



Évaluation de la pertinence d'un nouveau vaccin antipneumococcique conjugué au Québec

INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC

Québec 

Rapport

Évaluation de la pertinence d'un nouveau vaccin antipneumococcique conjugué au Québec

Direction des risques biologiques,
environnementaux et occupationnels

Mars 2009

SOUS LA COORDINATION DE

Philippe De Wals, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Institut national de santé publique du Québec

RÉDACTEURS

Nicole Boulianne, Institut national de santé publique du Québec

Geneviève Deceuninck, Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec

Pierre Déry, Département de pédiatrie, Université Laval, Centre hospitalier universitaire de Québec

Maryse Guay, Département des sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke (présidente du groupe de travail), Institut national de santé publique du Québec

Geneviève Petit, Département des sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke, Direction de santé publique de l'Estrie

Béatrice Poirier (étudiante), Département des sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke

Bruce Tapiero, Département de pédiatrie, Université de Montréal, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

AUTEURS

MEMBRES DU CIQ

Lucie Bédard, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec

François Boucher, Département de pédiatrie-infectiologie, Centre de recherche du CHUQ-CHUL

Nicole Boulianne, Institut national de santé publique du Québec

Carl Cummings, Association des pédiatres du Québec

Gaston De Serres, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Institut national de santé publique du Québec

Philippe De Wals, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Institut national de santé publique du Québec

Réjean Dion, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Liette Duval, CSSS de Thérèse-de-Blainville

Charles Frenette, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal

Vladimir Gilca, Institut national de santé publique du Québec

Maryse Guay, Département des sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke (présidente du groupe de travail), Institut national de santé publique du Québec

Fernand Guillemette, Direction de la santé publique de la Mauricie et du Centre-du-Québec

Monique Landry, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Philippe Ovetchkine, Service des maladies infectieuses, CHU Sainte-Justine

Chantal Sauvageau, Institut national de santé publique du Québec

Bruno Turmel, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Caroline Quach, Hôpital de Montréal pour enfant, Département de pédiatrie, Université Mc Gill

Louis Valiquette, Département de microbiologie et infectiologie, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke

MISE EN PAGES

Marie-France Richard, Institut national de santé publique du Québec

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.

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

DÉPÔT LÉGAL – 2^e TRIMESTRE 2009
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-55938-2 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN : 978-2-550-55939-9 (PDF)
©Gouvernement du Québec (2009)

RÉSUMÉ

En décembre 2008, un nouveau vaccin antipneumococcique a été homologué au Canada (VPC-10). Un vaccin plus ancien est utilisé au Québec pour la vaccination de routine des enfants (VPC-7). Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé au Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) de préparer rapidement un avis sur la pertinence de ce vaccin et de répondre aux trois questions suivantes : (i) Peut-on considérer l'ancien et le nouveau vaccins comme équivalents pour prévenir les infections invasives causées par les sept sérotypes de *Streptococcus pneumoniae*? (ii) Peut-on les considérer comme interchangeables au niveau de la primovaccination? (iii) Considère-t-on que l'un ou l'autre des vaccins présente des avantages suffisamment importants qui justifieraient que l'on considère ce vaccin seulement pour un prochain contrat d'approvisionnement?

Le VPC-7 a été homologué sur base d'essais cliniques randomisés, et nous disposons de beaucoup d'information sur les effets directs et indirects associés à son introduction dans les programmes d'immunisation des enfants en Amérique du Nord. Le VPC-10 est un nouveau vaccin qui présente deux particularités intéressantes : la présence de 3 polysaccharides pneumococciques supplémentaires (1, 5 et 7F) et l'utilisation de la protéine D de *Hi* pour la conjugaison. Le VPC-10 a été homologué au Canada sur base de données d'immunogénicité et nous ne disposons, à ce jour, d'aucune information sur l'efficacité clinique de ce vaccin hormis une étude randomisée concernant un précurseur ayant une composition légèrement différente. Les principales incertitudes entourant le VPC-10 concernent son efficacité terrain dans un contexte de calendrier à trois doses, ainsi que sa sécurité en ce qui concerne des effets rares.

En ce qui concerne les infections invasives à pneumocoque causées par les sept sérotypes figurant dans le VPC-7-CRM₁₉₇, la protection directe conférée par le VPC-10 devrait être du même niveau. La présence de 3 sérotypes supplémentaires dans le VPC-10 apporterait une protection complémentaire relativement modeste dans le contexte québécois actuel : de l'ordre de 6 cas d'infections invasives prévenus par an chez les moins de 5 ans, soit environ 10 % du total des cas résiduels. Il sera nécessaire d'évaluer la protection indirecte qui pourrait être générée par le VPC-10, car les niveaux d'anticorps induits par le nouveau produit sont généralement plus faibles qu'avec l'ancien. La protection conférée par le VPC-10 contre les infections invasives causées par pneumocoque de sérotype 19A est incertaine et il en est de même pour les rares infections invasives causées par des souches *Hi* non encapsulées.

La contribution du VPC-10 pour la prévention des pneumonies acquises dans la communauté chez les enfants devrait être au moins égale à celle observée avec le VPC-7, et l'existence d'une protection supplémentaire (s'étendant éventuellement aux empyèmes et aux infections survenant chez des patients atteints de maladie pulmonaire chronique) associée à la présence du polysaccharide pneumococcique de type 1 et de la protéine D de *Hi* peut être évoquée.

Les souches *Hi* non encapsulées jouent très probablement un rôle important dans l'étiologie des otites aiguës bactériennes au Québec comme partout ailleurs. Le fait que le VPC-10 induise des anticorps dirigés contre *Hi* représente un avantage certain au niveau de la prévention des otites, mais il est difficile de quantifier de façon précise l'ampleur de cet avantage du fait des nombreuses incertitudes concernant la distribution des bactéries otopathogènes au Canada, de la protection conférée par 3 doses de VPC-10 par rapport à 4 doses et du phénomène de remplacement qui peut survenir avec tout vaccin.

Les données dont nous disposons permettent de prédire un très bon niveau de sécurité du VPC-10. Ce vaccin pourrait être administré simultanément avec les autres vaccins offerts au Québec lors des visites à l'âge de 2, 4 et 12 mois et il pourrait également être offert aux enfants qui ont déjà reçu une ou plusieurs doses de VPC-7. Des études complémentaires seront cependant nécessaires pour confirmer la sécurité du VPC-10 et l'absence d'interférence significative lors de son administration en même temps que le Pentacel.

À prix égal, le VPC-10 apparaît préférable au VPC-7 pour le programme régulier d'immunisation des enfants au Québec. Nous avons tenté de chiffrer le différentiel de prix entre les deux vaccins qui ferait pencher la balance en faveur de l'un ou de l'autre dans une perspective économique pour le système de santé, mais les estimations doivent être prises avec beaucoup de prudence, vu les nombreuses incertitudes qui existent dans les paramètres du modèle.

L'avantage du VPC-10 est surtout marqué pour les populations qui vivent dans les deux régions les plus nordiques du Québec et qui reçoivent 4 doses de vaccin pneumococcique conjugué. Les otites sont très fréquentes dans ces populations et les sérotypes 1 et 5 du pneumocoque sont susceptibles de causer des éclosions. Le VPC-10 devrait être offert le plus rapidement possible à ces populations.

Un nouveau vaccin 13-valent est en cours de développement et il contient les sérotypes 19A et 7F qui sont en augmentation au Québec. Advenant l'homologation de ce vaccin, il sera important de réaliser rapidement une étude comparant l'utilité de ce nouveau vaccin par rapport au VPC-7 et au VPC-10 et de se donner un maximum de flexibilité dans le choix du produit utilisé au Québec.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	V
1. INTRODUCTION.....	1
2. FARDEAU DE LA MALADIE.....	3
3. CARACTÉRISTIQUES DU VACCIN.....	5
3.1. Composition.....	5
3.2. Immunogénicité	5
3.3. Efficacité clinique.....	8
3.4. Sécurité	9
4. STRATÉGIES D'IMMUNISATION	11
5. COÛT-EFFICACITÉ DU PROGRAMME.....	13
5.1. Faisabilité du programme	17
5.2. Évaluation du programme	17
5.3. Questions de recherche	18
5.4. Autres considérations	18
6. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS.....	19
7. RÉFÉRENCES.....	21
ANNEXE 1 MÉTHODOLOGIE DE L'ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ	25

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1	Fardeau des infections à pneumocoque chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Québec, en 2001, avant l'introduction d'un vaccin pneumococcique conjugué (Boulianne et coll. 2007)	3
Tableau 2	Composition des vaccins pneumococciques conjugués (le VPC-7 et le VPC-10 sont homologues au Canada)	5
Tableau 3	Fardeau résiduel de la maladie dans l'ensemble de la population québécoise et coûts associés dans les différents scénarios comportant 3 doses de vaccin	13
Tableau 4	Indices coût-efficacité marginaux des différents scénarios	15
Tableau A1	Distribution (%) des agents pathogènes couverts par les deux vaccins dans le modèle de base.....	28
Tableau A2	Efficacité maximale (%) des deux vaccins dans le modèle de base	29
Figure 1	Incidence des infections invasives à pneumocoque en fonction du sérotype dans la population âgée de moins de 5 ans au Québec, avant et après l'implantation du programme de vaccination avec le VPC-7 (De Wals et coll. 2008a).....	4

1. INTRODUCTION

Un premier vaccin pneumococcique conjugué contenant 7 polysaccharides pneumococciques (VPC-7) a été homologué au Canada en juin 2001, et des recommandations pour son utilisation ont été émises par le Comité consultatif national sur l'immunisation au début de l'année suivante (NACI 2002). Rapidement, le vaccin a été disponible dans les pharmacies et certains cabinets médicaux et pouvait être administré sur prescription. Un premier avis sur l'implantation d'un programme de vaccination a été émis par le Comité sur l'immunisation du Québec en 2003 (Guay et coll. 2003). En octobre 2002, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) a décidé d'offrir gratuitement le VPC-7 aux personnes âgées de moins de 5 ans qui présentaient un risque accru d'infection invasive en suivant un calendrier comportant 4 doses (2, 4, 6 et 12 mois) pour l'immunisation de base. Le vaccin était également offert aux enfants qui vivaient dans les deux régions les plus nordiques du Québec où sont concentrées les populations criées et inuites. En 2004, un deuxième avis a été préparé par le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ), tenant compte des données disponibles sur l'immunogénicité et l'efficacité de calendriers comportant un nombre réduit de doses, ainsi que d'une analyse économique estimant le coût marginal des infections invasives prévenues par l'ajout de doses supplémentaires (CIQ 2005). En décembre 2004, le MSSS a décidé d'offrir gratuitement le VPC-7 à tous les nouveau-nés en recommandant un calendrier comportant 3 doses administrées respectivement à 2, 4 et 12 mois. Un rattrapage « passif » était prévu pour les enfants âgés entre 4 mois et 59 mois. La recommandation de 4 doses était maintenue pour les enfants à haut risque et ceux vivant dans les régions nordiques.

En décembre 2008, un deuxième produit (VPC-10) a été homologué au Canada. Ce nouveau vaccin présente des caractéristiques différentes en termes de composition et de couverture des pathogènes qui causent des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës. En effet, il contient 3 sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* de plus que le VPC-7, et la protéine de conjugaison induit l'apparition d'anticorps dirigés contre *Haemophilus influenzae (Hi)*. Le MSSS a demandé au CIQ de préparer rapidement un avis sur la pertinence de ce vaccin et de répondre aux trois questions suivantes : (i) Peut-on considérer les deux vaccins comme équivalents pour prévenir les infections invasives causées par les sept sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* que les deux vaccins ont en commun? (ii) Peut-on les considérer comme interchangeables au niveau de la primovaccination? (iii) Considère-t-on que l'un ou l'autre des vaccins présente des avantages suffisamment importants qui justifieraient que l'on considère ce vaccin seulement pour un prochain contrat d'approvisionnement? Afin de préparer un avis et de répondre à ces questions, un groupe de travail a été constitué et a réalisé une évaluation tenant compte des données publiées et non publiées présentées par le producteur du nouveau vaccin, la compagnie GlaxoSmithKline (GSK), en suivant le cadre d'analyse proposé par Erickson et collaborateurs (2005). Le rapport a été discuté, amendé et approuvé par CIQ.

2. FARDEAU DE LA MALADIE

Une estimation du fardeau des infections pneumococciques chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Québec a été réalisée avant l'introduction du VPC-7 (Boulianne et coll. 2007). Les principaux résultats sont présentés dans le Tableau 1. Les infections invasives sont les plus graves, mais leur nombre est faible par rapport aux pneumonies acquises dans la communauté et aux otites moyennes aiguës, cette dernière catégorie représentant près de 80 % du total des coûts. À cela il faut ajouter les sinusites, pharyngites, bronchites, empyèmes et autres formes cliniques plus rares pour lesquelles n'existent pas de statistiques précises. Le nombre estimé de décès est faible grâce à l'efficacité des traitements antibiotiques.

Tableau 1 Fardeau des infections à pneumocoque chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Québec, en 2001, avant l'introduction d'un vaccin pneumococcique conjugué (Boulianne et coll. 2007)

Forme clinique	Nombre de cas	Nombre de décès	Coût sociétal [*]
Méningite	19	1	594 000 \$
Bactériémie	284	2	627 000 \$
Pneumonie	2 800	-	1 896 000 \$
Otite moyenne aiguë	80 791	-	10 851 000 \$
Total	83 894	3	13 968 000 \$

* Incluant les coûts directs de la maladie et des séquelles (séquelles neurologiques et otites séreuses) pour le système de santé et les familles, mais excluant les coûts indirects.

Les taux de couverture atteints avec le VPC-7 à la suite de la mise en place du programme universel sont élevés. Une enquête dans un échantillon représentatif des enfants nés en 2005 après l'annonce du programme montre que près de 90 % des sujets ont reçu au moins trois doses de VPC-7 avant l'âge de 2 ans (Boulianne et coll. 2007). Une enquête plus récente et réalisée en 2008 indique une couverture vaccinale de 91 % avec 3 doses ou plus à l'âge de 2 ans (Boulianne, communication écrite).

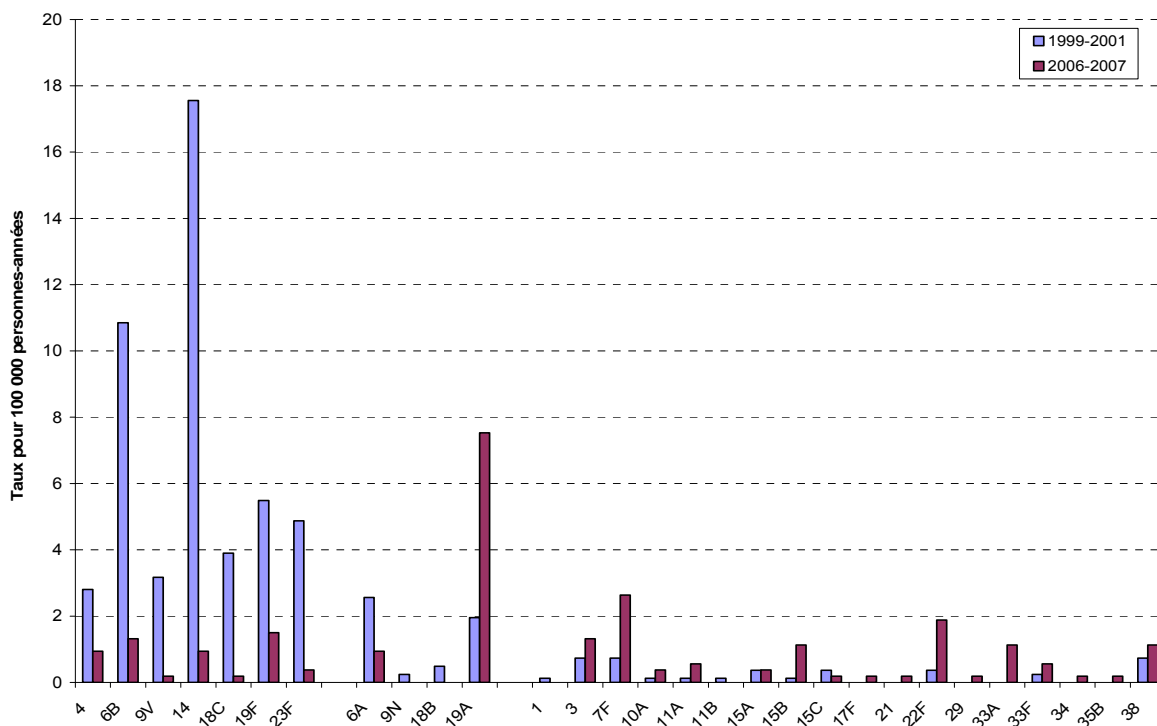
L'implantation de ce programme de vaccination de routine et le rattrapage qui y a été associé ont eu un impact épidémiologique important. Chez les moins de 5 ans, le taux d'incidence des infections invasives causées par les sept sérotypes contenus dans le VPC-7 est passé de 54,9 par 100 000 par an en 2001-2004 à 4,6 par 100 000 en 2006-2007, soit une réduction de 90 % (De Wals et coll. 2008a). Cette diminution a été, en partie, contrecarrée par une augmentation de l'incidence des infections invasives causées par des sérotypes non couverts ou imparfaitement couverts par le VPC-7 (sérotypes de mêmes sérogroupes que ceux figurant dans le vaccin). Ainsi, chez les moins de 5 ans, la diminution du taux d'incidence de toutes les infections invasives n'a été que de 61 % (67,3/100 000 vs 26,1/100 000). Ce paradoxe attribuable, en grande partie, à un remplacement de nature écologique, a été principalement causé par des souches appartenant au sérotype 19A et, dans une moindre mesure, à d'autres sérotypes incluant le 7F (Figure 1). Un effet indirect du programme dans la fraction plus âgée et non vaccinée de la population a également été observé avec une diminution de 47 % de l'incidence des infections causées par les sérotypes vaccinaux (5,4/100 000 vs 2,9/100 000) et une réduction de 10 % des infections

de tous sérotypes (9,0/100 000 vs 8,3/100 000). D'autres analyses ont également mis en évidence une réduction de 72 % de la fréquence des pneumonies lobaires hospitalisées et de 13 % de la fréquence de toutes les pneumonies (De Wals et coll. 2008c). En ce qui concerne les otites moyennes, l'introduction du VPC-7 avait entraîné une diminution de 13 % de la fréquence des consultations médicales dans cette même catégorie d'âge (De Wals et coll. Manuscrit non publié).

Au Canada, une augmentation de la fréquence des hospitalisations avec un diagnostic d'empyème a été constatée depuis 1995 chez les enfants âgés entre 1 et 14 ans (Finley et coll. 2008). Le pneumocoque de sérotype 1 est un pathogène qui est fréquemment retrouvé dans les empyèmes acquis dans la communauté (Hausdorff et coll. 2005). Toutefois, nous ne disposons pas de données précises concernant l'étiologie des empyèmes au Canada.

Il n'existe pas de données canadiennes récentes sur le rôle des souches *Hi* non capsulées dans l'étiologie des infections respiratoires et des otites moyennes aiguës. Les souches *Hi* non capsulées et non typables causent rarement des infections invasives. Dans une série de cas diagnostiqués au Manitoba en 2002-2004, les infections invasives causées par des souches non typables ont été principalement observées chez des adultes et moins chez des nourrissons (Tsang et coll. 2006). Les souches non capsulées sont connues pour causer des infections pulmonaires non bactériémiques chez les adultes et une proportion importante des otites moyennes aiguës chez les enfants, avec des proportions variant entre 16 % et 61 % suivant les études (Murphy 2003; Liebovitz et coll. 2004; Murphy et coll. 2009).

Figure 1 : Incidence des infections invasives à pneumocoque en fonction du sérotype dans la population âgée de moins de 5 ans au Québec, avant et après l'implantation du programme de vaccination avec le VPC-7 (De Wals et coll. 2008a)



3. CARACTÉRISTIQUES DU VACCIN

3.1. COMPOSITION

Le VPC-10 a la particularité de contenir 10 polysaccharides pneumococciques qui sont conjugués à trois protéines porteuses différentes, la plus importante étant la protéine D (Tableau 2). Ce vaccin est dérivé d'un autre vaccin 11-valent dont le développement a été interrompu et qui incluait le sérotype 3 et n'utilisait que la protéine D pour la conjugaison (VPC-11). La protéine D est une lipoprotéine de surface qui est antigéniquement stable et exprimée par pratiquement toutes les souches de *Haemophilus influenzae* (Forsgren et coll. 2008). Chez l'humain, cette protéine induit l'apparition d'anticorps sériques spécifiques qui sont actifs contre les souches non capsulées de *Hi* et qui, dans un essai clinique, a démontré sa capacité à prévenir des otites causées par des souches non typables de *Hi*, ainsi que de diminuer la prévalence du portage rhinopharyngé de cette bactérie (Prymula et coll. 2006). L'utilisation de l'anatoxine tétanique pour la conjugaison du sérotype 18C et de l'anatoxine diphtérique pour le sérotype 19F a été faite pour augmenter l'amplitude et la qualité de la réponse immunitaire. Par rapport au VPC-7, le VPC-10 contient 3 polysaccharides pneumococciques supplémentaires (1, 5 et 7F). Les sérotypes 1 et 5 ont été associés à des éclosions d'infections respiratoires sévères dans des populations autochtones et défavorisées, notamment au Canada (Hausdorff et al. 2005, Proulx et coll. 2002; Romney et coll. 2008). Le sérotype 7F fait partie de ceux pour lesquels une augmentation de l'incidence a été observée depuis l'introduction du VPC-7 chez les enfants au Québec (De Wals et coll. 2008a).

Tableau 2 Composition des vaccins pneumococciques conjugués (le VPC-7 et le VPC-10 sont homologues au Canada)

Vaccin	Sérotype des polysaccharides pneumococciques	Protéines de conjugaison
VPC-7	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	CRM ₁₉₇
VPC-11	1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Protéine D
VPC-10	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Protéine D Anatoxine tétanique Anatoxine diphtérique

3.2. IMMUNOGÉNÉICITÉ

Le VPC-7 avait été homologué sur la base de deux essais randomisés qui avaient mis en évidence son efficacité pour prévenir les infections invasives à pneumocoque chez les enfants, ainsi que les pneumonies et les otites (Black et coll. 2000; Black et coll. 2002; Eskola et coll. 2001). Dorénavant, tous les nouveaux vaccins antipneumococciques conjugués pour usage chez l'enfant seront homologués en fonction de critères d'immunogénéicité. Dans le cas du VPC-10, les arguments suivants ont été présentés à Santé Canada en vue de l'homologation : (i) l'atteinte d'un seuil d'anticorps IgG spécifiques (mesurés par ELISA) chez une grande proportion des vaccinés et pour l'ensemble des

sérotypes inclus dans le vaccin à la suite de l'administration d'une série primaire de 3 doses; (ii) la non-infériorité du VPC-10 par rapport au VPC-7 en ce qui concerne la réponse immunitaire pour les sérotypes communs aux deux vaccins; (iii) l'existence d'anticorps fonctionnels mesurés par l'activité opsonophagocytaire *in vitro* (OPA); (iv) la mise en évidence d'une mémoire immunitaire à la suite de l'administration d'une dose de rappel. Il est à remarquer que la méthode utilisée pour doser les anticorps n'est pas la même pour les deux compagnies qui produisent respectivement le VPC-7 et le VPC-10. GSK a présenté des données qui soutiennent l'hypothèse suivant laquelle un titre IgG de 0.20 µg/mL est équivalent au titre de 0.35 µg/mL mesuré par la compagnie qui produit le VPC-7 et qui est proposé par l'Organisation mondiale de la Santé comme valeur de référence pour l'homologation des vaccins pneumococciques conjugués (WHO 2005). Il n'existe cependant pas de consensus quant à la validité de ces titres pour prédire le niveau de protection contre les infections invasives chez une personne vaccinée (Lee et coll. 2003; Jódar et coll. 2003). À défaut de résultats d'essais cliniques concernant la protection conférée par le VPC-10, nous disposons de données provenant d'un dosage *in vitro* de l'activité opsonophagocytaire (OPA) des anticorps sériques. Le titre OPA semble un meilleur marqueur de la protection que le dosage des IgG par la méthode ELISA (Schuerman et coll. 2007).

Le VPC-10 a été testé dans plus d'une dizaine d'études d'immunogénicité de phase III et le calendrier utilisé pour les nourrissons comportait généralement 3 doses de primovaccination avec, dans certaines études, une dose de rappel autour du premier anniversaire. C'est avec ce type de calendrier que des comparaisons ont été faites entre le VPC-7 et le VPC-10 (essais 007 et 010). Un calendrier comportant 3 doses de VPC-10 (2, 4 et 11 mois) et proche de celui recommandé au Québec a été testé dans une étude incluant une comparaison avec un calendrier à 4 doses de ce même vaccin (essai 002). Malheureusement, nous ne disposons pas d'une étude comparant les réponses immunitaires entre le VPC-7 et le VPC-10 suivant un calendrier comportant 2 doses en bas âge pour la primovaccination et une dose de rappel au premier anniversaire, tel que recommandé au Québec, et comportant des mesures répétées de l'activité opsonophagocytaire après les deux premières doses ainsi qu'après la dose de rappel.

Dans les essais randomisés et non randomisés de phase III, le VPC-10 a démontré sa non-infériorité au VPC-7 pour ce qui est des antigènes communs, l'atteinte du seuil de référence (0.20 µg/mL) chez plus de 90 % des vaccinés pour les trois sérotypes additionnels (mesure après 3 doses primaires), l'induction d'anticorps fonctionnels et d'une mémoire immunitaire. Il est à noter que les concentrations maximales en anticorps obtenues après 3 doses primaires sont généralement plus faible avec le VPC-10 qu'avec le VPC-7 (essais 001, 003 et 011). En ce qui concerne les titres OPA moyens (GMT) après 3 doses de primovaccination, l'avantage du VPC-7 sur le VPC-10 est surtout marquée pour les sérotypes 6B et 14.

Des anticorps dirigés contre les sérotypes apparentés 6A et 19A ont été détectés après l'administration du VPC-10, avec une activité fonctionnelle comparable à celle observée avec le VPC-7 pour le 6A et une activité fonctionnelle plus élevée pour le 19A (essais 001, 003 et 011). Une réponse immunitaire a également été détectée pour la protéine D avec le VPC-10, mais à ce jour, aucun seuil de référence n'a été proposé pour ce paramètre.

Dans un essai (002), un calendrier comportant 3 doses de VPC-10 (2, 4, 11 mois) a été comparé à un calendrier comportant 4 doses (2, 3, 4, 11 mois). De façon générale, les titres mesurés après la série primaire sont plus faibles avec 2 doses qu'avec 3 doses. La proportion de sujets atteignant le seuil de référence (0.20 µg/mL) était d'au moins 93 % avec 2 doses contre 96 % avec 3 doses pour 9 des 10 sérotypes. Une différence plus importante a été constatée pour le sérotype 6B (56 % avec 2 doses contre 63 % avec 3 doses). En ce qui concerne l'activité opsonophagocytaire, des titres OPA ≥ 8 ont été obtenus chez au moins 83 % des vaccinés avec 2 doses et au moins 91 % des vaccinés avec 3 doses pour 8 des 10 sérotypes inclus dans le vaccin. Des réponses moindres ont été constatées pour le sérotype 1 (61 % avec 2 doses contre 63 % avec 3 doses) et 6B (75 % avec 2 doses contre 89 % avec 3 doses). La persistance des anticorps a été mesurée à l'âge de 11 mois, avant l'administration de la dose de rappel. De façon générale, on observe une diminution du titre d'anticorps dans les deux groupes et la proportion de sujets qui conservent des titres supérieurs à la valeur de référence est plus faible avec 2 doses qu'avec 3 doses pour la primovaccination. Après la dose de rappel, une forte réponse est observée pour tous les antigènes et les différences entre les groupes ont tendance à s'atténuer en ce qui concerne l'atteinte des seuils, bien que les différences persistent en ce qui concerne les concentrations moyennes en anticorps (GMC-ELISA) et les titres moyens lors du test fonctionnel (GMT-OPA). On retrouve l'avantage du calendrier 3+1 sur le calendrier 2+1 pour les anticorps croisés contre les sérotypes 6A et 19A, ainsi que pour les anticorps dirigés contre la protéine D. Pour mémoire, des observations indiquant une réponse immunitaire plus faible après 2 doses que 3 doses pour la primovaccination et un gommage des différences après la dose de rappel avaient été faits avec le VPC-7 (Lockhart et coll. 2006).

Dans un autre essai (011), les titres d'anticorps ont été mesurés deux mois (âge de 6 mois) après l'administration de 2 doses (respectivement à l'âge de 2 mois et 4 mois) de VPC-7 ou VPC-10. De façon générale, les réponses ont été du même ordre avec les deux vaccins pour les antigènes communs avec des différences un peu plus marquées et en faveur du VPC-10 pour l'activité OPA (sérotypes 6B, 19F 23F) alors que moins de sujets avaient une réponse faible contre le sérotype 18C avec le VPC-7 qu'avec le VPC-10. La réponse OPA au sérotype 1 a été faible avec 2 doses de VPC-10 contrairement à la réponse mesurée par ELISA. Pour les sérotypes 5 et 7F, la réponse à deux doses de VPC-10 a été excellente pour les deux marqueurs. La réponse OPA croisée a été meilleure avec le VPC-10 qu'avec le VPC-7, contre les sérotypes 6A et 19A et pour ce dernier, pratiquement aucune activité n'était mesurée pour le VPC-7, bien que seulement 5 % des sujets répondaient à 2 doses de VPC-10 (de bien meilleures réponses croisées contre le 19A avaient toutefois été observées avec le VPC-10 dans l'essai 002).

Une étude ouverte a mesuré la réponse immunitaire après une dose de rappel de VPC-10 administrée à l'âge de 12-18 mois chez des enfants ayant reçu 3 doses de VPC-7 pour leur primovaccination (essai 007). Pour les 7 sérotypes inclus dans le VPC-7, la dose de rappel avec le VPC-10 a induit des anticorps ELISA $\geq 0,2$ µg/mL chez au moins 97 % des sujets et des titres OPA ≥ 8 chez 95 % des sujets. En ce qui concerne les sérotypes additionnels, des réponses dépassant le seuil ont été constatées chez au moins 85 % des sujets pour la mesure ELISA et chez 31 % à 99 % des sujets pour les sérotypes additionnels.

Il n'existe pas d'étude d'immunogénicité lors d'une vaccination simultanée avec le VPC-10 et le Pentacel® de Sanofi-Pasteur. Toutefois les résultats présentés pour une vaccination simultanée avec les Infanrix-hexa et Infanrix-penta de GSK sont rassurants. Il en est de même pour l'administration simultanée du VPC-10 avec un vaccin antiméningococcique conjugué C-CRM₁₉₇ et avec le Priorix-Tetra (RROV).

3.3. EFFICACITÉ CLINIQUE

À ce jour, nous ne disposons d'aucune information sur la protection clinique conférée par le VPC-10. Des études sont en cours, mais les résultats ne seront pas disponibles avant un certain temps. Nous disposons des résultats d'un essai (4 doses) sur les otites avec un vaccin 11-valent utilisant la protéine D (le sérotype 3 était inclus dans ce vaccin, mais la réponse immunitaire a été faible et l'efficacité clinique nulle pour ce sérotype en particulier) (Prymula et coll. 2006). Dans cet essai, la protection a été de 34 % (IC95 % : 21 % à 44 %) contre les épisodes d'otite moyenne, de 53 % (IC95 % : 35 % à 66 %) contre les otites causées par des souches de pneumocoque incluses dans le vaccin, de 35 % (IC95 % : 2 % à 57 %) contre les otites causées par des souches *Hi* non capsulées et de 60 % (IC95 % : -27 % à 88 %) pour la prévention d'un placement d'un tube de ventilation. Une protection croisée avait été constatée contre les souches apparentées à celles figurant dans le vaccin (66 % en moyenne; IC95 % : 22 % à 85 %). À l'âge de 15-18 mois, après la dose de rappel, on a observé une réduction de la prévalence du portage rhinopharyngé des souches de streptocoque figurant dans le vaccin et de l'*Haemophilus*. Ces résultats étaient plus favorables que ceux observés avec le VPC-7, dans un autre essai ayant une méthodologie relativement similaire : protection de 6 % (IC95 % : -4 % à 16 %) contre les épisodes d'otite moyenne, de 57 % (IC95 % : 45 % à 67 %) contre les otites causées par des souches de pneumocoque de sérotypes figurant dans le vaccin et de 39 % (IC95 % : 4 % à 61 %) pour la prévention du placement d'un tube de ventilation lors du suivi jusqu'à 4-5 ans (Eskola et coll. 2001; Fletcher et coll. 2007). Une analyse détaillée des différences entre les études FinOM et POET a montré que la principale raison expliquant l'avantage du vaccin 11-valent pour prévenir les épisodes d'otites de toutes causes était l'absence de tout remplacement par des otopathogènes non couverts par le vaccin chez les vaccinés, alors qu'un remplacement avait été constaté avec le VPC-7 (De Wals et coll. 2009). Nous ne savons pas bien expliquer pourquoi un remplacement bactérien a été constaté avec le VPC-7 mais non avec le VPC-11. Plusieurs hypothèses peuvent être proposées : un contexte environnemental différent jouant sur la transmission, une prévalence différente des otopathogènes susceptibles de causer le remplacement ou le hasard. La deuxième raison expliquant l'avantage du VPC-10 sur le VPC-7 était l'efficacité additionnelle associée à la protéine D pour prévenir les otites causées par des souches *Hi* non typables. L'extrapolation de ces résultats doit être prudente, mais on peut penser que le nouveau vaccin qui a été modifié pour améliorer la réponse immunitaire contre certains sérotypes ne devrait pas être inférieur à son précurseur. Comme il est admis qu'un plus faible niveau d'anticorps est suffisant pour prévenir les infections invasives que les infections des muqueuses et du tractus respiratoire (Jokinen et coll. 2004), on peut raisonnablement penser que le vaccin 11-valent et son successeur le VPC-10 seront efficaces pour les infections invasives au vu de la performance du VPC-11 pour prévenir les otites et diminuer le portage.

La question qui reste très difficile est celle de la protection clinique qui sera conférée par un calendrier comportant 3 doses de VPC-10 par rapport à 4 doses de ce même vaccin, sachant que les titres d'anticorps mesurés après la deuxième dose et la dose de rappel sont plus faibles que dans un schéma à 4 doses. Pour les 7 sérotypes communs aux VPC-10 et VPC-7, on peut supposer que la protection directe et indirecte sera du même ordre pour les deux vaccins et qu'il existera, avec le VPC-10, une protection additionnelle contre les sérotypes 1, 5 et 7F du même ordre de celle observée en moyenne pour les 7 autres sérotypes avec le VPC-7. Une protection croisée contre le sérotype 6A devrait être présente avec le VPC-10, mais il existe une plus grande incertitude pour le sérotype 19A et pour les infections de toutes natures causées par des souches *Hi* non typables (surtout avec un calendrier comportant 3 doses). L'existence d'une protection contre les pneumonies acquises dans la communauté chez les enfants peut être supposée, mais avec beaucoup d'incertitude sur le niveau de protection, tant pour 3 doses que pour 4 doses, vu l'absence d'information précise sur la distribution des pathogènes causant des pneumonies non bactériémiques chez l'enfant et l'absence de données sur les seuils protecteurs pour cette pathologie.

3.4. SÉCURITÉ

Jusqu'à présent, tous les vaccins conjugués dirigés contre des bactéries capsulées ont démontré un excellent profil de sécurité après que des millions de doses aient été administrées. Les données concernant le VPC-10 sont plus limitées et concernent quelques milliers d'individus qui ont participé aux essais d'immunogénicité. La monographie du produit fait état de 12 879 doses de vaccin administrées comme primovaccination à 4 595 enfants en bonne santé et 3 870 enfants ont reçu une dose de rappel durant leur deuxième année de vie (GSK 2008). Aucun effet indésirable grave n'a été constaté. Les données indiquent que les effets indésirables locaux et généraux de faible gravité ne sont pas beaucoup plus fréquents avec le VPC-10 qu'avec le VPC-7.

Le VPC-10 contient 2,26 mg de phosphate d'aluminium par dose, soit 0,500 mg d'Al (GSK 2008), ce qui est légèrement plus que le VPC-7 qui contient 0,50 mg de phosphate d'aluminium par dose, soit 0,125 mg d'Al (Wyeth 2009). Cet adjuvant qui augmente la réponse immunitaire est utilisé dans beaucoup de vaccins et, jusqu'à présent, n'a jamais été associé de manière causale à des effets indésirables sérieux (Jefferson et coll. 2004).

4. STRATÉGIES D'IMMUNISATION

L'objectif du programme national de santé publique au Québec est de réduire, d'ici 2012, de 60 % l'incidence des infections invasives à pneumocoque chez les enfants âgés de 6 mois à 2 ans (MSSS 2003). On peut affirmer que cet objectif a été atteint à la suite de la mise en place d'un programme de vaccination gratuite de routine des jeunes enfants comportant 3 doses de VPC-7 en 2004 et le rattrapage qui a accompagné cette mesure (Boulianne et coll. 2007; De Wals et coll. 2008a). En vue d'améliorer la performance de ce programme, trois stratégies sont possibles : améliorer le taux de couverture du programme actuel, passer d'un programme de 3 doses à 4 doses de VPC-7 ou utiliser un vaccin plus performant dans le cadre d'un programme à 3 doses. La première stratégie est difficile à réaliser, car le taux de couverture atteint est déjà très élevé (Boulianne et coll. 2007) et l'augmenter n'est pas simple, car les causes des résistances sont diverses. Éviter les retards dans l'administration des doses recommandées est une autre stratégie, mais qui ne permettrait que de prévenir un très petit nombre de cas vu la rareté des échecs vaccinaux après 2 doses de VPC-7 ou plus (Boulianne et coll. 2007). Une étude cas-témoins aux États-Unis a montré qu'un programme de vaccination comportant 3 doses de VPC-7 suivant le calendrier adopté au Québec (2, 4 et 12 mois) n'était que très marginalement moins efficace qu'un programme comportant 4 doses suivant le calendrier classique (2, 4, 6 et 12-18 mois) (Whitney et coll. 2006). Les observations au Québec avec un programme comportant 3 doses de vaccin (Boulianne et coll. 2007; De Wals et coll. 2008a) ne sont pas très différents de ceux observés aux États-Unis avec 4 doses de vaccin et une couverture vaccinale assez comparable pour 3 doses et plus (Black et coll. 2005; Hicks et coll. 2007). Au Québec, les échecs vaccinaux restent rares et sont surtout le fait d'enfants qui ont reçu un nombre de doses moindre que recommandé, qui ont eu un retard dans leur vaccination ou qui n'avaient reçu qu'une seule dose de vaccin et étaient en attente de la deuxième dose à 4 mois (Boulianne et coll. 2007). Adopter un vaccin plus efficace dans le cadre des recommandations actuelles quant au nombre de doses au calendrier semble donc être la stratégie la plus pertinente dans un contexte épidémiologique d'augmentation d'incidence des infections invasives causées par des sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* non couverts par le VPC-7. Nous ne retenons pas actuellement la stratégie qui consisterait à adopter un vaccin plus efficace tout en passant à un calendrier comportant 4 doses, car on peut facilement prédire que les ratios coût-efficacité seraient peu favorables. Il faudrait considérer cette option uniquement s'il est démontré que 4 doses d'un nouveau vaccin procurent une efficacité beaucoup plus importante que 3 doses pour une majorité des pathogènes couverts, ce qui ne semble pas être le cas avec le VPC-10 (sous réserve de données complémentaires concernant la protection croisée contre le sérotype 19A). Advenant une guerre des prix entre deux produits très similaires ou légèrement dissimilaires, la meilleure stratégie serait alors celle d'opter pour le produit offrant le meilleur ratio coût-efficacité.

5. COÛT-EFFICACITÉ DU PROGRAMME

Des données très complètes sur l'épidémiologie et le coût des infections pneumococciques qui prévalaient au Québec avant introduction du VPC-7 sont disponibles et ont été utilisées dans le cadre d'analyses économiques antérieures (Jetté et coll. 2001; De Wals et coll. 2003; Petit et coll. 2003; Morrow et coll. 2007). Des informations sont actuellement colligées sur les changements épidémiologiques associés à l'introduction d'un programme universel de vaccination des enfants en 2004 (Boulianne et coll. 2007; De Wals et coll. 2008a; Jetté et al. 2008 a et b). Toutefois, il n'est pas certain qu'une situation d'équilibre soit déjà atteinte, surtout en ce qui concerne le remplacement des souches comprises dans le vaccin par d'autres pathogènes, et il manque des données sur l'épidémiologie des pneumonies chez les adultes et les placements de tube de ventilation par tympanocentèse chez les enfants à la suite de l'introduction du VPC-7. À cause de cela, il est difficile de faire aujourd'hui une simulation valide comparant la situation post-VPC-7 à celle qui prévaudrait advenant l'introduction d'un nouveau vaccin à la place de l'ancien. Pour contourner cette difficulté, nous avons réalisé une étude par simulation comparant les impacts épidémiologiques et économiques potentiels du VPC-7 et du VPC-10 par rapport à la situation qui prévalait avant l'introduction du VPC-7 au Québec. Les résultats d'une telle analyse permettent de se faire une idée des mérites relatifs des deux vaccins. La méthodologie suivie est présentée en annexe.

Le fardeau résiduel épidémiologique et économique des pathologies associées aux infections pneumococciques est présenté dans le Tableau 3, en fonction des différents scénarios. Dans le scénario sans vaccination, les infections invasives à pneumocoque sont cinquante fois moins fréquentes que les pneumonies et les otites qui sont particulièrement nombreuses avec près de 360 000 cas par an. Les décès sont majoritairement causés par des pneumonies non bactériémiques chez des adultes. Dans le scénario sans vaccination, on dénombre 30 décès par infection pneumococcique invasive ou par pneumonie acquise dans la communauté de toutes causes chez les moins de 5 ans. Le nombre de survivants avec séquelles est bas, conséquence de la faible incidence des méningites à pneumocoque dans la population.

Tableau 3 Fardeau résiduel de la maladie dans l'ensemble de la population québécoise et coûts associés dans les différents scénarios comportant 3 doses de vaccin

Fardeau résiduel de la maladie	Pas de vaccin	VPC-7	VPC-10
Nombre de cas			
Toutes les issues	412 328	377 336	351 508
Infections invasives	1 021	612	612
Pneumonies (hospitalisées ou non)	52 168	51 274	51 081
Otitites moyennes (épisodes)	359 138	325 450	299 815
Placements de tube de ventilation	14 410	10 834	8 113
Décès (infections invasives et pneumonies)	4 138	4 088	4 086
Survivants avec séquelles (méningites)	13	8	8
Années de vie perdues (actualisées à 3 %)	40 719	39 861	39 800
QALYs perdues (actualisées à 3 %)	41 094	37 989	37 788

Tableau 3 Fardeau résiduel de la maladie dans l'ensemble de la population québécoise et coûts associés dans les différents scénarios comportant 3 doses de vaccin (suite)

Fardeau résiduel de la maladie	Pas de vaccin	VPC-7	VPC-10
Coûts associés			
Coûts directs du programme pour le système de santé	0 \$	18 960 173 \$	18 960 173 \$
Coûts directs du programme pour les familles	0 \$	453 322 \$	453 322 \$
Coûts directs du programme pour la société	0 \$	19 413 494 \$	19 413 494 \$
Coûts directs des maladies pour le système de santé	176 613 262 \$	167 582 886 \$	163 577 175 \$
Coûts directs des maladies pour les familles	33 205 852 \$	30 866 155 \$	29 345 591 \$
Coûts directs des maladies pour la société	209 819 114 \$	198 449 041 \$	192 922 766 \$
Coûts totaux directs pour le système de santé (programme et maladies)	176 613 262 \$	186 543 059 \$	182 537 348 \$
Coûts totaux directs pour les familles (programme et maladies)	33 205 852 \$	31 319 476 \$	29 798 913 \$
Coûts totaux indirects (pertes de productivité)	410 875 381 \$	388 762 013 \$	381 606 142 \$
Coûts totaux pour la société (programme, maladies et pertes de productivité)	620 694 495 \$	606 624 548 \$	593 942 403 \$

(QALYs = Années de vie ajustées pour la qualité)

On peut remarquer que l'utilisation des deux vaccins entraîne une diminution du fardeau de la maladie et que la diminution est plus importante avec le VPC-10 qu'avec le VPC-7. Avec un prix d'achat de 73 \$ par dose pour chacun des deux vaccins, le coût annuel d'un programme de vaccination est de l'ordre de 20 millions de dollars et la majeure partie du coût incombe au système de santé. En l'absence de vaccination, le coût sociétal des pathologies considérées est de l'ordre de 620 millions de dollars, incluant des coûts indirects de l'ordre de 410 millions. Avec les deux vaccins, on prédit une diminution du fardeau de la maladie qui, d'un point de vue sociétal, est supérieure au coût du programme. Dans une perspective sociétale, les deux programmes sont donc rentables d'un point de vue économique. Toutefois, pour le système de santé, le coût des deux programmes reste supérieur à la diminution du coût direct de la maladie.

Les indices coût-efficacité marginaux des différents scénarios sont présentés au Tableau 4. L'utilisation du VPC-7 se traduit par une réduction de l'ordre de 40 % des infections invasives à pneumocoque dans l'ensemble de la population, conséquence de la protection directe des enfants et de l'immunité de groupe. L'efficacité du VPC-10 n'est pas supérieure à celle du VPC-7 pour les infections invasives à pneumocoque, conséquence de la rareté des trois nouveaux sérotypes inclus dans le VPC-10 dans la situation pré-VPC-7 qui servait de référence dans le modèle de base. Par contre, le VPC-10 pourrait avoir un effet supérieur au VPC-7 pour la prévention des pneumonies et des otites moyennes, ce qui se traduirait possiblement par un gain marginal de l'ordre de 60 années de vie et de 200 années de vie

en bonne santé. Pour le système de santé, les deux programmes ne sont pas rentables, mais les indices économiques sont intéressants. On admet généralement que des indices inférieurs à 50 000 \$ ou 20 000 \$ par année de vie gagnée ou année de vie en bonne santé gagnée sont favorables à l'adoption d'un programme et on retrouve cela avec les deux vaccins (Laupacis et coll. 1992). D'un point de vue sociétal, les deux programmes procurent des gains supérieurs aux coûts, un élément qui justifie l'existence d'un programme de vaccination des enfants contre le pneumocoque au Québec. Tant pour le système de santé que pour la société, le VPC-10 devrait être préféré si son prix de vente est égal à celui du VPC-7.

Nous avons calculé le différentiel de prix entre les deux vaccins, qui produirait des indices coût-efficacité équivalents pour le système de santé. Dans le modèle de base, le prix d'achat des deux vaccins est estimé à 73 \$ par dose. Il faudrait que le VPC-7 soit vendu au prix de 54 \$ par dose pour produire un ratio \$/QALY équivalent à celui du VPC-10. Donc, un différentiel de prix de 19 \$ serait justifié d'un point de vue strictement économique pour le système de santé.

Tableau 4 Indices coût-efficacité marginaux des différents scénarios

Indices coût-efficacité marginaux	VPC-7 vs pas de vaccin	VPC-10 vs pas de vaccin	VPC-10 vs VPC-7 ₇
Différence de cas			
Toutes les issues	-34 992	-60 820	-25 827
Infections invasives	-410	-410	<1
Pneumonies (hospitalisées ou non)	-894	-1 087	-193
Otitites moyennes	-33 688	-59 323	-25 634
Décès	-50	-52	-2
Survivants avec séquelles	-6	-6	<1
Années de vie perdues (actualisées à 3 %)	-859	-920	-61
QALY perdues (actualisées à 3 %)	-3 106	-3 306	-201
Coûts marginaux			
Δ Coûts totaux directs pour le système de santé (programme et maladies)	9 929 797 \$	5 924 086 \$	-4 005 711 \$
Δ Coûts totaux directs pour les familles (programme et maladies)	-1 886 375 \$	-3 406 939 \$	-1 520 564 \$
Δ Coûts totaux indirects (maladies)	-22 113 368 \$	-29 269 239 \$	-7 155 871 \$
Δ Coûts totaux pour la société (programme et maladies)	-14 069 947 \$	-26 752 092 \$	-12 682 146 \$
Perspective du système de santé			
\$/issue prévenue	284 \$	97 \$	Dominant*
\$/année de vie gagnée (actualisée à 3 %)	11 561 \$	6 440 \$	Dominant*
\$/QALY gagnée (actualisée à 3 %)	3 197 \$	1 792 \$	Dominant*
Perspective sociétale			
\$/issue prévenue	Dominant*	Dominant*	Dominant*
\$/année de vie gagnée (actualisées à 3 %)	Dominant*	Dominant*	Dominant*
\$/QALY gagnée (actualisées à 3 %)	Dominant*	Dominant*	Dominant*

* La première stratégie procure plus de bénéfices sanitaires à un moindre coût que la seconde (QALY = Année de vie ajustée pour la qualité)

Comme il existe une incertitude importante quant à l'efficacité du VPC-10 pour prévenir les pneumonies et diminuer la fréquence des placements de tube de ventilation tympanique, nous avons réalisé une analyse de sensibilité en supposant que le VPC-10 était équivalent au VPC-7 pour la prévention des ces deux conditions. Dans ce scénario, le fardeau économique résiduel de la maladie à la suite de l'introduction du VPC-10 s'établit à 164 155 039 \$ pour le système de santé et à 29 404 183 \$ pour les familles, tandis que les coûts indirects s'élèvent à 382 593 547 \$. Pour le système de santé, le coût par année de vie gagnée est de 7 570 \$ et de 2 002 \$ pour un gain d'une année de vie en bonne santé. Le VPC-10 conserve un avantage sur le VPC-7 du fait de la meilleure performance du premier pour la prévention des otites moyennes. Dans ce dernier scénario, le différentiel de prix qui génère des indices coût/QALY similaires pour le système de santé est de 13 \$ par dose. Advenant une faible efficacité d'un calendrier comportant 3 doses de VPC-10 pour la prévention des otites, ce différentiel serait alors moindre.

Dans le modèle, nous avons comparé des scénarios de vaccination de routine des jeunes enfants avec trois doses de VPC-7 ou VPC-10, en suivant le calendrier recommandé au Québec (2, 4 et 12 mois). Des scénarios comportant 4 doses avaient fait l'objet d'une autre analyse et les résultats étaient très proches de ceux présentés ici (De Wals et coll., 2008b). Dans une analyse antérieure à l'introduction du VPC-7, des scénarios incluant 3 doses de ce vaccin avaient été comparés à des scénarios à 4 doses, et il était apparu que le bénéfice marginal de la quatrième dose était faible, générant des indices coût-efficacité peu favorables (CIQ 2005). Les données présentées par GSK montrent que pour les sérotypes communs aux deux vaccins, les réponses immunologiques après 2, 3 et 4 doses ne sont pas globalement différentes de celles obtenues avec le VPC-7 (essais 001 et 011). Il est donc raisonnable de faire l'hypothèse que les mêmes conclusions que celles observées dans l'analyse économique 3 vs 4 doses de VPC-7 ressortiraient avec 3 vs 4 doses de VPC-10.

Les résultats de l'étude montrent qu'il n'existe pratiquement pas de différence quant à l'efficacité des deux vaccins pour la prévention de infections invasives à pneumocoque dans les différents scénarios considérés et dans la situation épidémiologique qui prévalait au Québec avant l'introduction du VPC-7. Toutefois, depuis l'introduction du VPC-7 au Québec, une augmentation de l'incidence de certains sérotypes non inclus dans ce vaccin a été observée chez les enfants âgés de moins de 5 ans (Jetté et coll. 2008 a et b). Ce phénomène est causé, en partie, par un remplacement de nature écologique. La plus forte augmentation d'incidence a été observée pour le sérotype 19A. L'augmentation de l'incidence des autres sérotypes a été beaucoup plus modeste. Durant la période 2000-2003, trois cas de sérotype 1 ont été identifiés contre quatre cas durant la période 2006-2008. Le sérotype 5 ne s'est pas manifesté durant ces deux périodes chez les moins de 5 ans au Québec. Par contre, on a observé une augmentation de l'incidence du sérotype 7F avec 8 cas enregistrés durant la période 2000-2004 contre 18 cas durant la période 2006-2008 (chiffre provisoire). Au total, l'incidence des infections invasives causées par les 3 sérotypes supplémentaires inclus dans le VPC-10 a été de 6,6 cas par an en moyenne. En supposant que les neuf dixièmes de ces cas pourraient être prévenus par l'adoption du VPC-10 à la place du VPC-7, un bénéfice marginal de 6 cas d'infection invasive par an dans le groupe des moins de 5 ans peut être anticipé. Ce bénéfice pourrait s'accroître advenant une augmentation soutenue de l'incidence des sérotypes 1 et 7F chez les enfants.

Dans le modèle de base, nous avons supposé que l'efficacité des deux vaccins était égale pour le sérotype 19A. Les résultats de l'essai comparatif 001 de GSK montre que la proportion de sujets qui atteignent un titre d'anticorps $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ (dosage par ELISA un mois après 3 doses de vaccins administrées respectivement à 2, 3, et 4 mois) n'est pas différente entre le VPC-7 (28,7 %; IC95 % : 19,9 % à 39,0 %) ou le VPC-10 (22,6 %; IC95 % : 17,8 % à 27,9 %) alors que la mesure de l'activité opsonophagocytaire montre un avantage significatif pour le VPC-10 (19,5 % de sujets avec un titre OPA ≥ 8 ; IC95 % : 15,0 % à 25,0 %) par rapport au VPC-7 (3,4 % de sujets avec un titre OPA ≥ 8 ; IC95 % : 0,7 % à 9,5 %). L'avantage du VPC-10 sur le VPC-7 en ce qui concerne l'activité fonctionnelle des anticorps dirigés contre le sérotype 19A a été également constaté dans l'étude 011 de GSK avec un calendrier à 3 doses administrées respectivement à 2, 4 et 6 mois. Si cette différence dans l'activité fonctionnelle des anticorps mesurée *in vitro* se traduit par une plus grande protection clinique contre les infections invasives causées par le sérotype 19A dans un calendrier à 3 doses, l'avantage du VPC-10 sur le VPC-7 deviendrait alors considérable dans le contexte québécois actuel.

Nous connaissons le prix de vente actuel du VPC-7 au Québec, mais nous ne savons pas quels prix seront offerts par les deux producteurs dans un marché compétitif. Dans le modèle de base, nous avons supposé un prix de vente égal pour les deux produits, et des différentiels de prix qui généreraient des indices coût-efficacité équivalents ont été estimés. Il ressort de ces analyses qu'à prix égal, le VPC-10 est plus intéressant économiquement que le VPC-7. L'estimation du différentiel de prix qui serait justifié entre les deux vaccins doit reposer sur plusieurs considérations incluant l'incertitude qui existe quant au fardeau résiduel des infections à pneumocoque au Québec dans un contexte d'utilisation du VPC-7 et à l'impact marginal que pourrait avoir le VPC-10.

5.1. FAISABILITÉ DU PROGRAMME

L'acceptabilité du VPC-7 par la population et les professionnels de la santé est très bonne et cela se traduit par des taux de couverture vaccinale très élevés (Boulianne et coll. 2007). Changer pour un nouveau vaccin potentiellement plus efficace et tout aussi sécuritaire en gardant le même calendrier ne devrait poser aucun problème ni pour les parents ni pour les professionnels. La gestion des produits sur le terrain dans une optique de remplacement ne devrait pas être complexe, et il n'y aurait pas de contrainte quant à l'utilisation du VPC-10 chez un enfant ayant déjà reçu une ou plusieurs doses de VPC-7. Un changement de produit implique des activités de formation pour les vaccinateurs et la rédaction de nouvelles feuilles d'information pour les parents. Un changement de calendrier en même temps qu'un changement de produit serait beaucoup plus complexe à réaliser.

5.2. ÉVALUATION DU PROGRAMME

Au Québec, un plan d'évaluation exhaustif du programme VPC-7 a été mis en place, incluant le monitoring de la couverture vaccinale et la surveillance des infections invasives, des pneumonies acquises dans la communauté et des otites (Boulianne et coll. 2007). Il faudrait maintenir et améliorer ce système de surveillance par un financement adéquat. Ainsi, il serait possible d'étendre la surveillance des infections invasives chez les adultes par les laboratoires qui est actuellement faite de manière non-exhaustive par le Laboratoire de santé

publique du Québec. Une autre proposition serait d'améliorer la validité des sources en alimentant le fichier des maladies à déclaration obligatoire directement par le laboratoire de référence. Une étude cas-témoins est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité du VPC-7 dans un contexte de calendrier à 3 doses. Il serait indispensable de renforcer le recrutement dans cette étude advenant l'adoption d'un nouveau vaccin pour lequel nous ne disposons d'aucune donnée d'efficacité clinique.

Actuellement, la surveillance des effets indésirables associés au VPC-7 est faite de manière passive (fichier ESPRI). Il serait particulièrement important de mettre en place un système de surveillance renforcé et actif des effets indésirables advenant l'adoption d'un nouveau vaccin encore peu étudié.

5.3. QUESTIONS DE RECHERCHE

Des études sont en cours ou planifiées dans d'autres pays pour évaluer l'efficacité clinique du VPC-10. Pour le Canada, des études visant à démontrer l'absence d'interférence lorsque le VPC-10 est administré simultanément avec d'autres vaccins qui figurent dans l'inventaire des différentes provinces et territoires seront nécessaires. Le Québec pourrait contribuer utilement à l'évaluation de tout nouveau vaccin antipneumococcique dans des études de phase IV portant sur les interférences immunologiques lors de l'administration simultanée de différents vaccins, l'efficacité terrain du produit et les impacts indirects.

5.4. AUTRES CONSIDÉRATIONS

Aux États-Unis, une augmentation des infections invasives causées par des souches résistantes de sérotype 19A a été observée dans les années qui ont suivi l'introduction du VPC-7, surtout chez les enfants (Hicks et coll. 2007). Le même phénomène a été observé au niveau des otites (Pichichero et coll. 2007). Au Québec, l'augmentation d'incidence des infections invasives causées par le sérotype 19A a surtout affecté les moins de 5 ans : 5 cas par an en moyenne ont été détectés durant la période 2000-2003 contre 47 cas en 2008 (chiffre provisoire). Actuellement, le 19A est devenu le sérotype le plus fréquent chez les moins de 5 ans, représentant la moitié des infections invasives dans ce groupe d'âge. Vu la faible performance du VPC-7 contre ce sérotype, tant au niveau de l'immunogénicité (essai 011) que de l'efficacité clinique (Whitney et coll. 2006) et de l'incertitude quant à la protection croisée conférée par le VPC-10, surtout avec un calendrier à 3 doses (essai 002), il sera important d'évaluer rapidement l'utilité de tout vaccin incluant ce sérotype dans sa composition. Un vaccin 13-valent utilisant la protéine CRM₁₉₇ pour la conjugaison est en cours de développement et il contient le polysaccharide 19A (Scott et coll. 2007). Ce nouveau vaccin est destiné à remplacer le VPC-7 et il pourrait être homologué dans un avenir proche au Canada. Notre plan est de réaliser une analyse économique destinée à évaluer l'utilité relative de ce vaccin 13-valent par rapport au VPC-10, dans le contexte québécois actuel d'utilisation du VPC-7, et en incluant des scénarios comportant 3 et 4 doses pour les nouveaux vaccins. Le financement de cette étude est recommandé.

6. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Le VPC-7 a été homologué sur base d'essais cliniques randomisés, et nous disposons de beaucoup d'information sur les effets directs et indirects associés à son introduction dans les programmes d'immunisation des enfants en Amérique du Nord (Grijalva et coll. 2008). Le VPC-10 est un nouveau vaccin qui présente deux particularités intéressantes : la présence de 3 polysaccharides pneumococciques supplémentaires (1, 5 et 7F) et l'utilisation de la protéine D de *Hi* pour la conjugaison. Le VPC-10 a été homologué au Canada sur base de données d'immunogénicité, et nous ne disposons à ce jour d'aucune information sur l'efficacité clinique de ce vaccin hormis une étude randomisée concernant un précurseur ayant une composition légèrement différente. Les incertitudes entourant le VPC-10 concernent son efficacité terrain, les effets indirects dans un contexte de calendrier à trois doses, ainsi que sa sécurité en ce qui concerne des effets rares.

En ce qui concerne les infections invasives à pneumocoque causées par les sept sérotypes figurant dans le VPC-7, la protection directe conférée par le VPC-10 devrait être du même niveau. La présence de 3 sérotypes supplémentaires dans le VPC-10 apporterait une protection complémentaire relativement modeste dans le contexte québécois actuel : de l'ordre de 6 cas d'infections invasives prévenus par an chez les moins de 5 ans, soit environ 10 % du total des cas résiduels. Il sera nécessaire d'évaluer la protection indirecte qui pourrait être générée par le VPC-10, car les niveaux d'anticorps induits par le nouveau produit sont généralement plus faibles qu'avec l'ancien. La protection conférée par le VPC-10 contre les infections invasives causées par le pneumocoque de sérotype 19A est incertaine et il en est de même pour les rares infections invasives causées par des souches *Hi* non encapsulées.

La contribution du VPC-10 pour la prévention des pneumonies acquises dans la communauté chez les enfants devrait être au moins égale à celle observée avec le VPC-7, et l'existence d'une protection supplémentaire (s'étendant éventuellement aux empyèmes et aux infections survenant chez des patients atteints de maladie pulmonaire chronique) associée à la présence du polysaccharide pneumococcique de type 1 et de la protéine D de *Hi* peut être évoquée.

Les souches *Hi* non capsulées jouent très probablement un rôle important dans l'étiologie des otites aiguës bactériennes au Québec comme partout ailleurs. Le fait que le VPC-10 induise des anticorps dirigés contre *Hi* représente un avantage certain au niveau de la prévention des otites, mais il est difficile de quantifier de façon précise l'ampleur de cet avantage du fait des nombreuses incertitudes concernant la distribution des bactéries otopathogènes au Canada, de la protection conférée par 3 doses de VPC-10 par rapport à 4 doses et du phénomène de remplacement qui peut survenir avec tout vaccin.

Les données dont nous disposons permettent de prédire un très bon niveau de sécurité du VPC-10. Ce vaccin pourrait être administré simultanément avec les autres vaccins offerts au Québec lors des visites à l'âge de 2, 4 et 12 mois et il pourrait également être offert aux enfants qui ont déjà reçu une ou plusieurs doses de VPC-7. Des études complémentaires seront cependant nécessaires pour confirmer la sécurité du VPC-10 et l'absence

d'interférence significative lors de son administration en même temps que le Pentacel® de Sanofi Pasteur.

À prix égal, le VPC-10 apparaît préférable au VPC-7 pour le programme régulier d'immunisation des enfants au Québec. Nous avons tenté de chiffrer le différentiel de prix entre les deux vaccins qui ferait pencher la balance en faveur de l'un ou de l'autre dans une perspective économique pour le système de santé, mais les estimations doivent être prises avec beaucoup de prudence, vu les nombreuses incertitudes qui existent dans les paramètres du modèle.

L'avantage du VPC-10 est surtout marqué pour les populations qui vivent dans les deux régions les plus nordiques du Québec et qui reçoivent 4 doses de vaccin pneumococcique conjugué. Les otites sont très fréquentes dans ces populations et les sérotypes 1 et 5 du pneumocoque sont susceptibles de causer des éclosions. Le VPC-10 devrait être offert le plus rapidement possible à ces populations.

L'utilisation du VPC-10 chez les enfants ayant reçu entre une et trois doses de VPC-7 ne devrait poser aucun problème.

Un nouveau vaccin 13-valent est en cours de développement et il contient les sérotypes 19A et 7F qui sont en augmentation au Québec. Advenant l'homologation de ce vaccin, il sera important de réaliser rapidement une étude comparant l'utilité de ce nouveau vaccin par rapport au VPC-7 et au VPC-10 et de se donner un maximum de flexibilité dans le choix du produit utilisé au Québec.

7. RÉFÉRENCES

Black S, Shinefield H, Baxter R et coll. (2006). Impact of the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on disease epidemiology in children and adults. *Vaccine* 24 Suppl. 2: S2-79-80.

Black S, Shinefield H, Fireman B et coll. (2000). Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 19: 187-95.

Black S, Shinefield H, Ling S et coll. (2002). Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 21: 810-15.

Boulianne N, De Wals P, Deceuninck G et coll. (2007). Impact du programme d'immunisation par le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (VPC-7), au Québec, Canada. Québec : Institut national de santé publique du Québec, 48 p.

(CIQ) Comité sur l'immunisation du Québec (2005). Évaluation de la pertinence d'un programme d'immunisation contre les infections pneumococciques chez l'enfant comportant un nombre réduit de doses de vaccin conjugué-Édition révisée. Québec : Institut national de santé publique du Québec, 40 p.

De Wals P, Carbon M, Sévin É et coll. (Manuscrit non publié). Physician claims for otitis media after implementation of pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada.

De Wals P, Erickson L, Poirier B et coll. (2009). How to compare the efficacy of conjugate vaccines to prevent acute otitis media? *Vaccine*, accepted for publication.

De Wals P, Jetté L, Sévin É et coll. (2008a). Changes in the epidemiology of invasive pneumococcal disease (IPD) following implementation of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCVPC-7) program in Quebec, Canada. Poster: 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting, Washington DC.

De Wals P, Petit G, Erickson LJ et coll. (2003). Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine* 21: 3757-3764.

De Wals P, Poirier B, Petit G et coll. (2008b). Simulation model for comparing the costs and effectiveness of different pneumococcal conjugate vaccines. Poster: *Vaccine* 2nd Global Congress, Boston Mass.

De Wals P, Robin É, Fortin É et coll. (2008c). Pneumonia after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine in the province of Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J* 27: 963-8.

Erickson LJ, De Wals P, Farand L. (2005). An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine* 23: 2468-74.

Erickson P, Wilson RW, Shannon I et coll. (1995). Years of healthy life. Statistical Note No.7. National Center for Health Statistics, Hyattsville MD, USA.

Eskola J, Kilpi T, Palmu A et coll. (2001). Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 344: 403-9.

Finley C, Clifton J, Fitzgerald JM et coll. (2008). Empyema: An increasing concern in Canada. *Can Respir J* 15: 85-9.

Fletcher MA, Fritzell B. (2007). Brief review of the clinical effectiveness of PREVENAR® against otitis media. *Vaccine* 25: 2507-12.

Forsgren A, Riesbeck K, Janson H. (2008). Protein D of *Haemophilus influenzae*: A protective nontypeable *H. influenzae* antigen and a carrier for pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 46: 726-31.

Grijalva CG, Griffin MR. (2008). Population-based impact of routine infant immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA. *Expert Rev Vaccines* 7: 83-95.

GSK (2008). Synflorix. Monographie du produit. Mississauga (ON) : GlaxoSmithKine Inc.

Guay M, De Wals P, Jetté L et coll. (2003). Utilisation du vaccin antipneumococcique conjugué au Québec. Québec : Institut national de santé publique du Québec.

Hansen J, Black S, Shinefield H et coll. (2006). Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 25: 779-81.

Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. (2005). Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* 5: 83-93.

Hicks LA, Harrison LH, Flannery B et coll. (2007). Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCVPC-7) serotypes in the United States during the era of widespread PCVPC-7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis* 196: 1346-54.

Jefferson T, Rudin M, Di Pietrantonio C. (2004). Adverse events after immunisation with aluminium-containing DPT vaccines: systematic review of evidence. *Lancet Infect Dis* 4: 84-90.

Jetté L, Bourgault A-M, De Wals P. (2008 a). Programme de surveillance du pneumocoque. Québec : Institut de santé publique du Québec, 53 p.

Jetté LP, Delage G, Ringuette L et coll. (2001). Surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in Quebec, Canada, from 1996 to 1998: Serotype distribution, antimicrobial susceptibility, and clinical characteristics. *J Clin Microbiol* 39: 733-7.

Jetté L, Bourgault A-M, Raynal L et coll. (2008 b). Impact of 7-valent pneumococcal conjugate (PCVPC-7) on serotype distribution and susceptibility profiles of invasive *S. pneumoniae* (ISp) isolates in Quebec. Poster: 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting, Washington DC.

Jóðar L, Butler J, Carlone G et coll. (2003). Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. *Vaccine* 21: 3265-72.

- Jokinen JT, Ahman H, Kilpi TM, Kâythi MH. (2004). Concentration of antipneumococcal antibodies as a serological correlate of protection: An application to acute otitis media. *J Infect Dis* 190: 545-60.
- Laupacis A, Feeny D, Detsky AS et coll. (1992). How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *Can Med Assoc J* 146: 473-81.
- Lee LH, Frasch CE, Falk LA et coll. (2003). Correlates of immunity for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine* 21: 2190-6.
- Leibovitz E, Jacobs MR, Dagan R (2004). Haemophilus influenza. A significant pathogen in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 23: 1142-55.
- Lockhart SP, Hackell JG, Fritzell B. (2006). Pneumococcal conjugate vaccines: emerging clinical information and its implications. *Expert Rev Vaccines* 5: 553-64.
- (MSSS) Ministère de la Santé et des Services sociaux (2003). Programme national de santé publique 2003-20011. Québec : Direction de la communication du ministère de la Santé et des Services sociaux.
- Melegaro A, Edmunds WJ. (2004). Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine* 22: 4203-4214.
- Morrow A, De Wals P, Petit G et coll. (2007). The burden of pneumococcal disease in the Canadian population prior to routine use of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 18: 121-7.
- Murphy TF. (2003). Respiratory infections caused by non-typeable Haemophilus influenza. *Curr Opin Infect Dis* 16: 129-34.
- Murphy TF, Faden H, Bakaletz LO et coll. (2009). Nontypeable Haemophilus influenza as a pathogen in children. *Pediatr Infect Dis J* 28: 43-8.
- (NACI) National Advisory Committee on Immunization. (2002). An Advisory Committee Statement (ACS) on recommended use of pneumococcal conjugate vaccine. *Can Commun Dis Rep* 28 (ACS-2): 1-32.
- Petit G, De Wals P, Law B et coll. (2003). Epidemiological and economic burden of pneumococcal disease in Canadian children. *Can J Infect Dis* 14: 215-20.
- Pichichero ME, Casey JR. (2007). Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. *JAMA* 298: 1772-8.
- Proulx JF, Déry S, Jetté LP et coll. (2002). Pneumonia epidemic caused by a virulent strain of *Streptococcus pneumoniae* serotype 1 in Nunavik, Quebec. *Can Commun Dis Rep* 28-16: 129-31.
- Prymula R, Peeters P, Chrobok V et coll. (2006). Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus*

pneumonia and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomized double-blind efficacy study. *Lancet* 367: 740-48.

Romney MG, Hull MW, Gustafson R et coll. (2008). Large community outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 5 invasive infection in an impoverished, urban population. *Clin Infect Dis* 47: 768-74.

Scott DA, Komjathy SF, Hu BT, et coll. (2007). Phase 1 trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine* 25: 6164-6.

Schuerman L, Prymula R, Henckaerts I et coll. (2007). ELISA IgG concentrations and opsonophagocytic activity following pneumococcal protein D conjugate vaccination and relationship to efficacy against acute otitis media. *Vaccine* 25: 1962-8.

Tsang RSW, Mubareka S, Sill ML et coll. (2006). Surveillance de l'infection invasive à *Haemophilus influenzae* au Manitoba à l'ère de la post-vaccination : mise en lumière d'un changement épidémiologique. *Can Commun Dis Rep* 32: 125-130.

Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM et coll. (2006). Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 368: 1495-502.

(WHO) World Health Organization (2005). Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. Annex 2. *World Health Organ Tech Rep Ser* 927: 64-98.

Wyeth Pharmaceuticals. Prevnar. Product monograph. Montreal: Wyeth Canada, 2008.

ANNEXE 1

MÉTHODOLOGIE DE L'ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ

Structure du modèle

Un modèle compartimental statique et déterministe a été développé à partir de modèles antérieurs en utilisant le logiciel Excel de Microsoft (De Wals et coll. 2003; CIQ 2005). Dans ce modèle, une population stationnaire de tous âges est observée durant une année et la fréquence des maladies en l'absence de toute vaccination est comparée à la fréquence prédite par une vaccination de routine des jeunes enfants. Une telle approche est préférable à une étude de cohorte lorsqu'il existe un phénomène d'immunité de groupe et qu'il est nécessaire de calibrer le modèle à partir d'observations empiriques (Melegaro et coll. 2004). Cinq pathologies mutuellement exclusives ont été considérées : les méningites à pneumocoque, les bactériémies à pneumocoque (avec ou sans pneumonie), les pneumonies de toutes causes acquises dans la communauté hospitalisées et non hospitalisées (sans bactériémie), ainsi que les otites moyennes. À cela, il faut ajouter les placements de tube de ventilation pour otite séreuse. La vaccination des jeunes enfants confère une protection directe jusqu'à l'âge de 9 ans et aussi une protection indirecte à l'ensemble de la population, ce qui est l'immunité de groupe. L'immunité de groupe se traduit par une réduction de l'incidence des pathologies dans tous les groupes d'âge, mais aussi par un changement écologique dans la distribution des sérotypes du streptocoque qui circulent dans la population. Par ailleurs, la vaccination induit un phénomène de remplacement des sérotypes de streptocoque qui figurent dans les vaccins par d'autres pathogènes et cela se traduit par une augmentation de l'incidence des pathologies dans l'ensemble de la population. L'immunité de groupe et le remplacement sont représentés par deux paramètres du modèle, le premier modifiant l'incidence des infections invasives et le second l'efficacité globale du vaccin contre les infections invasives (qui diminue lorsque la circulation des souches vaccinales se réduit). Dans le modèle de base, nous avons supposé qu'il n'y avait ni immunité de groupe ni remplacement pour les pneumonies et les otites moyennes.

Paramètres démographiques

La population est celle recensée au Québec en 2006 et est divisée en 129 catégories d'âge (24 catégories d'un mois entre la naissance et l'âge de 23 mois et 105 catégories d'un an entre 2 ans et 106 ans). L'espérance de vie à chaque âge a été calculée à partir des tables de survie canadiennes de 1990-1992, en ajustant pour l'augmentation de l'espérance de vie jusqu'en 2004. L'espérance de vie ajustée pour la qualité a été calculée en utilisant les indices d'utilité spécifiques à chaque catégorie d'âge provenant de l'Enquête nationale de santé aux États-Unis (Erickson et coll. 1995). L'espérance de revenus du travail à vie à chaque âge a été calculée en utilisant les statistiques canadiennes sur la proportion de personnes qui ont un revenu d'emploi (année 2006) et sur le revenu moyen des personnes qui ont un emploi (année 2000).

Paramètres épidémiologiques

Les taux d'incidence de base spécifiques par âge pour les différentes issues considérées dans l'analyse proviennent de l'étude faite avant l'introduction du VPC-7 au Canada (Morrow et coll. 2007). Les diminutions de la qualité de vie associées à chacune des issues et aux survivants de méningite qui ont des séquelles physiques permanentes sont celles utilisées

dans une étude économique au Royaume-Uni (Melegaro et coll. 2004). Pour les moins de 5 ans, la distribution des sérotypes parmi les infections invasives à pneumocoque est celle observée au Québec dans le réseau des hôpitaux sentinelles avant l'introduction du VPC-7 (Jetté et coll. 2008 a et b). Vu l'absence de toute donnée canadienne sur la distribution des pathogènes bactériens dans les cas d'otite moyenne aiguë, les proportions observées dans le groupe de contrôle lors d'un essai vaccinal en Finlande ont été utilisées (Eskola et coll. 2001). Les distributions des pathogènes utilisées dans le modèle de base sont présentées dans le Tableau A1.

Tableau A1 : Distribution (%) des agents pathogènes couverts par les deux vaccins dans le modèle de base

Pathogène	Infections invasives	Otites moyennes
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
4	6,0	0,3
6B	18,0	4,2
9V	3,0	0,8
14	31,0	1,9
18C	8,0	1,3
19F	11,0	4,3
23F	6,0	6,1
6A	4,0	3,3
19A	4,0	1,9
1	0,3	0,0
5	0,0	0,0
7F	1,3	0,0
<i>Haemophilus influenzae</i>		
Non-typable	0,0	21,3

Paramètres vaccinaux

En ce qui concerne l'efficacité du VPC-7 à prévenir les infections invasives, nous avons utilisé les taux spécifiques par sérotype rapportés dans l'étude cas-témoins du CDC aux États-Unis (Whitney et coll. 2006). Les efficacités observées pour une dose ou plus pour chaque sérotype ont été ajustées proportionnellement en fonction des valeurs moyennes observées pour l'ensemble des 7 sérotypes pour une, deux, trois ou quatre doses, afin de générer des taux de protection spécifiques en fonction du sérotype et du nombre de doses reçues. Un taux de protection individuel moyen en fonction du nombre de doses de vaccins reçues a été calculé en tenant compte de la distribution des sérotypes observés au Québec chez les moins de 5 ans avant l'introduction du VPC-7 (Jetté et coll. 2008 a et b). Pour chaque catégorie d'âge, nous avons calculé un taux de protection populationnel moyen en fonction de ces valeurs et de la distribution de la couverture vaccinale observée au Québec dans la population cible (Boulianne et coll. 2007). Nous avons supposé que l'efficacité du vaccin était maximale après la dose de rappel donnée à l'âge de 12 mois et allait ensuite diminuer au rythme de 10 % par an entre l'âge de 2 ans et l'âge de 9 ans, la limite supérieure de l'efficacité directe du vaccin. Pour le VPC-10, nous avons procédé de la même manière en modulant l'efficacité de ce vaccin contre chaque sérotype en fonction des ratios VPC-10 / VPC-7 dans la proportion de sujets atteignant des titres OPA ≥ 8 après 3 doses

(essai 001). Pour le sérotype 19A, toutefois, nous avons considéré que les deux vaccins avaient la même efficacité telle qu'estimée dans l'étude cas-témoins du CDC (26 %). Les efficacités maximales à l'âge d'un an en fonction du nombre de doses reçues sont présentées dans le Tableau A2.

Tableau A2 : Efficacité maximale (%) des deux vaccins dans le modèle de base

Issue	VPC-7				VPC-10			
	1 dose	2 doses	3 doses	4 doses	1 dose	2 doses	3 doses	4 doses
Infections invasives à pneumocoque	62,3	81,9	86,3	85,0	61,1	80,4	82,0	83,6
Pneumonies hospitalisées	15,0	19,8	20,2	20,5	21,2	27,9	28,4	29,0
Pneumonies non hospitalisées	3,2	4,1	4,3	4,3	3,1	4,1	4,2	4,3
Otite moyenne	10,3	13,5	13,7	14,0	18,0	23,7	24,2	24,7
Placement de tube de ventilation tympanique	39,7	39,1	39,9	40,6	52,3	68,8	70,2	71,6

L'effet combiné de l'immunité de groupe, du remplacement et du changement écologique induit par le VPC-7 a été calibré en fonction des observations concernant l'incidence des infections invasives dans les différentes catégories d'âge avant et après l'introduction de la vaccination universelle en 2004 au Québec (De Wals et coll. 2008a). Ainsi, nous avons supposé que le programme VPC-7 entraînerait une diminution globale de l'incidence des infections invasives de 30 % dans l'ensemble de la population, mais que chez les moins de 5 ans, la diminution totale résultant des effets directs et indirects du vaccin ne pouvait dépasser 72 %. Nous avons également supposé que les effets indirects du VPC-10 ne seraient pas différents de ceux observés pour le VPC-7.

L'efficacité du VPC-7 pour la prévention des pneumonies a été évaluée dans le cadre d'un essai randomisé aux États-Unis et le niveau de protection estimé dépendait de la définition choisie : plus celle-ci était spécifique, plus s'élevait la protection (Black et coll. 2002; Hansen et coll. 2006). Le choix d'une efficacité maximale (4 doses) de 20,5 % pour les pneumonies hospitalisées et de 4,3 % pour les pneumonies non hospitalisées dans notre modèle a été fait en fonction de l'avis d'experts. Les efficacités pour 3, 2 et une dose ont été estimées en fonction des efficacités relatives observées pour les infections invasives (Whitney et coll. 2006). Ainsi, la réduction de fréquence prédite par le modèle pour les pneumonies hospitalisées chez les enfants de moins de 5 ans (16,4 %) est cohérente avec les résultats de l'analyse du fichier MedEcho comparant la fréquence observée avant et après l'instauration du programme de vaccination au Québec (diminution de 13,2 %), sachant que dans cette étude le suivi s'est terminé en mars 2006 et que l'effet maximal du programme n'avait possiblement pas encore été atteint (De Wals et coll. 2008a). Comme il n'existe aucune donnée quant à l'efficacité du VPC-10 pour la prévention des pneumonies, les paramètres d'efficacité ont été déterminés par les experts qui estimaient qu'une protection

supplémentaire (29,0 % contre 20,5 %) pour les pneumonies hospitalisées (mais non pour les pneumonies non hospitalisées) était justifiée par la couverture élargie du vaccin contre des sérotypes pneumococciques fréquemment associés à des pneumonies et contre les souches non capsulées de *Haemophilus influenzae*. Les efficacités relatives du VPC-7 contre les infections invasives en fonction du nombre de doses ont été utilisées pour prédire les efficacités relatives contre les pneumonies en fonction du nombre de doses (Whitney et coll. 2006) et les résultats sont présentés dans le Tableau A2. Les données de couverture vaccinales au Québec ont été utilisées pour générer les taux d'efficacité populationnelle moyen en fonction de l'âge (Boulianne et coll. 2007). Une diminution linéaire de la protection à partir de l'âge de 2 ans et jusqu'à l'âge de 3 ans a été déterminée par avis d'experts.

Une étude non encore publiée a évalué par modélisation les performances relatives des différents vaccins pneumococciques conjugués pour la prévention des otites (De Wals et coll. 2009). Il est apparu que la performance supérieure du 11PN-PD, le précurseur du VPC-10, par rapport au VPC-7 résidait dans sa capacité à prévenir le remplacement des otopathogènes bactériens inclus dans le vaccin par d'autres otopathogènes chez les vaccinés et la couverture élargie aux souches non capsulées de *Haemophilus influenzae*. Dans le modèle de base, nous avons fait l'hypothèse que les deux vaccins n'induraient pas de remplacement (ou que le remplacement allait être contré par une immunité collective de même amplitude). Les résultats de l'essai clinique FinOM ont été utilisés pour estimer les taux de protection spécifiques par sérotype (Eskola et coll. 2001) et ceux de l'étude POET pour le VPC-10 (Prymula et coll. 2006), en incluant les protections croisées contre les souches apparentées aux souches vaccinales. Les taux d'efficacité individuelle en fonction du nombre de doses et les taux d'efficacité populationnelle moyens en fonction de l'âge ont été déterminés comme pour les infections invasives, en utilisant la distribution des otopathogènes observée dans le groupe de contrôle de l'essai randomisé du VPC-7 en Finlande (Tableau A1) (Eskola et coll. 2001). En utilisant ces hypothèses, la diminution de fréquence des otites moyennes prédite par le modèle avec le VPC-7 chez les moins de 5 ans (9,4 %) est relativement proche de celle estimée à partir d'une analyse des demandes de paiement d'honoraires médicaux auprès de la Régie de l'assurance-maladie du Québec (13,2 %) (De Wals et coll. Manuscrit non publié). Vu que les otites causées par le pneumocoque sont généralement plus sévères que celles causées par d'autres otopathogènes et que les résistances sont plus fréquentes, il est logique de penser que la réduction de la fréquence des visites médicales est plus importante que la réduction de la fréquence des épisodes d'otite moyenne comme cela a été observé dans l'essai clinique du VPC-7 aux États-Unis (Black et coll. 2000).

En ce qui concerne les placements de tube de ventilation tympanique, l'efficacité pour le VPC-7 mesurée dans les essais randomisés était comprise entre 24 % et 39 % (Fletcher et coll. 2007). Pour le VPC-10, nous disposons d'un estimé très imprécis (60,3 % ; IC95 % : -26,7 % à 87,5 %) observé dans un essai randomisé du précurseur de ce vaccin (Prymula et coll. 2006). Dans l'essai clinique du VPC-7 aux États-Unis, la réduction de fréquence des placements de tube a été 2,9 fois plus grande que la réduction de fréquence des épisodes d'otite moyenne (Black et coll. 2000) et nous avons utilisé ce facteur pour estimer les efficacités populationnelles spécifiques par âge des deux vaccins pour les placements de

tube de ventilation tympanique en fonction des taux estimés pour les épisodes d'otite (Tableau A2).

Pour tenir compte de l'incertitude concernant les paramètres d'efficacité du VPC-10 contre pneumonies et les placements de tube de ventilation tympanique, nous avons réalisé une analyse de sensibilité dans laquelle le VPC-10 n'avait pas d'efficacité supérieure à celle du VPC-7 pour ces deux issues.

Paramètres économiques

Les coûts sont établis en dollars canadiens 2007 et ceux provenant d'années antérieures ont été ajustés en fonction de l'indice des prix à la consommation au Canada. Le coût du programme de vaccination durant l'année de référence n'a pas fait l'objet d'une procédure d'actualisation (discounting), car les effets directs et indirects de la vaccination se manifestent durant une courte période. Le même raisonnement a prévalu pour les pathologies qui surviennent dans tous les groupes d'âge et qui sont principalement influencées par la vaccination des jeunes enfants durant l'année de référence et aucune procédure d'actualisation n'a été appliquée quant au coût de leur traitement. Par contre, une procédure d'actualisation a été appliquée pour les effets à long terme des pathologies qui surviennent durant l'année de référence et tous les coûts et les bénéfices futurs (tant financiers que sanitaires) ont été ramenés à leur valeur présente en utilisant un taux annuel négatif de 3 %.

Dans le modèle de base, nous avons supposé que le prix d'achat des deux vaccins était de 73 \$ par dose. Le coût d'administration du vaccin a été établi en fonction d'une étude précédente (De Wals et coll. 2003). Des données sur les coûts annuels de gestion, de monitoring et d'évaluation du programme ont été fournies par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec et par l'Institut national de santé publique du Québec. Les vaccins pneumococciques conjugués étant particulièrement sécuritaires, aucun coût n'a été considéré pour le traitement des effets secondaires indésirables. Les coûts unitaires des différentes pathologies proviennent d'estimations faites au Canada (Petit et coll., 2003; Morrow et coll. 2007). Les coûts indirects de la maladie ont été établis en utilisant la méthode du capital humain, les personnes décédées n'étant plus productives et les survivants atteints de séquelles perdant une partie de leur capacité de production. Les pertes de production ont été établies en fonction des revenus moyens par catégories d'âge.

Advenant l'adoption d'un nouveau vaccin pour lequel nous ne disposons d'aucune donnée d'efficacité clinique, il serait indispensable de renforcer le système de surveillance des infections pneumococciques et des pathologies associées au pneumocoque au Québec, ainsi que l'étude cas-témoins d'efficacité vaccinale contre les infections invasives à pneumocoque.

