominance.

<sup>b</sup> Scénario de base.

## Analyses de sensibilité multivariées

Les résultats des analyses de sensibilité probabilistes multivariées sont repris dans le tableau 23. Pour tous les scénarios, les résultats du modèle de base sont proches des estimés médians de l'analyse multivariée. On peut observer que les préférences sanitaires et économiques résultant du modèle de base ne sont pas remises en question, les intervalles de crédibilité des analyses multivariées à 90 % restant dans les mêmes zones de seuils.

Tableau 23 Résultats des analyses de sensibilité multivariées

Comparaison	Base <sup>a</sup>	Médiane (IC90 %) <sup>b</sup>
<b>VPC-15 versus Statu quo</b>	Gain IIP (N)	11,5 (7,7, 14,4)
	Gain pneumonies (N)	262,7 (198,8, 353,1)
	Gain OM (N)	1 122,9 (803,3, 1 572,9)
	Gain séquelles (N)	0,3 (0,2, 0,4)
	QALY gagnées	20,7 (15,8, 26,8)
	ICER (\$/QALY) <sup>c</sup>	179,027 \$ (128 138, 247 985)
<b>VPC-20 versus Statu quo</b>	Gain IIP (N)	22 (17, 27)
	Gain pneumonies (N)	504 (390, 660)
	Gain OM (N)	5176 (3 811, 7063)
	Gain séquelles (N)	0,5 (0,3, 0,7)
	QALY gagnées	44 (35, 55)
	ICER (\$/QALY) <sup>c</sup>	41 970 \$ (9 313, 75 590)
<b>VPC-20 versus VPC-15</b>	Gain IIP (N)	10,9 (5,8, 16,3)
	Gain pneumonies (N)	240,5 (182,6, 319,4)
	Gain OM (N)	4 030,9 (2 917,2, 5 597,2)
	Gain séquelles (N)	0,2 (0,1, 0,4)
	QALY gagnées	23,5 (17,3, 30,7)
	ICER (\$/QALY) <sup>c</sup>	-77 952 \$ (-121 954, -44 633)

<sup>a</sup> Scénario de base.

<sup>b</sup> Intervalle de crédibilité à 90 %.

<sup>c</sup> Perspective sociétale.

## DISCUSSION

### Portées de résultats

Une série de conclusions peuvent être tirées de la modélisation :

1. L'option probablement la moins dispendieuse mais aussi la moins efficace serait de conserver le calendrier mixte(4). Grâce à un coût d'acquisition particulièrement favorable du VPC-10, ce calendrier est particulièrement coût-efficace par rapport à un calendrier comportant 3 doses de VPC-13(5). À terme toutefois, ce calendrier devra être abandonné advenant une cessation de la distribution du VPC-13, celui-ci devant être remplacé par le VPC-20. Le VPC-10 devrait aussi disparaître du marché, le producteur développant actuellement de nouveaux produits utilisant une nouvelle technologie(6).
2. En termes de protection, le VPC-15 offre des bénéfices modérés par rapport au calendrier mixte actuellement en vigueur. Il permettrait d'offrir une protection contre les sérotypes 22F et 33F et une protection plus robuste contre le sérotype 19A. Si le VPC-15 est offert au prix du VPC-13, un calendrier 2+1 VPC-15 serait cependant moins coût-efficace que le calendrier mixte actuel. Pour générer des indices coûts-efficacité incrémentaux favorables (moins de 70 000 \$/QALY par exemple), il faudrait que le prix unitaire du VPC-15 soit moindre que celui du VPC-13.
3. Un calendrier utilisant le seul VPC-20 serait l'option la plus efficace et probablement la plus dispendieuse. Il permettrait une protection contre sept sérotypes additionnels du pneumocoque de même qu'une protection plus robuste contre le sérotype 19A. Une fois un équilibre atteint, un calendrier 2+1 VPC-20 permettrait de prévenir chaque année une vingtaine d'infections invasives, 500 cas de pneumonie pneumococcique et 4 000 épisodes d'otite par rapport à la situation actuelle.
4. Dans un scénario d'un coût unitaire du VPC-20 égal à celui du VPC-13, une augmentation du budget d'achat des vaccins serait toutefois à prévoir. Toute variation du prix de 1 \$ par dose se traduirait par une variation du budget d'achat d'environ 230 000 \$ par an.
5. D'un point de vue coût-efficacité, le VPC-20 domine le VPC-15 pour une large gamme de différence de prix entre les 2 produits, allant jusqu'à 9 \$ dans une perspective du système de santé et 20 \$ dans celle de la société. Il faudrait que le prix du VPC-20 dépasse encore davantage celui du VPC-15 pour que le choix du produit 20-valent soit associé à un ICER dépassant 70 000 \$/QALY : écart de 17 \$ dans la perspective du système de santé ou de 27 \$ par dose dans la perspective sociétale.
6. Dans le modèle de base, une hypothèse est que la protection indirecte (*herd effect*) des non-vaccinés générée par la vaccination d'une fraction importante des enfants soit entièrement compensée par un remplacement des sérotypes vaccinaux par des sérotypes non vaccinaux. Seule la protection directe des vaccinés est donc considérée. Dans une revue systématique

des évaluations économiques portant sur le VPC-7, l'immunité de groupe ressortait comme étant le facteur influençant le plus les résultats(7). Ce constat est retrouvé dans nos résultats : une protection indirecte des non-vaccinés avec un remplacement qui resterait incomplet aurait un effet marqué et favorable sur les indices coût-efficacité des nouveaux vaccins sans modifier toutefois l'ordre de préférence entre les 2 produits.

7. Les analyses de sensibilité univariées et multivariées les plus importantes portent sur la comparaison entre le VPC-15 et le VPC-20 dans une perspective sociétale. Les résultats indiquent que la dominance (plus de bénéfices sanitaires pour un coût financier global moindre) du second par rapport au premier n'est pas remise en question en utilisant les valeurs des paramètres les moins favorables au VPC-20.

## Limites

### Structure du modèle

Nous ne disposons pas des données qui permettraient de développer un modèle dynamique spécifique par sérotype. Cela exige, en effet, des estimés robustes de l'incidence et la durée du portage asymptomatique en fonction de l'âge, de la protection conférée par un épisode de portage asymptomatique ou une maladie, ainsi que de l'effet des vaccins sur le portage et le risque de maladie.

Un scénario de non-vaccination qui, préconisé dans certains écrits, n'a pas été retenu(48). Des vaccins pneumococciques conjugués sont utilisés au Québec depuis près de 20 ans et prédire ce que serait aujourd'hui la situation épidémiologique en l'absence de ces vaccins serait difficile.

Dans le modèle de base, les coûts et avantages des différents scénarios de vaccination sont comparés dans une situation d'équilibre pour une seule cohorte (*steady state*). Une étude portant sur l'impact de l'introduction du VPC-13 dans plusieurs pays montre qu'un nouvel état d'équilibre combinant les effets directs et indirects de la vaccination des jeunes est atteint entre 2 et 5 ans après un changement de calendrier, plus vite chez les jeunes que chez les aînés(49). Il aurait été possible de construire un modèle basé sur plusieurs cohortes étant successivement vaccinées et étudier l'évolution des impacts dans la population entière. Une telle stratégie est plus complexe à modéliser et se pose alors la question du nombre de cohortes à inclure dans le modèle, ce facteur influençant les résultats en termes d'épisodes prévenus sans que cela modifie les indices coûts efficacité incrémentaux dans l'hypothèse d'une absence d'immunité de groupe et de remplacement ou d'équilibre entre ces 2 facteurs.

## Incertitude sur la valeur de certains paramètres

### Infections invasives

Nous faisons l'hypothèse que l'impact épidémiologique global du calendrier mixte sera comparable à celui résultant de l'utilisation d'un calendrier utilisant le seul VPC-13 quant à l'incidence globale des IIP. Nos données sur l'efficacité de différents calendriers soutiennent cette hypothèse(4). Au Québec, l'incidence globale des IIP est resté stable durant les années 2015 à 2019 dans tous les groupes d'âge malgré le passage du VPC-13 au VPC-10 au cours de l'année 2018, ce qui va également dans le sens de cette hypothèse(11).

Les empyèmes ne sont pas traités de manière spécifique et sont amalgamés aux pneumonies invasives. Les empyèmes pneumococciques constituent une complication des pneumonies et peuvent conduire à des traitements invasifs comme une thoracocentèse ou une décortication avec des coûts élevés(50). Chez les jeunes, les empyèmes surviennent à un âge plus avancé que les autres IIP(50,51). Durant les dernières années, l'utilisation de plus en plus systématique du TAAN sur des liquides pleuraux s'est traduite par une augmentation de la fréquence des empyèmes attribuable au *Streptococcus pneumoniae*, avec une proportion importante de cas de sérotype 3 au Québec(11). Nous ne disposons pas de bonnes données sur l'efficacité des VPC à prévenir ce type d'issue et les analyses de série chronologique ne permettent pas de dissocier les variations naturelles de l'impact des vaccins comme constaté dans plusieurs études(52,53). Il est donc possible que les effets bénéfiques des nouveaux vaccins soient sous-estimés dans notre étude mais non de manière importante vu le rôle mineur des sérotypes spécifiques au VPC-15 et au VPC-20 comme cause d'empyème(11).

### Pneumonies non invasives

Les pneumonies non bactériémiques acquises dans la communauté et causées par le *Streptococcus pneumoniae* sont beaucoup plus fréquentes que les infections invasives, surtout chez les enfants, avec un ratio de l'ordre de 20 à 1(12). Elles ont de ce fait un rôle important dans les évaluations économiques des vaccins. Une source de données souvent utilisée pour estimer la fréquence des pneumonies non invasives acquises dans la communauté est la fréquence des hospitalisations ayant un code de pneumonie en diagnostic principal dans des bases de données administratives(12,54). Cette manière de faire peut entraîner des biais de différentes natures et certains ont été quantifiés dans 2 études réalisées chez des adultes après l'an 2000. La première étude portait sur des adultes âgés de 65 ans et plus admis dans 2 hôpitaux universitaires en Australie(16). Un diagnostic de pneumonie a été posé en fonction de critères radiologiques et/ou cliniques chez 2 281 patients. La sensibilité d'une capture basée sur l'ensemble des codes de pneumonie figurant en n'importe quelle position (1 à 15) était de 97,8 %, pour une spécificité de 64,2 % et une valeur prédictive positive de 68,1 %. Un code de pneumonie apparaissait en première position dans 50,8 % des cas. À partir de ces données, il faudrait multiplier par 1,4 la fréquence des hospitalisations avec pneumonie en diagnostic principal pour estimer leur fréquence réelle. Dans une seconde étude, une validation des codes diagnostiques inscrits dans le fichier administratif MedÉcho dans un échantillon de patients âgés de 65 ans et plus au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke a été réalisée(17). Il s'est avéré que la fréquence des

pneumonies acquises dans la communauté et confirmées par imagerie augmentait de 44 à 89/100 000 lorsque le premier diagnostic secondaire s'ajoutait au diagnostic principal, une augmentation de 2 fois. Dans cette même étude, la valeur prédictive positive des cas recensés sur la base du diagnostic principal n'était que de 40 %. À partir de ces données, il faudrait multiplier par 0,8 la fréquence des hospitalisations avec pneumonie en diagnostic principal pour estimer leur fréquence réelle. Nous ne disposons pas de données de ce genre concernant les enfants, mais l'avis des pédiatres consultés au Québec est que les comorbidités qui masqueraient les pneumonies en diagnostic principal sont beaucoup moins fréquentes que chez les adultes et que la valeur prédictive positive des codes de pneumonies en diagnostic principal dans le fichier MedÉcho devrait être bonne. Ces 2 balises (facteur multiplicatif de 0,8 ou 1,4) ont été utilisées dans l'analyse de sensibilité portant sur la fréquence des pneumonies non invasives estimées à partir du fichier MedÉcho.

La proportion des pneumonies non invasives qui sont attribuables au pneumocoque est une autre source d'incertitude. Pour les enfants, les proportions de pneumonies non invasives hospitalisées causées par le pneumocoque ont été estimées sur la base de résultats de tests TAAN dans le sang, combinés à des prélèvements rhinopharyngés dans 2 centres universitaires en Australie : 9 % chez les moins de 1 an (11/119), 26 % chez les 1-4 ans (137/534) et 37 % (47/126) chez ceux âgés de 5 ans et plus(23). Dans une revue systématique d'études réalisées chez des adultes hospitalisés, la proportion des pneumonies attribuable au *Streptococcus pneumoniae* était la plus élevée (37 %) lorsque des tests urinaires de détection antigénique étaient utilisés(24,25). Ces valeurs sont légèrement inférieures à celle de 44 % estimée pour les pneumonies alvéolaires faite sur la base de l'impact des vaccins sur les pneumonies de toutes causes et leur efficacité théorique contre celles causées par le *Streptococcus pneumoniae*(55). Nous ne disposons pas de bonnes études portant sur les pneumonies traitées de façon ambulatoire et en fonction de l'opinion de pédiatres, des proportions attribuables au *Streptococcus pneumoniae* deux fois moindres que pour les pneumonies hospitalisées ont été utilisées dans le modèle en fonction de l'opinion d'experts. Dans une étude multicentrique canadienne chez des adultes hospitalisés pour infection invasive à pneumocoque (n = 216) ou pneumonie acquise dans la communauté avec hémoculture positive pour *Streptococcus pneumoniae* (n = 811) ou négative mais considérée comme pneumococcique sur la base d'un test de détection d'antigène urinaire ou de culture d'expectoration (n = 455), la distribution des sérotypes était légèrement différente entre les groupes(56). Toutefois, il n'a pas été tenu compte de la sensibilité relative des différents tests diagnostiques utilisés, ce qui peut fausser les résultats en sous-estimant la proportion des sérotypes non vaccinaux. Nous avons donc fait l'hypothèse que la distribution des sérotypes était similaire pour les IIP et les pneumonies pneumococcales hospitalisées ou non.

Une autre incertitude concerne l'efficacité des vaccins à prévenir les pneumonies pneumococciques non invasives. Il est établi que les VPC sont plus efficaces pour prévenir les infections invasives que les infections non invasives comme les pneumonies et les otites. Cela a été bien mis en évidence dans l'essai randomisé du VPC-13 chez les adultes aux Pays-Bas, avec une efficacité vaccinale de 75,0 % contre les infections invasives causées par les sérotypes vaccinaux et de 45,0 % contre les pneumonies non invasives causées par ces mêmes sérotypes, un ratio de 0,6(36). Nous avons appliqué ce ratio aux efficacités vaccinales retrouvées chez les enfants pour les IIP, ce qui donne une valeur d'efficacité de 50,9 % après 3 doses et 44,2 % après 2 doses(31). Dans une étude réalisée en Israël avec un diagnostic étiologique de pneumonie basé sur des prélèvements rhinopharyngés, une efficacité très élevée avait été mesurée pour l'ensemble des sérotypes couverts par le VPC-13, soit 81 % chez les enfants ayant reçu 3 doses(57). La méthode indirecte très particulière utilisée dans cette étude pour estimer l'efficacité vaccinale pourrait expliquer ce résultat.

### Otites

La distribution des sérotypes que l'on retrouve dans les IIP n'est pas celle que l'on retrouve dans les otites moyennes. Ainsi, avant l'utilisation du VPC-7 aux États-Unis, les résultats d'une surveillance renforcée des IIP en Californie en 1995-1996 indiquaient que chez les jeunes âgés de moins de 10 ans, la proportion de souches couvertes par le VPC-7 était de 80 % (63/79)(58). Dans une étude parmi les enfants suivis par des pédiatres dans une région rurale du Kentucky, les prélèvements de tympanocentèse ou d'otite purulente montraient que le VPC-7 couvrait près de 50 % des souches (201/406), une proportion bien moindre(59).

Au Québec, la base de données de la RAMQ pour la rémunération des actes médicaux a été utilisée dans le passé pour estimer la fréquence des visites associées à un diagnostic d'otite. Malheureusement, avec l'introduction de systèmes informatisés pour gérer les demandes dans les cabinets médicaux, une grande proportion des actes enregistrés par la RAMQ ne comporte pas de code diagnostic et nous ne pouvons plus utiliser cette source. Ce problème ne semble pas se poser ou dans une moindre mesure en Ontario et c'est pourquoi cette source a été utilisée(26).

Dans l'essai randomisé de phase 3 réalisé en Californie pour évaluer l'efficacité clinique du VPC-7, la protection conférée contre tous les épisodes d'otite était de 7,0 %, alors que l'impact contre les placements de tube était de 20,1 %, un ratio de 2,9(60). Cela signifie que le *Streptococcus pneumoniae* joue un rôle majeur dans le déclenchement de lésions de l'oreille moyenne qui conduisent à un placement d'un tube de ventilation. Aux États-Unis, l'introduction des VPC s'est traduite par une diminution de la fraction des otites attribuables au *Streptococcus pneumoniae* et une augmentation de celles attribuables à *H influenzae* et *M catarrhalis* pathogènes qui peuvent également conduire à des otites chroniques(28). En fonction de l'opinion d'experts en fonction de la part des otites moyennes aiguës attribuable au *Streptococcus pneumoniae* dans une période d'utilisation du VPC-13 (26 % dans notre modèle), la fraction des placements de tube attribuable au *Streptococcus pneumoniae* a été établie à 52 %. Il est toutefois possible que l'impact réel sur le terrain des VPC soit plus élevé que ceux observés



dans des essais randomisés et un effet additionnel sur le portage en plus d'une protection directe contre une infection de l'oreille moyenne pourrait expliquer cela. Dans l'essai FinOM, la proportion de sérotypes couverts par le VPC-13 dans le groupe de témoin était de 78 % (326/314)(37). La même proportion de 78 % a été observée dans une étude multicentrique précédant l'introduction du VPC-7 dans 7 pays incluant les États-Unis(61). Dans 2 études réalisées dans un contexte d'utilisation du VPC-13, la proportion moyenne de souches de *Streptococcus pneumoniae* appartenant aux sérotypes vaccinaux était de 14 % comme décrit dans le tableau plus haut(29,30). En comparant les 2 époques, l'impact de l'utilisation successive du VPC-7 et VPC-13 pourrait être de l'ordre de 82 % (78-14/78). Cette valeur de 82 % a été reprise dans une analyse de sensibilité. Il est également possible qu'un remplacement des otites causées par les sérotypes additionnels figurant dans les VPC-15 et VPC-20 par des souches non vaccinales se produise, érodant ainsi l'efficacité vaccinale. En fonction de ce scénario, une efficacité vaccinale de 29 % a été reprise pour une autre analyse de sensibilité. Toutes ces incertitudes ont été traitées dans des analyses de sensibilité

### **Coût de prise en charge des maladies**

Le fardeau financier exact des maladies pneumococciques est difficile à établir, car il existe des coûts partagés dans le cadre du traitement des maladies et d'autres coûts cachés surtout pour les familles(12). De façon générale, les valeurs des paramètres portant sur les coûts de prise en charge des infections pneumococciques non invasives ont fait l'objet d'analyses de sensibilité bilatérales par rapport à la valeur de base.

## CONCLUSIONS

Les modélisations concernant le coût-efficacité des vaccins pneumococciques conjugués sont entachées de très nombreuses incertitudes. Pour notre analyse, nous avons recherché la simplicité et la transparence, afin de rendre les résultats le plus compréhensible possible pour les décideurs. Les résultats globaux quant à la préférence sanitaire et économique d'un calendrier par rapport aux autres sont toutefois relativement robustes. Ils devraient être pris en compte dans le cadre du processus décisionnel qui devrait se faire quant au choix du calendrier de vaccination optimal des enfants au Québec.



Centre de référence et d'expertise  
en santé publique depuis 1998



[www.inspq.qc.ca](http://www.inspq.qc.ca)