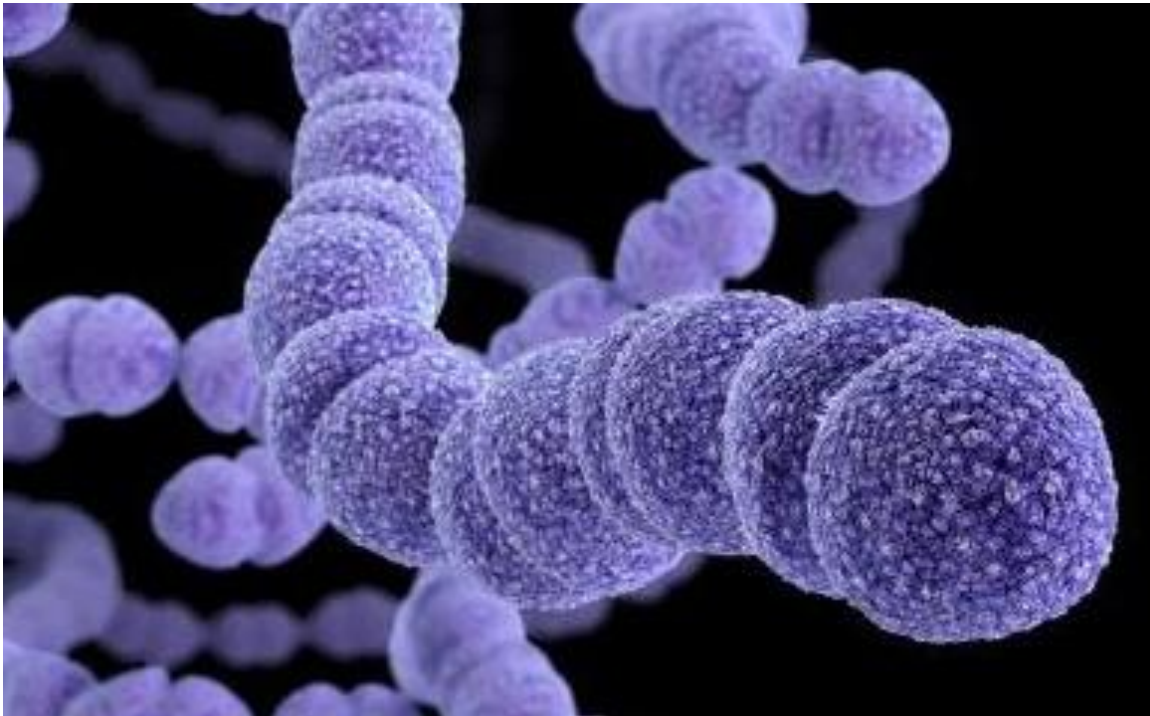


## SYNTHÈSE

# QUELLE VACCINATION CONTRE LE PNEUMOCOQUE CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES ?





## SYNTHÈSE

# QUELLE VACCINATION CONTRE LE PNEUMOCOQUE CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES ?

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





## ■ PRÉFACE

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

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

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

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

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

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

Christian LÉONARD  
Directeur Général Adjoint

Raf MERTENS  
Directeur Général



## ■ SYNTHÈSE

# 1. LES MALADIES À PNEUMOCOQUES CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

## 1.1. Une maladie fréquente, grave et chère

Le pneumocoque, ou *Streptococcus pneumoniae*, est une cause importante de morbidité et mortalité chez les personnes âgées (30% de toutes les pneumonies). Parmi les affections dont il est responsable, on distingue des **maladies invasives** et des **maladies non-invasives**. Cette distinction est importante car **le degré de protection conféré par les vaccins contre ces deux formes de maladies n'est pas le même**.

Dans les **formes invasives** (*Invasive Pneumococcal Disease* - IPD), le pneumocoque envahit un site normalement stérile comme le sang, le liquide pleural ou le liquide céphalorachidien, entraînant une pneumonie bactériémique (85%), une méningite (6%) ou une septicémie (5 à 10%). Ces formes invasives nécessitent le plus souvent une hospitalisation.

Dans les **formes non-invasives**, le pneumocoque se limite aux muqueuses, provoquant principalement des **pneumonies** (non-bactériémiques), moins sévères mais bien plus fréquentes que les formes invasives. Ces pneumonies non-invasives sont soit hospitalisées (elles représentent autour de 80% des pneumonies à pneumocoques hospitalisées), soit suivies en consultation ambulatoire.

### 1.1.1. Les chiffres

On estime qu'en Belgique, en 2015, le pneumocoque a été responsable d'environ **5800 hospitalisations**, **3600 visites en soins ambulatoires**, ainsi qu'environ **430 décès** chez les adultes de plus de 50 ans.

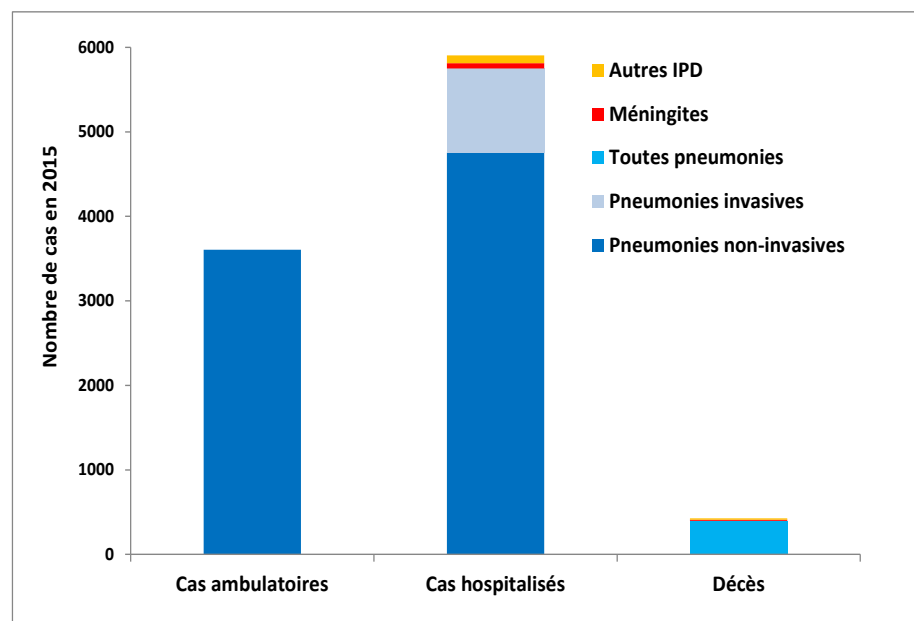
L'**incidence** par 100 000 habitants augmente rapidement avec l'âge : pour les IPD, on passe de 15 chez les 50-64 ans à 80 chez les ≥80 ans, et pour les pneumonies de 72 à 402 pour les mêmes groupes d'âge.

La **mortalité des IPD est élevée** (environ 12%) surtout chez les personnes âgées. On retiendra notamment que les pneumonies invasives tuent trois fois plus que les pneumonies non-invasives qui ont été hospitalisées.



Parmi les survivants de méningite à pneumocoques, 26% présentent une ou plusieurs **séquelles** : environ la moitié souffre de pertes auditives et l'autre moitié d'autres troubles neurologiques.

**Figure 1 – Morbidité et mortalité liées au pneumocoque chez les adultes de plus de 50 ans en Belgique (2015)**



### 1.1.2. Les coûts

Le coût annuel global du traitement des maladies à pneumocoques chez les  $\geq 50$  ans et de leurs conséquences est estimé à environ 33 millions d'euros en Belgique (2015). Une hospitalisation coûte entre 3000 et 9000 €, en fonction de l'âge et du syndrome clinique. Le coût du suivi des séquelles est très élevé : environ 1500 € par an pour les pertes auditives et 35 000 € par an pour les autres séquelles neurologiques.

### Estimation des sérotypes en Belgique

Les sérotypes ne sont pas déterminés en routine en Belgique (chez les adultes, seul le sérogroupe<sup>a</sup> des IPD est déterminé). Pour les IPD, nous avons extrapolé la distribution des sérotypes vaccinaux d'une récente étude allemande aux sérogroupe belges.<sup>1</sup>

Pour les pneumonies non-invasives, en l'absence de données belges, nous avons adapté les données d'une étude danoise à la situation belge de 2015.<sup>2</sup>

### 1.2. Une maladie en évolution

La capsule polysaccharidique du pneumocoque est un facteur essentiel de sa virulence. On connaît **plus de 90 sérotypes capsulaires** du *S. pneumoniae*, mais seul un certain nombre d'entre eux sont responsables de maladies à pneumocoques. Chaque sérotype se distingue par sa capacité à provoquer une maladie invasive, sa tranche d'âge de prédilection, sa résistance aux antibiotiques et sa transmission par portage naso-pharyngé. Connaître ces sérotypes est fondamental, car les vaccins actuels contre le pneumocoque ne ciblent qu'un nombre limité d'entre eux.

<sup>a</sup> Les sérotypes qui partagent certains antigènes de surface identiques sont regroupés dans un sérogroupe. Par exemple, le sérogroupe 19 comprend les sérotypes 19A et 19F.



### 1.2.1. Influence de la vaccination des nourrissons sur la maladie des adultes

Un défi supplémentaire de la vaccination contre le pneumocoque est que, notamment suite aux programmes de vaccination des nourrissons l'incidence de **chaque sérotype évolue dans le temps**. Ces fluctuations ne sont pas prévisibles, mais leur influence sur le choix du vaccin et du schéma optimal chez les personnes âgées n'est pas négligeable.

En Belgique, les vaccins conjugués contre le pneumocoque (PCV) ont été introduits dans le programme de vaccination des nourrissons en 2007<sup>b</sup>. Le premier vaccin couvrait 7 sérotypes (PCV7) ; il a été suivi par le PCV13 en 2012 (13 sérotypes) puis par le PCV10 depuis 2015-16 (10 sérotypes). Cette vaccination universelle des nourrissons a sensiblement modifié la distribution des sérotypes chez les personnes âgées. Il s'agit ici d'un effet indirect de la vaccination, qui change le portage naso-pharyngé du pneumocoque des enfants vaccinés, et donc sa transmission vers les personnes âgées. Le résultat de ces changements est **une chute des sérotypes couverts par le vaccin PCV13, et une augmentation des sérotypes non-vaccinaux parmi les personnes âgées** (phénomène de remplacement des sérotypes).<sup>3</sup> Cet effet dépend toutefois du vaccin utilisé chez les nourrissons. Dans les pays où ils ont été vaccinés avec le PCV13, l'incidence des sérotypes du vaccin a diminué chez les personnes âgées ; par contre, dans les pays qui les ont vaccinés avec le PCV10 (comme les Pays-Bas et la Finlande), cette incidence est restée stable ou a même augmenté (Finlande).<sup>4,5</sup> Mais ces deux pays n'ont pas utilisé précédemment les mêmes vaccins que dans notre pays et il est donc trop tôt pour prédire les conséquences du passage du PCV13 au PCV10 en Belgique.

<sup>b</sup> La vaccination des nourrissons est organisée par les Communautés.

## 2. LES VACCINS RECOMMANDÉS CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

En Belgique, deux types de vaccins contre le pneumocoque sont recommandés chez les personnes âgées :

- Les **vaccins polysaccharidiques** contre le pneumocoque (PPV) sont disponibles depuis les années 1980. Le vaccin polysaccharidique actuel, le **PPV23 (Pneumovax®)**, cible 23 sérotypes et est recommandé depuis les années 1990 pour toutes les personnes âgées de 65 ans ou plus.
- Les **vaccins conjugués** contre le pneumocoque (PCV) sont commercialisés en Europe depuis 2001, mais seul le **PCV13 (Prévenar 13®)** a été approuvé chez les adultes (en 2011 contre les maladies invasives et en 2015 contre toutes les pneumonies à pneumocoques, invasives et non-invasives). C'est donc le même vaccin qui a été utilisé chez les nourrissons jusque 2015.

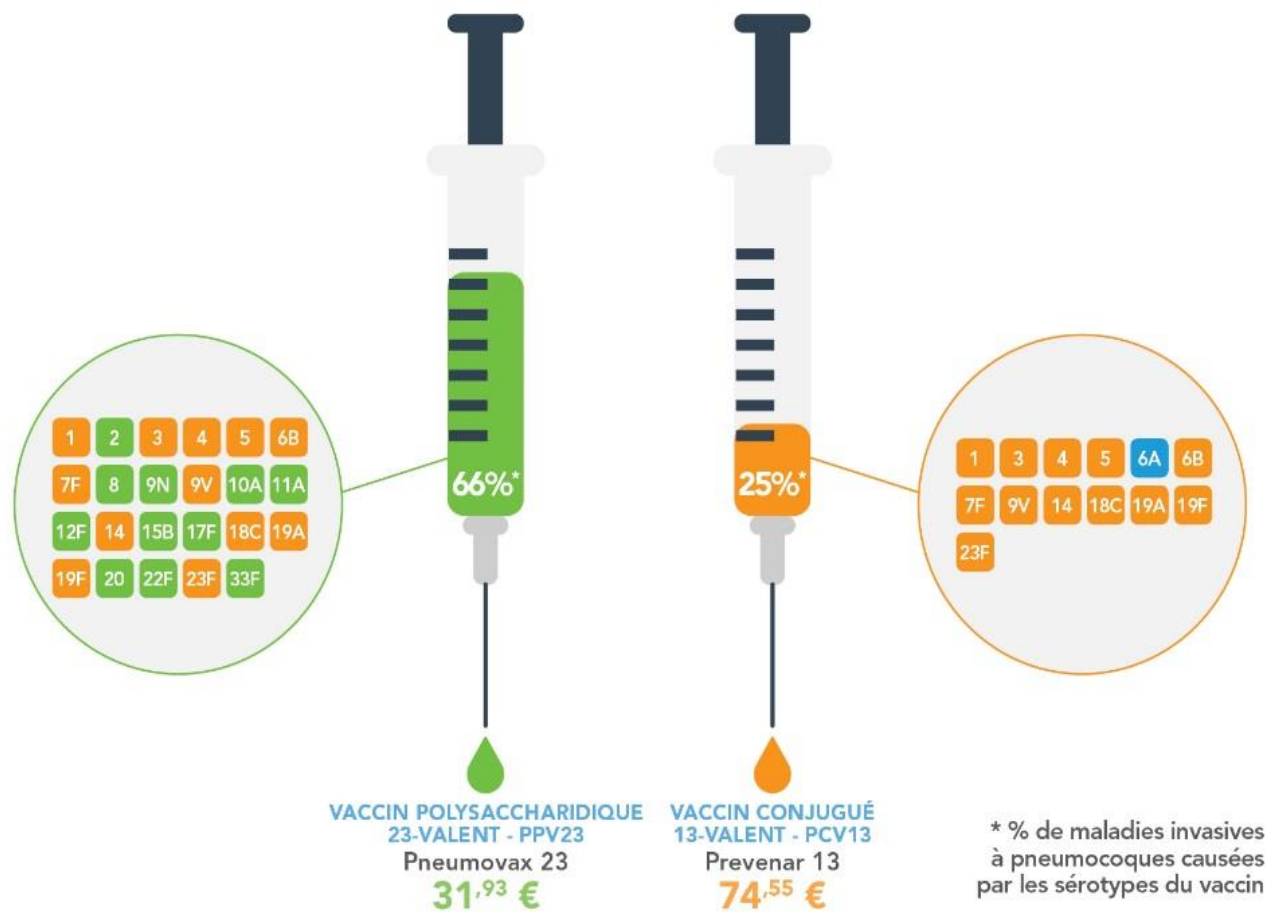
Ces deux vaccins diffèrent au niveau du nombre de sérotypes qu'ils couvrent, de la proportion d'infections à pneumocoques qu'ils préviennent, du type d'immunité qu'ils confèrent et de leur prix (Figure 2). Le PPV23 coûte actuellement 31,93 € par dose<sup>c</sup> ; le PCV13, qui est un vaccin plus récemment développé, basé sur la technologie de conjugaison des antigènes à des protéines, coûte 74,55 € par dose.

<sup>c</sup> Le prix du PPV23 utilisé dans nos simulations était celui en vigueur en 2015 (28,46 € par dose).





Figure 2 – Sérotypes présents dans les deux vaccins étudiés





Nous estimons que les sérotypes du PCV13 sont la cause, respectivement, de 25% et 27% des maladies invasives et non-invasives parmi les personnes de plus de 50 ans, tandis que ceux du PPV23 en représentent 66% et 51%. **Les sérotypes inclus uniquement dans le PPV23 (et absents du PCV13) sont responsables de 42% et 24% des maladies invasives et non-invasives.** À noter qu'un tiers de toutes les maladies invasives et près de la moitié des pneumonies non-invasives dans ce groupe d'âge sont causés par un sérotype **qui n'est inclus dans aucun de ces deux vaccins.**

### 2.1. Recommandations du Conseil Supérieur de la Santé

Entre 1993 et 2013, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) recommandait la vaccination par PPV23 de toutes les personnes âgées de plus de 60 ans, qu'elles présentent une pathologie sous-jacente ou non.<sup>6</sup> Malgré cette recommandation, **la couverture par le PPV23 a toujours été faible parmi les personnes âgées**, et a même reculé entre 2004 et 2013 parmi les 65-84 ans, jusqu'à 10% (enquêtes de santé par interview).<sup>7</sup> Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette faible couverture : le vaccin n'a jamais été remboursé, sa durée de protection est considérée comme courte, et beaucoup de cliniciens ont des doutes sur son efficacité contre les pneumonies non-invasives, car les études sont contradictoires à ce sujet.

**Depuis 2014, le CSS recommande d'utiliser le PCV13 suivi du PPV23 (8 semaines d'intervalle minimum) chez tous les adultes en bonne santé de 65 à 85 ans, chez ceux de 19 à 85 ans présentant un risque élevé de maladie à pneumocoques et chez ceux entre 50 et 85 ans présentant une comorbidité.**<sup>8</sup>

### 2.2. Efficacité des vaccins

Aucune étude n'a comparé directement l'efficacité (degré de protection) des deux vaccins chez les personnes de ≥65 ans. Dans le tableau ci-dessous,

nous avons rassemblé les chiffres des études que nous avons retenues, suite à une recherche approfondie de la littérature.<sup>9-13</sup>

On y voit que, pour les IPD, les valeurs d'efficacité du PCV13 contre les 13 sérotypes qu'il contient apparaissent plus élevées que celles du PPV23. Nous ne pouvons pas faire la même comparaison pour les pneumonies non-invasives parce que les sérotypes ne sont généralement pas identifiés dans les cas non-invasifs, en dehors des essais cliniques comme celui conduit sur le PCV13.

**Tableau 1 – Efficacité des vaccins**

	PCV13 <sup>10</sup>	PPV23
<b>Efficacité contre les IPD</b>		
- dues aux sérotypes vaccinaux	76% (13 sérotypes)	24-45% (23 sérotypes) <sup>d, 1</sup> d'après les études <sup>9, 11, 13, 14</sup>
- dues à tout sérotype	49% (aux Pays Bas)	Pas d'étude fiable et récente
<b>Efficacité contre les pneumonies non-invasives</b>		
- dues aux sérotypes vaccinaux	41% (13 sérotypes)	Pas d'étude
- dues à tout sérotype	17% (non significatif)	29% (non significatif) <sup>12,d</sup>

\* Nous avons retenu 24% dans notre étude, venant d'une étude anglaise robuste et récente.<sup>9</sup>

Cependant, malgré des chiffres apparemment plus favorables au PCV13, **trois éléments nous obligent à les nuancer :**

- L'efficacité du PCV13 a été mesurée dans un **essai clinique** aux Pays-Bas (étude CAPITA) parmi des sujets plus jeunes que la population générale du groupe d'âge ciblé (seuls 3,5% avaient plus de 85 ans), sans immunodéficiences, ne vivant pas en institution, et ces valeurs reflètent l'efficacité dans les quatre années après vaccination.<sup>15</sup> Il n'existe aucune donnée après 5 ans mais les données immunologiques suggèrent qu'une diminution de la protection avec le temps est

<sup>d</sup> Les études cas-témoins n'ont pas été prises en considération car leurs valeurs très élevées étaient peu plausibles, probablement dues à des facteurs confondants qui n'ont pu être contrôlés dans les analyses.



plausible.<sup>16</sup> Par contre, les valeurs d'efficacité du PPV23 citées ci-dessus viennent **d'études observationnelles** conduites parmi la population générale (nous n'avons pas retenu les essais cliniques<sup>17, 18</sup> dans notre revue de littérature car ils sont beaucoup plus anciens ou ont été conduits dans des contextes ou populations très différents). Ces études observationnelles, considérées comme moins robustes, incluent cependant les patients qui ont un déficit d'immunité et mesurent l'efficacité sur une période beaucoup plus longue après vaccination (la majorité >5 ans après vaccination dans notre étude de référence).<sup>9</sup> Les valeurs pour PPV23 sont donc plus incertaines mais aussi plus réalistes.

- Les sérotypes du PCV13 ne couvrent qu'environ un quart des cas tandis que ceux du PPV23 couvrent plus de la moitié. Cela se reflète dans les valeurs d'efficacité contre l'ensemble des cas (tous sérotypes). Par exemple, le PCV13 montre une efficacité de 49% contre les maladies invasives dues à l'ensemble des sérotypes circulant aux Pays-Bas, comparé à 76% dues aux 13 sérotypes contenus dans le vaccin.
- Les différentes études mesurant l'efficacité du PPV23 sur les pneumonies non-invasives ont des résultats contradictoires et ont rarement montré une efficacité significative. Ces doutes impliquent qu'on ne peut tabler sur une efficacité certaine du PPV23 sur ces maladies. En réalité, **aucun des deux vaccins n'a pu montrer d'efficacité significative contre les pneumonies non-invasives** dues à tous sérotypes confondus.

En outre, les valeurs d'efficacité retenues pour le PPV23 dans le Tableau 1, sur base de notre sélection d'études, sont nettement plus basses que celles présentées dans la plupart des méta-analyses.<sup>e, 17-21</sup>

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

À noter que, dans toutes les études que nous avons retenues, **l'efficacité d'aucun des deux vaccins n'a pu être démontrée chez les personnes de plus de 80-85 ans et chez les patients présentant un risque élevé d'infection** (trouble immunitaire et asplénie principalement). Chez les patients présentant des comorbidités, l'efficacité du PPV23 était moins élevée que chez les personnes en bonne santé ; celles sans déficit immunitaire ont été incluses dans l'étude CAPITA mais l'efficacité du PCV13 n'a pas été mesurée spécifiquement dans ce groupe.

Étant donné ces différences, il est impossible de déterminer avec certitude si l'un des deux vaccins est plus efficace que l'autre, en particulier contre les pneumonies non-invasives.

Par contre, il est important de garder à l'esprit que les 11 sérotypes présents dans le PPV23 et absents du PCV13 représentent aujourd'hui 42% des maladies invasives et 24% des pneumonies non-invasives.

Par conséquent, si le choix se porte sur le PCV13, ce vaccin devrait être suivi par une administration de PPV23 (après au moins 8 semaines) pour protéger les patients contre ces sérotypes additionnels.

Si le PCV13 est administré à un patient, il devra être suivi par une vaccination par le PPV23 pour protéger ce patient contre les sérotypes du PPV23 qui ne sont pas repris dans PCV13.

Cette situation peut encore évoluer : l'incidence des cas dus aux sérotypes du PCV13 peut encore changer et celle des sérotypes présents dans le PPV23 mais absents du PCV13 peut encore augmenter suite à la vaccination des nourrissons.



### 3. ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE

#### 3.1. Principe de l'évaluation médico-économique

Les ressources dédiées aux soins de santé (assurance maladie-invalidité ou budgets des communautés) étant limitées, il n'est pas possible de financer toutes les nouvelles interventions médicales qui apparaissent sur le marché. Il faut donc faire des choix. C'est pour cette raison que les études du KCE comprennent généralement un volet médico-économique. Les coûts d'une nouvelle intervention de santé y sont mis en rapport avec ses bénéfices, que ceux-ci soient économiques (coût des traitements évités) ou cliniques (maladies évitées, gain en années de vie et en qualité de vie, etc.). Le **rapport entre les coûts et les bénéfices** de cette intervention est alors comparé avec ceux d'autres interventions existantes (ou à la situation actuelle).<sup>22</sup>

Les évaluations économiques peuvent revêtir différentes formes en fonction de la manière dont les bénéfices cliniques sont exprimés; dans le cas présent, il s'agit d'une **analyse coût-efficacité**, où les bénéfices cliniques tiennent compte non seulement du **gain en espérance de vie** mais aussi de **l'impact sur la qualité de vie**. Le résultat d'une analyse coût-efficacité est exprimé en € par QALY.

**QALY (Quality-adjusted Life-Year)** = année de vie gagnée pondérée par la qualité de vie liée à la santé, ou « année de vie en bonne santé ». Il s'agit de **l'unité de mesure d'un bénéfice de santé**. Elle englobe à la fois la « quantité de vie » et la « qualité de vie » changées par l'intervention.

Dans cette étude, nous avons fait des **simulations des coûts et les bénéfices de différentes stratégies vaccinales** chez les personnes de ≥50 ans : PPV23 seul, PCV13 seul, PCV13 suivi du PPV23 (recommandation du CSS), avec des taux de couverture allant de 20 à 60 %, dans différentes tranches d'âge et avec différentes options de revaccination.

Pour chacune de ces stratégies, nous avons simulé le nombre de malades (pneumonies invasives et non-invasives, méningites et septicémies) et de décès, le coût du traitement, les QALY perdus et le coût de l'intervention.

**Nous n'avons cependant pas étudié de stratégies spécifiques de vaccination des groupes à haut risque, parce qu'il n'existe pas de données sur leur nombre, ni sur l'efficacité du PCV13 dans ce groupe particulier.** De plus, une stratégie séparée pour ces groupes à haut risque représenterait une charge supplémentaire pour les cliniciens (car les personnes âgées sont vaccinées qu'elles présentent ou non des facteurs de risque).

#### Simulation de l'impact clinique et économique : deux scénarios de base

Comme les données d'efficacité contre les pneumonies non-invasives ne sont pas concluantes, nous avons étudié, parmi d'autres, deux scénarios d'efficacité dans notre évaluation médico-économique:

- l'un postulant que les deux vaccins sont efficaces contre les pneumonies non-invasives, tout en tenant compte de l'incertitude autour des estimations ;
- l'autre que le PPV23 n'a aucune efficacité contre les pneumonies non-invasives.

Nous avons aussi fait plusieurs hypothèses de déclin de la protection de ces vaccins après une période de protection stable (5 ans pour le PCV13 et 2 ans pour le PPV23), avec une période de protection partielle jusqu'à 20 ans post-vaccination pour le PCV13, et jusqu'à 5 ans pour le PPV23. À noter qu'il n'existe pas d'évidence que l'association PCV13 + PPV23 assure une protection plus élevée ou plus longue contre les sérotypes qui se retrouvent dans les deux vaccins.



### 3.2. Simulation de l'impact clinique

Lorsque nous avons simulé la vaccination des personnes âgées dans notre modèle, nous voyons que les vaccins PPV23 et PCV13 peuvent tous deux réduire le nombre de cas et de décès dus au pneumocoque chez les personnes âgées de 50 à 84 ans.

- **Si on administre le PPV23** à 50% des personnes de 65-74 ans et 60% des personnes de 75-84 ans, on pourrait éviter (sur le reste de leur vie) 812 hospitalisations et 80 décès, comparé à la situation actuelle.
- **Si on administre le PCV13** aux mêmes personnes, avec les mêmes taux de couverture, on éviterait 524 hospitalisations et 43 décès.
- Toutefois, dans le scénario où le PPV23 n'offrirait aucune protection contre les pneumonies non-invasives, le PCV13 permettrait d'éviter plus d'hospitalisations et de décès que le PPV23.

À nouveau, il n'est pas possible d'affirmer que l'un des deux vaccins est supérieur à l'autre en termes d'impact clinique, pour éviter les hospitalisations et décès dus aux maladies à pneumocoques.

### 3.3. Analyse coût-efficacité

Augmenter la couverture du PPV23 parmi les personnes âgées est presque toujours plus coût-efficace que de les vacciner avec le PCV13. Cet avantage du PPV23 sur le PCV13 reste valable pour tous les groupes d'âge, même lorsque nous supposons que le PPV23 n'a aucune efficacité contre les pneumonies non-invasives (hypothèse très pessimiste). Une des raisons de cette supériorité de PPV23 est qu'il est plus de deux fois moins cher que le PCV13.

Il faudrait une modification **simultanée** de plusieurs variables pour que le **PCV13 puisse devenir plus coût-efficace que le PPV23**, à savoir :

- une réduction de 75% de son prix de vente (actuellement 74,55 €),

- *ET* une augmentation de l'incidence des cas dus aux sérotypes contre lesquels il protège, ce qui pourrait survenir si la vaccination des nourrissons par le PCV10 amenait à une augmentation de certains sérotypes (comme le 19A),
- *ET* une durée de protection plus longue du PCV13 que celle actuellement estimée à partir des études disponibles.

Cette combinaison de changements est toutefois jusqu'ici totalement hypothétique.

Le PPV23 est plus coût-efficace que le PCV13, même sous l'hypothèse que le PPV23 n'a aucune efficacité contre les pneumonies non-invasives.

**La stratégie la plus coût-efficace est d'augmenter la vaccination par le PPV23 chez les 75-84 ans** (avec une couverture de 60%), même dans l'éventualité où ce vaccin ne protège pas contre les pneumonies non-invasives. Le coût par QALY gagné serait de 52 000 €. Cette stratégie éviterait 449 hospitalisations et 51 décès par rapport à la situation actuelle si le PPV23 protège contre les pneumonies non-invasives.

La vaccination par PPV23 pourrait devenir encore plus coût-efficace si le prix du vaccin était au même niveau que celui pratiqué dans d'autres pays. Ainsi par exemple, avec une réduction du prix de 75% par rapport à sa valeur initiale simulée (28,46 €), les coûts par QALY gagné descendraient à 20 000 €.

En termes de rapport coût-efficacité, il est préférable d'obtenir une couverture vaccinale par PPV23 plus élevée chez les 75-84 ans avant d'étendre cette stratégie aux tranches d'âge plus jeunes.

Les **stratégies combinant les vaccins PCV13 et PPV23 sont moins coût-efficaces que les stratégies n'utilisant que le PPV23**. Elles ne permettent en effet d'éviter qu'un faible nombre d'hospitalisations et de décès supplémentaires avec des coûts par QALY très élevés (plus de 210 000 € par QALY, et ceci que le PPV23 protège ou pas contre les pneumonies non-invasives).



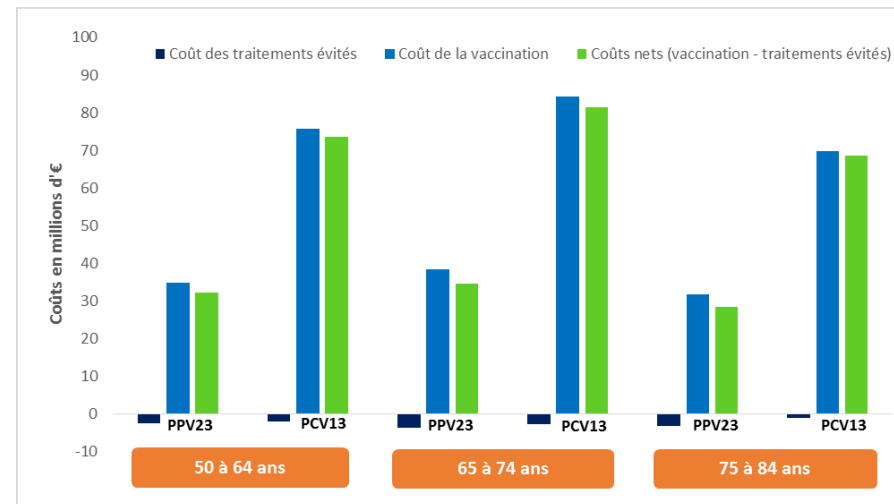
Les stratégies ciblant les personnes de > 85 ans ne sont pas considérées ici, puisque les études jugées fiables suggèrent qu'aucun des deux vaccins n'est efficace dans cette tranche d'âge.

### 3.4. Impact budgétaire

L'analyse de l'**impact budgétaire** sur une période de 10 ans révèle que, pour les deux vaccins, les coûts requis pour la vaccination sont nettement supérieurs aux coûts de traitement évités (voir Figure 3). Par exemple, pour les personnes âgées de 75 à 84 ans, les coûts de la vaccination s'élèvent à 31,6 millions d'€ pour le PPV23 et à 69,8 millions d'€ pour le PCV13, alors que seuls 3,2 et 1,1 millions d'€, respectivement, sont épargnés en coûts de traitement évités. L'impact budgétaire est donc plus favorable au PPV23 dont le coût net (c.-à-d. les coûts de la vaccination moins les coûts de traitement évités) pour la vaccination des personnes de 75 à 84 ans est évalué à 28,4 millions d'€ contre 68,7 millions d'€ pour le PCV13.

Le PPV23 nécessite un investissement préalable plus bas et génère des bénéfices financiers supérieurs pour le système des soins de santé que le PCV13.

**Figure 3 – Impact budgétaire sur une période de 10 ans de la vaccination avec une dose de PPV23 ou PCV13 (en euros de l'année 2015)**



### 3.5. Evaluations économiques dans les pays voisins

Plusieurs pays voisins ont également évalué différentes stratégies de vaccination contre le pneumocoque. Les études menées en Angleterre,<sup>23</sup> Allemagne et Etats-Unis ont aussi conclu que la vaccination par le PCV13 était très chère par rapport aux bénéfices espérés, même lorsqu'elle est associée au PPV23.<sup>20, 24</sup> Par contre une étude hollandaise,<sup>25</sup> sponsorisée par le fabricant du PCV13, a conclu que la vaccination par le PCV13 était très coût-efficace. En Allemagne, le rapport coût-efficacité de la vaccination avec le PPV23 a été considéré comme acceptable (autour de 15 000 € par QALY) et le PPV23 est maintenant recommandé chez tous les adultes de 60 ans et plus.<sup>20</sup>





## 4. QUELLE VACCINATION CHOISIR ? CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

### Sur le plan clinique

- Il n'est pas possible d'affirmer avec certitude qu'un vaccin est supérieur à l'autre. Le PPV23 couvre plus de sérotypes (et donc plus de cas) mais son niveau de protection contre les pneumonies non-invasives est incertain. Tous deux peuvent réduire le nombre de cas ambulatoires, d'hospitalisations ainsi que de décès chez les adultes de 50 à 84 ans.
- Toutefois, le spectre des maladies à pneumocoques couvertes par les sérotypes du PCV13 a diminué à cause de la vaccination des nourrissons. Les 11 sérotypes spécifiques au PPV23 (qui ne sont pas dans le PCV13) représentent actuellement 42% des maladies invasives et 24% des pneumonies non-invasives. Si le choix se porte malgré cela sur le PCV13, celui-ci devrait être suivi par une administration de PPV23 (après au moins 8 semaines) pour protéger le patient contre les 11 sérotypes additionnels qui ne sont pas présents dans le PCV13.
- Pour les personnes de >85 ans, il n'existe aucune preuve de l'efficacité des deux vaccins. La vaccination de cette tranche d'âge est donc à envisager au cas par cas.

### Sur le plan coût-efficacité d'une stratégie vaccinale

- La vaccination avec le PPV23 est plus favorable que celle avec le PCV13 dans toutes les tranches d'âge de 50 à 84 ans et ceci même dans l'hypothèse où le PPV23 n'est pas efficace contre les pneumonies non-invasives.
- L'intervention la plus coût-efficace est d'augmenter la couverture vaccinale du PPV23 chez les personnes âgées de 75-84 ans (et ce d'autant plus avec une réduction du prix du PPV23). Toutefois, l'impact budgétaire de cette stratégie serait important car elle nécessiterait un investissement préalable de 31,6 millions d'euros pour la vaccination (sur une période 10 ans), alors que seuls 3,7 millions d'euros seraient épargnés en coûts de traitements évités.
- Une vaccination combinée par le PCV13 suivi de PPV23 (recommandée par le CSS) préviendrait le plus grand nombre de cas, mais à un coût élevé par QALY (> 133 000 € par QALY) par rapport à la situation actuelle (taux de couverture faible). Si l'on augmentait la couverture vaccinale avec le PPV23, y ajouter le PCV13 serait légèrement plus efficace du point de vue clinique que le PPV23 seul, mais nettement plus cher.
- PCV13 ne serait plus coût-efficace que le PPV23 que si son prix était réduit de 75% ET si l'incidence des cas dus aux sérotypes vaccinaux augmentait ET si sa durée de protection était plus longue que celle actuellement estimée à partir des études disponibles.
- Ces recommandations pourraient être reconsidérées si l'on devait observer une augmentation des sérotypes contenus dans le PCV13. Pour cette raison, il serait nécessaire de mettre en place un monitoring de l'incidence des maladies à pneumocoques et des sérotypes impliqués.



## ■ RÉFÉRENCES

1. van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Imöhl M. Effects of Infant Pneumococcal Conjugate Vaccination on Serotype Distribution in Invasive Pneumococcal Disease among Children and Adults in Germany. *PLoS one*. 2015;**10**(7):e0131494.
2. Benfield T, Skovgaard M, Schönheyder HC, Knudsen JD, Bangsbo J, Østergaard C, et al. Serotype Distribution in Non-Bacteremic Pneumococcal Pneumonia: Association with Disease Severity and Implications for Pneumococcal Conjugate Vaccines. *PLoS one*. 2013;**8**(8):e72743.
3. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *The Lancet Infectious diseases*. 2015 May;**15**(5):535-43.
4. van Werkhoven CH, Hollingsworth RC, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, et al. Pneumococcal conjugate vaccine herd effects on non-invasive pneumococcal pneumonia in elderly. *Vaccine*. 2016 Jun 14;**34**(28):3275-82.
5. National Infectious Diseases Register, National Institute for Health and Welfare. Incidence of invasive pneumococcal disease in Finland; 2015 Updated 9 June 2015; accessed 14 September 2015.
6. Peetermans WE, Van de Vyver N, Van Laethem Y, Van Damme P, Thiry N, Trefois P, et al. Recommendations for the use of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in adults: a Belgian consensus report. *Acta clinica Belgica*. 2005 2005/12/01;**60**(6):329-37.
7. Institut Scientifique de Santé Publique (ISP). Belgian Health Interview Survey – Interactive Analysis HISIA: Percentage of the population, age between 65 and 109 years vaccinated against *Pneumococcus* in the past 5 years, Belgium , 2004-2008-2013. Brussels: ISP/WIV; 2013.
8. Groupe vaccination du CSS. Vaccination antipneumococcique. Version 2014. In: Conseil Supérieur de la santé, editor. Vaccination de l'adulte. Bruxelles; 2015.
9. Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MP, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine*. 2012 Nov 6;**30**(48):6802-8.





10. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *New England Journal of Medicine*. 2015;**372**(12):1114-25.
11. Gutierrez Rodriguez M, Ordobas Gavin M, Garcia-Comas L, Sanz Moreno J, Cordoba Deorador E, Lasheras Carbajo M, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults aged 60 years and over in the Region of Madrid, Spain, 2008-2011. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2014;**19**(40).
12. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, Gomez-Bertomeu F, Figuerola-Massana E, Raga-Luria X, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged  $\geq 60$  years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014 Apr;**58**(7):909-17.
13. Rudnick W, Liu Z, Shigayeva A, Low DE, Green K, Plevneshi A, et al. Pneumococcal vaccination programs and the burden of invasive pneumococcal disease in Ontario, Canada, 1995–2011. *Vaccine*. 2013;**31**(49):5863-71.
14. Wright LB, Hughes GJ, Chapman KE, Gorton R, Wilson D. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in people aged 65 years and over in the North East of England, April 2006–July 2012. *Trials in Vaccinology*. 2013;**2**(0):45-8.
15. Smorenburg AJ, Oosterman BJ, Grobbee DE, Bonten MJM, Roes KCB. Effects of recruitment strategies and demographic factors on inclusion in a large scale vaccination trial in adults 65 years and older. *Vaccine*. 2014;**32**(25):2989-94.
16. Frenck RW, Jr., Fiquet A, Gurtman A, van Cleeff M, Davis M, Rubino J, et al. Immunogenicity and safety of a second administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine 5 years after initial vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 2016 Jun 24;**34**(30):3454-62.
17. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2009 Jan 6;**180**(1):48-58.
18. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;1:CD000422.
19. Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2016 Mar 18;**34**(13):1540-50.
20. Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut (RKI). Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Senioren. *Epidemiologisches Bulletin*. 2016;**36**.
21. Schiffner-Rohe J, Witt A, Hemmerling J, von Eiff C, Leverkus F-W. Efficacy of PPV23 in Preventing Pneumococcal Pneumonia in Adults at Increased Risk – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2016;**11**(1):e0146338.
22. Cleemput I, Neyt M, Van de Sande S, Thiry N. Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses : second edition. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2012. Report No.: D/2012/10.273/54.
23. van Hoek AJ, Miller E. Cost-Effectiveness of Vaccinating Immunocompetent  $>65$  Year Olds with the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in England. *PloS one*. 2016;**11**(2):e0149540.
24. Stoecker C, Kim L, Gierke R, Pilishvili T. Incremental Cost-Effectiveness of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine for Adults Age 50 Years and Older in the United States. *Journal of General Internal Medicine*. 2016:1-8.
25. Mangen MJJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, Van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M, et al. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *Eur Respir J*. 2015;**46**(5):1407-16.



## COLOPHON

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



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

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

Layout : Ine Verhulst, Joyce Grijseels

**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.**
- **Enfin, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration (voir <http://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise>).**
- **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**

Date de publication : 27 octobre 2016

Domaine : Health Technology Assessment (HTA)

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

Classification NLM : WC 204

Langue : Français

Format : Adobe® PDF™ (A4)

Dépot légal : D/2016/10.273/76

ISSN : 2466-6440

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



Comment citer ce rapport ?

Blommaert A, Hanquet G, Willem L, Theeten H, Thiry N, Bilcke J, Verhaegen J, Beutels P. Quelle vaccination contre le pneumocoque chez les personnes âgées ? – Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2016. KCE Reports 274Bs. D/2015/10.273/76.

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

