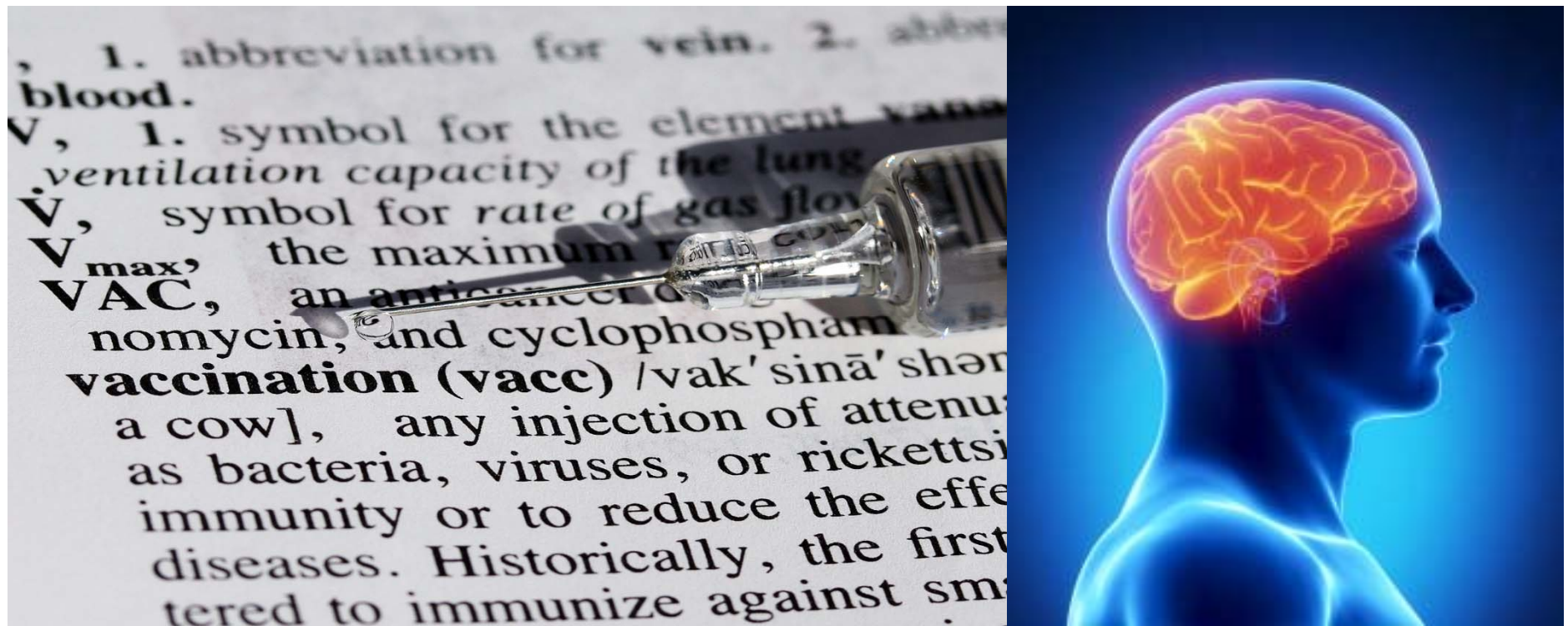


SYNTHÈSE

UN VACCIN QUADRIVALENT CONTRE LE MÉNINGOCOQUE DU GROUPE B : ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ





Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé

Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé est un parastatal, créé par la loi-programme (1) du 24 décembre 2002 (articles 259 à 281), sous tutelle du Ministre de la Santé publique et des Affaires sociales. Il est chargé de réaliser des études éclairant la décision politique dans le domaine des soins de santé et de l'assurance maladie.

Conseil d'Administration

	Membres effectifs	Membres suppléants
Président	Pierre Gillet	
Fonctionnaire dirigeant de l'INAMI (vice-président)	Jo De Cock	Benoît Collin
Président du SPF Santé publique (vice-président)	Dirk Cuypers	Christiaan Decoster
Président du SPF Sécurité sociale (vice-président)	Frank Van Massenhove	Jan Bertels
Administrateur général de l'AFMPS	Xavier De Cuyper	Greet Musch
Représentants du ministre de la Santé publique	Bernard Lange	Briec Van Damme
	Bernard Vercruysse	Annick Poncé
Représentants du ministre des Affaires sociales	Lambert Stamatakis	Claudio Colantoni
	Ri De Ridder	Koen Vandewoude
Représentants du Conseil des ministres	Jean-Noël Godin	Philippe Henry de Generet
	Daniel Devos	Wilfried Den Tandt
Agence intermutualiste	Michiel Callens	Frank De Smet
	Patrick Verertbruggen	Yolande Husden
	Xavier Brenez	Geert Messiaen
Organisations professionnelles représentatives des médecins	Marc Moens	Roland Lemye
	Jean-Pierre Baeyens	Rita Cuypers
Organisations professionnelles représentatives des infirmiers	Michel Foulon	Ludo Meyers
	Myriam Hubinon	Olivier Thonon
Fédérations hospitalières	Johan Pauwels	Katrien Kesteloot
	Jean-Claude Praet	Pierre Smiets
Partenaires sociaux	Rita Thys	Catherine Rutten
	Paul Palsterman	Celien Van Moerkerke
Chambre des Représentants	Lieve Wierinck	



Contrôle

Commissaire du Gouvernement

Steven Sterckx

Direction

Directeur Général
Directeur Général Adjoint
Directeurs du programme d'études

Raf Mertens
Christian Léonard
Kristel De Gauquier
Dominique Paulus

Contact

Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE)
Doorbuilding (10^e étage)
Boulevard du Jardin Botanique, 55
B-1000 Bruxelles
Belgique

T +32 [0]2 287 33 88

F +32 [0]2 287 33 85

info@kce.fgov.be

<http://www.kce.fgov.be>

SYNTHÈSE

UN VACCIN QUADRIVALENT CONTRE LE MÉNINGOCOQUE DU GROUPE B : ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ

GERMAINE HANQUET, HANNAH CHRISTENSEN, EMILY AGNEW, CAROLINE TROTTER, JO ROBAYS, CÉCILE DUBOIS, STEPHAN DEVRIESE, STEFAAN VAN DE SANDE, NANCY THIRY



COLOFON

- Titre : Un vaccin quadrivalent contre le méningocoque du groupe B : analyse coût-efficacité – Synthèse
- Auteurs : Germaine Hanquet (KCE), Hannah Christensen (University of Bristol), Emily Agnew (University of Bristol), Caroline Trotter (University of Cambridge), Jo Robays (KCE), Cécile Dubois (KCE), Stephan Devriese (KCE), Stefaan Van De Sande (KCE) and Nancy Thiry (KCE)
- Coordinateur de projet : Kristel De Gauquier (KCE)
- Relecture : Irina Cleemput (KCE), Frank Hulstaert (KCE), Raf Mertens (KCE)
- Experts externes : Nele Berthels (FAGG – AFMPS), Sophie Bertrand (ISP – WIV), Joke Bilcke (Universiteit Antwerpen), Nathalie Bossuyt (WIV – ISP), Daniel Brasseur (Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola), Pierre Chevalier (INAMI – RIZIV), Tine Grammens (WIV – ISP), Wesley Mattheus (WIV – ISP), Carole Schirvel (Fédération Wallonie Bruxelles), Béatrice Swennen (Université Libre de Bruxelles), Geert Top (Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid), David Tuerlinckx (Cliniques Universitaires de Mont Godinne), Erwin Van Kerschaver (Kind & Gezin), Yves van Laethem (Centre Hospitalier Universitaire Saint-Pierre), Anne Vergison (Université Libre de Bruxelles, ensuite Mutualités Socialistes)
- Validateurs externes : Philippe Beutels (Universiteit Antwerpen), Daniel Lévy-Bruhl (Institut de Veille Sanitaire – InVS, France), Isabelle Parent (Institut de Veille Sanitaire – InVS, France), Pierre Philippet (Centre Hospitalier Chrétien - Clinique de l'espérance, Liège)
- Remerciements : Nous remercions Sophie Bertrand et Wesley Mattheus du Centre National de Référence des *Neisseria meningitidis* à l'ISP-WIV de nous avoir fourni les données relatives aux infections invasives à méningocoque en Belgique, ainsi que Yves Parmentier (Cellule Technique, INAMI-RIZIV) pour les données d'hospitalisation. Nous remercions également Novartis de nous avoir donné accès aux données internes nécessaires à la réalisation de cette étude, ainsi que le groupe de travail Vaccination du Conseil Supérieur de la Santé (CSS-HGR) pour leur aide dans la définition des schémas de vaccination à modéliser ainsi que pour leurs conseils. Nous sommes également redevables à Niel Hens (Universiteit Hasselt), Mary Ramsay (PHE, UK), Helen Campbell (PHE, UK), Ray Borrow (PHE, UK), Helen Johnson (LSHTM, UK), John Edmunds (LSHTM, UK), Matthew Hickman (University of Bristol, UK), Laura Clark (University of Bristol, UK) and Bridget King (MHRA, UK) pour la livraison de données ainsi que pour leurs conseils judicieux quant aux précédentes versions du modèle. Nous tenons également à remercier Marijke Eyssen (KCE) et Geneviève Veereman (KCE) pour leur révision de la description des ressources utilisées pour le traitement des séquelles suite à une infection au méningocoque. Les analyses de modélisation réalisées par l'Université de Bristol, s'appuient sur des recherches indépendantes, financées par des bourses attribuées à titre personnel [RDA/03/07/014 et PDF-2012-05-245 pour Hannah Christensen, PDA/02/06/088 pour Caroline Trotter] par le National Institute for Health Research, UK.



Autres intérêts déclarés :

Tous les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt lié au sujet de cette étude. Caroline Trotter a reçu des honoraires de consultance de GSK afin d'évaluer un modèle médico-économique portant sur un vaccin anti-méningocoque (mars 2013) mais ce vaccin ciblait d'autres sérogroupes que le séro groupe B.

Tous les validateurs et les experts externes déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt relatif au sujet de la présente étude, à l'exception de la participation à un symposium sur le méningocoque B sponsorisé par Novartis en 2013 (Anne Vergison). David Tuerlinckx a collaboré, en tant que co-investigateur (pneumonies communautaires chez les enfants, Pfizer) ou investigateur principal (mesure des anticorps anti-pneumococciques, Multigam) à deux études sponsorisées n'ayant aucun lien avec la présente étude. Il a aussi reçu une contribution de GSK dans les frais de participation aux conférences ESPID 2012 et ESPID 2013. Les honoraires et fonds perçus ont été payés directement à son hôpital et il n'a touché aucune rétribution personnelle. Béatrice Swennen a reçu une contribution de GSK dans les frais de participation aux conférences ESPID 2013 et ESPID 2014.

Les opinions exprimées dans la présente publication relèvent de la responsabilité des auteurs et ne reflètent pas nécessairement les opinions du NHS, du National Institute for Health Research ou du Department of Health, Royaume-Uni.

Layout :

Ine Verhulst

Photo de couverture :

Photo à gauche : <http://www.medicalfacts.nl/2013/08/12/clusters-van-meningokokken-bij-msm-in-enkele-steden-in-europa-en-de-vs/>

Disclaimer :

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

Date de publication :

14 octobre 2014

Domaine :

Health Technology Assessment (HTA)

MeSH :

Meningococcal Vaccines; Neisseria meningitidis, Serogroup B; Infant; Adolescent; Cost-Benefit analysis; Costs and Cost Analysis

Classification NLM :

WC 245



Langue : Français
Format : Adobe® PDF™ (A4)
Dépot légal : D/2014/10.273/75
Copyright : Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-rapports-kce>.



Comment citer ce rapport ?

Hanquet G, Christensen H, Agnew E, Trotter C, Robays J, Dubois C, Devriese S, Van De Sande S, Thiry N. Un vaccin quadrivalent contre le méningocoque du groupe B : analyse coût-efficacité –Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2014. KCE Reports 231Bs. D/2014/10.273/75.

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



■ PRÉFACE

Le méningocoque est une bactérie redoutable. C'est aujourd'hui un des rares pathogènes qui peut tuer en quelques heures un jeune enfant en bonne santé. De plus, le risque élevé de transmission parmi l'entourage d'un cas inspire une grande inquiétude dans la population concernée. Le méningocoque se divise en plusieurs familles ou sérogroupes. En Europe, c'est surtout le séro groupe B qui sévit. Chaque année en Belgique, une bonne centaine de personnes vont développer une méningite ou une septicémie à méningocoque B, dont l'issue sera rapidement fatale dans 5 à 10 % des cas, ou qui s'accompagnera de séquelles graves dans 10 à 20% des cas. Les raisons pour lesquelles certaines personnes, généralement en bonne santé, développent une telle maladie sont peu connues. On sait en revanche que les victimes sont, dans la majorité des cas, jeunes, voire très jeunes, un malade sur cinq est en effet un enfant de moins d'un an.

Lorsqu'une affection peut être fatale malgré un traitement, la question relative à sa prévention devient particulièrement prégnante. Si des vaccins pour d'autres sérogroupes existent déjà depuis longtemps, par exemple contre le séro groupe C, un vaccin contre le séro groupe B n'est disponible que depuis peu en Europe. Faudrait-il dès lors envisager un programme de vaccination pour toutes les tranches d'âge de la population susceptibles de développer cette maladie ?

La réponse est loin d'être triviale. Quels sont alors les groupes à vacciner ? Quel taux de couverture vaccinale peut-on escompter, et avec quel effet sur la transmission de la maladie ? Il faut en outre tenir compte des effets secondaires, notamment les fortes fièvres qui peuvent inquiéter les parents. Enfin, le coût de la vaccination influencera également les décisions de prise en charge totale ou partielle par la solidarité et donc son accessibilité financière. Les bénéfices potentiels d'un programme de vaccination sont en effet à mettre en perspective par rapport à l'ensemble des autres mesures préventives ou curatives susceptibles d'être financées par l'assurance maladie.

Toutefois, quand il s'agit d'éviter la perte d'un enfant, l'approche économique n'est qu'un des facteurs qui influencent le choix des décideurs. Ces modèles peuvent toutefois les éclairer sur le coût des différentes options, sur les effets secondaires inévitables et sur l'impossibilité matérielle de prévenir toutes les infections et leurs conséquences, car le risque zéro ne peut jamais être atteint, du moins actuellement. Avec la présente étude, c'est cette pierre à l'édifice des soins de santé que nous voulons apporter. Elle a été taillée avec rigueur avec les meilleurs outils disponibles aujourd'hui, mais aussi avec l'apport de l'expertise des chercheurs de l'Université de Bristol et de nombreux experts belges. Les choix n'en deviennent pas plus faciles, mais, espérons-le, un peu mieux informés.

Christian LÉONARD
Directeur Général Adjoint

Raf MERTENS
Directeur Général



■ RÉSUMÉ

CONTEXTE

Le 4CMenB (Bexsero), un nouveau vaccin quadrivalent contre les infections invasives à méningocoque du sérotype B, a reçu son autorisation de mise sur le marché de l'UE en janvier 2013. Les décideurs belges doivent décider sur l'utilisation de ce vaccin, et le cas échéant, sur la meilleure manière de l'utiliser. Des modèles mathématiques et économiques qui peuvent estimer l'impact clinique et le rapport coût-efficacité de différentes stratégies de vaccination constituent des outils utiles pour cette prise de décision.

Ce projet a pour but d'évaluer le rapport coût-efficacité et l'impact clinique potentiels des programmes de vaccination utilisant le 4CMenB en Belgique.

MÉTHODES

Le seul essai clinique sur l'effet de 4CMenB sur le portage, destiné à évaluer si le vaccin 4CMenB peut réduire la transmission (effet de groupe), n'a pas pu démontrer d'effet significatif sur le portage des souches du sérotype B. Nous avons donc choisi de ne pas inclure d'effet de groupe dans les analyses de base. Cependant, cet essai manquait de puissance statistique et certains critères secondaires semblent suggérer qu'un effet sur l'acquisition du portage est possible. Par conséquent, nous avons aussi inclus un scénario supposant un effet de groupe, dans l'attente d'études ultérieures. En conséquence, deux types de modèle – un modèle statique de cohorte unique supposant seulement une protection directe, et un modèle dynamique de transmission incluant un effet de groupe – ont été élaborés pour évaluer la vaccination avec le 4CMenB dans différents groupes cibles (nourrissons et/ou adolescents).

À l'origine, les modèles ont été élaborés pour étudier l'impact d'un vaccin « générique » contre le sérotype B en Angleterre. Les modèles ont été adaptés ici pour répondre à des questions similaires sur l'utilisation du 4CMenB en Belgique. Les modèles utilisent des données belges et contemporaines autant que possible pour l'incidence, la mortalité et les coûts d'hospitalisation aigüe spécifiques au sérotype B, en liant les bases de données hospitalières à celles du Centre National de Référence des méningocoques. Les paramètres sur les séquelles, la diminution de la qualité de vie, l'efficacité et les effets secondaires liés au vaccin sont basés sur la littérature. Les données relatives aux coûts s'inscrivent dans la perspective du payeur des soins de santé. Pour le modèle dynamique, les



prévalences de portage en fonction de l'âge sont estimées à partir d'une revue systématique de la littérature, et la matrice des contacts sociaux provient d'une étude belge.

L'incertitude de ces paramètres est explorée par des analyses de scénario des deux modèles, et par le biais d'une analyse de sensibilité probabiliste (partielle) supplémentaire dans le modèle de cohorte.

RÉSULTATS

Si le vaccin n'a aucun effet sur le portage (analyse de base)

Si le vaccin n'induit aucun effet de groupe, le modèle de base prévoit que la vaccination des nourrissons pourrait éviter 4 à 10 % seulement (c'est-à-dire de 5 à 14 cas) des cas dus au sérogroupe B survenant au cours de la durée de vie d'une cohorte de naissance, et ce en fonction de l'option de vaccination choisie : soit la vaccination est incluse dans le calendrier vaccinal de routine, soit elle est partiellement remboursée, soit elle n'est disponible que sur le marché privé. De plus, cette vaccination serait accompagnée d'un nombre substantiel d'effets indésirables liés au vaccin : le modèle prédit que la vaccination de routine des nourrissons générerait 2757 et 976 consultations et hospitalisations, respectivement ; cependant la majorité de ces effets indésirables sont de courte durée et disparaissent spontanément.

Toutes les stratégies de vaccination des nourrissons considérées entraîneraient des coûts élevés par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY), en l'occurrence €400 000 par QALY gagnée dans l'analyse de base sans effet de groupe. Aucun des scénarios étudiés dans l'analyse de sensibilité n'atteint un rapport coût-efficacité proche de ceux estimés pour des vaccins récemment introduits en Belgique. Le « meilleur » scénario combinant les hypothèses les plus favorables à la vaccination empêcherait 20 % (n=71) des cas dus au sérogroupe B, mais représenterait toujours un coût de €98 300 par QALY gagnée par rapport à la situation actuelle sans vaccination.

La vaccination des adolescents n'éviterait que 1 à 6 % de tous les cas. La vaccination combinée des nourrissons et des adolescents éviterait le plus de cas (5 à 16 %). Les coûts par QALY gagnée de ces deux stratégies sont cependant plus élevés que ceux des stratégies ciblant les nourrissons.

Si le vaccin a un effet sur le portage

Un impact clinique plus important est observé quand on fait l'hypothèse que le vaccin induit une immunité de groupe en plus d'offrir une protection directe. Dans ce cas, les stratégies ciblant les adolescents (14 ans), chez lesquels la prévalence du portage est considérée élevée, maximise la réduction des cas.

Des réductions importantes du nombre de cas (65 %) peuvent être atteintes à long terme si le vaccin est inclus dans le calendrier vaccinal des adolescents. Comme cette stratégie requiert moins de doses de vaccins, son coût descend sous €25 000 par QALY gagnée. Cependant, cet impact élevé ne serait atteint qu'après 10 à 20 ans de vaccination, tandis que la maladie continuerait de sévir parmi les enfants. La plus importante réduction des cas (67 %) est observée en combinant la vaccination de routine des nourrissons à celle des adolescents (après 10 à 20 ans de vaccination) mais cette stratégie représenterait un coût de €800 000 par QALY gagnée si on la compare à la vaccination des adolescents seuls. Si l'on compare cette vaccination de routine combinée des nourrissons et adolescents à la situation actuelle sans vaccination, c'est-à-dire si les décisions sont uniquement guidées par l'impact clinique (qui devrait être le plus haut possible) et que donc la réduction de la maladie chez les nourrissons est primordiale (et donc la vaccination des adolescents seuls n'est plus une option plausible), cette stratégie s'accompagnerait toujours d'un coût de €83 000 par QALY gagnée.

Le coût par QALY gagnée de la vaccination de routine combinée des nourrissons et des adolescents (comparé à la situation actuelle sans vaccination) est le plus bas dans le scénario d'incidence et taux de létalité élevés (€22 500), si le prix du vaccin est inférieur ou égal à €5 par dose (€30 000) ou dans le « meilleur » scénario qui combine les hypothèses les plus favorables à la vaccination (€17 400).

CONCLUSIONS

Ces modèles ont montré que l'introduction d'un programme de vaccination de routine avec le vaccin 4CMenB en Belgique peut réduire le nombre d'infections invasives à méningocoque. Cette vaccination ne préviendrait toutefois pas plus de 16% des cas si aucun effet de groupe n'est induit par le vaccin, et serait assortie d'un coût élevé. Si le vaccin peut induire un effet de groupe, un plus grand nombre de cas pourrait être évité à moindre coût.



■ SYNTHÈSE

TABLE DES MATIÈRES

■	PRÉFACE.....	1
■	RÉSUMÉ	2
■	SYNTHÈSE	4
1.	INFECTION À MÉNINGOCOQUE DU SÉROGROUPE B ET VACCIN 4CMENB	6
1.1.	INFECTION INVASIVE À MÉNINGOCOQUE ET SÉROGROUPE B.....	6
1.2.	LE VACCIN 4CMENB.....	7
1.3.	QUESTION DE RECHERCHE.....	8
2.	MODÈLES ET ÉVALUATION ÉCONOMIQUE – MÉTHODES.....	9
2.1.	STRUCTURE DES MODÈLES	9
2.1.1.	Détails communs aux deux modèles	9
2.1.2.	Détails spécifiques au modèle statique.....	9
2.1.3.	Détails spécifiques au modèle dynamique.....	10
2.2.	IMPACT CLINIQUE ET ÉVALUATION ÉCONOMIQUE	10
3.	PARAMÈTRES	11
3.1.	PARAMÈTRES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET CLINIQUES	11
3.2.	PARAMÈTRES DE VACCINATION	12
3.3.	PARAMÈTRES LIÉS AUX COÛTS	14
3.4.	QUALITÉ DE VIE	14
3.5.	PARAMÈTRES COMBINÉS POUR LES SCÉNARIOS « MEILLEUR » ET « PIRE ».....	15
4.	IMPACT CLINIQUE ET RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ DU VACCIN 4CMENB	20
4.1.	MORBIDITÉ ET MORTALITÉ DE L'INFECTION INVASIVE À MÉNINGOCOQUE DU SÉROGROUPE B	20
4.2.	4CMENB – SI LE VACCIN N'A AUCUN EFFET SUR LE PORTAGE... ..	20
4.2.1.	Vaccination des enfants en bas âge	20
4.2.2.	Vaccination des adolescents.....	21
4.3.	4CMENB – SI LE VACCIN A UN EFFET SUR LE PORTAGE.....	22
4.3.1.	Vaccination des enfants en bas âge	22



- 4.3.2. Vaccination des adolescents..... 22
- 5. DISCUSSION 24**
- 5.1. VACCINATION AVEC LE 4CMENB..... 24
 - 5.1.1. Si le vaccin 4CMenB n’a aucun effet sur le portage (analyse de base) 24
 - 5.1.2. Si le vaccin 4CMenB a un effet sur le portage..... 25
 - 5.1.3. Utilité du 4CMenB dans le contrôle de cas groupés, foyers et épidémies 26
- 5.2. FORCES ET LIMITATIONS DE CETTE ANALYSE..... 27
- 5.3. IMPLICATIONS PRATIQUES 28
- 5.4. PERSPECTIVES 29
- 6. CONCLUSIONS 30**
- **RECOMMANDATIONS 32**
- **RÉFÉRENCES 34**



1. INFECTION À MÉNINGOCOQUE DU SÉROGROUPE B ET VACCIN 4CMENB

1.1. Infection invasive à méningocoque et sérotype B

L'infection invasive à méningocoque (IIM) se définit comme l'isolation ou la détection de *Neisseria meningitidis* à partir d'un site normalement stérile. En Europe, l'IIM est relativement rare, puisqu'elle touche environ 1 personne sur 100 000 par an et jusqu'à 10 personnes sur 100 000 chez les moins de 5 ans.¹ Cependant, l'IIM se manifeste sous forme de pathologie grave comme la méningite et la septicémie, notamment chez les jeunes enfants, et peut entraîner un choc septique, la mort (5 à 10 % des cas) et des séquelles à long terme (10 à 20 % des cas).¹⁻⁴

La bactérie se transmet surtout à travers le portage asymptomatique de *N. meningitidis* dans le nasopharynx. Une petite proportion des porteurs sains feront une IIM, mais la relation entre le portage et la maladie n'est pas encore totalement éclaircie. Alors que l'incidence de la maladie est la plus élevée chez les jeunes enfants, la prévalence du portage est faible dans ce groupe. Par contre, la prévalence de portage est la plus élevée chez les adolescents et les jeunes adultes, avec des pics de 20 à 30 %.^{5, 6} Les adolescents jouent donc un rôle clef dans la transmission.

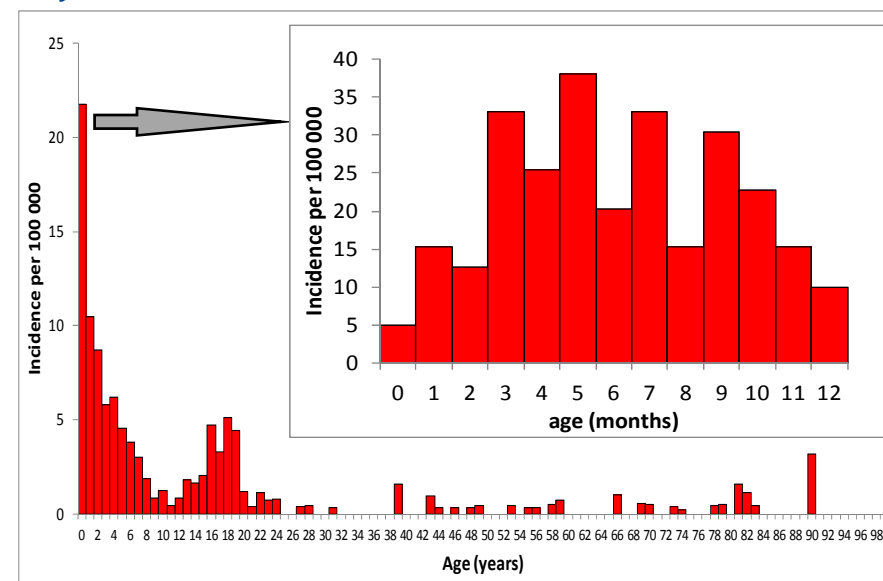
Bien que l'IIM soit rare, elle est considérée comme une urgence de santé publique parce que c'est une maladie grave qui peut tuer des jeunes enfants, et elle peut également être responsable de foyers dans des collectivités fermées comme des écoles. Ces phénomènes sont le résultat d'une transmission accrue parmi les contacts d'un cas, suite à une augmentation du portage. Les taux d'attaque parmi les membres du même ménage ou les enfants partageant la même garderie que des cas d'IIM peuvent atteindre 4 à 7 cas sur 1000 personnes d'après une ancienne étude belge (1971-76).⁷ Cette maladie peut donc générer une inquiétude importante au sein de la population. Les mesures de santé publique autour d'un cas d'IIM comprennent en Belgique l'identification des contacts proches et l'administration de prophylaxie antibiotique pour éradiquer le portage.

Six sérogroupes de *N. meningitidis* peuvent causer des infections invasives dans le monde, mais le sérotype B a toujours été le plus prévalent en Belgique, à l'exception d'un pic du sérotype C en 2001.¹ Les sérogroupes se différencient par la gravité de la maladie, le taux de mortalité, le tableau

clinique et les tranches d'âge les plus affectées.¹⁻⁴ Par exemple, le sérotype C, prédominant dans certaines parties d'Europe au début des années 2000, est responsable de formes plus sévères d'IIM et d'un taux de mortalité plus élevé que le sérotype B.

En Belgique, cette étude estime qu'environ 179 cas d'IIM sont survenus par an en 2009-2010 (incidence de 1,7 pour 100 000), et ce chiffre inclut 139 cas dus au sérotype B. Environ 6 décès par an sont attribués au sérotype B (5,4 % des cas). Les enfants de moins de cinq ans représentent la moitié des cas et un tiers de tous les décès dus au sérotype B (Figure 1). La maladie montre un pic à cinq mois d'âge (entre 3 et 9 mois).

Figure 1 – Incidence des cas dus au sérotype B par année d'âge, moyenne sur 2009-2010

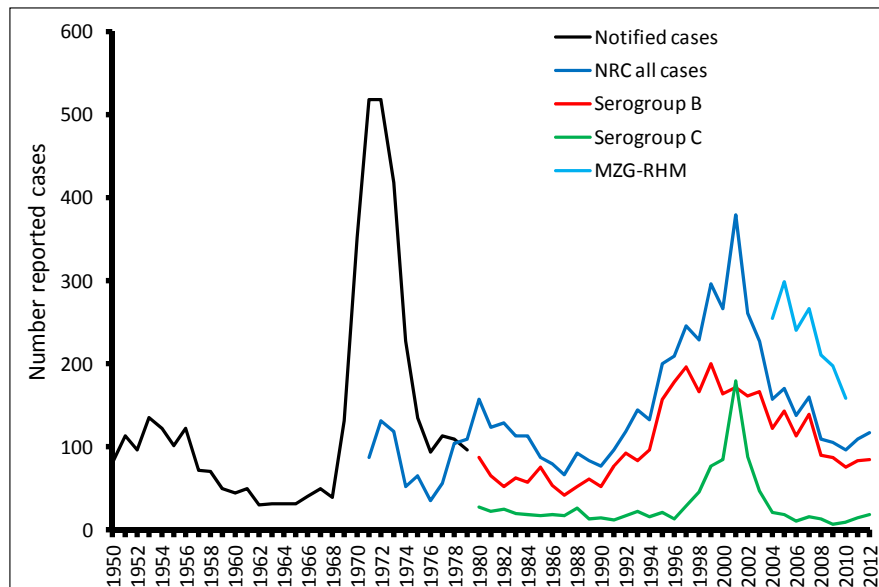


Source: RHM nouvelles admissions avec CIM-9 code 036 et base de données du CNR pour les proportions de sérotype B et pour la répartition par âge chez les moins de 5 ans. RHM : Résumé Hospitalier Minimum. CIM : Classification Internationale des Maladies. CNR : Centre National de Référence de l'ISP.



Les importantes fluctuations temporelles de l'incidence et de la mortalité liée à l'IIM rendent difficile la prédiction des tendances futures. En Belgique d'après les données du Centre National de Référence (CNR) de l'Institut Scientifique de Santé Publique (ISP), le séro groupe B a montré deux augmentations notables ces 50 dernières années, liées à l'expansion de clones spécifiques (Figure 2), avec un pic important de 1970 à 1975 et une nouvelle hausse dans les années nonante.⁸⁻¹⁰ De 2004 à 2010, l'incidence du séro groupe B a diminué progressivement, dans tous les groupes d'âge. Les facteurs à l'origine de ces fluctuations sont toujours inconnus, mais des diminutions similaires ont été observées dans la plupart des autres pays de l'UE, ce qui laisse à penser que cela est lié à des tendances séculaires.¹¹

Figure 2 – Nombres annuels de cas rapportés d'infection invasive à méningocoque, par séro groupe, 1950-2012



Sur base des données du Centre National de Référence (NRC ici) pour *Neisseria meningitidis*, De Maeyer et al. *J of Infection* 1981,⁹ Carion et al. *Eurosurveillance* 1997.¹⁰ Les activités du CNR ont démarré en 1971 et le système de notification national a pris fin vers 1980 (attention : les définitions de cas diffèrent). MZG-RHM : Minimale Ziekenhuisgegevens - Résumé Hospitalier Minimum.

1.2. Le vaccin 4CMenB

Aujourd'hui, un certain nombre de vaccins contre les infections invasives à méningocoques des sérogroupe A, C, W-135 et Y sont disponibles. En Belgique, le vaccin conjugué contre le séro groupe C a été introduit dans le programme de vaccination des nourrissons en 2002 après une augmentation marquée de l'incidence du séro groupe C. L'introduction de ce vaccin, accompagnée de grandes campagnes de rattrapage chez les enfants, a été suivie d'une chute substantielle des IIM à séro groupe C dans tous les groupes d'âge.¹² Des programmes de vaccination généralisés avec ce vaccin ont généré un effet indirect important (immunité de groupe) au sein de l'ensemble de la population, comme le montrent les baisses d'incidence chez les personnes non vaccinées et la réduction significative du portage du séro groupe C au Royaume-Uni. Cet effet est important, car il s'est révélé être un facteur déterminant dans les analyses coût-efficacité.¹³⁻¹⁵

Le développement d'un vaccin contre les méningocoques du séro groupe B s'est révélé difficile en raison de similarités entre les composants de sa capsule et certaines protéines des neurones humains, et donc de leur faible immunogénicité.¹⁶ Après des dizaines d'années de recherche, 4CMenB (Bexsero) est devenu le premier vaccin multicomposant contre les IIM dues au séro groupe B. Il est produit par Novartis en utilisant une nouvelle technique (« vaccinologie inverse ») dans laquelle la connaissance du génome du pathogène permet d'identifier les antigènes qui jouent un rôle dans la réponse immunitaire. 4CMenB a reçu son autorisation de mise sur le marché de la Commission européenne en janvier 2013,¹⁷ et contient quatre composants : trois protéines (fHbp, NadA et NHBA) et un composant spécifique de la membrane (Outer Membrane Vesicle, ou OMV) dérivé d'une souche épidémique de Nouvelle-Zélande.¹⁷ Utilisés depuis des décennies, les vaccins de type OMV ciblent une composante très variable du pathogène et n'étaient donc utilisés que pour contrôler des souches épidémiques spécifiques. Ces quatre composants du vaccin 4CMenB sont « exprimés » par une grande proportion des souches européennes du séro groupe B (78 % des 1052 souches européennes en 2007-2008),¹⁸ mais aucune donnée belge sur cette proportion n'est disponible au moment de finaliser cette étude.

Vu que la maladie est rare, ce vaccin a été approuvé sur la base d'un marqueur de protection, le dosage des anticorps bactéricides du sérum



(SBA). Des études sur les vaccins contre les méningocoques du séro groupe C et ceux de type OMV indiquent que les titres SBA ≥ 1:4 (mesurés avec le complément humain) confèrent une protection clinique contre l'IIM. Mais à ce jour, cela n'a pas encore été établi pour les trois autres composants de 4CMenB.

1.3. Question de recherche

Après avoir été autorisé en Europe, le vaccin 4CMenB est devenu disponible dans certains pays de l'UE. Les décideurs belges doivent décider sur son utilisation potentielle.

La question de recherche est la suivante : quel serait l'impact clinique et le rapport coût-efficacité de l'introduction du vaccin 4CMenB en Belgique, suivant différents scénarios de vaccination (c.à.d. schémas de vaccination et groupes cibles comme les nourrissons et/ou les adolescents) et suivant les politiques de vaccination suivantes :

- inclusion dans le programme de vaccination universelle (calendrier vaccinal), gratuitement (appelé « routine ») ;
- remboursement partiel par l'INAMI (appelé « remboursement partiel ») ;
- vaccin seulement disponible en pharmacie, sans aucun remboursement (appelé « marché privé »).

Ces analyses doivent prendre en compte les effets potentiels du vaccin sur la transmission s'ils sont démontrés.

Les scénarios de vaccination proposés pour les analyses coût-efficacité ont été choisis en délibération avec des experts, les parties prenantes (Communautés) et le groupe de travail permanent « Vaccination » du Conseil Supérieur de la Santé (CSS). Ils sont décrits dans le Tableau 1. Étant donné que l'administration concomitante de 4CMenB avec les vaccins de routine induisait un taux particulièrement élevé de fièvre dans les essais cliniques, la plupart des schémas vaccinaux sélectionnés comprennent l'administration du 4CMenB à d'autres moments que les autres vaccins. Fondamentalement, les scénarios et les schémas de vaccination retenus représentent un compromis entre différents éléments : l'incidence et la mortalité par âge, la réponse immunitaire à un schéma donné, le calendrier vaccinal actuel, le risque d'effets indésirables lors d'une administration concomitante et le nombre d'injections par visite qui est acceptable par la population. En particulier, il a été décidé que le nombre d'injections ne

devrait pas dépasser deux par visite, sur base de récentes recherches sur l'acceptabilité de la vaccination.¹⁹ Les décideurs en matière de vaccination prévoient l'administration de 4CMenB non pas à 2 mois (comme c'est généralement indiqué), puisque deux injections sont déjà prévues à cet âge, mais à 3 mois, parce qu'à cet âge un seul un autre vaccin (hexavalent) injectable est prévu. Les autres doses pour les nourrissons sont prévues lors de visites séparées des autres vaccinations. Les doses pour les adolescents seront données au même moment que la vaccination contre le virus du papillome humain (HPV) chez les filles. Une vaccination de rattrapage dans d'autres groupes d'âge n'est pas envisagée en raison de la faible morbidité et mortalité dans ces groupes et du nombre élevé de doses requises. La vaccination limitée aux groupes à risque n'a pas été incluse dans cette étude en l'absence d'essais cliniques portant sur l'immunogénicité et les effets indésirables dans ce groupe.

L'utilisation du 4CMenB pour contrôler les foyers et les épidémies a également été prise en considération, mais n'a pas été incluse comme question de recherche à part entière. Par conséquent, aucune analyse formelle n'a été réalisée, mais la pertinence de cette stratégie dans un contexte belge est débattue plus loin.

Tableau 1 – Scénarios de vaccination proposés

Groupe cible	Nombre de doses	Âge lors de l'administration des doses
Seulement les nourrissons	3+1	3, 5, 6 mois, rappel à 14 mois
Seulement les adolescents	2	Vers 13 ans (2 doses espacées de 2 mois, avec le HPV pour les filles) [†]
Nourrissons + adolescents	Cf. ci-dessus	Cf. ci-dessus

[†] Cette vaccination intervient au cours de la 2^e année du secondaire en Wallonie (13 à 14 ans, voir <http://www.sante.cfwb.be/index.php?id=4295>) et de la première année en Flandre (12 à 13 ans, voir <http://www.zorg-en-gezondheid.be/hpv/>). HPV : virus du papillome humain. Remarque : afin d'éviter un long processus de recodage des modèles qui aurait pu retarder l'étude, les schémas vaccinaux proposés varient légèrement de ceux appliqués dans les modèles (voir ci-dessous).



2. MODÈLES ET ÉVALUATION ÉCONOMIQUE – MÉTHODES

2.1. Structure des modèles

L'impact clinique et le rapport coût-efficacité de la vaccination avec le vaccin 4CMenB sont étudiés à l'aide de deux types de modèles, portant sur différents groupes cibles :

- un modèle statique de cohorte unique, qui suppose seulement une protection directe et qui ne simule que la vaccination des nourrissons ;
- un modèle dynamique qui permet d'inclure un effet du vaccin sur le portage et donc d'estimer les effets indirects potentiels du vaccin ; dans ce modèle, la vaccination des nourrissons et des adolescents est simulée, seuls ou en combinaison.

Le seul essai clinique sur l'effet de 4CMenB sur le portage, destiné à évaluer si le vaccin 4CMenB peut réduire la transmission (effet de groupe ou indirect), n'a pas pu démontrer d'effet significatif sur le portage des souches du sérogroupe B (voir point 3.2 ci-dessous). Nous faisons donc l'hypothèse d'aucun effet sur le portage dans les analyses de base. Ces analyses sont conduites en utilisant le modèle statique pour la vaccination des nourrissons, et le modèle dynamique (sans simulation d'effet sur le portage) pour la vaccination des adolescents. Cependant, l'étude sur le portage avait une puissance statistique insuffisante et certains critères secondaires semblent suggérer qu'un effet sur l'acquisition du portage est possible ; nous avons donc inclus également un scénario qui suppose un effet de groupe en utilisant le modèle dynamique, dans l'attente d'autres études.

Les stratégies de vaccination des nourrissons sont donc simulées à la fois par le modèle statique (analyse de base) et le modèle dynamique. Les stratégies de vaccination des adolescents ne sont simulées que par le modèle dynamique parce qu'elles ne sont a priori considérées comme pertinentes que dans l'hypothèse d'un effet indirect.

2.1.1. Détails communs aux deux modèles

À l'origine, les modèles ont été développés en vue d'étudier l'impact clinique potentiel et le rapport coût-efficacité d'un vaccin « générique » contre le sérogroupe B en Angleterre.²⁰ Les modèles ont été adaptés et mis à jour afin de répondre à des questions similaires sur l'utilisation du 4CMenB en Belgique.

Les modèles se structurent en 100 classes d'âge unique. Après avoir développé la maladie, les patients peuvent survivre avec des séquelles, survivre sans séquelle ou mourir de la maladie. Nous supposons que les patients survivant avec des séquelles ont une moindre qualité de vie. Les personnes décédées perdent la moyenne d'espérance de vie pour l'âge auquel elles sont décédées. Les modèles de l'analyse de base ne considèrent que les méningocoques du sérogroupe B, puisque le vaccin a reçu l'autorisation de mise sur le marché de l'Agence européenne des médicaments pour une immunisation uniquement contre le sérogroupe B. Les personnes peuvent mourir d'autres causes que l'infection à méningocoque ; les taux de mortalité publiés (estimations belges de 2011) ont été adaptés pour en retirer les décès dus au méningocoque puisqu'ils sont explicitement modélisés. D'après la littérature disponible, nous avons supposé que les personnes vaccinées acquièrent une immunité un mois après l'administration de la seconde dose du vaccin et présentent un risque réduit de contracter la maladie. L'immunité diminue progressivement au cours du temps : quand elle disparaît, les personnes vaccinées présentent les mêmes risques d'infection que celles qui ne le sont pas.

2.1.2. Détails spécifiques au modèle statique

Le modèle statique est construit en utilisant un modèle de Markov, avec des cycles de temps mensuels. Les individus naissent susceptibles à l'infection et les cas surviennent en multipliant la probabilité de devenir malade, par âge, par la population susceptible. Nous avons fait l'hypothèse que les personnes ne contractent la maladie qu'une fois au cours de leur vie et qu'elles sont ensuite retirées de la population des individus susceptibles. Les années de vie sont pondérées par la qualité de vie spécifique selon l'âge. La taille de la cohorte a été basée sur les chiffres de la population belge pour 2011 et une seule cohorte de naissance de 128 605 personnes a été prise en compte.



2.1.3. Détails spécifiques au modèle dynamique

Un modèle SIS (Susceptible-Infected-Susceptible) a été utilisé pour représenter la transmission (portage) du méningocoque. Cette structure a été choisie parce que les personnes pourraient présenter plusieurs épisodes de portage asymptomatique à méningocoque au cours de leur vie.⁶ Les individus naissent susceptibles, ils peuvent devenir porteurs d'une souche de méningocoque qui est couverte (et qui peut donc être évitée) par le vaccin ou non, et après une période de temps, ils peuvent éliminer le portage et redevenir susceptible. La manière dont la population interagit et se mélange a été simulée dans le modèle en se basant sur les structures de contact de type loisir rapportés par la population en Belgique (POLYMOD).²¹ Les cas sont générés en appliquant les ratios « maladie:portage » par âge au nombre de nouveaux porteurs.^{6, 22} Les personnes vaccinées et ayant développé une immunité peuvent être protégées contre l'acquisition du portage (le cas échéant) et donc contre la maladie. Les données démographiques (population par année d'âge) sont basées sur la population en vie du modèle statique, afin de faciliter la comparaison des résultats des modèles statique et dynamique.

2.2. Impact clinique et évaluation économique

Les résultats clés des modèles comprennent les cas évités, les cas évités avec séquelles et les décès évités, les années de vie gagnées, les années de vie gagnées pondérées par la qualité (QALY) et les rapports coût-efficacité incrémentiel (ICER).

L'évaluation économique a été réalisée sous l'angle du payeur des soins de santé, comme le préconisent les recommandations belges pour les évaluations économiques.²³ Les coûts pris en compte comprennent les coûts médicaux directs provenant du budget des soins santé (qu'il soit fédéral ou des trois entités fédérées) et les dépenses propres des patients pour les soins de santé. Les coûts sociétaux, comme les pertes de productivité, et les coûts non liés aux soins de santé, comme les dépenses pour les déplacements personnels, ne sont pas pris en compte. Tous les coûts sont libellés en euros au cours de 2012. L'horizon temporel de l'analyse de base des modèles est de 100 ans. Les coûts et les avantages

futurs ont été actualisés à leur valeur actuelle, avec un taux d'actualisation de 3 % pour les coûts et de 1,5 % pour les avantages.²³

Le principal résultat de l'analyse coût-efficacité est le coût incrémentiel par QALY gagnée. Les résultats sont comparés à la situation sans vaccin (en d'autres termes, à la situation actuelle sans vaccination 4CMenB, dans laquelle les cas sont traités au fur et à mesure qu'ils surviennent), ainsi qu'à la meilleure alternative de vaccination possible le cas échéant (c'est le cas dans le modèle dynamique où l'on peut opter pour différents groupes cibles de vaccination, p. ex. les nourrissons et/ou les adolescents).

L'incertitude relative aux paramètres des modèles a été explorée de deux manières :

- en simulant dans les deux modèles un certain nombre de scénarios différents (scénarios univariés et multivariés, comprenant le scénario le plus favorable « meilleur scénario » et le scénario le moins favorable « pire scénario ») ;
- en rendant le modèle de cohorte (partiellement) probabiliste.^a

Dans les analyses de scénarios univariés, les modèles de l'analyse de base ont utilisé les valeurs plus élevées et plus basses d'un large éventail de paramètres incertains, séparément. Les scénarios « meilleur » (en faveur de la vaccination) et « pire » (en opposition à la vaccination) ont été simulés en donnant à plusieurs paramètres simultanément leurs valeurs estimées les plus élevées ou les plus basses.

Les analyses de base font l'hypothèse que le 4CMenB n'est efficace que contre les IIM du séro groupe B, parce que ce vaccin n'a été autorisé que pour la prévention de ce seul séro groupe. Cependant, le vaccin 4CMenB cible des protéines du méningocoque qui peuvent être exprimées par d'autres séro groupes, et peut dès lors fournir une protection contre d'autres séro groupes (aucune donnée n'est toutefois disponible pour le moment). Un scénario alternatif examine donc la possibilité que le vaccin soit aussi efficace contre tous les séro groupes (scénario multivarié « tous les séro groupes »).

^a Dans le modèle dynamique, l'incertitude n'a pas été traitée de manière probabiliste en raison de limitations liées au traitement de l'information.



Dans le cadre de l'analyse de sensibilité probabiliste, des distributions (au lieu d'estimations ponctuelles) ont été utilisées pour représenter l'incertitude en matière de perte de qualité de vie et de tous les paramètres liés aux coûts, hormis les coûts du vaccin. Les autres paramètres étaient trop peu décrits ou leur incertitude était trop importante pour documenter une distribution de probabilités plausible ; leur incertitude a donc été prise en compte dans les analyses de scénario. Mille (1000) échantillons aléatoires simples générés par ces distributions ont ensuite été appliqués au modèle afin d'obtenir une distribution des paramètres de résultats.

Il convient de noter que, en soi, le rapport coût-efficacité incrémentiel (ICER) ne permet pas de tirer des conclusions sur l'efficacité d'une intervention. Des telles conclusions exigent une comparaison avec une valeur de référence (« valeur seuil ») pour l'ICER, au-delà de laquelle une intervention ne serait pas perçue comme coût-efficace (parce que le surcoût d'une unité supplémentaire d'effet sur la santé est considéré trop élevé) et en dessous de laquelle elle serait coût-efficace. Cependant, la Belgique n'utilise pas une telle valeur seuil.²⁴

En guise de fil rouge pour l'interprétation des résultats, les ICER dont il est question dans la présente étude sont comparés aux estimations d'ICER des précédents rapports du KCE pour les vaccinations de routine récemment introduites contre les pneumocoques et le virus du papillome humain (HPV) en Belgique.

Cependant, la prudence est de mise si l'on veut comparer les résultats de l'étude en cours avec d'autres interventions étant donné qu'il n'apparaît pas clairement quels arguments, économiques ou autres, ont été pris en considération ou ont joué un rôle décisif dans le processus décisionnel. Les décisions sont en effet rarement prises sur la base unique de considérations économiques et il n'est pas clair si d'autres arguments (p. ex. valeur thérapeutique, questions éthiques et organisationnelles, etc.) ont été pris en compte ou ont joué un rôle décisif dans le processus décisionnel. Par ailleurs, les comparaisons avec des ICER calculés par le passé ne sont pertinentes que s'ils sont obtenus de la même façon, c'est-à-dire en utilisant la même méthodologie et sous les mêmes conditions (coûts, technologies existantes, expériences etc.).

^b Il convient de remarquer que le portage de *N. meningitidis* n'est pas inclus et

3. PARAMÈTRES

Des données belges ont été utilisées autant que possible, y compris les dernières données disponibles, en se basant sur plusieurs sources complémentaires. Comme les IIM dues au séro groupe B diffèrent de celles dues aux autres sérogroupe en matière de gravité et de groupe d'âge affecté, nous avons utilisé des données spécifiques au séro groupe B autant que possible pour les analyses de base. En particulier, nous avons lié les cas des bases de données hospitalières belges (RHM ou Résumé Hospitalier Minimum et SHA ou Séjour Hospitalier Anonyme) à ceux du Centre National de Référence (CNR) de l'ISP afin d'obtenir des paramètres par séro groupe. Les données hospitalières ont été sélectionnées sur la base du code de diagnostic CIM-9-MC « 036 » (infection à méningocoque) comme diagnostic principal ou comme un des diagnostics.^b Les autres paramètres ont été dérivés de la littérature.

Les paramètres utilisés dans l'analyse de base et dans les analyses de scénario sont résumés dans le Tableau 4, ainsi que les sections correspondantes du rapport principal pour tout complément d'information.

3.1. Paramètres épidémiologiques et cliniques

Les incidences du séro groupe B par âge ont été estimées à partir des bases de données RHM et CNR (proportion du séro groupe B) sur la période 2009-2010.

La proportion de décès parmi les cas (taux de létalité ou TL) se base sur les cas confirmés et les décès enregistrés par le CNR, complétés par les décès des données RHM pour les cas liés, sur la période 2004 à 2010 afin d'éviter de petits nombres. Les paramètres portant sur tous les sérogroupe ont été estimés en utilisant la même méthode et les mêmes périodes. Le Tableau 2 indique que les enfants connaissent l'incidence la plus élevée et un taux de létalité élevé. Les plus âgés présentent une létalité élevée mais une incidence faible.

que seuls des codes relatifs à l'infection invasive à méningocoque sont considérés.



La proportion des souches couvertes par le vaccin 4CMenB est généralement estimée à l'aide d'une technique appartenant au producteur du vaccin, le système de typage antigénique des méningocoques (ou MATS). Ce test prédit la proportion de souches qui seraient tuées (in vitro) par le sérum d'enfants vaccinés¹⁸ comme marqueur indirect de couverture des souches. En 2007-2008, 78 % des 1052 souches européennes étaient MATS positives. Cependant, le producteur du vaccin n'a pas rendu disponible la technique du MATS en Belgique avant cette étude, et la proportion de souches belges couvertes par le vaccin était donc inconnue. Nous avons utilisé la moyenne européenne de cette étude comme approximation pour le scénario de base (ainsi que les données non publiées par âge fournies par Novartis pour le modèle statique).¹⁸ Nous avons donc fait l'hypothèse que 78 % des souches du séro groupe B belges seraient couvertes par le vaccin 4CMenB dans l'analyse de base (85 % pour le scénario élevé et 50 % pour le scénario bas).

Tableau 2 – Taux d'incidence et de létalité des IIM par âge (analyse de base)

	Incidence des IIM par 100 000 personnes ^a	Incidence du séro groupe B par 100 000 personnes ^b	Taux de létalité du séro groupe B (%) ^c
<1 an	24,1	21,8	5,6%
1-4 ans	8,5	7,9	4,7%
5-9 ans	3,0	2,8	1,2%
10-19 ans	2,9	2,6	4,1%
20-64 ans	0,5	0,3	8,8%
+ de 65 ans	0,9	0,3	12,8%
Total	1,7	1,3	5,4%

a : l'IIM (tous les sérogroupe) n'est pas utilisée dans le scénario de base, mais l'incidence du séro groupe B en est dérivée. Sur la base des données RHM 2009-2010. b : sur la base de l'incidence des IIM en 2009-2010 et de la proportion du séro groupe B par âge du CNR. c : sur la base des cas du CNR de 2004 à 2010 et des décès des RHM pour les cas liés.

Comme nous ne disposons pas de données belges sur les séquelles d'IIM, les paramètres ont été extraits d'une revue d'études réalisées dans des populations comparables. En moyenne, nous avons estimé la survenue d'au moins une séquelle dans 15 % des cas dus au séro groupe B (de 3 à 19 %), avec la plus haute fréquence chez les enfants et la plus faible chez les adolescents (Tableau 4). Les séquelles les plus fréquentes sont la perte d'audition, les cicatrices et/ou nécroses, l'amputation, l'épilepsie ou les convulsions et les insuffisances rénales, et leurs fréquences varient selon l'âge. D'autres séquelles impliquent des conséquences neurologiques comme des troubles de la parole et de la communication et des troubles psychologiques.

Les données de portage ne sont incluses que dans le modèle dynamique et sont basées sur la méta-analyse d'une revue systématique de 82 études, puisqu'aucune donnée récente belge relative au portage n'est disponible. La prévalence du portage de *N. meningitidis* passe de 4,5 % chez les nourrissons à 7,7 % chez l'enfant de 10 ans pour culminer à 23,7 % chez ceux de 19 ans, avant de s'infléchir ensuite parmi les adultes plus âgés.⁵ La proportion du séro groupe B dans les souches portées (32 %) provient d'une ancienne étude belge sur le portage dans une période caractérisée par une incidence similaire et une proportion similaire du séro groupe B parmi les IIM que celles observées en 2009-11.²⁵ Une durée moyenne de portage de 6 mois a été supposée.

3.2. Paramètres liés à la vaccination

Les couvertures vaccinales attendues pour chaque stratégie de vaccination choisie ont été déterminées en consultation avec des experts et sont basées sur des données belges portant sur des vaccins, visites médicales et politiques similaires (Tableau 4). Pour les doses de routine des nourrissons qui sont administrées séparément des autres vaccins, les couvertures sont basées sur la proportion des visites médicales régulières chez un généraliste ou à l'Office de la Naissance et de l'Enfance (ONE) observées dans des enquêtes régionales ; ces couvertures sont donc supposées être inférieures aux couvertures des vaccins de routine actuels (par exemple pour quatre doses : 50 % contre >90 % pour le vaccin hexavalent). Les couvertures vaccinales de 4CMenB dans le cas d'un remboursement partiel sont basées sur celles des vaccins remboursés aux mêmes âges (p. ex. le vaccin contre l'hépatite B en 1999) et varient entre 25 et 65 %. Les



couvertures dans l'option de marché uniquement privé sont basées sur la vaccination avec le PCV7 en 2004-2006 et avec le MenC quand elle n'était pas encore financée (de 10 à 30 %).

Aucun essai sur le 4CMenB n'a mesuré l'efficacité sur des formes cliniques. L'efficacité contre les souches couvertes par le vaccin a été basée sur un marqueur indirect de protection, à savoir les proportions de sujets vaccinés avec des titres SBA protecteurs par antigène, dose et schéma, après correction pour tenir compte de l'immunité préexistante (c'est-à-dire les titres protecteurs) dans le groupe contrôle. Quatre études cliniques portant sur plus de 3000 sujets ont été utilisées, trois concernaient des nourrissons (2562 sujets) et une quatrième des adolescents (660 sujets). La proportion moyenne de sujets protégés contre toutes les souches a été calculée sur base des données par antigène et en en prenant en compte la proportion d'antigènes dans les souches circulantes européennes sur base des données du MATS (Tableau 4). Nous avons estimé une efficacité de 95 % et 100 % contre les souches couvertes par le 4CMenB chez les nourrissons et les adolescents respectivement.

De même, les durées de protection vaccinale étaient basées sur la persistance des réponses SBA après la dernière dose de chaque schéma dans les essais cliniques, en faisant l'hypothèse d'une baisse exponentielle de l'immunité après la vaccination. L'immunité décline rapidement après la primo-vaccination (durée moyenne de 22 mois) et dure un peu plus longtemps après la dose de rappel (27 mois); le besoin d'un rappel additionnel n'est pas encore établi par le producteur. L'immunité dure plus longtemps après la vaccination des adolescents (73 mois).

L'efficacité sur le portage (pour le modèle dynamique) se base sur l'étude britannique d'efficacité sur le portage parmi de nouveaux étudiants universitaires. Cette étude n'a pas démontré d'efficacité contre le critère principal (portage des souches virulentes du séro groupe B à 1 mois après 2 doses), ni d'efficacité significative contre le portage du séro groupe B lors des mesures ultérieures. Cependant, une efficacité significative a été démontrée contre le portage de toute souche de *N. meningitidis*, et l'efficacité contre l'acquisition de souches du séro groupe B était proche de 30 %, quoique non statistiquement significative (28,6 %, IC de 95 % de -12,0 à 54,4). L'étude manque aussi de puissance statistique, partiellement en raison d'une acquisition très rapide du portage parmi les nouveaux

étudiants. Nous avons donc choisi 30 % d'efficacité pour l'analyse du scénario supposant un effet sur la transmission.

Le risque d'effet indésirable à la suite de l'administration du vaccin 4CMenB est basé sur des données d'essai clinique. Seuls les effets indésirables imputables au 4CMenB ont été repris en utilisant la différence de taux entre le groupe vacciné et le groupe contrôle (p. ex. les contrôles recevant les vaccins de routine pour l'administration concomitante), ou en se limitant aux effets indésirables graves qui étaient considérés liés au 4CMenB de manière possible, probable ou certaine. Les taux d'effets indésirables modérés nécessitant une consultation ambulatoire, par dose, sont basés sur les données d'essais clinique, quand disponible, ou en appliquant le ratio entre le nombre de visites médicales pour fièvre élevée suite à une vaccination (sur base d'enquêtes régionales) et la proportion de doses de 4CMenB menant à une fièvre élevée. Afin d'estimer le taux d'effets indésirables graves nécessitant une hospitalisation, nous avons supposé que les effets indésirables graves (éventuellement, probablement ou assurément liés au 4CMenB), ainsi que les enfants « en observation à l'hôpital » pour fièvre, seraient hospitalisés dans un contexte belge, du moins pour une courte période d'observation. Les études cliniques montrent que l'administration de 4CMenB est suivie de fièvre chez une grande proportion de personnes vaccinées, en particulier quand le vaccin est administré en même temps que les vaccins de routine (température >38°C et >39°C dans 58 % et 12 % des cas respectivement quand 4CMenB est donné concomitamment aux vaccins de routine). Cela explique les taux élevés estimés d'effets indésirables nécessitant une consultation ou une hospitalisation (p. ex. 8 et 4 par 1000 doses pour la primo-vaccination chez les nourrissons). Cependant, la majorité de ces effets indésirables était temporaire et a disparu spontanément.



3.3. Paramètres liés aux coûts

Les coûts d'hospitalisation découlant de l'IIM aiguë ont été obtenus en associant les données RHM/SHA à la base de données du CNR pour la période de 2004 à 2010. Sur la base des données du CNR, les coûts d'hospitalisation moyens liés à une IIM aiguë ont été calculés séparément pour tous les cas d'IIM (c'est-à-dire tous les sérogroupes, soit 698 épisodes) et pour les cas d'IIM du séro groupe B uniquement (597 épisodes), ce dernier chiffre étant utilisé dans les analyses de base (Tableau 4).

Les coûts des soins de suivi des patients sans séquelle ou des patients avec séquelles/complications persistant après l'hospitalisation pour une IIM aiguë ont été estimés sur la base de différentes sources belges : littérature, anciens rapports du KCE, la nomenclature belge qui comprend les coûts unitaires de tous les services en soins de santé remboursés par l'INAMI, la base de données des prix des médicaments en Belgique (CBIP^c) et les données publiquement disponibles de la Cellule Technique de traitement de données relatives aux hôpitaux belges. Le type et la fréquence des ressources utilisées pour traiter chacune des séquelles/complications ont été revus par deux experts médicaux indépendants.

Les coûts liés à la prise en charge des contacts d'un cas d'IIM ont été estimés par région, sur la base des données disponibles, de la littérature et d'informations transmises par les responsables régionaux de la santé publique, ainsi que des prix des médicaments utilisés pour la prophylaxie en Belgique. Deux heures de temps de professionnels de la santé publique (1 heure pour une infirmière et 1 heure pour un médecin) ont été comptées pour la recherche et le traitement des contacts.

Les prix d'une dose de vaccin sont ceux fixés par le Service Public Fédéral Économie. Ces prix ne sont pas rapportés ici puisqu'ils n'étaient pas encore publics au moment de la rédaction de ce rapport. La réduction obtenue grâce à un achat en masse de vaccins en vue d'une vaccination de routine a été estimée sur la base d'une étude rapportant les réductions de prix obtenues pour le Prevenar en Belgique entre 2004 et 2007.

Les coûts de l'administration du vaccin par dose se basent sur les proportions des types de vaccinateurs (c'est-à-dire les généralistes, les pédiatres ou les centres de consultation pour les moins de 5 ans^d ; les

généralistes ou l'école pour les adolescents) rapportées dans des études régionales portant sur des vaccins actuels lorsque des politiques vaccinales similaires étaient appliquées (à savoir vaccination de routine, remboursement partiel ou marché privé). Les proportions rapportées pour chaque région ont été pondérées avec leur population respective afin d'en déduire les proportions belges. Pour les doses de vaccin 4CMenB administrées avec un autre vaccin (hexavalent à 3 mois et HPV pour les filles adolescentes) ou pendant des visites médicales, seuls les coûts liés au temps supplémentaire nécessaire pour expliquer et effectuer l'injection ont été comptés.

Les coûts d'une visite ambulatoire motivée par un effet indésirable modéré attribuable au 4CMenB ont été estimés sur la base d'études régionales rendant compte du type de prestataire de soins consulté (généraliste ou pédiatre) pour un enfant malade. Les coûts d'une hospitalisation en raison d'un effet indésirable grave attribuable au 4CMenB ont été obtenus en estimant le coût moyen d'une hospitalisation pour convulsion fébrile chez des patients âgés de 0 à 18 ans, sur la base des données couplées RHM/SHA de la Cellule technique belge (2007-2010, n=1002).

Les coûts supplémentaires requis pour une surveillance épidémiologique post-vaccination (à savoir, les coûts liés à l'introduction de nouvelles techniques de typage) ont été estimés sur la base de données de l'Institut scientifique de santé publique (ISP).

3.4. Qualité de vie

La perte de qualité de vie liée à la santé pour les survivants du séro groupe B présentant des séquelles a été estimée à partir de la meilleure étude identifiée moyennant une revue systématique de la littérature jusqu'en septembre 2013 (Tableau 4).

La revue n'a pas recensé d'études qui évaluaient la perte de qualité de vie des patients pendant la phase aiguë d'IIM. Cette perte n'a donc pas été incluse dans l'analyse de base. La perte de qualité de vie liée aux effets indésirables résultant de la vaccination n'a pas non plus été incluse, ni celle des personnes qui prodiguent des soins (p. ex. les parents) aux patients malades.

^c Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique.

^d Kind en Gezin et Office National de l'Enfance (K&G-ONE).



3.5. Paramètres combinés pour les scénarios « meilleur » et « pire »

Le Tableau 3 présente les combinaisons de paramètres utilisées pour le scénario le plus favorable à la vaccination (scénario « meilleur ») et le scénario le moins favorable à la vaccination (scénario « pire »).

Table 3 – Paramètres combinés pour les scénarios “meilleur” et “pire”

Paramètres	Modèle statique		Modèle dynamique	
	Scénario meilleur	Scénario pire	Scénario meilleur	Scénario pire
Incidence de la maladie - sérogroupe B	Élevé	Bas	Élevé	Bas
Taux de létalité - sérogroupe B	Élevé	Bas	Élevé	Bas
Proportion de survivants avec séquelle	Élevé	Bas	Élevé	Bas
Couverture vaccinale	Élevé	Bas	Élevé	Bas
Couverture des souches vaccinales	Élevé	Bas	Élevé	Bas
Durée moyenne de protection du vaccin	Élevé	Bas	Élevé	Bas
Coût du suivi des personnes sans séquelle	Probabiliste		Élevé	Bas
Coût du traitement des séquelles – sérogroupe B	Probabiliste		Élevé	Bas
Coût de la gestion des contacts	Probabiliste		Élevé	Bas
Coût d’une hospitalisation aiguë – sérogroupe B	Probabiliste		Élevé	Bas
Taux des effets indésirables	Bas	Élevé	Bas	Élevé
Coût par dose de vaccine	Bas	Élevé	Bas	Élevé
Coût de l’administration du vaccin	Probabiliste		Bas	Élevé
Coût des effets indésirables	Probabiliste		Bas	Élevé

Scénario « meilleur » : favorise la vaccination. Scénario « pire » : contre la vaccination. Les estimations élevées et basses des paramètres se trouvent dans le Tableau 4.



Tableau 4 – Résumé des valeurs des paramètres

Paramètre	Analyse de base	Analyse de sensibilité	Scénario «bas»	Scénario «élevé»	Référence dans le rapport principal
<i>Paramètres épidémiologiques et démographiques</i>					
Prévalence du portage†	Variable en fonction de l'âge	Scénario élevé	-	Variable en fonction de l'âge	Voir 6.6.1. ^{5, 25, 26}
Incidence de la maladie (pour 100 000) - tous les sérogroupes‡	1,7 (variable en fonction de l'âge)	-	-	-	Voir 3.1.1 et 6.2.1.
Incidence de la maladie (pour 100 000) - séro groupe B	1,3 (variable en fonction de l'âge)	Scénarios élevé et bas	0,9 (variable en fonction de l'âge)	3,2 (variable en fonction de l'âge)	Voir 6.2.1.
Taux de létalité (%) - tous les sérogroupes‡	7,0 (variable en fonction de l'âge)	-	-	-	Voir 6.2.3.
Taux de létalité (%) - séro groupe B	5,4 (variable en fonction de l'âge)	Scénarios élevé et bas	1,5 (variable en fonction de l'âge)	6,1 (variable en fonction de l'âge)	Voir 6.2.3.
Matrices de contact†	Polymod	Scénario alternatif	Mélange préférentiel		Voir 6.6.2. ^{21, 22}
Années de vie perdues	Variable en fonction de l'âge	-	-	-	Voir 5.6. ²⁷
Taux de mortalité naturelle	Variable en fonction de l'âge	-	-	-	Voir 5.6. ²⁷
Cohorte de naissance de la population	128 605	-	-	-	Voir 5.6. ²⁷
Proportion de survivants à l'IIM avec séquelles (séro groupe B et tous les sérogroupes)					Voir 3.1.7 et 6.2.4. ^{3, 4, 28, 29}
- ≤4 ans	0,215	Scénarios élevé et bas	0,102	0,267	
- 5-19 ans	0,086	Scénarios élevé et bas	0,066	0,106	
- 20+ ans	0,116	Scénarios élevé et bas	0,089	0,144	
<i>Mesure de l'utilité : QALY</i>					
QALY comme critère d'utilité pour les personnes susceptibles et les survivants à l'IIM sans séquelle	0,86 (variable en fonction de l'âge)	-	-	-	³⁰
QALY perdue pour les survivants avec séquelles	0,074	Probabiliste γ (5,94, 0,01) Scénario élevé	-	0,30	Voir 6.4. ^{29, 31, 32}
<i>Paramètres de vaccination</i>					
Couverture vaccinale – Vaccination de routine, gratuite (%)					Supposition. Voir 6.1.2.
- Primovaccination du nourrisson	55	Scénarios élevé et bas	49	93	
- Rappel de l'enfant	50	Scénarios élevé et bas	43	91	
- Vaccination de l'adolescent	60	Scénarios élevé et bas	42	82	
Couverture vaccinale – Vaccination partiellement remboursée (%)					
- Primovaccination du nourrisson	50	Scénarios élevé et bas	34	65	



Paramètre	Analyse de base	Analyse de sensibilité	Scénario «bas»	Scénario «élevé»	Référence dans le rapport principal
- Rappel de l'enfant	40	Scénarios élevé et bas	25	52	
- Vaccination de l'adolescent	30	Scénarios élevé et bas	21	39	
Couverture vaccinale – Vaccination « Marché privé » (%)					
- Primovaccination du nourrisson	20	Scénarios élevé et bas	10	30	
- Rappel de l'enfant	10	Scénarios élevé et bas	10	30	
- Vaccination de l'adolescent	10	Scénarios élevé et bas	10	30	
Couverture des souches vaccinales (%) ^e	78	Scénarios élevé et bas	50	85	Voir 6.2.2. ¹⁸
Efficacité vaccinale contre la maladie, schéma nourrisson 3+1 doses (%)	95	Scénario bas	77	-	Voir 6.3.1. ^{17, 33-36}
Efficacité vaccinale contre la maladie, ados (%)	100	Scénario bas	73	-	
Efficacité vaccinale contre le portage (%) [†]	0	Scénario élevé	-	30	Voir 6.3.3. ³⁷
Durée moyenne de protection du vaccin (mois)					
- Primo-immunisation du nourrisson	22	Scénarios élevé et bas	16	26	
- Rappel chez l'enfant	27	Scénarios élevé et bas	17	36	
- Vaccination de l'adolescent	73	Scénarios élevé et bas	69	105	
Taux des effets indésirables (nombre de doses de vaccin résultant en une réaction)					
- Modérés, nécessitant une visite ambulatoire, enfants	100	Scénarios élevé et bas	225	38	Voir 4.3 et 6.3.4. ^{34-36, 39-41}
- Modérés, nécessitant une visite ambulatoire, adolescents	868	Scénarios élevé et bas	1429	370	
- Graves, nécessitant une hospitalisation, enfants	282	Scénarios élevé et bas	643	118	
- Graves, nécessitant une hospitalisation, ado	719 790	Scénarios élevé et bas	0	1208	
Coût du traitement					
Coûts de l'hospitalisation pour IIM aiguë (coût moyen du séjour en hôpital, en €) – Séro groupe B					
- <1 an	7320,26	Probabiliste γ (2,25 ; 3247,07) Scénarios élevé et bas [†]	4254,49	8066,55	Voir 6.5.1. et 6.7.1.
- 1-4 ans	6228,36	Probabiliste γ (3,38 ; 1842,24) Scénarios élevé et bas [†]	4163,19	6814,24	
- 5-9 ans	5510,99	Probabiliste γ (9,39 ; 586,88) Scénarios élevé et bas [†]	4162,36	6498,02	
- 10-19 ans	7934,41	Probabiliste γ (2,50 ; 3169,29) Scénarios élevé et bas [†]	4562,10	8607,59	

^e Les couvertures par âge ont été utilisées dans le modèle statique mais ne sont pas rapportées ici (données non publiées).



Paramètre	Analyse de base	Analyse de sensibilité	Scénario «bas»	Scénario «élevé»	Référence dans le rapport principal
- 20+ ans	9989,20	Probabiliste γ (2,26 ; 4422,53) Scénarios élevé et bas†	5660,07	11 642,21	
Coûts de l'hospitalisation pour IIM aiguë (coût moyen du séjour en hôpital, en €) – Tous les sérogroupes‡					Voir 6.5.1 et 6.7.1.
- <1 an	7195,07	Probabiliste γ (2,28 ; 3161,41)	-	-	
- 1-4 ans	6242,73	Probabiliste γ (3,36 ; 1856,83)	-	-	
- 5-9 ans	5959,91	Probabiliste γ (4,77 ; 1250,40)	-	-	
- 10-19 ans	7917,83	Probabiliste γ (2,50 ; 3163,16)	-	-	
- 20+ ans	10 516,10	Probabiliste γ (1,76 ; 5962,90)	-	-	
Coût du suivi, tous âges confondus, pour les cas sans séquelle (en €)	97,14	Probabiliste γ (100 ; 0,97) Scénarios élevé et bas†	79,03	117,08	Voir 6.5.2.
Coût de l'assistance/ soins pour les cas avec séquelles (en €)					Voir 6.5.3. ^{42-47, 48, 49}
- Unique, séro groupe B	Variable en fonction de l'âge	Probabiliste γ (variable en fonction de l'âge) Scénarios élevé et bas†	Variable en fonction de l'âge	Variable en fonction de l'âge	
- Unique, tous les sérogroupes‡	Variable en fonction de l'âge	Probabiliste γ (variable en fonction de l'âge) Scénarios élevé et bas†	Variable en fonction de l'âge	Variable en fonction de l'âge	
- Annuel, séro groupe B	Variable en fonction de l'âge	Probabiliste γ (variable en fonction de l'âge) Scénarios élevé et bas†	Variable en fonction de l'âge	Variable en fonction de l'âge	
- Annuel, tous les sérogroupes‡	Variable en fonction de l'âge	Probabiliste γ (variable en fonction de l'âge) Scénarios élevé et bas†	Variable en fonction de l'âge	Variable en fonction de l'âge	
<i>Coût des mesures de santé publique</i>					
Coût des mesures de santé publique, par cas (en €)	86,89 (variable en fonction de l'âge)	Probabiliste γ (variable en fonction de l'âge) Scénarios élevé et bas†	Variable en fonction de l'âge	Variable en fonction de l'âge	Voir 6.5.4.
Coût (additionnel) de la surveillance post-vaccination (en €)	25 000	Probabiliste γ (44,44, 562,50)	-	-	Voir 6.5.5.4.
<i>Coût de la vaccination</i>					
Coût par dose de vaccin (en €)					Voir 6.5.5.1. ⁵⁰
- Vaccination de routine, gratuite	Prix non public	Scénarios élevé et bas	Prix non public	Prix non public	
- Vaccination partiellement remboursée	Prix non public	Scénario bas	Prix non public	-	
- Vaccination « Marché privé »	Prix non public	-	-	-	
Coûts de l'administration du vaccin – Vaccination de routine gratuite (en €)					



Paramètre	Analyse de base	Analyse de sensibilité	Scénario «bas»	Scénario «élevé»	Référence dans le rapport principal
- Primovaccination du nourrisson	34,22	Probabiliste γ (44,44 ; 0,77) Scénarios élevé et bas†	24,91	44,99	Voir 6.5.5.2 et 6.7.1. ^{40, 41, 47, 48, 51, 52}
- Rappel de l'enfant	16,26	Probabiliste γ (44,44 ; 0,37) Scénarios élevé et bas†	11,84	21,38	
- Adolescent	9,58	Scénarios élevé et bas	6,97	12,59	
Vaccin administration coûts – Vaccination partiellement remboursée (en €)					
- Primovaccination du nourrisson	32,16	Probabiliste γ (44,44 ; 0,72) Scénarios élevé et bas†	23,40	42,27	
- Rappel de l'enfant	16,26	Probabiliste γ (44,44 ; 0,37) Scénarios élevé et bas†	11,84	21,38	
- Adolescent	9,58	Scénarios élevé et bas	6,97	12,59	
Vaccin administration coûts – Vaccination « Marché privé » (en €)					
- Primovaccination du nourrisson	48,20	Probabiliste γ (100,00 ; 0,48) Scénarios élevé et bas†	39,21	58,09	
- Rappel de l'enfant	23,53	Probabiliste γ (100,00 ; 0,24) Scénarios élevé et bas†	19,14	28,35	
- Adolescent	23,05	-	-	-	
Coût des effets indésirables attribuables au vaccin (par effet, en €)					
- Effet indésirable modéré, nécessitant une visite ambulatoire, enfants	29,96	Probabiliste γ (5,43 ; 5,52) Scénarios élevé et bas†	10,30	59,92	Voir 6.5.5.3 et 6.7.1. ^{49, 53}
- Effet indésirable modéré, nécessitant une visite ambulatoire, adolescents	23,05	Scénarios élevé et bas†	7,93	46,10	
- Effet indésirable grave, nécessitant une hospitalisation, tous les individus	2135,63	Probabiliste γ (4,11 ; 519,92) Scénarios élevé et bas†	595,14	4642,23	

† Uniquement dans le modèle dynamique. ‡Variation simultanée dans l'analyse du scénario « tous les sérogroupes ». γ : distribution gamma.



4. IMPACT CLINIQUE ET RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ DU VACCIN 4CMENB

4.1. Morbidité et mortalité de l'infection invasive à méningocoque du séro groupe B

Dans la situation actuelle, c'est-à-dire en l'absence de vaccination, le modèle statique prévoit l'apparition de 139 cas d'IIM à séro groupe B, dont 20 cas avec séquelles et 7 décès (perte de 490 années de vie pondérées par la qualité), sur la durée de vie d'une cohorte de naissance unique (128 605 individus), laquelle apparition est assortie d'un coût total de traitement et de soins à long terme de €5,8 millions.

4.2. 4CMenB – si le vaccin n'a aucun effet sur le portage

Les analyses de base postulent l'absence d'effet du vaccin sur le portage et un effet du vaccin limité aux IIM du séro groupe B.

4.2.1. Vaccination des enfants en bas âge

Pour la stratégie de vaccination de routine des nourrissons (à savoir vaccination à 3, 5, 6 et 12 mois^f, avec une couverture de 50 % pour le rappel, en supposant une efficacité vaccinale de 95 % contre les souches couvertes et une protection de 27 mois après le rappel), le modèle prévoit que 14 cas (soit 10 % du total de 139 cas), dont 3 cas avec séquelles et 1 décès, pourraient être évités par an. Selon les prévisions, la vaccination de routine devrait générer 2 757 et 976 effets indésirables nécessitant, respectivement, des soins ambulatoires et des hospitalisations.

Si le vaccin est proposé seulement sur le marché privé (autrement dit, s'il ne bénéficiait d'aucun remboursement), le modèle prévoit que seulement 5 cas seraient évités en raison de la faible couverture vaccinale supposée (c'est-à-dire 10 % pour le rappel) dans le cadre de cette stratégie ; selon les prévisions, 8 cas supplémentaires (soit 13 cas) sont évités si le vaccin bénéficie d'un remboursement partiel (couverture vaccinale de 40 % pour le rappel).

^f Les programmes et scénarios de vaccination présentés dans le Tableau 1 ont été légèrement modifiés pour s'adapter à la structure de modèle existant

Tableau 5 – Rapport coût-efficacité des options de vaccination des enfants en bas âge, en supposant l'absence d'effet sur le portage (comparaison par rapport à la situation actuelle sans vaccination)

	Cas évités (%)	Décès évités (%)	QALY gagnés ^a	Coût net de la vaccination ^b	ICER : coût par QALY gagnée ^c
<i>Analyses de base – Nourrissons, vaccination à 3, 5, 6 et 12 mois</i>					
Routine	14 (10)	1 (10)	65	€15,6M	€422 700
Remboursement partiel	13 (9)	1 (9)	58	€22,3M	€663 600
Marché privé	5 (4)	0 (3)	23	€8,7M	€667 800
<i>Analyses de scénario relatives à la stratégie de vaccination de routine</i>					
Incidence et taux de létalité accrus	34 (10)	2	158	€14,5M	€167 000
Couverture vaccinale accrue	24 (18)	1	110	€26,9M	€427 400
Couverture MATS accrue	15 (11)	1	70	€15,5M	€391 100
Autre hypothèse pour la perte de qualité de vie pour les survivants avec séquelles	14 (10)	1	115	€15,6M	€239 100
Tous les sérogroupe	16 (9)	1	77	€15,5M	€355 000
Meilleur scénario	71 (20)	4	284	€17,0M	€98 300

Valeurs non actualisées, à l'exception du coût par QALY gagnée. ICER : rapport coût-efficacité incrémentiel. M : million. a : la qualité de vie perdue durant la phase aiguë de la maladie et pour les effets indésirables ne sont pas incluses. b : coût supplémentaire de la vaccination dont sont déduits les coûts économisés par la réduction du nombre de cas. c : chiffres actualisés arrondis à la centaine la plus proche.

L'introduction de la vaccination de routine des nourrissons avec le 4CMenB devrait revenir à €16,4 millions par an (y compris les tickets modérateurs). Cette somme couvrirait les coûts du vaccin proprement dit, son

et éviter une longue recodification qui retarderait l'étude. Fondamentalement, les modèles simulent la dose de rappel à 12 mois au lieu de 14 mois, et la vaccination des adolescents à 14 ans au lieu de 13 ans.



administration et le traitement des effets indésirables dus au vaccin. Seulement €0,8 million serait économisé grâce à la réduction du nombre de malades en cas d'introduction de la vaccination 4CMenB. Il en résulte ainsi un coût net de €15,6 millions pour la vaccination de routine des enfants en bas âge (Tableau 5). Compte tenu du coût élevé de la vaccination, les trois stratégies de vaccination des nourrissons (routine, remboursement partiel, marché privé) sont associées à des coûts moyens très élevés par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY), soit plus de €400 000, dans l'analyse de base. Les résultats des 1000 simulations probabilistes dépassaient tous €250 000 par QALY gagnée.

Les analyses de scénarios univariés effectuées sur la stratégie de routine révèlent que le scénario le plus efficace est celui qui est associé à une incidence et taux de létalité élevés, avec une réduction de 34 cas (10 %) et 2 décès (Tableau 5), suivi par le scénario de couvertures vaccinales élevées (c'est-à-dire une couverture de 91 à 93 %, similaire à celle d'autres vaccins de routine, ce qui se traduit par 24 cas évités ou 18 %). Si la couverture des souches (MATS) augmente ou diminue, il en résulterait respectivement, 11 et 6 % de cas en moins. Le rapport coût-efficacité a également affiché sa meilleure amélioration dans le scénario à incidence et létalité élevés, ainsi que si la perte de qualité de vie des survivants avec séquelle était supposée égale à 0,30 au lieu de 0,074 dans l'analyse de base. Cependant, les rapports coût-efficacité obtenus dans le cadre de ces scénarios restaient supérieurs à €167 000 par QALY gagnée.

Le meilleur scénario combinant les hypothèses les plus favorables au vaccin éviterait 71 des cas (20 %) et 4 décès, à un coût de €98 300 par QALY gagnée. Afin d'atteindre un rapport coût-efficacité de €40 000 per QALY dans le cadre de ce meilleur scénario, le prix du vaccin devrait être de €6 par dose.

4.2.2. Vaccination des adolescents

L'analyse de base des stratégies vaccinales pour les adolescents réalisée dans le modèle dynamique (avec aucun effet sur le portage) montre que seulement 6 % des cas sont évités sur une période de 100 ans dans le cadre d'une vaccination de routine, cette proportion passant à 3 et à 1 % en cas de remboursement partiel et de marché privé.⁹ De même, 5, 3 et 1 % des décès seraient évités, respectivement, dans le cadre des stratégies de routine, de remboursement partiel et de marché privé. Les rapports coût-efficacité incrémentiels (ICER) des stratégies destinées aux adolescents étaient plus élevés que ceux des stratégies des nourrissons (simulation dans le modèle dynamique avec aucun effet sur le portage, résultats non présentés). La vaccination combinée des nourrissons et des adolescents permet d'éviter le plus grand nombre de cas (16, 12 et 5 % pour les politiques de routine, à remboursement partiel et de marché privé) et de décès (15, 11 et 4 % pour les politiques de routine, à remboursement partiel et de marché privé), mais s'accompagne toujours d'ICER supérieurs à ceux des stratégies pour les nourrissons (simulation dans le modèle dynamique avec aucun effet sur le portage, résultats non présentés).

⁹ Comme le modèle dynamique calcule les cas et les décès évités pour des cohortes multiples sur un horizon temporel de 100 ans, l'impact sur la santé

examiné par le modèle dynamique ne peut être directement comparé aux résultats du modèle statique qui ne considère qu'une cohorte unique.



4.3. 4CMenB – si le vaccin a un effet sur le portage

Les analyses effectuées dans le cadre de ce scénario sont simulées dans le modèle dynamique et supposent que le vaccin peut réduire une certaine proportion (30 %) du portage de séro groupe B.

Les nombres absolus figurant dans le Tableau 6 et le Tableau 7 correspondant au modèle dynamique sont très différents de ceux repris dans le Tableau 5 du modèle statique. Cette différence s'explique par la spécificité de structure des modèles. En effet, le modèle dynamique suit 100 cohortes de naissance sur une période de 100 ans pour appréhender les interactions entre les cohortes, alors que le modèle statique ne suit qu'une seule cohorte sur une période de 100 ans.

4.3.1. Vaccination des enfants en bas âge

L'effet supposé sur l'acquisition du portage augmente légèrement le nombre de cas évités par la vaccination des nourrissons, avec 12, 11 et 4 % de cas évités dans le cadre des politiques de routine, de remboursement partiel et de marché privé, comparativement à 10, 9 et 4 %, respectivement, dans l'analyse de base. Le nombre de décès évités augmente aussi légèrement quand on postule un effet sur le portage (Tableau 6).

Étant donné le nombre plus élevé de cas et de décès évités, la vaccination des nourrissons apparaît plus coût-efficace que dans l'analyse de base sans effet de groupe, lorsque ces stratégies sont comparées à la situation actuelle sans vaccination. Cependant, le modèle postulant un effet sur le portage montre aussi que les stratégies de vaccination des nourrissons seraient plus onéreuses et généreraient moins de QALY gagnées par comparaison avec les stratégies de vaccination des adolescents (Tableau 6). Les stratégies de vaccination des nourrissons sont donc dominées par les stratégies de vaccination des adolescents en cas d'effet de groupe supposés.

4.3.2. Vaccination des adolescents

Si le vaccin réduit l'acquisition du portage de 30 %, le modèle prévoit qu'il est possible d'atteindre des réductions importantes du nombre de cas à long terme par la vaccination des adolescents, chez qui le portage est élevé, et par la vaccination combinée nourrissons/adolescent à court terme (Tableau 6).

Dans ce scénario, la vaccination des adolescents devrait permettre d'éviter jusqu'à 65, 43 et 15 % des cas dans les politiques de routine, de remboursement partiel et de marché privé. Étant donné que ces stratégies exigent moins de doses (par rapport à la vaccination des nourrissons) et que l'on obtient une réduction importante des cas à long terme grâce à l'effet de groupe, le coût par QALY gagnée pour la vaccination des adolescents s'élève à €24 400, €34 600 et €37 700 pour les politiques de vaccination de routine, de remboursement partiel et de marché privé, en comparant ces stratégies à la situation actuelle sans vaccination.

Tableau 6 – Rapport coût-efficacité des options de vaccination (enfant en bas âge, adolescent et combinée) en postulant un effet sur le portage (comparaison par rapport à la situation actuelle sans vaccination)

	Cas évités (%)	Décès évités (%)	QALY gagnées ^a	Coût net de la vaccination ^b	ICER : coût par QALY gagnée ^c
Politique de vaccination de routine, gratuite					
Enfant	1699 (12)	85 (12)	5015	€1589,5M	€260 700
Adolescent	8904 (65)	476 (65)	21 353	€518,0M	€24 400
Enfant + adolescent	9180 (67)	490 (67)	22 596	€2151,7M	€83 000
Politique de vaccination partiellement remboursée					
Enfant	1532 (11)	77 (11)	4525	€2252,8M	€407 500
Adolescent	5925 (43)	317 (43)	13 910	€496,2M	€34 600
Enfant + adolescent	6676 (49)	354 (48)	16 360	€2772,3M	€146 300
Politique de vaccination « Marché privé »					
Enfant	604 (4)	30 (4)	1788	€877,3M	€402 000
Adolescent	2090 (15)	112 (15)	4992	€198,1M	€37 700
Enfant + adolescent	2592 (19)	137 (19)	6499	€1076,4M	€142 800

Valeurs non actualisées, à l'exception du coût par QALY gagnée. ICER : rapport coût-efficacité incrémentiel. M : million. a : la qualité de vie perdue durant la phase aiguë de la maladie et pour les effets indésirables ne sont pas incluses. b : coût supplémentaire de la vaccination dont sont déduits les coûts économisés par la réduction du nombre de cas. c : chiffres actualisés arrondis à la centaine la plus proche.



La vaccination combinée des nourrissons et des adolescents génère les plus importantes réductions du nombre de cas : 67, 49 et 19 % dans le cadre des politiques de routine, de remboursement partiel et de marché privé. Cependant, le gain d'efficacité obtenu par l'ajout de la vaccination des nourrissons en plus de la vaccination des adolescents semble limité comparativement au coût supplémentaire substantiel que la vaccination des nourrissons requiert. Par conséquent, les stratégies de vaccination combinée nourrissons/adolescent génèrent un coût incrémentiel plus élevé par QALY gagnée que les stratégies portant seulement sur les adolescents, à savoir €83 000, €146 300 et €142 800 lorsque ces stratégies sont comparées à la situation actuelle sans vaccination. Par ailleurs, comparativement à la vaccination des adolescents, l'ajout de la vaccination des nourrissons à celle des adolescents induit des coûts très élevés. Chaque QALY supplémentaire gagnée par la vaccination des nourrissons en plus de celles déjà gagnées par la vaccination des adolescents, représente un coût de €879 500, €711 800 et €470 700 pour les politiques de routine, de remboursement partiel et de marché privé respectivement, si on suppose un effet vaccinal sur le portage.

Parmi les analyses de scénarios univariées réalisées sur la stratégie de vaccination de routine combinée (nourrissons et adolescent) (Tableau 7), le rapport coût-efficacité affichait la meilleure amélioration dans le cadre du scénario avec incidence et létalité élevées et du scénario avec une perte de qualité de vie supposée plus élevée (0,30) : l'ICER passait de €83 000 à €22 500 et à €54 200 par QALY gagnée par rapport à l'absence de vaccination, respectivement. Selon les estimations, le meilleur scénario serait associé à un coût de €17 400 par QALY gagnée. Une couverture des souches accrue permet d'éviter 5 % de cas en plus par rapport au scénario de base, à un coût de €76 500 par QALY gagnée. D'autres scénarios n'ont pas amélioré le rapport coût-efficacité de cette stratégie dans une telle mesure. La modification de l'horizon temporel du modèle de 100 à 20 ans a exercé un effet néfaste sur le rapport coût-efficacité (plus de €800 000 par QALY gagnée par rapport à l'absence de vaccination), démontrant ainsi que les stratégies de vaccination visant les adolescents ne seraient coût-efficaces que dans le long terme.

Les analyses des valeurs seuils ont en outre montré que le coût de la vaccination de routine combinée (nourrissons et adolescents) serait inférieur à €40 000 par QALY gagnée si le vaccin coûtait moins de €12 par

dose, ou serait inférieure à €30 000 par QALY gagnée si le vaccin coûtait moins de €5 par dose. Dans le cadre de la politique de remboursement partiel, il serait inférieur à €30 000 par QALY gagnée si le prix du vaccin était de €4 par dose.

Tableau 7 – Analyses de scénario relatives à la stratégie de vaccination de routine combinée nourrissons/adolescent, en postulant un effet sur le portage (comparaison par rapport à la situation actuelle sans vaccination)

	Cas évités (%)	Décès évités (%)	QALY gagnées ^a	Coût net de la vaccination ^b	ICER : coût par QALY gagnée ^c
Incidence et létalité accrues	23 606 (67)	1677	74 661	€1764,7M	€22 500
Autre hypothèse pour la perte de qualité de vie chez les survivants avec séquelles	9180 (67)	490	34 712	€2151,7M	€54 200
Tous les sérogroupes	6416 (36)	425	18 691	€2213,6M	€98 800
Meilleur scénario	27 644 (79)	1962	93 262	€1546,2M	€17 400
Horizon temporel à 20 ans	1097 (40)	58	549	€467,3M	€803 600

Valeurs non actualisées, à l'exception du coût par QALY gagnée. ICER : rapport coût-efficacité incrémentiel. M : million. a : la qualité de vie perdue durant la phase aiguë de la maladie et pour les effets indésirables ne sont pas incluses. b : coût supplémentaire de la vaccination dont sont déduits les coûts économisés par la réduction du nombre de cas. c : chiffres actualisés arrondis à la centaine la plus proche.



5. DISCUSSION

5.1. Vaccination avec le 4CMenB

Cette étude examine l'impact clinique et le rapport coût-efficacité potentiels de stratégies de vaccination avec le vaccin 4CMenB (Bexsero) en Belgique, ciblant deux groupes d'âge (nourrissons et adolescents), envisagés seuls ou combinés.

Un certain nombre de paramètres sont assortis d'une grande incertitude, notamment pour ce qui est des propriétés du vaccin (c'est à dire l'efficacité clinique contre la maladie et le portage, la durée de protection du vaccin et la proportion de souches couvertes par le vaccin), mais aussi pour ce qui concerne l'évolution des IIM et la couverture vaccinale escomptée. Par exemple, nos paramètres vaccinaux combinent des données limitées de marqueurs indirects de protection (MATS et SBA) extraites d'un petit nombre d'études. Ces résultats doivent être donc considérés avec prudence vu l'absence de données solides sur l'efficacité vaccinale théorique et/ou celle en situation réelle, et sur la diminution de la protection du vaccin dans le temps. C'est la raison pour laquelle l'incertitude a été explorée de manière large, quand cela était possible, à l'aide d'analyses probabilistes et d'analyses de scénario incluant des valeurs hypothétiques plus élevées et/ou plus basses pour un nombre de paramètres incertains. Il est toutefois possible que nous n'ayons pas couvert l'ensemble de l'incertitude de certains paramètres.

5.1.1. *Si le vaccin 4CMenB n'a aucun effet sur le portage (analyse de base)*

Dans nos analyses de base, nous avons fait l'hypothèse de l'absence d'effet vaccinal sur le portage (pas d'effet de groupe), d'un effet du vaccin 4CMenB limité aux cas dus au sérogroupe B uniquement et de couvertures vaccinales relativement faibles (p. ex. 50 % pour la dose de rappel) étant donné que le vaccin doit être administré séparément d'autres vaccins et présente une réactogénicité élevée. Dans cette analyse de base conservatrice, la vaccination des nourrissons n'empêcherait, selon les estimations, que 4 à 10 % des cas totaux sur la durée de vie d'une cohorte, et 0 à 1 décès par an, en fonction de la politique de vaccination choisie. Cette faible proportion de cas évités s'explique par une protection tardive des nourrissons (vers 6 mois, après le pic d'incidence), qui est en outre

supposée être de courte durée. La vaccination de routine des nourrissons induirait aussi un grand nombre d'effets indésirables avec, en corollaire, des coûts élevés compte tenu du grand nombre d'individus vaccinés. On s'attend toutefois à ce que la plupart de ces effets indésirables soient relativement bénins et de courte durée. En raison des coûts de vaccination élevés (les coûts combinés des doses vaccinales, de l'administration du vaccin et de la prise en charge des effets secondaires) et des rares coûts de traitement des IIM évités, les trois stratégies de vaccination des nourrissons présenteraient des rapports coût-efficacité défavorables, tous supérieurs à €400 000 par QALY gagnée dans l'analyse de base. La réduction de prix nécessaire pour atteindre des rapports coût-efficacité de €20 000, €30 000 et €40 000 par QALY gagnée a été examinée. Même si le vaccin était gratuit, ces valeurs n'ont jamais été atteintes en raison d'autres coûts liés à la vaccination (coûts d'administration du vaccin liés aux visites séparées et coûts du traitement des effets indésirables).

Le grand nombre d'effets indésirables attribuables au vaccin 4CMenB doit être mis en perspective. Selon nos hypothèses, la vaccination de routine des enfants engendrerait 976 hospitalisations par an, alors qu'elle ne permettrait d'éviter que 14 hospitalisations liées aux IIM sur un total de 139. La nature de ces hospitalisations est toutefois bien différente : les hospitalisations liées aux IIM sont longues et sévères (avec une durée moyenne de 12 jours) notamment à cause des graves séquelles, alors que celles liées aux effets secondaires sont supposées être de courte durée et se résoudre rapidement.

La vaccination des adolescents (cohorte de 14 ans) en l'absence d'effet indirect, telle qu'examinée à l'aide d'un modèle dynamique, n'empêcherait que 1 à 6 % de tous les cas. Quant à la vaccination combinée des nourrissons et des adolescents, elle permettrait d'éviter le plus grand nombre de cas (5 à 16 %). Les deux stratégies montrent des rapports coût-efficacité plus défavorables que ceux des stratégies de vaccination des nourrissons.

Si nous faisons l'hypothèse d'absence d'effet sur le portage, la vaccination de routine des nourrissons empêcherait le plus grand nombre de cas si l'incidence atteint les plus hautes valeurs observées ces 35 dernières années, et sous un scénario de couvertures vaccinales élevées (de 91 à 93 %). Une meilleure couverture de souches par le 4CMenB (85 %, comme c'est le cas en France) n'empêcherait qu'un cas supplémentaire. La



réduction maximale du nombre de cas résulterait de la vaccination de routine des nourrissons dans le cadre (hypothétique) du meilleur scénario. Aucun de ces scénarios n'est associé à un rapport coût-efficacité favorable : le meilleur scénario est le plus favorable, certes, mais représente quand même un coût de €98 000 par QALY gagnée par rapport à la situation actuelle en l'absence de vaccination.

D'autres études coût-efficacité réalisées en Angleterre, en France et aux Pays-Bas ont donné des résultats similaires et un rapport coût-efficacité défavorable dans l'hypothèse de l'absence d'effet sur la transmission,^{20, 54, 55} même si les paramètres des coûts et des effets indésirables du vaccin différaient de manière substantielle.^h L'étude anglaise publiée en 2013ⁱ montre que la vaccination de routine de 91 % des enfants en bas âge éviterait l'apparition de 28 % des cas et que son coût serait de £164 000 par QALY gagnée avec un prix du vaccin similaire au nôtre.²⁰ Cette étude a toutefois aussi démontré que la vaccination de routine des nourrissons pourrait être coût-efficace en Angleterre (c.à.d. sous la valeur seuil de £30 000 par QALY gagnée) si le coût d'une dose de vaccin était inférieur à £9.

5.1.2. Si le vaccin 4CMenB a un effet sur le portage

Dans le scénario faisant l'hypothèse d'une réduction de 30 % de l'acquisition du portage (modèle dynamique), la vaccination de routine des nourrissons ne permettrait pas d'empêcher beaucoup plus de cas par rapport à l'analyse de base (12 % au lieu de 10). L'effet de groupe observé dans le cadre de la vaccination limitée aux nourrissons serait limité compte tenu de la faible prévalence du portage chez le jeune enfant. Par ailleurs, la vaccination des nourrissons serait une stratégie dominée étant donné qu'elle est plus coûteuse et génère moins de QALY gagnées que la vaccination des adolescents.

Une diminution nettement plus importante du nombre de cas pourrait être obtenue par la vaccination des adolescents dans le cadre des politiques de routine et de remboursement partiel (65 % et 43 % de cas évités

respectivement), avec des rapports coût-efficacité favorables, parce que le portage est élevé dans ce groupe et que sa vaccination est supposée réduire la transmission. Les coûts par QALY gagnée de ces stratégies de vaccination des adolescents ne seraient guère différents des estimations pour des vaccins récemment introduits en Belgique : €24 400 et €34 600 par QALY gagnée pour les politiques de vaccination de routine et à remboursement partiel pour le 4CMenB, à comparer aux €10 000 par QALY gagnée pour la vaccination de routine du nourrisson avec PCV7 (2+1 doses en ne supposant aucun remplacement) et €33 000 par QALY gagnée pour la vaccination contre le HPV chez la fille de 12 ans (3+1 doses).^{56, 57} Il convient toutefois de faire preuve de prudence lors de la comparaison des résultats de l'étude en cours avec ceux d'autres interventions introduites étant donné qu'il n'apparaît pas clairement quels arguments, économiques ou d'autres natures, ont été pris en considération et ont joué un rôle décisif dans le cadre du processus décisionnel. La vaccination des adolescents résulterait également en une diminution à long terme des cas en raison de la réduction durable de la transmission supposée. Cependant, la réduction supposée de la transmission ne résulterait pas en de substantielles diminutions du nombre de cas avant 10 à 20 ans, après le début de la vaccination. À court terme, la vaccination de routine des nourrissons empêche l'apparition de plus de cas.

L'ajout de la vaccination de routine des nourrissons à celle des adolescents, en d'autres termes, la vaccination de routine combinée des nourrissons et des adolescents, réduirait le nombre de cas tant à court qu'à long terme, mais serait associé à un coût supérieur à €800 000 par QALY gagnée par rapport à la vaccination des adolescents seule. Cependant, d'autres considérations peuvent être décisives dans le choix d'une stratégie de vaccination, p. ex. si la vaccination combinée nourrissons/adolescent est préférée parce que le fait d'éviter les cas chez le jeune enfant à court terme est considéré comme important et que les arguments économiques ne sont pas un facteur principal. Dans ce cas, cette stratégie devrait être comparée à la situation actuelle sans vaccination mais afficherait toujours des rapports

^h Les résultats du scénario de base de l'étude belge ont été estimés par le modèle statique de cohorte, mais notre modèle dynamique prévoit la même proportion de cas évités pour les cohortes multiples sur une période de cent ans, ce qui est donc totalement comparable à la situation en France.

ⁱ Une mise à jour de cette étude a été réalisée en 2013-14 mais n'était pas publiée au moment d'écrire ce rapport.

^j 3 doses avec des coûts marginaux d'administration de €0, et une dose de rappel administrée tous les 10 ans par les généralistes.



coût-efficacité élevés (€83 000 par QALY gagnée). Dans les analyses de scénario, la vaccination combinée reviendrait à \leq €30 000 par QALY gagnée (par rapport à l'absence de vaccination) seulement si l'incidence et la létalité étaient substantiellement accrues, si le prix du vaccin était réduit à \leq €5 par dose ou dans le meilleur scénario (€22 500, €30 000 et €17 400 par QALY gagnée respectivement). Les autres analyses de scénario n'aboutissent pas à des rapports coût-efficacité favorables pour les stratégies de routine combinées. Les autres politiques (remboursement partiel ou marché privé) pour cette vaccination combinée seraient associées à un coût supérieur à €140 000 par QALY gagnée. Dans l'option de remboursement partiel, le prix du vaccin ne devrait pas dépasser €4 par dose pour atteindre un ICER de €30 000 par QALY gagnée.

Bien que les études en France et en Angleterre utilisent d'autres hypothèses, elles n'en ont pas moins tiré des conclusions similaires aux nôtres dans le cadre des scénarios faisant l'hypothèse d'un effet de groupe. L'étude française a aussi mis en évidence que la vaccination des adolescents est l'option la plus favorable, mais que les rapports coût-efficacité qu'elle rapporte sont systématiquement plus élevés que les nôtres.⁵⁴ L'étude anglaise publiée en 2013 a également indiqué que la vaccination des adolescents est la stratégie la plus coût-efficace, avec des rapports coût-efficacité légèrement plus élevés que dans notre étude, et un prix similaire du vaccin en dépit d'un effet supposé sur le portage de 60 % (£40 200 par QALY gagnée). La vaccination de routine des nourrissons et d'autres stratégies combinées sont toutes défavorables (plus de £80 000 par QALY gagnée).^{20 k}

Nos analyses suggèrent donc que le vaccin 4CMenB empêcherait un nombre de cas substantiel et serait raisonnablement coût-efficace seulement si l'on a une efficacité sur le portage et si une grande partie des adolescents sont vaccinés. Cependant, ce résultat ne serait atteint que dans le long terme alors que la maladie continuerait à toucher les jeunes enfants. Si cette approche n'est pas une option acceptable, la vaccination combinée des adolescents et des nourrissons permettrait en revanche d'obtenir un rapport coût-efficacité intéressant seulement si le prix du vaccin pouvait être nettement revu à la baisse. Ces prévisions supposent toutefois une

efficacité de 30 % sur le portage du sérotype B, qui n'a pas été démontrée. Ce paramètre est donc un facteur clé pour déterminer l'impact attendu et le rapport coût-efficacité de la vaccination avec le 4CMenB dans un contexte belge. D'autres études sont nécessaires pour établir les preuves requises sur le portage.

5.1.3. *Utilité du 4CMenB dans le contrôle de cas groupés, foyers et épidémies*

La vaccination avec 4CMenB n'est pas proposée comme mesure de santé publique pour contrôler les cas groupés, foyers ou petites épidémies, parce que cette stratégie présente les désavantages suivants : la réponse immunitaire n'est documentée que 30 jours après la vaccination – une période après laquelle on n'observe que quelques cas secondaires, au moins deux doses (jusqu'à quatre chez les nourrissons) sont nécessaires pour développer une immunité suffisante, la baisse de l'immunité intervient rapidement et l'identification des souches couvertes par le vaccin n'est actuellement pas possible en Belgique - et exigerait plus de temps si les souches devaient être testées dans un autre pays. La prophylaxie antibiotique est considérée comme une stratégie à la fois efficace et efficiente dans ces situations. L'avantage de la vaccination avec 4CMenB en plus de la chimioprophylaxie semble donc limité sur base des connaissances actuelles. De même, aucune vaccination contre le méningocoque C n'a été incluse dans les recommandations régionales pour le contrôle de cas groupés, foyers et petites épidémies, bien que le vaccin soit connu pour être très efficace. Cependant, la pertinence de vacciner avec le 4CMenB pourrait être considérée en cas de grandes épidémies ou une incidence élevée et prolongée dans des groupes définis. Mais les décisions sur ces stratégies nécessiteraient des analyses plus poussées par groupe d'âge et temps, ainsi que de meilleures données sur la durée de protection conférée par une ou deux doses de 4CMenB.

^k Une mise à jour de cette étude a été réalisée en 2013-2014, mais n'était pas encore publiée au moment d'écrire le présent rapport.



5.2. Points forts et limitations de cette analyse

Les points forts suivants caractérisent cette analyse :

- deux types de modèle différents ont été utilisés pour évaluer l'impact potentiel du nouveau vaccin, en prenant en compte l'immunité de groupe;
- ces modèles utilisent des données belges dans une très large mesure, y compris les dernières données disponibles, et se basent sur différentes sources complémentaires. C'est la première fois en Belgique que les données d'un Centre National de Référence et les bases de données hospitalières ont été liées pour obtenir des paramètres spécifiques au sérogroupe ;
- des analyses de sensibilité approfondies ont été réalisées pour explorer l'importance de l'incertitude des paramètres des modèles. Nous avons opté pour des analyses de scénarios univariés et multivariés (y compris les scénarios « meilleur » et « pire ») dans les deux modèles au lieu d'une analyse de sensibilité probabiliste portant sur tous les paramètres en raison du manque de données solides pour documenter correctement les distributions de nombreux paramètres.

Les limitations de ce travail comprennent les points suivants :

- toutes les caractéristiques du vaccin ne sont pas encore connues: la licence du vaccin est basée sur des marqueurs indirects de protection, l'efficacité et la durée de protection réelles du vaccin sont inconnues et les réponses immunitaires à chacun des composants du 4CMenB diminuent dans le temps à des taux différents. De plus, les résultats des études de suivi à long terme ne sont pas encore disponibles. Cependant, l'incertitude de ces paramètres a été explorée par des analyses de scénario dans les deux modèles. Bien que nous ayons varié les paramètres du vaccin sur base des données disponibles, il est toutefois possible que nous n'ayons pas couvert l'ensemble des possibilités dans les analyses de scénario ;
- la proportion de souches de sérogroupe B évitées par ce vaccin multicomposant est également inconnue en Belgique, puisqu'aucun test MATS n'a pu être réalisé. Il est intéressant de constater que les analyses de scénario utilisant une large fourchette de valeurs (50-85 %)

pour la couverture des souches n'ont pas produit des résultats très différents ;

- les pertes en qualité de vie des patients pendant la phase aiguë de la maladie n'ont pas été incluses dans les modèles en raison d'un manque de données au moment de la présente étude. Bien que l'impact sur la qualité de vie des patients au cours de la phase aiguë de la maladie soit probablement considérable, son impact global sur la qualité de vie totale devrait être d'être faible en raison de sa courte durée par rapport à l'horizon temporel du modèle. Les pertes en qualité de vie des proches (p.ex. les parents) qui dispensent des soins aux patients ne sont pas non plus prises en compte. Bien que, chez les enfants, les séquelles dues à l'IIM du sérogroupe B ont un impact considérable sur leurs soignants informels pendant plusieurs années, en tenir compte n'aura qu'un impact limité sur les rapports coût-efficacité de cette étude en raison du faible nombre de cas. Une perte de qualité de vie nettement plus élevée a été simulée dans les analyses de sensibilité pour les personnes présentant des séquelles dues à l'IIM (de 0,074 à 0,30). Bien que cette simulation ait donné des résultats coût-efficacité plus favorables, les ICER des stratégies de vaccination simulées n'en restaient pas moins élevés. Les pertes de qualité de vie pour les effets indésirables dus à la vaccination n'ont pas non plus été incluses. Le fait de les inclure ne rendrait la vaccination que moins attrayante, d'autant plus parce que les effets indésirables du vaccin (bien que bénins et de courte durée) devraient toucher un grand nombre de sujets ;
- dans cette étude, les coûts du traitement d'un effet indésirable imputé au vaccin et nécessitant une hospitalisation (€2135, 95 % IC €595 à €4642) étaient supérieurs à ceux observés dans d'autres études. Ces coûts ont été obtenus à partir des données hospitalières belges présentant un diagnostic principal de convulsion fébrile chez des patients âgés de 0 à 18 ans. Les coûts d'hospitalisation étaient de £421 pour la réaction anaphylactique au Royaume-Uni,²⁰ et de €1329, €2097 et €2716 pour la convulsion fébrile, l'arthrite juvénile et la maladie de Kawasaki en France.⁵⁴ Ce coût plus élevé peut simplement refléter de véritables différences en matière de pratique clinique et d'organisation du secteur des soins de santé ;



- par rapport à d'autres études, nous avons estimé une proportion plus élevée de doses provoquant des réactions indésirables nécessitant une hospitalisation dans un contexte de pratique belge. Par exemple, le modèle français était basé sur les mêmes études, mais a fait l'hypothèse que les cas de « fièvres observées à l'hôpital » feraient l'objet de visites ambulatoires en France, alors que nous avons fait l'hypothèse qu'ils conduisaient à une hospitalisation (pour une observation de courte durée) en Belgique.⁵⁴ Nous pensons que notre choix correspond au système des soins de santé belge. Le modèle anglais a utilisé des taux nettement inférieurs provenant du vaccin MenC et des vaccins OMV, parce que les données d'effets indésirables du 4CMenB n'étaient pas encore disponibles au moment de l'étude. Ce facteur influe également sur le coût total du traitement des effets indésirables du vaccin ;
- la structure du modèle dynamique ne permet pas de prendre en compte les effets négatifs potentiels de la réduction du portage méningococcique, tels que la perte de la stimulation de l'immunité naturelle ou le remplacement par d'autres sérogroupes ou d'autres pathogènes, comme cela a été observé pour le vaccin conjugué heptavalent ;
- aucune vaccination de rattrapage n'a été prise en considération dans cette étude étant donné que cette stratégie n'a pas été jugée pertinente par les décideurs belges en matière de vaccination, en raison de la morbidité et mortalité relativement faible de la maladie dans ce groupe et du besoin de deux ou trois doses à des âges où aucune vaccination ni visite médicale ne sont planifiées. Bien que des stratégies de rattrapage aient montré une réduction élevée et rapide du nombre de cas dans d'autres études, le nombre de cas a toutefois augmenté par la suite pour ensuite atteindre la même incidence que celle obtenue sans vaccination de rattrapage.^{20, 54}

5.3. Implications pratiques

Quelle que soit la décision prise sur la vaccination avec le 4CMenB, à savoir l'inclure dans le calendrier de routine, le rembourser ou le rendre disponible pour ceux qui acceptent d'en payer le prix, elle aura un certain nombre d'implications qu'il faut prendre en compte.

Indépendamment de tout critère coût-efficacité, s'il est décidé d'inclure le vaccin 4CMenB au programme de vaccination de routine, deux options principales de vaccination se présentent pour les nourrissons. La première est l'administration du vaccin 4CMenB lors de visites différentes de celles prévues pour les vaccins de routine afin d'éviter le taux élevé d'effets indésirables lors d'administrations concomitantes. Dans ce cas, le schéma de vaccination de l'enfant sera surchargé, en passant de trois à cinq visites de vaccination avant 12 mois, avec, en corollaire, une augmentation des coûts. Par ailleurs, les centres de consultation des moins de 5 ans (ONE et K&G) et les services scolaires (Centre psycho-médico-social, PMS) devront faire face à des défis opérationnels afin d'organiser ces visites supplémentaires (ou ajouter une vaccination aux visites existantes). Même avec cette option, le taux de fièvres élevées semble supérieur à celui des autres vaccins, soit 3 % de patients avec une fièvre supérieure à 39°C pour les vaccins de routine et 6 % pour le 4CMenB administré seul.³⁴ L'autre option consiste à administrer le 4CMenB en même temps que les vaccins de routine. Cependant, compte tenu des taux importants de fièvre élevée, il convient d'avertir les parents et de les informer sur prise en charge de cette fièvre (ou l'administration de paracétamol à titre prophylactique). Cela pourrait menacer la confiance dans l'ensemble du programme vaccinal.

Si la décision est prise de rembourser partiellement le vaccin 4CMenB, l'accessibilité sera moins bonne que dans l'option du programme de routine, puisque les parents devraient payer environ entre €50 et €150 par enfant pour 3+1 doses.¹ Si la vaccination reste le choix des parents sur les conseils du clinicien (marché privé), le coût serait bien évidemment plus élevé.¹ Quelle que soit l'option, elle générera une inégalité, comme c'était le cas pour le PCV7 avant son introduction dans le calendrier (2004-2006). Dans

¹ En fonction de la catégorie de remboursement (B, C, Cs ou Cx). Le détail des calculs ne peut pas être fourni étant donné que les prix du vaccin ne sont pas publics au moment de la rédaction de ce rapport.



les deux cas, il est aussi essentiel d'avertir les parents qu'une fièvre élevée peut se présenter.

Si aucune vaccination universelle (de routine) n'est décidée, reste la question de l'intérêt de vacciner les groupes à haut risque. Bien qu'il n'y ait pas encore de données de SBA pour ce groupe, on sait déjà que certaines personnes peuvent présenter un risque médical accru de développer une IIM, comme ceux qui souffrent d'une déficience en complément et d'une asplénie. La vaccination devrait être considérée ad hoc, en discussion entre les cliniciens et les parents. Au Royaume-Uni, la décision intérimaire du Comité de Vaccination et d'Immunisation (i.e. the Joint Committee on Vaccination and Immunisation, JCVI) de ne pas introduire le 4CMenB a suscité de nombreuses réactions de cliniciens, d'universitaires et d'œuvres de bienfaisance de lutte contre la méningite. Nous ne pouvons prédire si de telles réactions risquent de se produire en Belgique. La pression en faveur de l'utilisation du vaccin en cas de foyers ou d'épidémies sera certainement élevée, bien que les preuves de son efficacité dans de telles situations manquent ou soient sujettes à caution.

À ce jour (juillet 2014), il n'est pas possible de suivre les échecs vaccinaux ni l'efficacité sur le terrain du vaccin, car la technique du MATS – qui devrait permettre de distinguer les souches couvertes par le vaccin des autres souches – n'est pas été rendue disponible en Belgique par le producteur de vaccin. D'autres options (p. ex. de faire tester les suspicions d'échec vaccinal dans un autre pays) ne sont pas prévues à ce jour. Outre ce problème de disponibilité de cette technique, il n'est pas encore totalement clair à quel point le MATS est une technique fiable pour identifier les souches évitables par le vaccin car ce test n'est pas totalement transparent et est toujours détenu et géré en exclusivité par Novartis. Les autorités de santé devraient examiner les possibilités d'obtenir la technologie MATS ou explorer d'autres solutions telles la collaboration avec d'autres pays ou l'investissement dans d'autres tests.

Et finalement, quelles que soient les décisions arrêtées, il faut se rappeler que l'infection à méningocoque peut mener à une maladie létale et dévastatrice, et exerce un impact déterminant à long terme sur la vie des survivants et de leurs parents/soignants. Cette étude coût-efficacité a pris en compte certaines des conséquences de cette maladie en matière de coûts des soins de santé et de qualité de vie des patients, mais n'a pas intégré toute l'ampleur de la souffrance humaine liée à cette maladie. Il faut

aussi reconnaître que les décisions sur les politiques vaccinales se font sur la base de plusieurs facteurs, dont l'impact sur les individus et sur la société, et que le rapport coût-efficacité ne constitue qu'un de ces facteurs.

5.4. Perspectives futures

La présente étude se base sur un grand nombre d'hypothèses en raison d'un manque de données relatives à l'effet du vaccin sur la maladie et sur le portage, à la persistance de la protection et à la proportion de souches couvertes par le vaccin. En juin 2014, aucun pays n'a encore introduit de vaccination universelle avec le 4CMenB à l'échelon national. Cependant, la vaccination a été introduite localement dans quelques pays, soit sous la forme d'une vaccination universelle des enfants en bas âge dans certaines régions, soit comme réaction à une incidence accrue, à un foyer ou à une épidémie locale. L'Angleterre et le Pays de Galles projettent également de l'introduire pour autant que les prix du vaccin soient diminués pour correspondre à leurs critères coût-efficacité. Il faut donc s'attendre à ce que certains programmes nationaux incluent ce vaccin à l'avenir et que des essais plus larges étudieront l'effet du 4CMenB sur le portage. Nous pouvons donc espérer que de nouvelles données soient produites à l'avenir, et les prédictions de cette étude devraient alors être réexaminées à la lumière de nouvelles données. Cependant, les analyses de scénario indiquent que le principal paramètre susceptible de changer significativement les résultats de cette étude serait un effet positif sur le portage du méningocoque du sérogroupe B.

Cette étude n'a pas évalué les stratégies de vaccination recourant au schéma 2+1 doses étant donné que les données d'immunogénicité ne sont pas encore disponibles (les résultats d'études devraient être disponibles en 2015 au plus tôt). Par ailleurs, la diminution rapide de la protection du vaccin après le schéma de primovaccination de 3 doses laisse entendre qu'un schéma de primovaccination à 2 doses fournirait une protection encore inférieure à un âge pourtant caractérisé par une haute incidence (avant le rappel). C'est cependant le schéma 2+1 qui a été retenu pour la future utilisation du vaccin en Angleterre et au Pays de Galles. Il est donc probable que les premières données fiables sur l'efficacité réelle disponibles seront basées sur un schéma de vaccination 2+1 dans ces pays. Quoique ce schéma n'ait pas été simulé dans notre étude, une indication de la différence potentielle des résultats coût-efficacité entre le schéma 3+1 de cette étude



et un schéma 2+1 peut être fournie par les prévisions anglaises et galloises, en l'occurrence le passage d'une stratégie de vaccination à 2, 3, 4 et 12 mois à une stratégie de vaccination à 2, 4 et 12 mois dans le scénario de base du modèle dynamique anglais (30 % d'efficacité vaccinale contre l'acquisition du portage) permet de réduire le coût par QALY gagnée de 26 %.

D'autres vaccins qui protègent contre le méningocoque du sérogroupe B sont en cours de développement. Le prochain vaccin attendu est la lipoprotéine 2086 bivalente recombinante de Pfizer, qui est entrée en phase III en 2012, et a présenté des résultats SBA favorables.⁵⁸ Notre étude repose seulement sur les caractéristiques du vaccin 4CMenB et ne peut être étendue à d'autres vaccins contre l'IIM de sérogroupe B.

6. CONCLUSIONS

Le méningocoque est une maladie dévastatrice, dont l'issue peut être rapidement fatale et qui a un impact important et à long terme sur la vie des personnes touchées et de leurs parents/soignants. L'analyse coût-efficacité présentée ici n'a pas intégré toute l'ampleur de la souffrance humaine inhérente à l'infection invasive à méningocoque (IIM). De toute évidence, les décisions en matière de politiques vaccinales reposent sur plusieurs facteurs, dont l'impact sur les individus et la société, et le rapport coût-efficacité ne constitue qu'un d'entre eux. Néanmoins les modèles d'analyse coût-efficacité sont des outils précieux qui fournissent un éclairage utile sur les opportunités qu'offrent les différentes options de vaccination.

Ces modèles ont montré que l'introduction d'un programme de vaccination de routine avec le 4CMenB peut réduire le nombre de cas de méningocoque en Belgique, mais s'accompagne d'une haute fréquence d'effets indésirables (bien qu'ils soient le plus souvent bénins et de courte durée) post-vaccination.

Dans les analyses de base faisant l'hypothèse de l'absence d'effet sur le portage du sérogroupe B, la plus forte réduction du nombre de cas est obtenue avec la stratégie vaccinale de routine combinée des nourrissons et des adolescents. Cependant, cette stratégie ne réduirait que de 16 % le nombre de cas et de 15 % le nombre de décès, et le coût par QALY gagnée d'une telle stratégie est très élevé. La vaccination de routine des nourrissons est l'option la plus coût-efficace, mais permet d'éviter encore moins de cas, toujours à un coût élevé (plus de €400 000 par QALY gagnée).

S'il était prouvé que le vaccin peut réduire l'acquisition du portage, il serait possible d'atteindre une réduction considérable du nombre de cas à long terme par la vaccination des adolescents, avec un rapport coût-efficacité plus favorable (€24 000 par QALY gagnée). Un effet à court terme peut être obtenu en ajoutant la vaccination des nourrissons, mais l'ajout de cette stratégie implique un coût très élevé. Par rapport à la vaccination des adolescents à long-terme, la vaccination des seuls nourrissons exerce en revanche un impact limité en raison du faible portage observé dans ce groupe.

La plupart des scénarios considérées (même avec les paramètres les plus favorables) s'accompagnent de coûts élevés par QALY gagnée : plus de €100 000. Seules les analyses les plus optimistes se basant sur 30 %



d'efficacité vaccinale contre l'acquisition du portage présentent des rapports coût-efficacité comparables à ceux des vaccins récemment introduits en Belgique. Cependant, ces résultats reposent sur un effet hypothétique du vaccin 4CMenB sur le portage, qui n'est pas encore démontré, et il faudrait attendre au moins 10 à 20 ans après la vaccination pour observer des réductions substantielles du nombre de cas.

En conclusion, nos résultats suggèrent que la vaccination avec le 4CMenB ne pourrait empêcher qu'un nombre limité de cas et de décès en Belgique. Les stratégies ciblant les nourrissons seules, en supposant un effet indirect ou non, n'ont qu'un impact limité et ne peuvent être considérées comme coût-efficaces. Certaines stratégies de vaccination incluant les adolescents pourraient être plus efficaces et obtenir des rapports coût-efficacité plus favorables seulement si le vaccin 4CMenB pouvait réduire la transmission, laquelle réduction n'a pas encore été démontrée à ce jour, et à condition de considérer les effets à long terme. Il subsiste un grand nombre d'incertitudes relatives à certaines propriétés du vaccin.

Ces résultats pourraient devoir faire l'objet d'une réévaluation si de nouvelles données étaient produites, notamment sur les effets sur le portage.



■ RECOMMANDATIONS^m

Aux décideurs en matière de vaccination :

- La vaccination universelle des nourrissons avec le nouveau vaccin quadrivalent contre le méningocoque B (4CMenB) ne peut pas être recommandée à l'heure actuelle. Les raisons en sont que, même sous les hypothèses les plus optimistes (y compris un coût du vaccin peu élevé), elle n'aurait qu'un impact limité sur le nombre de cas et de décès, elle provoquerait une grande quantité d'effets secondaires et elle présenterait un rapport coût-efficacité beaucoup moins favorable que pour d'autres vaccins récemment inclus dans le calendrier vaccinal Belge. Il subsiste en outre beaucoup d'incertitude quant aux propriétés du vaccin ainsi qu'à l'évolution future des maladies à méningocoque.
- Pour les mêmes raisons que celles évoquées plus haut, il n'est pas possible non plus de recommander la vaccination universelle des adolescents. Si de nouvelles données parvenaient à démontrer que le vaccin réduit effectivement le portage du méningocoque (de 30% ou plus), la vaccination des adolescents pourrait diminuer le nombre de cas de manière substantielle (jusqu'à 65%) et pourrait présenter un rapport coût-efficacité comparable à celui d'autres vaccins récemment inclus dans le calendrier vaccinal Belge. Ce résultat ne s'obtiendrait toutefois que 10 à 20 ans après le début de la vaccination, tandis que les nourrissons continueraient à être touchés par la maladie durant les premières décennies.
- Les décideurs et conseillers en matière de vaccination devraient informer les cliniciens sur les risques et les bénéfices du vaccin 4CMenB. Les messages délivrés devraient porter sur la capacité du vaccin à protéger contre les infections invasives à méningocoque du séro groupe B et sur les incertitudes autour de cette protection ; sur la fréquence élevée des fièvres qu'entraîne la vaccination des enfants, particulièrement lorsque le vaccin est administré en même temps que d'autres vaccins de routine.
- Un prérequis à l'introduction de la vaccination avec le vaccin 4CMenB est la détermination des souches circulantes qui seraient couvertes par ce vaccin en Belgique. Les décideurs devraient trouver des solutions afin d'obtenir la technologie permettant de déterminer la couverture des souches (cette technologie est pour l'instant détenue par le producteur du vaccin) ou explorer d'autres pistes (par exemple en collaborant avec d'autres pays, en développant d'autres tests...).

^m Le KCE reste seul responsable des recommandations.

**Aux cliniciens :**

- Les infections invasives à méningocoque sont redoutables et potentiellement rapidement fatales, de sorte que certains parents pourraient dès lors décider de faire vacciner leur enfant. Si tel est le cas, il faudrait éviter autant que possible d'administrer ce vaccin en même temps que d'autres. La vaccination devrait aussi se faire le plus tôt possible après l'âge de deux mois, puisque le pic d'incidence de la maladie se situe entre trois et sept mois.
- Les cliniciens devraient éclairer les parents tant sur les bénéfices que les risques connus du vaccin. L'information délivrée devrait comprendre les incertitudes quant à la protection du vaccin et le risque de forte fièvre. Si les parents optent pour la vaccination, les cliniciens devraient leur expliquer comment prendre en charge l'apparition d'une forte fièvre.
- Des données concernant la vaccination des enfants présentant un risque accru de développer une maladie à méningocoque font défaut. Il est donc difficile d'établir des recommandations pour ces groupes à risque. Il incombe donc aux cliniciens et aux parents d'évaluer la balance risque-bénéfice de la maladie à méningocoque d'une part et de la vaccination d'autre part, chez ces sujets.



■ RÉFÉRENCES

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2011. Stockholm: ECDC; 2013.
2. Erickson L, De Wals P. Complications and Sequelae of Meningococcal Disease in Quebec, Canada, 1990–1994. *Clinical Infectious Diseases*. 1998;26(5):1159-64.
3. Gottfredsson M, Reynisson IK, Ingvarsson RF, Kristjansdottir H, Nardini MV, Sigurdsson JF, et al. Comparative Long-term Adverse Effects Elicited by Invasive Group B and C Meningococcal Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(9):e117-e24.
4. Healy CM, Butler KM, Smith EOB, Hensey OP, Terence B, Moloney AC, et al. Influence of Serogroup on the Presentation, Course, and Outcome of Invasive Meningococcal Disease in Children in the Republic of Ireland, 1995–2000. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(10):1323-30.
5. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(12):853-61.
6. Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. The natural history of meningococcal carriage and disease. *Epidemiology & Infection*. 2006;134(03):556-66.
7. De Wals P, Hertoghe L, Borlée-Grimée I, De Maeyer-Cleempoel S, Reginster-Haneuse G, Dachy A, et al. Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts. *J Infect*. 1981;3, Supplement 1(0):53-61.
8. De Wals P, Hertoghe L, De Maeyer S, Gilquin C, Minne A, Thiers G, et al. Validity of the recording of meningococcal disease according to various sources of information. *J Infect*. 1984;9(2):185-9.
9. De Maeyer S, Seba JM, Reginster G. Epidemiology of meningococcal meningitis in Belgium. *J Infect*. 1981;3, Supplement 1(0):63-70.
10. Carion F, Van Looveren M, Goossens H. New epidemiological features of meningococcal disease in Belgium. *Euro Surveill*. 1997;2(10):80.



11. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2008/2009. Stockholm: ECDC; 2011. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1107_SUR_IBD_2008-09.pdf
12. Carion F, Hanquet G, Vrints M, Bertrand S, Collard J-M. Epidemiology and surveillance of meningococcal disease in Belgium. In: Proceedings of European Monitoring Group on Meningococci (EMGM); 2006; Rome, Italy.
13. Trotter CL, Edmunds WJ. Reassessing the cost-effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate (MCC) vaccines using a transmission dynamic model. *Med Decis Making*. 2006;26(1):38-47.
14. De Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B, Boulianne N, De Serres G. Effectiveness of serogroup C meningococcal conjugate vaccine: a 7-year follow-up in Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):566-9.
15. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet*. 2004;364(9431):365-7.
16. Snape MD, Dawson T, Oster P, Evans A, John TM, Ohene-Kena B, et al. Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life: a randomized comparative trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(11):e71-9.
17. CHMP. Assessment report Bexsero. London: European Medicines Agency; 2013. Procedure No. EMEA/H/C/002333
18. Vogel U, Taha M-K, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13:416-25.
19. Theeten H, Hens N, Aerts M, Vandermeulen C, Roelants M, Hoppenbrouwers K, et al. Common attitudes about concomitant vaccine injections for infants and adolescents in Flanders, Belgium. *Vaccine*. 2009;27(13):1964-9.
20. Christensen H, Hickman M, Edmunds WJ, Trotter CL. Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: an economic and mathematical modelling study of potential impact. *Vaccine*. 2013;31(23):2638-46.
21. Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med*. 2008;5(3):e74.
22. Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. Dynamic models of meningococcal carriage, disease, and the impact of serogroup C conjugate vaccination. *Am J Epidemiol*. 2005;162(1):89-100.
23. Cleemput I, Neyt M, Van de Sande S, Thiry N. Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses : second edition. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2012. KCE Reports 183C (D/2012/10.273/54) Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_183C_economic_evaluations_second_edition_0.pdf
24. Cleemput I, Neyt M, Thiry N, De Laet C, Leys M. Threshold values for cost-effectiveness in health care Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2008 14/01/2009. KCE Reports 100C (D/2008/10.273/96) Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20081027396.pdf
25. De Wals P, Gilquin C, De Maeyer S, Bouckaert A, Noel A, Lechat MF, et al. Longitudinal study of asymptomatic meningococcal carriage in two Belgian populations of schoolchildren. *J Infect*. 1983;6(2):147-56.
26. Claus H, Maiden MC, Wilson DJ, McCarthy ND, Jolley KA, Urwin R, et al. Genetic analysis of meningococci carried by children and young adults. *J Infect Dis*. 2005;191(8):1263-71.
27. Statistics Belgium. Tables de mortalité annuelles en âges exacts (1994-2011), Belgique [Web page]. Brussels: SPF Economie, P.M.E., Classes moyennes et Energie;2013 [cited 4/12/2013]. Available from: http://statbel.fgov.be/fr/modules/publications/statistiques/population/downloads/tables_de_mortalite.jsp



28. Bettinger JA, Scheifele DW, Le Saux N, Halperin SA, Vaudry W, Tsang R, et al. The disease burden of invasive meningococcal serogroup B disease in Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(1):e20-5.
29. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):774-83.
30. Kind P, Hardman G, Macran S. UK population norms for EQ-5D. Discussion paper 172. Centre for Health Economics, The University of York; 1999. Available from: <https://www.york.ac.uk/media/che/documents/papers/discussionpapers/CHE%20Discussion%20Paper%20172.pdf>
31. De Wals P, Erickson L. Economic analysis of the 1992-1993 mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec. *Vaccine*. 2002;20(21-22):2840-4.
32. Erickson LJ, De Wals P, McMahon J, Heim S. Complications of meningococcal disease in college students. *Clin Infect Dis*. 2001;33(5):737-9.
33. Findlow J, Borrow R, Snape MD, Dawson T, Holland A, John TM, et al. Multicenter, Open-Label, Randomized Phase II Controlled Trial of an Investigational Recombinant Meningococcal Serogroup B Vaccine With and Without Outer Membrane Vesicles, Administered in Infancy. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;51(10):1127-37.
34. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(6):573-82.
35. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet*. 2013;381(9869):825-35.
36. Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Munoz A, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2012;379(9816):617-24.
37. Read R. Impact of Quadrivalent Conjugate (MenACWY-CRM) and Serogroup B (4CMenB) Meningococcal Vaccines on Meningococcal Carriage in English University Students. In: Proceedings of Meningitis Research Foundation's 2013 conference; 2013; London: Meningitis Research Foundation. Available from: <http://www.slideshare.net/meningitis/1340-robert-c-read-28276214>
38. Santolaya ME, O'Ryan M, Valenzuela MT, Prado V, Vergara RF, Muñoz A, et al. Persistence of antibodies in adolescents 18-24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2013;9(11):2304-10.
39. Robert E, Swennen B. Enquete de couverture vaccinale des enfants de 18 à 24 mois en region de Bruxelles-Capitale. ULB, Ecole de Santé Publique; 2006.
40. Robert E, Swennen B. Enquête de couverture vaccinale des enfants de 18 à 24 mois en région de Bruxelles-Capitale. Brussels: Observatoire de la Santé et du Social de Bruxelles-Capitale; 2012. Available from: <http://www.observatbru.be/documents/news-items/news-enquete-couverture-vaccinale-2012.xml?lang=fr>
41. Theeten H, Roelants M, Lernout T, Braeckman T, Hens N, Hoppenbrouwers K, et al. Studie van de vaccinatiegraad bij jonge kinderen en adolescenten in Vlaanderen in 2012. Brussels: Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid; 2013. Available from: <https://www.zorg-en-gezondheid.be/vaccinatiegraad/>
42. Van Impe M-F. L'accréditation. 2011. National Institute for Health and Disability Insurance (INAMI - RIZIV). Bulletin d'information 2011/4. Available from: <https://www.inami.fgov.be/presentation/fr/publications/news-bulletin/2011-4/index.htm>
43. Beguin C, Deggouj N, Debaty M, Gerkens S, Van den Steen D, Roberfroid D, et al. Hearing aids in Belgium: health technology



- assessment. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2008 03/11/2008. KCE Reports 91C (D/2008/10.273/69) Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d2008102736_9.pdf
44. Cleemput I, Beguin C, de la Kethulle Y, Gerkens S, Jadoul M, Verpooten G, et al. Organisation and financing of chronic dialysis in Belgium. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2010 10/02/2010. KCE Reports 124C (D/2010/10.273/13) Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d2010102731_3.pdf
45. Kiekens C, Van Rie K, Leys M, Cleemput I, Smet M, Kesteloot K, et al. Organisation and financing of musculoskeletal and neurological rehabilitation in Belgium. Health Services Research (HSR). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007 09/07/2007. KCE Reports 57 Available from: <https://kce.fgov.be/publication/report/organisation-and-financing-of-musculoskeletal-and-neurological-rehabilitation-in->
46. Lannoo E, Larmuseau D, Van Hoorde W, Ackaert K, Lona M, Leys M, et al. Chronic care of persons with acquired brain injury between the age of 18 and 65 years. Health Services Research (HSR). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007 29/03/2007. KCE Reports 51 Available from: <https://kce.fgov.be/publication/report/chronic-care-of-persons-with-acquired-brain-injury-between-the-age-of-18-and-65-y>
47. National Institute for Health and Disability Insurance (RIZIV-INAMI). Belgian reimbursement Scheme ("Nomenclature/Nomenclatuur") [Web page]. Brussels; 2014 [cited 02/2014]. Available from: <http://www.inami.fgov.be/care/fr/nomenclature/>
48. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Répertoire Commenté des Médicaments CBIP/BCFI, editor. Gent; 2014.
49. Cellule Technique pour la gestion des données RHM-RFM - Technische Cel voor het beheer van de MZG-MFG data. Feedback financier par pathologie [Web page]. Brussels; 2014 [cited 02/2014]. Available from: <https://tct.fgov.be/webetct/etct-web/>
50. National Institute for Health and Disability Insurance (RIZIV-INAMI). Article 56 - UGPP - Campagne de prévention vaccination 2004-2007. Brussels: 2007. Available from: <http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/vaccination/index.htm>
51. Godin I, De Smet P, Favresse D, Moreau N, Parent F. Tableau de bord de la santé en Communauté française de Belgique, Service Communautaire en Promotion Santé SIPES (ESP-ULB). Bruxelles: 2007. Available from: http://sipes.ulb.ac.be/index.php?option=com_mtree&task=att_download&link_id=29&cf_id=24
52. Robert E, Swennen B. Enquête de couverture vaccinale des enfants de 18 à 24 mois en Communauté française (Bruxelles excepté). Brussels: Direction générale de la Santé de la Communauté française; 2009. Available from: <http://www.sante.cfwb.be/index.php?id=4259>
53. Drieskens S, Van der Heyden J, Hesse E, Gisle L, Demarest S, Tafforeau J. Enquête de santé, 2008. Rapport III – Consommation de soins. Brussels: Scientific Institute of Public Health - Directorate Public Health and Surveillance; 2010. Available from: <https://his.wiv-isp.be/SitePages/Reports.aspx>
54. Lecocq H, Parent du Châtelet I, Taha M-K, Lévy-Bruhl D, Dervaux B. Analyse coût/efficacité de la vaccination par le vaccin Bexsero® contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe B (IIM B). Paris: HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE, COMMISSION SPECIFIQUE « MALADIES TRANSMISSIBLES », COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS HCSP; 2013. ANNEXE 1 du rapport du HCSP
55. Pouwels KB, Hak E, van der Ende A, Christensen H, van den Dobbelaars GPJM, Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination against meningococcal B among Dutch infants: Crucial impact of changes in incidence. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2013;9(5):1129-38.
56. Beutels P, Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F. Effects and costs of pneumococcal conjugate vaccination of Belgian children. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care



- Knowledge Centre (KCE); 2006 22/06/2006. KCE Reports 33C (D/2006/10.273/54) Available from:
https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20061027354.pdf
57. Thiry N, Lambert M-L, Cleemput I, Huybrechts M, Neyt M, Hulstaert F, et al. HPV Vaccination for the Prevention of Cervical Cancer in Belgium: Health Technology Assessment. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007 17/10/2007. KCE Reports 64C (D/2007/10.273/43) Available from:
https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20071027343.pdf
58. Richmond PC, Marshall HS, Nissen MD, Jiang Q, Jansen KU, Garces-Sanchez M, et al. Safety, immunogenicity, and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(8):597-607.

