



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

VAXNEUVANCE (V114)

Immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par Streptococcus

Adopté le 23 janvier 2024

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	3
1.1. Avis de la CEESP	3
1.1.1. Sur le contexte	3
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	4
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	5
1.1.4. Conclusion de la commission	5
1.1.5. Données complémentaires	6
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	6
2. Complément A. Contexte de la demande	8
3. Complément B. Tableaux de synthèse	10
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	10
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	27
4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficience	31
4.1. Présentation de la méthodologie	31
4.1.1. Objectif de l'étude d'efficience	31
4.1.2. Choix structurants	31
4.1.3. Modélisation	32
4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	46
4.1.5. Mesure et valorisation des coûts	49
4.1.6. Validation	56
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	58
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	58
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	64
Table des annexes	70
Table des illustrations et des tableaux	79
Références bibliographiques	82

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70

00 © Haute Autorité de santé – janvier 2024 – ISBN : 978-2-11-172129-6

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société MSD France, soutient une demande d'inscription de VAXNEUVANCE (V114) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne la population des nourrissons, enfants et adolescents de 6 semaines à moins de 18 ans. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 21/10/2022 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à environ 738 000 nourrissons âgés de moins de 24 mois chaque année. Les enfants et les adolescents âgés de 2 ans à 17 ans et à risque d'infections à pneumocoque ne sont pas pris en compte pour le calcul de la population cible, le nombre de sujets concernés n'étant pas évaluable précisément et considéré comme négligeable par rapport à la population des nourrissons âgés de 2 à 24 mois.

Le prix modélisé est identique au prix revendiqué, avec une hypothèse [REDACTED] soit un prix par dose PPTTC s'élevant à [REDACTED] €.

Il est précisé que l'évaluation économique porte sur l'ensemble de l'indication portée au remboursement.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu (SMR) important et une ASMR I pour la prévention des infections invasives causées par *Streptococcus pneumoniae* et une ASMR V pour la prévention des pneumonies et des otites moyennes aiguës causées par *Streptococcus pneumoniae* pour VAXNEUVANCE® (V114), au même titre que PREVENAR13® (VPC13) ;
- une dominance de la stratégie de vaccination pédiatrique par V114 sur celle par VPC13 au prix de [REDACTED] € TTC retenu dans la modélisation sous l'hypothèse [REDACTED].

Le chiffre d'affaires prévisionnel de VAXNEUVANCE (V114) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] € TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

L'industriel ne revendique aucune incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

1.1.1.3. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

Aucune autre extension d'indication n'est attendue.

1.1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'utilisateurs

Aucune contribution d'association de patients n'a été transmise dans le cadre de ce dossier.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité

L'objectif de cette analyse est d'estimer l'efficacité de l'introduction de V114 dans l'indication pédiatrique, par rapport à son comparateur cliniquement pertinent VPC13.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du vaccin V114 dans la population de l'indication, à savoir la vaccination de la population des nourrissons, enfants et adolescents de 6 semaines à moins de 18 ans est acceptable, bien qu'elle soulève 5 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- l'intégration de nombreuses hypothèses de modélisation relevant de l'incertitude structurelle qui n'ont pas été suffisamment discutées ou explorées dans des analyses de sensibilité en scénario ;
- l'application de l'impact des séquelles post-méningites sur les coûts et la qualité de vie jusqu'à la fin de l'horizon temporel ;
- une hypothèse d'équivalence des désutilités liées aux infections invasives à pneumocoques (IIP) des adultes et à la population pédiatrique et impact sur les séquelles post-méningites incertaines (hétérogénéité de types de séquelles et de sources de données). Les analyses de sensibilité proposées sont arbitraires ;
- une validation externe du modèle incomplète, notamment sur les manifestations cliniques des infections et recours aux données utilisées pour calibrer le modèle ;
- l'analyse de sensibilité probabiliste retenant un nombre d'itérations ne permettant pas d'assurer une convergence des résultats du modèle.

Les réserves méthodologiques mineures sont détaillées dans le tableau de synthèse des réserves.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité

Au prix revendiqué de [REDACTED] € TTC par dose, sur un horizon temporel de 65 ans, et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, la mise à disposition du vaccin pneumococcique polysaccharidique conjugué V114 dans la stratégie vaccinale pédiatrique conduirait à un coût total de 16 138 104 261 € pour le comparateur VPC13 et de 15 828 665 489 € pour le vaccin V114 soit un différentiel de -1,9%, ainsi qu'un nombre de QALY total de 1 983 200 230 pour le comparateur VPC13 et de 1 983 213 560 QALY pour le vaccin V114 soit un différentiel de + 0,0007 %. Ces résultats conduisent à une dominance du vaccin V114 par rapport au vaccin VPC13 sous l'hypothèse [REDACTED].

Concernant l'analyse de sensibilité probabiliste, la dispersion du nuage de points de l'analyse de sensibilité probabiliste rapporte des coûts incrémentaux supérieurs à zéro dans 28,5% des itérations, traduisant une perte de la dominance du vaccin V114 par rapport à VPC13. Les résultats moyens de l'analyse de sensibilité probabiliste versus ceux de l'analyse déterministe rapportent une estimation de QALY similaire et une différence de coûts d'environ 9%, bien que le nombre d'itérations soit limité à 500.

Ces résultats s'inscrivent dans un contexte épidémiologique donné, et leur interprétation ne peut être dissociée des hypothèses retenues sur les données d'efficacité, de coûts et sur la qualité de vie :

- l'hypothèse [REDACTED] est un choix qui conditionne la dominance du produit évalué. En effet, les résultats économiques sont très sensibles au coût d'acquisition des stratégies vaccinales pédiatriques. A titre d'exemple, une augmentation de [REDACTED] % du prix de V114 (soit [REDACTED] € TTC la dose incluant l'honoraire de dispensation) ou une diminution du prix de VPC13 de [REDACTED] % (soit [REDACTED] € TTC la dose incluant l'honoraire de dispensation) conduisent à un RDCR nul. Un RDCR d'environ 10 000 €/QALY est estimé avec un prix de V114 de [REDACTED] € et un RDCR d'environ 50 000 €/QALY se produit avec un coût de [REDACTED] € ;
- les données d'efficacité vaccinale contre les infections invasives ne sont pas issues directement des essais cliniques P025 – PNEU-PED-EU1 et P026 – PNEU-PED-EU2 d'immunogénicité, mais traduites en un nombre d'infections évitées par la méthode de corrélats de protection, combinée à des hypothèses cliniques. Les données d'efficacité vaccinale contre les infections non invasives à pneumocoque proviennent de la littérature, combinée également à des hypothèses cliniques. L'impact sur les manifestations cliniques est dépendant de la situation épidémiologique, et plus particulièrement des sérotypes circulants. Il aurait été pertinent de présenter le nombre d'infections évitées par type de sérotype et de vaccin, afin de disposer d'une description détaillée de l'impact estimé de chaque vaccin chez les nourrissons sur le fardeau de la maladie ;
- la qualité de vie estimée dans la population des adultes est appliquée de manière équivalente pour la population pédiatrique (utilité de la population générale et désutilités liées aux événements cliniques), ce qui représente une hypothèse forte. Par ailleurs, la réactogénicité plus fréquente constatée avec V114, avec en particulier une fréquence significativement plus élevée de certains effets indésirables locaux (notamment douleur et irritabilité) n'est pas prise en compte dans la modélisation.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

Selon les termes de l'accord cadre du 5 mars 2021 conclu entre le CEPS et le LEEM, lorsque le CA prévisionnel en 2^e année de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'€, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut que :

- Au prix revendiqué de [REDACTED] € TTC par dose, sur un horizon temporel de 65 ans, et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, la mise à disposition du vaccin pneumococcique polysidique conjugué V114 dans la stratégie vaccinale pédiatrique conduirait à une dominance du vaccin V114 par rapport au vaccin VPC13 (reposant sur un différentiel de coûts de -1,9% et de 0,0007% sur la qualité de vie) conditionnée à une hypothèse [REDACTED]. Toutefois, ces résultats sont à interpréter avec prudence.
- Cette analyse d'efficacité s'inscrit dans un contexte d'évaluation donné. L'analyse tient compte des stratégies vaccinales pédiatriques disponibles à ce jour et l'efficacité de la stratégie de prévention par V114 est conditionnée par l'obtention d'un certain niveau de couverture vaccinale et par l'évolution de l'épidémiologie des sérotypes pneumococciques. L'ajout de deux sérotypes (22F et 33F) pour le vaccin V114 versus VPC13 induirait une réduction de la morbi-

mortalité dans la modélisation. Cependant, les données d'efficacité reposent sur des hypothèses cliniques et la représentation de ces sérotypes circulants en France est faible (22F et 33F responsables de 8,2 % des IIP en 2019 dans l'ensemble de la population).

- De manière générale, la dominance de V114 sur VPC13 revendiquée par l'industriel demeure entourée d'une forte incertitude liée notamment au choix de retenir un modèle de transmission dynamique. Ce type de modèle permet certes de modéliser plus finement l'impact de la vaccination avec la protection directe et indirecte des individus, mais nécessite davantage de données, d'hypothèses et de complexité technique. La CEESP souhaite attirer l'attention sur les principales sources d'incertitude issues du modèle de transmission dynamique qui affectent la robustesse de la démonstration de la dominance de l'analyse économique :
 - L'estimation du nombre de manifestations cliniques évitées, obtenues par conversion à partir des données d'immunogénicité ;
 - l'incertitude structurelle liée à l'estimation des paramètres d'efficacité reposant sur des hypothèses de modélisation (exemple : application d'EV moyenne de plusieurs sérotypes) demeure incertaine contribuant à l'incertitude ;
 - la validation externe du modèle sur les infections à pneumocoque ;
 - l'estimation des scores d'utilité et des pertes de qualité liées aux manifestations cliniques ;
 - la convergence de l'analyse probabiliste. A titre d'illustration, l'analyse de sensibilité probabiliste souligne que 28,5% des itérations conduisent à un incrémental de coûts positifs, induisant la perte de la dominance du vaccin V114 par rapport à VPC13.
 - les résultats de l'analyse économique sont très sensibles au coût d'acquisition des stratégies vaccinales pédiatriques, qui peuvent modifier les conclusions de l'analyse avec de faibles variations du prix.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter :

- l'efficacité vaccinale contre les infections invasives et non invasives du vaccin V114 en vie réelle ;
- des données permettant de réaliser les exercices de validation interne et externe ;
- Des données sur les scores d'utilités et de désutilités correspondant à l'indication évaluée dans cette analyse.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Durée de l'horizon temporel à durée déterminée insuffisamment justifiée.	-		
Exclusion d'une partie de la population demandée au remboursement (population des 2-15 ans) de la population d'analyse. L'impact attendu sur les résultats serait limité.	-		
Modélisation			
Manque de documentation sur les sources de données permettant d'estimer les taux de perte de portage.	-		
Application de l'impact des séquelles post-méningites sur les coûts et la qualité de vie jusqu'à la fin de l'horizon temporel.		+	
Intégration de nombreuses hypothèses de modélisation relevant de l'incertitude structurelle qui n'ont pas été suffisamment discutées ou explorées dans des analyses de sensibilité en scénario.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Hypothèse d'équivalence des désutilités liées aux IIP des adultes et à la population pédiatrique et impact sur les séquelles post-méningites incertaines (hétérogénéité de types de séquelles et de sources de données). Les analyses de sensibilité proposées sont arbitraires.		+	
Discussion incomplète sur des approches alternatives via des proxys en l'absence de recueil des données sur les scores d'utilité pédiatrique.	-		
Validation			
Validation externe du modèle incomplète, notamment sur les manifestations cliniques des infections et recours aux données utilisées pour calibrer le modèle.		+	
Résultats et analyses de sensibilité			
Analyse de sensibilité probabiliste retenant un nombre d'itérations, ne permettant pas d'assurer une convergence des résultats du modèle		+	

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	VAXNEUVANCE (V114), suspension injectable en seringue préremplie
Laboratoire	MSD France
Domaine thérapeutique	Infectiologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 21/10/2022 « Immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à 17 ans »
Indication demandée au remboursement	V114 est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les nourrissons, les enfants et les adolescents de 6 semaines à moins de 18 ans.
SMR revendiqué	SMR important
ASMR revendiquée	ASMR I pour la prévention des infections invasives causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> et une ASMR V pour la prévention des pneumonies et des otites moyennes aiguës causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> sont revendiqués pour VAXNEUVANCE® (V114), au même titre que PREVENAR13®
Statut particulier	NA
ATU ou RTU	NA
Prix publié au J.O.	Ce dossier s'inscrit dans le cadre d'une extension d'indication. Toutefois, aucun prix n'est publié à ce jour.
Population cible Dépense moyenne/patient Montant remboursable CA annuel	Population cible : composée des nourrissons âgés de moins de 24 mois, soit environ 738 000 nourrissons chaque année. Les enfants et les adolescents âgés de 2 ans à 17 ans et à risque d'infections à pneumocoque ne sont pas pris en compte pour le calcul de la population cible, le nombre de sujets concernés n'étant pas évaluable précisément et considéré comme négligeable par rapport à la population des nourrissons âgés de 2 à 24 mois. Dépense moyenne : coût d'acquisition du vaccin pour les enfants ayant reçu le schéma complet de vaccination (2+1 doses) s'élève à [REDACTED] € TTC ([REDACTED]*3 hors honoraire de dispensation) Montant remboursable dans l'indication : A un taux de remboursement de 65% du vaccin V114 ([REDACTED] €), les montants annuels remboursables sont les suivants : – Année 1 : [REDACTED] € – Année 2 : [REDACTED] € – Année 3 : [REDACTED] € Soit [REDACTED] d'euros cumulé à 3 ans. CA dans l'indication : environ [REDACTED] d'€ HT par an (à 2 ans)

Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel

Allemagne : ■■■■ € par dose
 Espagne : non commercialisé
 Italie : appels d'offres régionaux
 Royaume-Uni : ■■■■ € par dose

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaires ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.

Tableau 3. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	VAXNEUVANCE (V114), suspension injectable en seringue préremplie, est un nouveau vaccin pneumococcique polysidique conjugué à la protéine vectrice CRM197 et adsorbé sur phosphate d'aluminium utilisé comme adjuvant. Ce vaccin conjugué contient les 15 sérotypes suivants : 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F et 33F. Il est administré par voie intra-musculaire.
Pathologie concernée	Maladies à pneumocoques.
Prise en charge thérapeutique	La prévention des IP repose sur la vaccination. Dans ce contexte, la vaccination contre le pneumocoque est obligatoire dès l'âge de 2 mois chez tous les nourrissons nés depuis le 1er janvier 2018. Le traitement curatif des IP repose quant à lui sur l'antibiothérapie (bêta-lactamines, fluoroquinolones, macrolides et apparentés).
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique par l'industriel	L'industriel présente le V114 comme une alternative à VPC13, conformément aux recommandations en vigueur, dans la prévention des IP chez les enfants et adolescents. Il s'intègre dans la stratégie de prévention actuelle mise en place chez l'enfant et permet de renforcer l'offre vaccinale disponible, contribuant à limiter tout risque de rupture de vaccination. L'ajout de deux sérotypes (22F et 33F) permet une protection élargie par rapport au VPC13. Il est attendu que le V114 présente un profil d'immunogénicité comparable sur les 13 sérotypes communs et supérieur sur les sérotypes additionnels 22F et 33F.

Tableau 4. Essais cliniques en cours

L'industriel déclare deux études de phase III évaluant l'immunogénicité et la tolérance de V114 en Corée du Sud (V114-036) et au Japon (V114-033) en cours. L'étude PNEU-ERA (V114-032) est en cours. Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, contrôlée, randomisée, en double-aveugle, évaluant V114 dans la prévention de l'OMA et la tolérance d'une dose unique de V114 en comparaison des vaccins recommandés dans les calendriers vaccinaux des régions étudiées, dans une population de nourrissons	
---	--

3. Complément B. Tableaux de synthèse

3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique

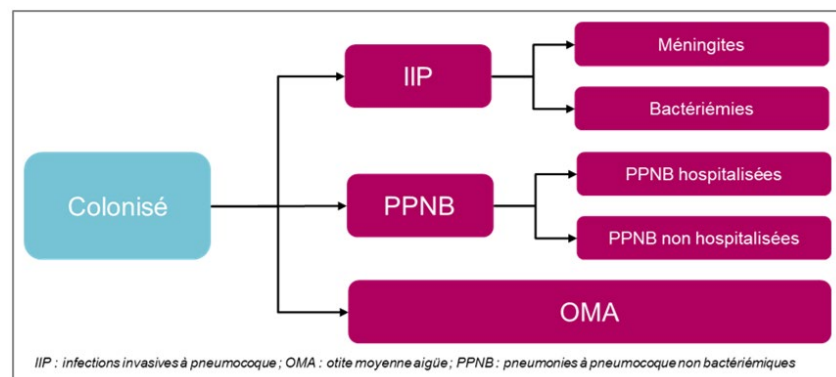
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Estimer l'efficience de l'introduction de V114 dans l'indication pédiatrique, par rapport à son comparateur cliniquement pertinent VPC13.	Au regard du contexte réglementaire de dépôt dans le cadre de l'article R.161-71-3 du Code de la sécurité sociale, l'objectif est cohérent avec l'indication demandée au remboursement, et les recommandations vaccinales émises le 27 juillet 2023 par la HAS. Toutefois, il convient de souligner que l'analyse économique intègre également des stratégies vaccinales, notamment la stratégie VPC13-VPP23 chez les adultes. De plus, l'ensemble de la population pédiatrique n'est pas inclus dans la modélisation. Ces éléments seront discutés dans les sections concernées.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (ACU) complétée par une analyse coût-efficacité (ACE). <i>Analyse de sensibilité</i> : NA	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Perspective : restreinte au système de santé	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : 65 ans. Cet horizon temporel est choisi au regard de l'évolution naturelle de la pathologie et des conséquences attendues de l'intervention évaluée. Il prend en compte : – les QALY perdus en raison des décès prématurés liés aux infections sont projetés en vie entière ; – Coûts et bénéfices des événements sont modélisés sur une durée déterminée de 65 ans <i>Analyses de sensibilité</i> : 20 ans (les conclusions restent inchangées, V114 est dominant par rapport à VPC13), 100 ans (les conclusions restent inchangées)	L'approche adoptée consiste à modéliser les événements sur un horizon de 65 ans, et de prendre en compte les bénéfices en termes d'années de vie ajustées sur la qualité de vie des patients non décédés à cause d'une maladie pneumococcique au cours de la période définie. L'approche consistant à prolonger l'horizon temporel au-delà de la période de modélisation est acceptable dans le cadre de l'objectif de l'analyse. Le choix d'un horizon temporel à durée déterminée est recevable, mais le choix d'une durée de 65 ans demeure arbitraire. L'incidence de la maladie causée par certains sérotypes atteint un équilibre après au moins 80 ans, ce qui pose la question d'un horizon de modélisation jusqu'à 80 ans. L'incertitude de la distribution des sérotypes et du remplacement des sérotypes à la suite	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	de nouveaux programmes de vaccination complexifie le choix de la période optimale pour atteindre un équilibre de l'incidence de la maladie. Le choix de réduire l'horizon temporel à 20 ans dans l'analyse de sensibilité en scénario ne modifie pas le résultat global de l'analyse, car le vaccin V114 reste dominant par rapport au VPC13. Un horizon temporel de 100 ans ne semble pas modifier non plus le résultat de l'évaluation économique.	
Actualisation : 2,5% puis dégressif jusqu'à 1, à partir de 30 ans. <i>Analyses de sensibilité : 0% et 4% (les conclusions restent inchangées).</i>	Conforme aux recommandations méthodologiques. Néanmoins, il a été un taux d'actualisation de 4% en analyse en sensibilité en scénario, alors qu'un taux de 4,5% était attendu.	Aucune
Population d'analyse : correspond à la population pédiatrique française éligible à la vaccination, ainsi que le reste de la population impactée indirectement soit l'ensemble de la population française, regroupant : • La population pédiatrique affectée directement par l'effet de V114 (protection directe) ; Toutefois, la sous-population population des enfants et adolescents âgés entre 2 ans et 15 ans est exclue en raison de : — l'absence de données pour estimer la taille de la population éligible ; — l'absence de données pour estimer la couverture vaccinale associée ; — l'absence d'impact attendu sur les conclusions. • La population indirecte affectée par l'effet de V114 (protection indirecte) à savoir la population adulte Sous-population d'analyse : aucune	La population pédiatrique analysée ne prend en compte que les nourrissons âgés de moins de deux ans, bien que l'objectif de l'évaluation médico-économique consiste à estimer l'efficacité du vaccin V114 dans l'indication pédiatrique, c'est-à-dire chez les individus âgés de moins de 18 ans, par rapport au programme de vaccination actuel utilisant le vaccin VPC13. La vaccination des enfants âgés de 2 à 15 ans n'a pas été prise en compte dans l'analyse car la taille de la population éligible a été jugée trop difficile à estimer en l'absence de données dans la littérature, tout comme l'impact direct et indirect de la vaccination des individus éligibles dans cette tranche d'âge. L'industriel ne mentionne pas non plus les enfants de 16 et 17 ans qui seraient éligibles à la vaccination. L'industriel affirme également que la taille de la population éligible dans le groupe d'âge de 2 à 15 ans serait négligeable sur la base des avis de la Commission de la transparence pour deux vaccins contre la grippe saisonnière, qui a rapporté qu'un total de 106 000 enfants âgés de 3 à 17 ans étaient éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière en 2017-2018, ce qui représente 0,9% de ce groupe d'âge et 0,2% de la population totale. L'hypothèse est donc qu'une cohorte annuelle de taille similaire serait éligible à la vaccination antipneumococcique, qui représenterait une cohorte négligeable par rapport aux 738 000 nourrissons vaccinés chaque année. Néanmoins, la taille estimée de la cohorte de 106 000 enfants des 3 à 17 ans éligibles à la vaccination n'est pas négligeable par rapport à la cohorte de 738 000 nourrissons. Au regard de l'incidence, qui, en 2019, était de 18,7 cas d'IIP pour 100 000 personnes par an dans le groupe d'âge <2 ans, les enfants plus âgés ont contribué à hauteur de 5,3 cas pour 100 000 personnes par an et de 1,3 cas pour	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	100 000 personnes par an (pour les groupes d'âge 2-4 ans et 5-14 ans respectivement), selon les données de Santé publique France. Le choix méthodologique de ne pas inclure les enfants plus âgés dans la population cible laisse ces enfants non vaccinés dans le modèle épidémiologique, ce qui pourrait augmenter l'impact estimé de la vaccination si l'on considère l'impact indirect potentiel de la vaccination des nourrissons. Ce choix méthodologique pourrait donc surestimer l'impact potentiel et indirect de la vaccination tout en sous-estimant l'impact direct potentiel de la vaccination. Bien que l'impact sur les résultats de l'exclusion de la population des 2 à 15 ans est attendu limité, l'exclusion de cette partie de la population engendre de l'incertitude sur les conclusions de l'analyse.	
Options comparées • Intervention évaluée : stratégie de vaccination avec la mise en disposition du vaccin V114 chez les nourrissons. • Comparateurs : stratégie de vaccination actuelle avec le vaccin VPC13 chez les nourrissons. <i>Analyse de sensibilité : NA</i>	Le choix de l'intervention évaluée est la vaccination avec V114 par rapport à celle avec VPC13, dans les deux cas chez les nourrissons, en considérant la protection directe et indirecte. VPC13 était le seul autre vaccin recommandé chez les nourrissons avant la mise à jour de la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques, publiée par la HAS en août 2023. La nouvelle stratégie vaccinale prévoit l'intégration de V114 dans la stratégie vaccinale précédente chez les enfants âgés de 6 mois à 18 ans, sans qu'aucune des deux vaccinations ne soit recommandée de manière préférentielle. Néanmoins, l'objectif de l'analyse est d'évaluer l'efficacité du vaccin V114, par rapport au vaccin VPC13, pour la population pédiatrique. La vaccination de la cohorte d'enfants âgés de 2 à 5 ans éligibles à la vaccination contre les maladies pneumococciques dépend de s'ils ont déjà été vaccinés pendant la petite enfance. Pour les enfants déjà vaccinés par un VPC : une dose de PPSV23 est recommandée. Pour les enfants non antérieurement vaccinés : deux doses de VPC13 suivies d'une dose de PPSV23 est recommandée. De plus, il est recommandé aux enfants de 5 ans et plus éligibles à la vaccination contre les infections pneumococciques de recevoir le VPC13 +/- le PPSV23 selon leur statut vaccinal antérieur. L'analyse ne prend pas en compte ces cohortes dans l'évaluation médico-économique [cf. population d'analyse].	Aucune
Modélisation		
Population simulée : l'ensemble de la population française (répartition des individus par classe d'âges documentée par les données démographiques de l'INSEE et des	Les données concernant les caractéristiques de la population simulée ont été extraites de données publiées et sont cohérentes avec celles de la population française de l'indication.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
données de la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES). • Analyse de la représentativité : comparaison des données sur les nouveau-nés français à celles obtenues dans l'étude P025-PNEU-PED-EU : – le sex-ratio des nouveau-nés était similaire pour la cohorte de l'étude et la population française (51% d'hommes contre 51,8% respectivement) ; – le taux de naissances vivantes prématurées était similaire pour la cohorte d'étude et la population française (5,1% contre 5,8% respectivement).		
Modèle : un modèle dynamique de transmission compartimentale et un arbre de décision coût-conséquences. Modèle dynamique de transmission (cf. Figure 4) Le modèle distingue les états non colonisé / colonisé et les états non malade / malade : - Les individus entrent dans le modèle dans l'état « non colonisé » auquel est associé un statut vaccinal qui conditionne leur risque de transiter dans les autres états du modèle. - Quel que soit leur âge, les individus peuvent : • être colonisés par un ou deux sérotypes de Sp (aussi appelé « acquisition du portage sérotypique ») sans manifestation clinique et ainsi transiter vers l'état « colonisé ». A ce stade, les individus peuvent perdre le portage sérotypique et revenir vers l'état « non colonisé » ; ou • progresser vers un état « malade » qui se traduit comme un portage sérotypique ayant directement évolué vers une IP. A ce stade, les individus peuvent guérir de leur IP et perdre le portage sérotypique et revenir vers l'état « non colonisé ». - De plus, les individus dans l'état « non colonisé » peuvent également transiter directement vers l'état « malade ». La transition des individus d'un état à l'autre dépend notamment de leur statut vaccinal et des sérotypes impliqués dans la colonisation des individus.	Le choix d'un modèle de transmission dynamique à compartiments pour estimer l'impact épidémiologique de la vaccination, associé à une composante médico-économique pour estimer l'impact économique de la vaccination est acceptable. Modèle dynamique de transmission Le choix d'un modèle de transmission dynamique permet de prendre en compte les impacts indirects de l'intervention sur la population. Ce type de modèle épidémiologique a été utilisé dans la littérature pour modéliser l'impact de la vaccination contre les maladies pneumococciques (Løchen et Anderson, 2020)(40). Il se pose tout de même la question de réaliser un modèle avec un niveau certain de complexité technique, et qui nécessite d'avoir recours à de nombreuses sources de données et d'hypothèses pour documenter les paramètres. Le choix méthodologique de ne pas permettre à des individus co-colonisés d'évoluer vers un état de maladie jusqu'à ce qu'un sérotype devienne le colonisateur dominant protège effectivement les individus co-colonisés contre les maladies pneumococciques. Toutefois, cette simplification de la modélisation de la colonisation et de l'évolution vers un état pathologique est susceptible d'avoir un impact minime sur les résultats de l'analyse, en raison de la très faible proportion d'individus co-colonisés. Manifestations cliniques des IP modélisées La classification des infections pneumococciques en deux grandes catégories est appropriée, car l'infection peut entraîner des conditions de gravité différente après l'infection. La catégorisation des infections pneumococciques invasives et non invasives est également appropriée sur le plan clinique, car il convient de faire la distinction entre la méningite pneumococcique et la	Aucune

Figure 5. Manifestations cliniques des IP modélisées (source : rapport technique décembre 2023)



La composante épidémiologique du MTD simule l'évolution des individus entre les états suivants, selon leur âge (a), leur statut vaccinal ($\sigma = u, v, w$ ou vw) actuel ou antérieur, et du sérotype d'intérêt (i et/ou j) :

- $N_{\sigma,a,i}$: Individus non colonisés, non vaccinés ($\sigma = u$), vaccinés avec un vaccin conjugué (VPC, $\sigma = v$), vaccinés avec PPSV23 ($\sigma = w$), vaccinés avec la séquence VPC+PPSV23 ($\sigma = vw$), ou antérieurement vaccinés ($\sigma = v, w$ ou vw) mais sans protection pour un sérotype donné (i ou j)
- $C_{\sigma,a,i}$: Individus colonisés par un sérotype d'intérêt (i ou j), non vaccinés ($\sigma = u$) ou vaccinés ($\sigma = v, w$ ou vw)
- $CC_{\sigma,a,i,j}$: Individus co-colonisés par les sérotypes d'intérêt (i et j), non vaccinés ($\sigma = u$) ou vaccinés ($\sigma = v, w$ ou vw)
- $D_{\sigma,a,i}$: Individus malades suite à l'infection par un sérotype (i ou j), non vaccinés ($\sigma = u$) ou vaccinés ($\sigma = v, w$ ou vw)
- $Q_{\sigma,a,i}$: Individus colonisés par un sérotype d'intérêt (i ou j) et antérieurement vaccinés mais sans protection vaccinale actuelle
- $QQ_{\sigma,a,i}$: Individus co-colonisés par les sérotypes d'intérêt (i et j) et antérieurement vaccinés mais sans protection vaccinale actuelle
- $M_{\sigma,a}$: Individus non colonisés, antérieurement vaccinés mais sans protection vaccinale actuelle

La transition des individus dans les différents états de ce MTD dépend de plusieurs paramètres notamment du portage sérotypique, du statut vaccinal (efficacité

bactériémie pneumococcique, ainsi qu'entre la pneumonie pneumococcique non bactériémique et l'otite moyenne, étant donné que ces quatre manifestations cliniques ont des impacts très différents, tant sur le plan clinique qu'économique. La charge des séquelles post-méningococciques consécutives à une infection invasive à pneumocoque est incluse à juste titre dans l'analyse.

Le manque de clarté sur la proportion du fardeau de la maladie par sérotype ne facilite pas l'analyse des sérotypes qui contribuent le plus au fardeau de la maladie dans les populations vaccinées.

Composante médico-économique

La structure de la composante médico-économique présentée est acceptable.

Évaluation déposée par l'industriel

vaccinale, couverture vaccinale) ou encore de la durée des manifestations cliniques des IP. Ces paramètres sont définis dans le tableau suivant.

Tableau 10 : Paramètres de la composante épidémiologique du MTD – [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Paramètre	Description
β_i	Probabilité de colonisation du sérotype i par contact
$\gamma_{\sigma,a,i}$	Taux de clairance (perte du portage) du sérotype i chez les individus vaccinés par le vaccin σ dans le groupe d'âge a
$\theta_{i,j}$	Taux de compétition sérotypique en cas de colonisation actuelle avec le sérotype i (réduction du risque de second portage avec le sérotype j)
$p_{a,i}$	Fraction de la maladie avec le sérotype i dans le groupe d'âge a. Il s'agit de la fraction des individus qui développent la maladie immédiatement après l'acquisition du sérotype i. La fraction restante, $1-p_{a,i}$, acquiert le portage du sérotype.
$\epsilon_{\sigma,a,i}$	Efficacité du vaccin σ contre l'acquisition du portage du sérotype i dans le groupe d'âge a
$\epsilon_{D,\sigma,a,i}$	Efficacité du vaccin σ contre le développement d'une maladie à pneumocoque due au sérotype i dans le groupe d'âge a
$\omega_{\sigma,a}$	Perte d'efficacité des vaccins σ dans le groupe d'âge a
ϕ	Couverture vaccinale de la cohorte d'individus
$\psi_{v,a}$	Taux de vaccination continu par le vaccin VPC13 des individus non vaccinés dans le groupe d'âge a
$\psi_{vw,a}$	Taux de vaccination continu par la séquence VPC13-PPSV23 des individus non vaccinés dans le groupe d'âge a
$\pi_{\sigma,a,i}$	Taux de mortalité spécifique de la maladie due au sérotype i dans le groupe d'âge a avec le vaccin σ

Analyse critique SEM

Réserve

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEM	Réserve
$1/\kappa_{\sigma,a,i}$	Durée de la maladie due au sérotype i dans le groupe d'âge a avec le vaccin σ		
3.1.1.1. Fonctionnement du modèle La transition des individus d'un état du modèle à un autre repose sur des équations différentielles ordinaires. La modélisation de la colonisation et/ou de la transition vers un état de maladie pour les individus non vaccinés est illustrée dans la Figure 6. Les individus non colonisés et non vaccinés (N) peuvent passer à un état de colonisation (C) ou de co-colonisation (CC), ou directement à un état de maladie (D). Les individus colonisés peuvent revenir à un état de non-colonisation (N), de co-colonisation (CC) ou à un état de maladie (D). Les individus co-colonisés (CC) doivent d'abord passer à un état de colonisation (C) avant de passer à un état de non-colonisation (N) ou à un état de maladie (D). Les individus peuvent quitter l'état de colonisation (C), de co-colonisation (CC) ou de non-colonisation (N) par la vaccination. Cf Complément C : Figure 6, Figure 7. Les individus vaccinés, qu'ils soient non colonisés (N) ou précédemment colonisés et ne bénéficiant plus de la protection vaccinale (M), peuvent passer à l'état de maladie (D), selon la Figure 8. Les individus colonisés et vaccinés, avec ou sans leur protection vaccinale (C ou Q respectivement) passent à l'état de maladie (D). Les individus en état de maladie (D) quittent ce compartiment soit par mortalité, soit en se rétablissant pour revenir à un état de non-colonisation (N). • cf Figure 8 Le modèle estime le nombre de personnes colonisées par le pneumocoque à la suite d'un contact avec une personne colonisée. Les individus colonisés peuvent évoluer vers un état de maladie ou vers un état de co-colonisation si un deuxième sérotype du pneumocoque colonise également l'individu. Les individus co-colonisés ne peuvent pas évoluer vers un état de maladie tant qu'un sérotype ne devient pas le sérotype colonisateur dominant. Le nombre d'individus qui entrent dans l'état de maladie est considéré dans le modèle coût-conséquence. • Manifestations cliniques des IP modélisées (cf. Figure 5) Les manifestations cliniques sont regroupées en infections invasives à pneumocoques (IIP), dont la méningite et la bactériémie, et en infections non invasives à			

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
pneumocoques (InIP), dont la pneumonie à pneumocoques non bactériémique (PPNB) et l'otite moyenne aiguë (OMA). La méningite peut entraîner des séquelles post-méningites (SPM) à long terme, graves et/ou invalidantes, neurologiques et sensorielles. Toutes les IIP entraînent une hospitalisation, et les PPNB peuvent être hospitalisées ou non. Le modèle présente les résultats pour les différentes manifestations cliniques par groupe d'âge mais pas par sérotype. • Composante médico-économique Le nombre de manifestations cliniques d'IIP déterminés par la composante épidémiologique est associé avec des données de coûts et de qualité de vie.		
Événements intercurrents • Evènements indésirables : non pris en compte dans l'analyse en raison de l'absence d'effets indésirables observés dans l'essai clinique P025-PNEU-PED-EU ; • Arrêts de traitements : NA (schéma vaccinal défini) ; • Suite du schéma vaccinal : chez les adultes à risque et à haut risque d'IP, la séquence vaccinale VPC13-PPSV23 est prise en compte dans la modélisation dans les deux bras de l'analyse. <i>Analyses de sensibilité : considérer uniquement la stratégie vaccinale VCP20 chez les adultes à risque et à haut risque d'IP (les conclusions restent inchangées)</i>	L'absence de prise en compte des événements indésirables est une hypothèse simplificatrice jugée acceptable au regard de l'argumentaire apporté dans ce dossier, notamment les EI transitoires, et dont l'impact sur les coûts est attendu négligeable. Selon l'industriel, il n'y pas de différence significative d'EI liés au traitement entre les deux groupes. Toutefois, il a été constaté une réactogénicité plus fréquente avec V114, avec en particulier une fréquence significativement plus élevée de certains effets indésirables locaux (notamment douleur et l'irritabilité). La majorité des événements indésirables étaient toutefois d'intensité légère ou modérée et de courte durée (≤ 3 jours). Il ne peut donc être conclu qu'aucun impact sur la qualité de vie des EI n'est attendu, mais de manière transitoire. Dans l'analyse de référence, la séquence vaccinale VPC13-PPSV23 est considérée chez les adultes, mais n'est à ce jour plus celle recommandée préférentiellement (recommandations vaccinales mises à jour en août 2023). En effet, la HAS considère que le vaccin VPC 20 peut être intégré dans la stratégie vaccinale française pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies à pneumocoque chez les personnes à risque âgées de 18 ans et plus, avec une utilisation préférentielle par rapport à la séquence vaccinale VPC13-PPSV23. Bien que les conclusions de l'analyse restent inchangées, l'analyse de sensibilité en scénario intégrant uniquement la stratégie vaccinale VCP20 chez les adultes à risque et à haut risque d'IP montrant un impact important sur le différentiel des coûts et des QALY par rapport à l'analyse de référence avec une baisse des économies de 25% et une diminution des QALY gagnés	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Gestion de la dimension temporelle • Durée de simulation : 65 ans ; • Cycle : 1 an ; • Hypothèses d'extrapolation : – hypothèse que chaque nouveau cas de maladie pneumococcique se développe immédiatement après une nouvelle acquisition, selon le caractère invasif du séro-type ; – en cas de maladie pneumococcique, l'administration d'un traitement approprié entraînent que les patients ne contribuent pas à la transmission du portage ; – vaccination des individus conformément aux recommandations vaccinales quel que soit le statut du portage (colonisé ou non-colonisé) ; – administration aux adultes à risque uniquement la séquence VPC13-PPSV23, et non un VPC ou un PPSV23 seuls ; – individus ayant reçu la séquence VPC13-PPSV23 sont supposés bénéficier d'une protection contre le portage des ST couverts par VPC13, soit par les SG1 à 4 (le modèle suppose que PPSV23 ne fournit pas de protection contre l'acquisition du portage) ; Application de l'impact des séquelles post-méningites sur les coûts et la qualité de vie jusqu'à la fin de l'horizon temporel ; – hypothèses d'équivalence sur l'efficacité vaccinale contre les infections ou sur le portage, en l'absence de certaines données (cf. Méthodes d'estimation des paramètres démographiques et épidémiologiques du modèle). <i>Analyses de sensibilité : projection d'un scénario où les adultes reçoivent uniquement le vaccin VPC20 (les conclusions restent inchangées)</i>	de 28%. Au regard de l'actualisation des recommandations, l'intégration de la stratégie vaccinale VPC20 aurait du être privilégiée en analyse de référence. La durée de simulation est cohérente avec l'horizon temporel retenu (cf. analyse critique sur le paragraphe horizon temporel). Retenir une durée de cycle d'un an est compatible avec les données sur l'incidence et l'histoire naturelle de la pathologie. La modélisation de l'évolution et la transmission de l'infection repose sur plusieurs hypothèses, mais leur impact sur les résultats n'a pas été exploré. L'industriel précise qu'il n'a pas été possible de mener des analyses de sensibilité en scénario sur les hypothèses présentées (mise à part la recommandation du vaccin PPSV23 chez les adultes) en raison d'un recalibrage nécessaire pour mener ces analyses de sensibilité. L'impact de l'incertitude structurelle sur la dominance revendiquée conditionnée à ces hypothèses reste inconnu. L'application de l'impact des séquelles post-méningites sur les coûts et la qualité de vie jusqu'à la fin de l'horizon temporel est une hypothèse forte. En effet, les séquelles post-méningites sont variées, et toutes sont susceptibles de ne pas impacter la qualité de vie et les coûts de manière homogène. De plus, cette hypothèse est susceptible d'avoir un impact non négligeable sur les résultats, dans la mesure les conséquences à long terme des séquelles post-méningites représentent une part importante des économies présentées par l'industriel en termes de coûts.	(cf méthode d'estimation des paramètres) Importante
Méthodes d'estimation des paramètres démographiques et épidémiologiques du modèle <i>Paramètres démographiques</i> Le taux de mortalité naturelle en fonction de l'âge et le taux de fécondité en fonction de l'âge ont été obtenus à partir de données publiées par l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE). Le taux de natalité, le taux de vieillissement en fonction de l'âge, et le taux de croissance annuel de la population ont été	<i>Paramètres démographiques</i> Le choix des données démographiques pour estimer le taux de natalité, le taux de vieillissement en fonction de l'âge, et le taux de croissance annuel de la population est acceptable. L'utilisation de données françaises pour le profil de risque d'infection pneumococcique est acceptable, cependant l'absence d'information sur les sources	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
obtenus à partir de données publiées par l'INSEE en supposant que la distribution de la population a atteint un état stable où le taux de croissance de la population dans le modèle, a été fixé à zéro. Le taux de contacts quotidiens en fonction de l'âge a été obtenu à partir de l'étude de Prem et al. (2017) (12) en utilisant des données extrapolées à partir de données d'enquêtes sur les contacts quotidiens dans plusieurs pays européens. <i>Paramètres épidémiologiques</i> Le profil de risque d'infection pneumococcique pour la population française La répartition des individus âgés de 15 ans et plus par profil de risque d'infection à pneumocoque est issue d'une analyse de Wyplosz et al. (2021) (20) qui est une étude rétrospective réalisée par le Système National des Données de Santé (SNDS). Taux de perte du portage pneumococcique par la vaccination en fonction de l'âge Le paramètre relatif à la perte du portage de pneumocoques a été obtenu à partir d'une revue de la littérature. Couverture vaccinale Les données de couverture vaccinale pour les enfants ont été obtenues auprès de Santé publique France à partir des données de 2004. Pour les adultes vaccinés avec VPC13 et PPSV23, une couverture vaccinale de 10% pour les adultes à risque infectieux et de 20% pour les adultes à risque élevé ont été retenues. Taux de mortalité spécifique en fonction de l'âge pour un sérotype de pneumocoque particulier lors de la vaccination Les taux de mortalité associés aux infections pneumococciques ont été obtenus par Beutels et al (2017). pour les adultes, et par Oligbu et al(2019)(24) pour les enfants. Adultes : Beutels et al(2017) pour le HCSP en 2017, qui cite des données non publiées de la base française PNEUMOCOST pour les taux de mortalité des PPNB et des pneumonies bactériémiques, les données françaises du PMSI pour le taux de mortalité des méningites à pneumocoques ainsi que les données françaises du SIIPA pour le taux de mortalité des infections invasives à pneumocoques.	des données pour la perte du portage pneumococcique fait que ce paramètre n'est pas transparent ni exploitable. <i>Paramètres épidémiologiques</i> Bien que justifiées les hypothèses concernant la durée de la protection vaccinale demeurent incertaines en l'absence d'études à long terme qui détaillent la durée de la protection conférée par la vaccination contre les maladies pneumococciques pour les vaccins considérés dans cette analyse. Les sources de données utilisées pour intégrer le taux de mortalité dans le modèle sont acceptables. <i>Calibration du modèle dynamique</i> Le processus de calibration est décrit dans le document technique. Les objectifs de calibration sont clairs, de même que le processus de sélection de l'ensemble de paramètres. En l'absence de données dans la littérature, l'efficacité vaccinale contre la colonisation est estimée à partir du processus de calibration du modèle. Des hypothèses de modélisation ont été considérées. A titre d'exemple, étant donné les différences de fréquence par sérotype en termes de portage, l'hypothèse que l'EV de V114 contre la colonisation sur les deux sérotypes additionnels (22F et 33F) correspondrait à la moyenne de l'EV contre les autres sérotypes est une hypothèse forte. En raison des contraintes de la calibration, des bornes arbitraires de +/-20% uniquement pour certains paramètres ont pu être considérées dans l'analyse de sensibilité déterministes, dont les résultats soulignent l'importance de ce paramètre dans l'estimation des résultats de l'analyse de référence. <i>Efficacité vaccinale</i> L'estimation de l'efficacité du vaccin contre les maladies pneumococciques à l'aide des données d'immunogénicité issues des essais cliniques réalisés dans le cadre du développement de V114 est compatible avec les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et constitue une méthode couramment utilisée pour estimer l'efficacité des vaccins en l'absence d'essais	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Enfants : Oligbu et al(2019)(24), une étude observationnelle rétrospective menée en Angleterre et au Pays de Galles. Cette étude a permis d'estimer le taux de mortalité spécifique au sérotype et dépendant de l'âge de la méningite à pneumocoques et d'autres infections à pneumocoques entre 2000 et 2016. Estimation de l'efficacité du modèle Efficacité vaccinale en fonction de l'âge contre le développement d'une maladie pneumococcique due à un sérotype particulier Les estimations des paramètres concernant l'efficacité vaccinale contre les infections pneumococciques invasives (IIP) spécifiques d'un sérotype ont été obtenues à partir de la méthode des corrélats de protection, en utilisant les études d'immunogénicité P025 - PNEU-PED-EU-1 et P026 - PNEU-PED-EU-2 au cours du développement du vaccin V114. Les estimations des paramètres concernant l'efficacité vaccinale contre les infections pneumococciques non invasives (InIP) ont été obtenues à partir des données publiées par Lewnard et al (2021)(27), Eskola et al (2001) (6) et Pichichero et al (2018)(28) : – Lewnard et al. (2021)(27) : étude observationnelle rétrospective qui visait à estimer l'EV des vaccins conjugués sur la survenue de pneumonies communautaires dues à des PPNB chez les enfants âgés de < 5 ans en Israël au cours de la période 2009-2018 ; – Eskola et al. (2001) (6) : étude prospective, randomisée, en double aveugle, menée en Finlande entre 1995 et 1999, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du vaccin PREVENAR contre la survenue d'OMA ; – Pichichero et al (2018)(28) : étude observationnelle rétrospective menée aux États-Unis dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité vaccinale contre l'OMA du vaccin PREVENAR13 pour les sérotypes supplémentaires couverts par rapport au vaccin PREVENAR. L'efficacité vaccinale du schéma de vaccination utilisant les vaccins PREVENAR13 et PNEUMOVAX23 chez l'adulte contre les infections à pneumocoques a été obtenue à partir des études de Bonten et al (2015)(29), Falkenhorst et al. (2016)(30) et Suzuki et al (2017)(31) :	cliniques de phase 3, associée à une méthode des corrélats de protection acceptée. De manière générale, l'industriel spécifie la conversion effectuée entre les résultats d'immunogénicité mesurés dans les essais cliniques P025 - PNEU-PED-EU-1 et P026 - PNEU-PED-EU-2 et les paramètres d'efficacité intégrés dans la modélisation, traduit par un nombre d'infections IIP évitées. Toutefois, le recours aux données d'immunogénicité du placebo de l'étude P006 menée aux Etats-Unis n'est pas clair, et questionne dans la mesure où cette étude s'inscrit dans un cadre géographique et de ce fait épidémiologique différent. En revanche, l'efficacité vaccinale contre les InIP provient de la littérature, et reposent sur des hypothèses cliniques en l'absence de certaines données. Par exemple, l'efficacité vaccinale de V114 contre les OMA pour les sérotypes 22F et 33F (sérotypes additionnels de V114) est estimé comme la moyenne de l'EV des autres sérotypes communs de VPC13 (hors ST3). Les intervalles de confiance à 95% larges rapportés contre les InIP pour les sérotypes communs en France chez les enfants reflètent l'incertitude entourant les données d'efficacité contre les InIP. A titre d'exemple, l'EV contre les PPNB estimée à 87% a son IC95% qui s'étend de 8% à 100%. De manière générale, l'estimation des paramètres d'efficacité reposant sur des hypothèses de modélisation (exemple : application d'EV moyenne de plusieurs sérotypes) demeure incertaine et contribue à l'incertitude autour de la dominance V114 sur VPC13.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
— Bonten et al (2015)(29) : étude randomisée, contrôlée par placebo, en parallèle et en double aveugle, menée sur la période 2008-2010 aux Pays-Bas, qui visait à évaluer l'efficacité du vaccin PREVENAR13 sur la survenue d'infections pneumococciques chez des adultes âgés de ≥ 65 ans suivis jusqu'en 2013 ; — Falkenhorst et al (2016)(30) : méta-analyse dont l'objectif est d'estimer l'efficacité vaccinale contre les infections invasives à pneumocoques du vaccin PNEUMOVAX23 chez les adultes âgés de ≥ 60 ans ; — Suzuki et al (2017)(31) : étude observationnelle multicentrique, menée au Japon entre 2011 et 2014, dont l'objectif était d'estimer l'efficacité vaccinale du PNEUMOVAX23 chez les personnes âgées de >65 ans admises à l'hôpital pour une pneumonie communautaire. Durée de la protection vaccinale en fonction de l'âge L'efficacité vaccinale des vaccins conjugués contre le pneumocoque est supposée stable durant les 5 premières années suivant la vaccination puis diminue linéairement jusqu'à devenir nulle au cours des 10 années suivantes. La durée de protection est supposée égale à 10 ans. Calibration du modèle dynamique La période de calibration a permis d'estimer plusieurs paramètres épidémiologiques, principalement l'incidence des infections pneumococciques en fonction de l'âge et du sérotype, ainsi que les taux de portage nasopharyngé du pneumocoque en fonction de l'âge et du sérotype entre 2000 et 2019, en comparant les résultats du modèle aux données de Santé publique France et du CNRP. Le processus de calibration a pris en compte les estimations publiées de l'efficacité vaccinale pour les différents vaccins antipneumococciques disponibles pendant la période de calibration, la couverture vaccinale avec les différents groupes d'âge cibles et les différents vaccins antipneumococciques, et la durée de la protection contre l'infection pneumococcique après la vaccination. Le processus de calibration est fondé sur la minimisation de la somme pondérée des erreurs au carré entre les données annuelles des infections invasives pneumococciques entre 2000 et 2019 et les résultats du modèle pour chaque groupe d'âge, sérotype et année et a été réalisé à l'aide de la méthode de Nelder-Mead.		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Méthodes d'estimation des événements intercurrents – Evènements indésirables : non pris en compte dans l'analyse en raison de l'absence d'effets indésirables graves observés dans l'essai clinique P025-PNEU-PED-EU. – Arrêts de traitements : NA (schéma vaccinal défini). – Suite du schéma vaccinal : modélisation identique entre les deux bras de l'analyse pour la stratégie vaccinale VPC13-PPSV23. <i>Analyse de sensibilité : NA</i>	[Cf section événements intercurrents]	Aucune
Validation		
• Validation interne : Le processus de validation interne a consisté à consulter des épidémiologistes, des biologistes, des modélisateurs et des économistes lors de l'élaboration de la version initiale du modèle qui a été produite pour la situation aux États-Unis. Cette étape a été suivie d'une autre série de consultations d'experts lors de l'adaptation du modèle à la situation française, en examinant la structure du modèle. Le contrôle de la qualité du modèle a été réalisé par un modélisateur et un analyste indépendant. Des valeurs d'entrée extrêmes ont été utilisées pour vérifier le comportement des équations du modèle et les résultats concernant les événements de santé (cas et décès) et les coûts associés. Le codage du modèle a été vérifié par un analyste indépendant. Des vérifications supplémentaires du codage ont été effectuées par l'industriel lors de l'échange technique. • Validation externe : Le modèle a été comparé aux données de portage de pneumocoques dans les cas d'otite moyenne en France issues du Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP), un jeu de données qui n'a pas été utilisé dans le processus de calibration. • Validation croisée : Non effectuée	Validation interne L'exercice de validation interne s'apparente davantage à une vérification technique du modèle. Un exercice de validation interne aurait dû être proposé. Validation externe L'exercice de validation externe compare les résultats du modèle concernant le portage de pneumocoques aux données du CNRP concernant le portage de pneumocoques détecté lors d'études épidémiologiques d'otites moyennes chez les nourrissons entre 2002 et 2019. L'exercice ne prend pas en compte les autres manifestations cliniques des infections. Le reste de l'exercice de validation externe proposé aborde la comparaison du modèle aux mêmes ensembles de données que ceux utilisés pour calibrer le modèle, ce qui ne constitue pas un processus de validation acceptable. Validation croisée L'absence d'exercice de validation croisée se justifie par l'absence d'évaluations économiques publiées concernant ce vaccin et la population cible.	Importante
Estimation de l'utilité		
Sources de données : absence de recueil de données au cours de l'essai clinique pivot via le questionnaire EQ-5D-5L.	La justification de l'absence de recueil des données sur les scores d'utilités pédiatrique repose sur les contraintes d'estimation et de valorisation des utilités pour cette sous-population. Toutefois, il existe des approches alternatives via les proxys dont l'utilisation n'a pas été suffisamment discutée.	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve												
- Score d'utilité de base : utilité de la population générale française issue de la population 18-24 ans (Szende et al(2014) (36)) mesurée à partir du questionnaire EQ-5D-3L ; - Application de désutilités associée la survenue d'infections à pneumocoque en fonction de la nature de l'infection, et de l'âge : revue de la littérature chez l'adulte et identification de la publication de Beutels et al (2017). - Désutilités moyennes annuelles selon l'âge, le risque des individus et le niveau d'infection ; - L'utilité moyenne liée aux séquelles post-méningites à long terme a été estimée à l'aide d'analyses publiées par Lecocq et al (2016) (33), Stouthard et al. (1997) (35)et Beutels et al (2017). Sur 823 patients présentant des séquelles post-méningites spécifiques identifiées par Weil-Olivier et al. (2021)(22). - Application de désutilité sur les EI: non. Scores d'utilité introduits dans le modèle <table><tr><th>Etat de santé</th><th>Utilité</th></tr><tr><td>Score d'utilité de base (population générale)</td><td>0,948</td></tr><tr><td>Désutilité liée aux OMA</td><td>NA</td></tr><tr><td>Désutilité liée aux IIP et PPNP hospitalisées</td><td>-0,12</td></tr><tr><td>Désutilité liée PPNP non hospitalisées</td><td>-0,0118</td></tr><tr><td>Score d'utilité liée aux séquelles post-méningites</td><td>0,693</td></tr></table> <i>Analyses de sensibilité : utilités de base des enfants égale à 1 (les conclusions restent inchangées)</i>	Etat de santé	Utilité	Score d'utilité de base (population générale)	0,948	Désutilité liée aux OMA	NA	Désutilité liée aux IIP et PPNP hospitalisées	-0,12	Désutilité liée PPNP non hospitalisées	-0,0118	Score d'utilité liée aux séquelles post-méningites	0,693	L'approche d'estimation retenue est sujette aux limites suivantes : - Bien que l'approche d'estimation utilisée soit assez décrite, elle demeure arbitraire et associée à une incertitude inconnue : l'hypothèse selon laquelle les scores d'utilité de base (sans infection) de la population d'analyse sont supposés comparables à ceux de la population générale française (issus de Szende et al.(2014) (36) reste très forte s'agissant de la population analysée des sujets âgés de moins de 2 ans. Une hypothèse forte d'équivalence a été retenue sur les désutilités chez les 18-65 ans aux moins de 18 ans. Il ne peut être exclu une sur ou sous-estimation de l'impact des évènements cliniques sur la qualité de vie ; l'analyse de sensibilité en scénario intégrant une utilité égale à 1 ne montrant pas d'impact notable sur les résultats de l'analyse demeure arbitraire. Des analyses de sensibilité variées selon d'autres approches ou a minima une discussion approfondie de l'impact de cette incertitude sur la dominance de V114 sur VPC13 aurait du être réalisée. - toutes les données sur les désutilités n'ont pas été recueillies auprès d'individus français dans les études de la littérature identifiées, plusieurs sources hétérogènes de données. Les données recueillies par Oostenbrink et al (34)(2002) et Stouthard et al (1997) (35) ont été estimées à partir d'analyses réalisées aux Pays-Bas, et aucune discussion n'a été effectuée pour les appliquer à la situation française ; - l'utilité moyenne liée aux séquelles post-méningites à long terme a été appliquée soit jusqu'à la fin de l'horizon temporel, soit jusqu'à la fin de vie des patients (le premier des deux prévalant dans le modèle). Certaines séquelles peuvent être à long terme mais limitées dans le temps, plutôt que des conditions à vie (par exemple, l'épilepsie, l'amputation, le retard mental). De plus, l'utilité moyenne associée aux SPM regroupe des types de SPM très hétérogènes. L'utilisation de ces conditions dans l'estimation de l'utilité moyenne des séquelles à long terme peut ne pas être appropriée, et ce d'autant plus que ce paramètre impacte les résultats dans l'analyse de sensibilité déterministe. Le modèle n'intègre pas de désutilités liées aux évènements indésirables (EI) des vaccins Les bornes des scores d'utilité explorés dans l'analyse de sensibilité ont été modifiés en considérant des bornes arbitraires ±20% dont la portée est limitée.	Importante (cf hypothèse de modalisation)
Etat de santé	Utilité													
Score d'utilité de base (population générale)	0,948													
Désutilité liée aux OMA	NA													
Désutilité liée aux IIP et PPNP hospitalisées	-0,12													
Désutilité liée PPNP non hospitalisées	-0,0118													
Score d'utilité liée aux séquelles post-méningites	0,693													

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	Ces analyses de sensibilité déterministes ne modifient pas le résultat de l'analyse économique le résultat, le vaccin V114 restant dominant par rapport au vaccin VPC13 dans le contexte de la vaccination des nourrissons.	

Estimation des coûts

Les postes de coûts intégrés (actualisés en € 2022 selon l'indice des prix à la consommation pour les biens et services de santé) dans la modélisation sont :

- **Coûts d'acquisition des vaccins** : d'après le schéma vaccinal décrit dans le RCP et la base des médicaments, à savoir :
 - [REDACTED] € par dose TTC (hors honoraire de dispensation) ;
 - PPSV23 : 18,67€ par dose TTC (hors honoraire de dispensation) ;
- **Coût d'administration** : hypothèse d'une administration lors d'une consultation en ville par un pédiatre (chez les enfants) et un médecin généraliste (chez les adultes). Valorisation à partir des tarifs de l'AM en incluant les dépassements d'honoraires ;
- **Coût de la prise en charge hospitalière des IIP** :
 - des méningites et séquelles post-méningites (SPM) : étude de Weil-Olivier et al.(2021)(22), et prise en compte de la distribution des SPM simples et multiples ;
 - des bactériémies : pour les enfants de moins de 15 ans, valorisation à partir de l'ENCC GHM04M04 et 18M06 et à partir de 15 ans : valorisation à partir de l'ENCC GHM04M05 et 18M07 ;
- **Coût de la prise en charge ambulatoire et hospitalière des InIP** :
 - des PPNP hospitalisées (méthodologie similaire aux bactériémies) : pour les enfants de moins de 15 ans, valorisation à partir de l'ENCC GHM07M04 et à partir de 15 ans, valorisation à partir de l'ENCC GHM 04M05 ;
 - des PPNB non hospitalisées (ambulatoire) : étude de Personne et al (2016)(23) ;
 - des OMA (selon niveau de sévérité et récurrence) : pondération entre les OMA simple non récurrente (consultation pédiatrique et administration d'antibiotique), récurrente non complexe (équivalence avec PPNB hospitalisées) et récurrente complexe (consultation ORL+ pose d'un aérateur transtympanique valorisation ENCC GHM 03C14).
- **Coût des événements indésirables** : non pris en compte dans la modélisation ;

L'identification, la mesure et la valorisation des postes de coûts sont présentés et décrits clairement dans le rapport technique. De manière générale, l'estimation des coûts repose sur des sources de données françaises.

Une hypothèse [REDACTED] est retenue par l'industriel. Les résultats de l'analyse économique sont très sensibles au coût d'acquisition des stratégies vaccinales pédiatriques. A titre d'exemple, une augmentation de [REDACTED] % du prix de V114 (soit [REDACTED] € TTC la dose incluant l'honoraire de dispensation) ou une diminution du prix de VPC13 de [REDACTED] % (soit [REDACTED] € TTC la dose incluant l'honoraire de dispensation) conduisent à un RDCR nul. Un RDCR d'environ 10 000 €/QALY est estimé avec un prix de V114 de [REDACTED] € et un RDCR d'environ 50 000€/QALY se produit avec un coût de [REDACTED] €.

L'industriel a parfois privilégié des données issues de la littérature plutôt qu'une source homogène pour tous les coûts telle que Scansanté et l'ATIH sans argumentaire proposé sur ce choix. Toutefois, pour la prise en charge hospitalière des méningites le coût issu de la littérature et celui estimé avec l'ENCC paraît assez similaire. L'intégration du coût des séquelles post-méningites est complexe, dans la mesure où la nature des séquelles est variée. Le choix d'appliquer le coût de prise en charge des séquelles à long terme à partir de l'année N+1, et ce jusqu'à la fin de l'horizon temporel ou du décès est une hypothèse entourée d'incertitude, qui pourrait conduire à une sur-estimation des totaux coûts SPM.

(cf. hypothèse de modélisation)

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• Coût des soins de fin de vie : non pris en compte dans la modélisation. Les ressources consommées et les coûts unitaires sont détaillés dans le [Complément C]. <i>Analyses de sensibilité : sur les hypothèses de prix des vaccins V114 et VPC13 (les conclusions restent inchangées, et RDCR nul pour des baisses de prix de ■■■ % pour le vaccin VPC13 et une augmentation de ■■■ % de V114.</i>		
Exploration de l'incertitude		
• Analyses de sensibilité déterministes testant l'impact de la variabilité des paramètres – Caractéristiques de la population simulée : non incluse ; – Efficacité vaccinale de V114 selon les sérotypes contre la survenue d'IPP, sur le portage, contre les OMA, contre les PPNB chez l'enfant ; – Efficacité vaccinale de VPC13-PPSV23 sur le portage, contre les IIP et PPNB chez l'adulte ; – Couverture vaccinale chez les adultes ; – durée de protection vaccinale de V114 ; – Scores d'utilité : désutilités liées aux infections et utilité liée aux séquelles post-méningite – Paramètres des coûts : coûts d'acquisition de PPSV23, d'administration, de prise en charge des infections Choix des bornes IC95% si disponible ou variation arbitraire +/-20%. • Analyses de sensibilité en scénario sur les choix structurants et de modélisation – Efficacité vaccinale de V114 contre les IIP et contre l'acquisition du portage ; – Horizon temporel (20 ans et vie entière) ; – Taux d'actualisation (0 et 4%) ; – Distribution sérotypique des PPNB chez l'enfant ; – Prix de V114 et VPC13 ; – Stratégie vaccinale chez l'adulte à risque ; – Utilité de base des enfants.	Dans l'analyse de sensibilité déterministe, de nombreux paramètres sont inclus dans l'analyse avec une variation de leur borne arbitraire (-/+20%) puisque ces derniers ont été estimés par le processus de calibration. La portée de ces analyses est limitée. La durée de protection vaccinale de V114 a pu être explorée selon des bornes arbitraires, mais celles de VPC13 n'a pu être testée. Les analyses de sensibilité déterministes soulignent l'impact sur les résultats de l'efficacité vaccinale de V114 contre le portage de SG1 chez l'enfant (et ce d'autant plus une borne arbitraire de +/-20% a été retenue pour ce paramètre) contre la survenue des OMA et PPNB, ainsi que sur l'utilité associée aux SPM. Bien que le nombre d'itérations ait été augmenté suite à l'échange technique, ce dernier reste incertain pour assurer la convergence des résultats. De plus, la durée de protection vaccinale de VPC13 et PPSV23 n'a pas été inclus dans l'ASP. Les résultats de l'ASP montrent que les économies générées par V114 versus VPC13 diminuent de 9% environ par rapport aux résultats de l'analyse de référence. Par ailleurs, la dispersion du nuage de points de l'ASP présente environ 28,5% des points avec des coûts incrémentaux supérieurs à zéro, ce qui reviendrait à conclure dans ces cas que le vaccin V114 n'est plus dominant par rapport à VPC13.	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• Analyse de sensibilité probabiliste - Nombre d'itérations de 500. - Paramètres inclus : • population simulée : non incluse ; • efficacité vaccinale de V114 selon les sérotypes contre la survenue d'IIP, sur le portage, contre les OMA, contre les PPNB chez l'enfant : distribution beta ; • efficacité vaccinale de VPC13-PPSV23 sur le portage, contre les IIP et PPNB chez l'adulte : distribution beta ; • couverture vaccinale chez les adultes : distribution beta ; • durée de protection vaccinale de V114 : distribution normale ; • scores d'utilité : désutilités liées aux infections et utilité liée aux séquelles post-méningite : distribution beta ; • paramètres des coûts : coûts d'acquisition de PPSV23, d'administration, de prise en charge des infections : distribution gamma.		

3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée			
Résultats de l'analyse principale						Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste			
Stratégie	Coûts (€)	Nombre d'AVG	Nombre de QALY	€ / AVG	€ / QALY	Différentiel V114 v. VPC13	Coût	QALY	RDCR (€/QALY)
VPC13	16 138 104 261 €	2 232 045 3 96	1 983 200 2 30	Référence	Référence	Analyse de référence	- 309 438 772 €	13 330	Dominance
V114	15 828 665 489 €	2 232 050 8 90	1 983 213 5 60	Dominant	Dominant	ASP	-280 985 845 €	13 364	Dominance

Sur un horizon temporel de 65 ans, la stratégie de vaccination pédiatrique par V114 domine celle par VPC13 en analyse de référence et produit des ratios différentiels coûts-résultats (RDCR) négatifs en €/QALY.

La dispersion des résultats conduit à 28,5% d'itérations avec des coûts incrémentaux supérieurs à zéro.

V114 a une probabilité d'être coût-efficace par rapport à VPC13 de 71,2% pour une disposition à payer de zéro euro et de plus de 95% pour une disposition à payer de 50 000 €.

Figure 1. – Courbe d'acceptabilité – [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

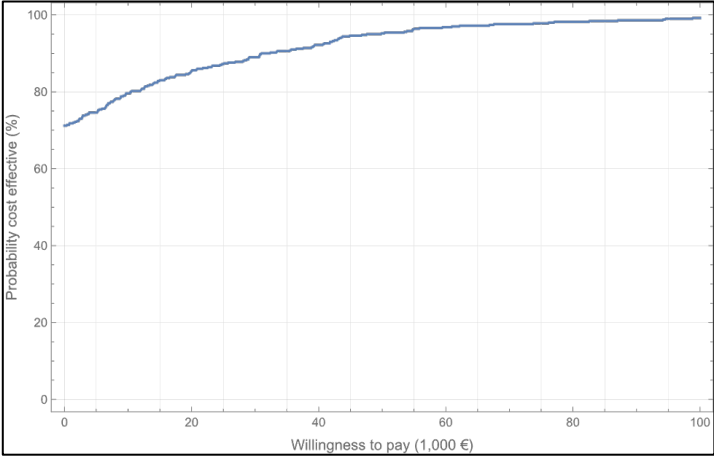
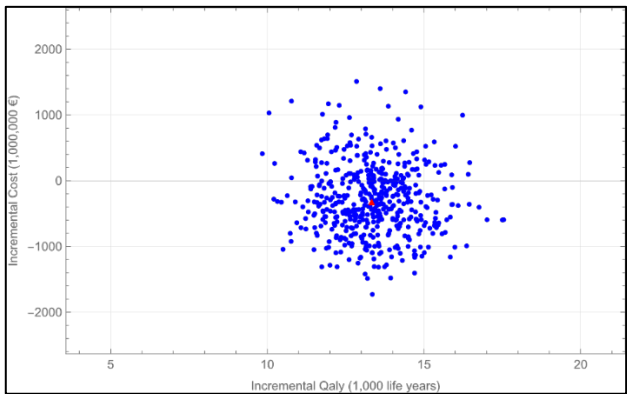


Figure 2 : Résultats pour les 500 ASP réalisées pour l'analyse de référence- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]



Variation du RDCR en fonction du prix

Figure 3. : Relation entre le prix de V114 et le RDCR – [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

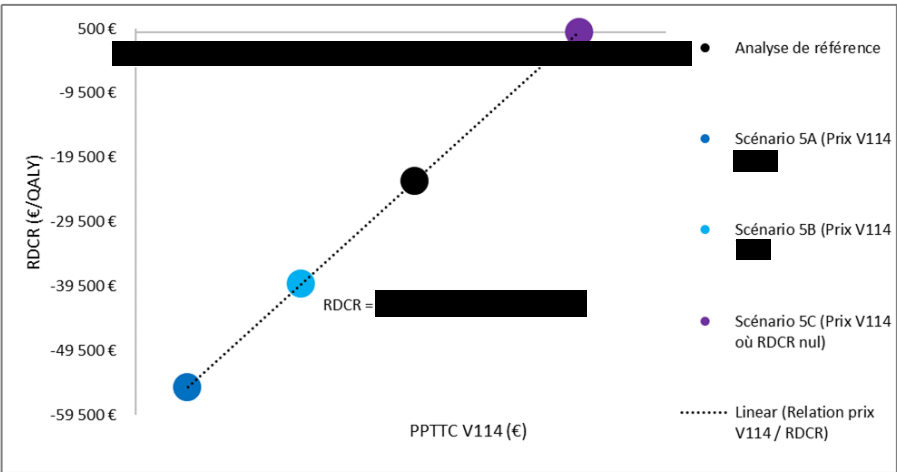


Tableau 67 : Synthèse des résultats différentiels des analyses en scénario sur les analyses sur le prix proposées – [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

	Différentiel (variation % vs. analyse de référence)		RDCR
	Coût	QALY	
Référence	- 309 438 772 €	13 330	Dominant
Prix de V114 de %	- 735 152 937 € (-137,6%)	13 330 (0%)	Dominant
Prix de V114 de %	- 522 295 854 € (-68,8%)	13 330 (0%)	Dominant
Prix de V114 (dont honoraires) tel que RDCR nul = %	0 € (-100%)	13 330 (0%)	0
Prix de VPC13 (dont honoraires) tel que	0 € (-100%)	13 330 (0%)	0

RDCR nul =			

Analyse de l'incertitude

Analyse de sensibilité déterministe

Figure 4. – [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

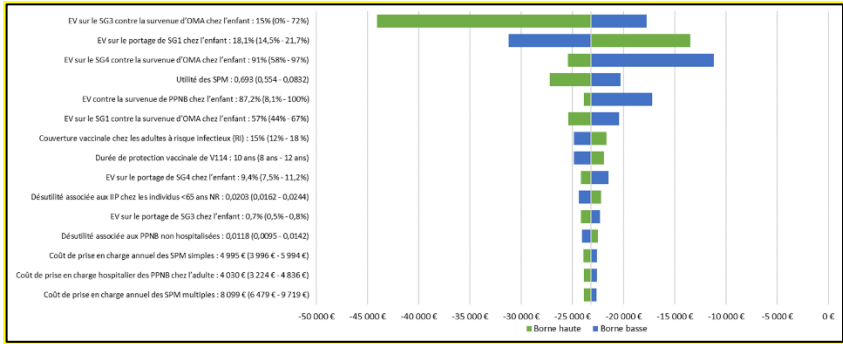


Tableau 5 : Résultats associés à la variabilité des 15 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR de V114 vs. VPC13 dans l'ASD (analyse de référence) – [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Paramètre	Borne basse	Borne haute
Analyse de référence	— - 23 214 € / QALY (dominant)	
EV sur le SG3 contre la survenue d'OMA chez l'enfant : 15% (0% - 72%)	-17 783 € (dominant)	-44 095 € (dominant)
EV sur le portage de SG1 chez l'enfant : 18,1% (14,5% - 21,7%)	-31 234 € (dominant)	-13 505 € (dominant)
EV sur le SG4 contre la survenue d'OMA chez l'enfant : 91% (58% - 97%)	-11 195 € (dominant)	-25 459 € (dominant)
Utilité des SPM : 0,693 (0,554 - 0,0832)	-20 325 € (dominant)	-27 198 € (dominant)
EV contre la survenue de PPNB chez l'enfant : 87,2% (8,1% - 100%)	-17 217 € (dominant)	-23 888 € (dominant)
EV sur le SG1 contre la survenue d'OMA chez l'enfant : 57% (44% - 67%)	-20 459 € (dominant)	-25 422 € (dominant)
Couverture vaccinale chez les adultes à risque infectieux (RI) : 15% (12% - 18 %)	-24 880 € (dominant)	-21 691 € (dominant)
Durée de protection vaccinale de V114 : 10 ans (8 ans - 12 ans)	-24 870 € (dominant)	-21 918 € (dominant)

Le détail des résultats est présenté dans le [Complement C].

Analyses de sensibilité en scénario

Tableau 67 : Synthèse des principaux résultats différentiels des analyses en scénario– [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

	VPC13		V114		Différentiel (variation % vs. analyse de référence)		RDCR
	Coût	QALY	Coût	QALY	Coût	QALY	
Référence	16 138 104 261 €	1 983 200 230	15 828 665 489 €	1 983 213 560	- 309 438 772 €	13 330	Dominant
Scénario 2A HT=20 ans	7 616 813 298 €	934 737 266	7 498 281 690 €	934 742 445	-118 531 608 € (+61,7%)	5 179 (-61,1%)	Dominant
Scénario 2B HT=100 ans	19 430 586 675 €	2 390 901 450	19 034 313 003 €	2 390 918 423	-396 273 672 € (- 28,1%)	16 973 (+27,3%)	Dominant
Scénario 3 EV de V114 contre l'acquisition du portage	16 138 104 355 €	1 983 200 230	15 690 567 132 €	1 983 216 939	- 447 537 223 € (- 44,6%)	16 709 (+25,3%)	Dominant
Scénario 7A Taux d'actualisa- tion de 0%	29 592 953 771 €	3 518 348 118	28 904 526 683 €	3 518 375 880	- 688 427 088 € (- 122,5%)	27 762 (+108,3%)	Dominant
Scénario 8 Vaccination des adultes à risque par VPC20	16 023 614 231 €	1 983 206 005	15 792 886 701 €	1 983 215 558	- 230 727 530 € (+25,4%)	9 553 (-28,4%)	Dominant

4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficience

4.1. Présentation de la méthodologie

4.1.1. Objectif de l'étude d'efficience

L'objectif de l'évaluation médico-économique est d'estimer l'efficience de l'introduction de V114 dans l'indication pédiatrique, par rapport à son comparateur cliniquement pertinent VPC13.

4.1.2. Choix structurants

Les recommandations vaccinales contre les IP dans la population pédiatrique et adulte en France sont résumées dans le **Tableau 6** suivant.

Tableau 6 : Recommandations vaccinales contre les IP dans la population pédiatrique et adulte – [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Enfants de moins de 2 ans	Enfants de 2 à 5 ans à risque d'IP	Enfant de plus de 5 ans et adolescents à risque d'IP
VPC13 à l'âge de 2 mois (8 semaines), 4 et 11 mois	Si antérieurement vacciné par VPC13 : Une dose de PPSV23 à l'âge de 24 mois	Non vaccinés antérieurement : Une dose de VPC13 suivie d'une dose de PPSV23 (> S8) Vaccinés antérieurement :
Prématurés et nourrissons à risque d'IP : Une dose de VPC13 à l'âge de 2 mois (8 semaines), 3 et 4 mois suivies d'une dose de rappel à 11 mois	Si non antérieurement vaccinés : Deux doses de VPC13 (S0, S8) suivies d'une dose de PPSV23 (≥ S16)	Avec la séquence VPC13-PPSV23 : Une dose de PPSV23 avec un délai d'au moins 5 ans après la dernière dose de PPSV23 Vaccinés depuis plus de 1 an avec le PPSV23 : VPC13. Revaccination par PPSV23 avec un délai d'au moins 5 ans après le dernier PPSV23

Les choix structurants en analyse de référence et les analyses de sensibilité associées sont résumés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Synthèse des choix structurants et analyses de sensibilité associées – [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Libellé	Choix structurants	Justification	Analyse complémentaire ou de sensibilité
Type d'analyse économique	ACU et ACE	Recommandations de la HAS	-
Perspective	Restreinte au système de santé	Recommandations de la HAS	-
Population d'analyse	Population pédiatrique française éligible à la vaccination pneumococcique, ainsi que le reste de la population impactée par celle-ci, soit	Recommandations de la HAS Impact de la vaccination pédiatrique sur l'épidémiologie des IP dans l'ensemble de la population	-

	l'ensemble de la population française		
Horizon temporel	65 ans	Recommandations de la HAS et recommandations européennes concernant les méthodes d'évaluation économique des vaccins : horizon temporel défini selon le délai avant observation d'une stabilisation épidémiologique et permettant de capturer les coûts et bénéfices de la vaccination	20 et 100 ans
Taux d'actualisation	2,5% jusqu'à 30 ans puis dégressif jusqu'à un seuil de 1,5 % sur les coûts et les résultats	Recommandations de la HAS	0% et 4,5%
Interventions comparées	V114 vs. VPC13	Recommandations de la HAS Comparateur pertinent selon les recommandations vaccinales en France	-
Stratégies vaccinales étudiées	V114 vs. VPC13 chez les nourrissons en bonne santé selon un schéma vaccinal en 2+1 dose (CV= 99,7%) + Séquence VPC13-PPSV23 chez les adultes à risque (CV=15 à 25%)	Stratégies vaccinales recommandées en France	VPC20 chez les adultes, en substitution de la séquence VPC13-PPSV23

4.1.3. Modélisation

4.1.3.1. Approche générale méthodologique et description du modèle

Dans le cadre de l'analyse de l'efficacité de V114 dans l'immunisation active pour la prévention des infections invasives à pneumocoque (IIP), pneumonies et otites moyennes aiguës (OMA) causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents, un modèle simulant l'ensemble de la population française a été développé.

Il s'agit d'un modèle de transmission dynamique (MTD) développé sous Mathematica® qui permet à la fois de reproduire l'épidémiologie des IP entre 2000 et 2019 dans la population d'analyse et de prédire l'impact de l'introduction du V114 dans la stratégie vaccinale pédiatrique sur l'évolution épidémiologique de la maladie, et les coûts et données de qualité de vie associés.

De manière générale, deux étapes ont été réalisées :

1. Calibration du modèle qui permet d'estimer la valeur des paramètres inconnus ou partiellement connus du modèle. Notamment, les paramètres inconnus du modèle sont ceux liés au portage et à la transmission de Sp entre individus, ainsi qu'à l'efficacité du vaccin contre l'acquisition du portage. La calibration porte sur le modèle avant l'introduction de V114 dans la stratégie vaccinale pédiatrique (période 2000-2019).

2. Prédictions épidémiologiques et économiques

Une fois le modèle calibré, des prédictions de l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie des IP ont été modélisées. Ces résultats épidémiologiques ont été associés à des données de coût et de qualité de vie afin de caractériser l'efficacité de l'introduction du V114 dans la population pédiatrique, par rapport au comparateur.

Le modèle est structuré en trois grandes composantes :

1. Une composante démographique permettant de reproduire et de simuler les caractéristiques démographiques de la population française par classe d'âge.

Afin de reproduire les caractéristiques démographiques de la population française, une série de paramètres ont été définis dans la composante démographique du MTD (**Tableau 8**).

Tableau 8 : Paramètres de la composante démographique du MTD – [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Paramètre	Description
Λ	Taux de natalité
μ_a	Taux de mortalité naturelle dans le groupe d'âge a
m_a	Taux de vieillissement dans le groupe d'âge a
c_{ab}	Taux de contact/mélange entre les individus des groupes d'âge a et b
f_a	Taux de fertilité dans le groupe d'âge a
q	Taux de croissance annuel de la population

2. Une composante épidémiologique qui permet de simuler la transmission du *Streptococcus pneumoniae* dans la population et l'épidémiologie des IP, ainsi que les conséquences de la vaccination sur celles-ci.

La composante épidémiologique du MTD distingue le portage sérotypique (colonisation) des manifestations cliniques d'IP (infection).

Tableau 9 : Définition et description des sérogroupes modélisés– [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Sérogroupe	Définition	Sérotypes inclus
SG1	Sérotypes inclus dans le VPC7	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
SG2	Sérotypes additionnels inclus dans le VPC13 par rapport au VPC7	1, 5, 6A, 7F
SG3	Distinction des sérotypes 3 et 19A en raison de la part importante d'IIP qui leurs sont associées en France20 (avis d'experts)	3
SG4		19A
SG5	Sérotypes additionnels inclus dans V114 par rapport à VPC13	22F, 33F
SG6	Sérotypes additionnels inclus dans VPC20 (en cours de développement)	8, 10A, 11A, 12F, 15B

SG7	Sérotypes additionnels inclus dans le PPSV23 et non inclus dans les vaccins conjugués	9N, 17F, 20
SG8	Sérotypes d'intérêt non inclus dans les vaccins conjugués ou non conjugués et ayant un impact épidémiologique significatif ²⁰	23B, 24F
SG9	Autres sérotypes d'intérêt non inclus dans les vaccins conjugués ou non conjugués	Autres sérotypes

3. Une composante médico-économique dans laquelle les résultats épidémiologiques sont associés à des données de coût et de qualité de vie.

La phase de calibration du modèle est associée aux deux premières composantes du modèle (démographique et épidémiologique).

4.1.3.2. Structure du modèle

Le modèle distingue les états non colonisé / colonisé et les états non malade / malade :

- Les individus entrent dans le modèle dans l'état « non colonisé » auquel est associé un statut vaccinal qui conditionne leur risque de transiter dans les autres états du modèle.
- Quel que soit leur âge, les individus peuvent :
 - Être colonisés par un ou deux sérotypes de Sp (aussi appelé « acquisition du portage sérotypique ») sans manifestation clinique et ainsi transiter vers l'état « colonisé ». A ce stade, les individus peuvent perdre le portage sérotypique et revenir vers l'état « non colonisé » ; ou
 - Progresser vers un état « malade » qui se traduit comme un portage sérotypique ayant directement évolué vers une IP. A ce stade, les individus peuvent guérir de leur IP et perdre le portage sérotypique et revenir vers l'état « non colonisé ».
- De plus, les individus dans l'état « non colonisé » peuvent également transiter directement vers l'état « malade ».

La transition des individus d'un état à l'autre dépend notamment de leur statut vaccinal et des sérotypes impliqués dans la colonisation des individus.

Figure 5. Structure de la composante épidémiologique du modèle de transmission dynamique (source : rapport technique décembre 2023)

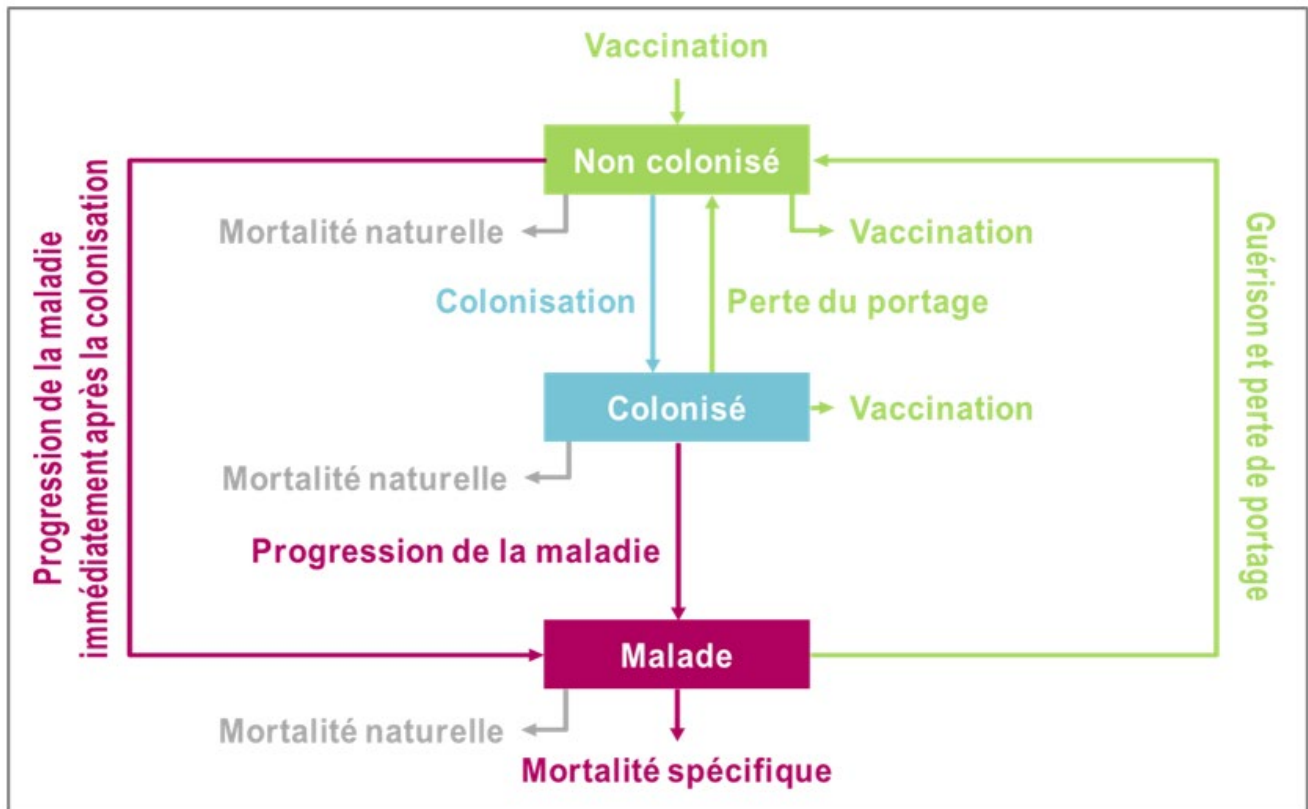
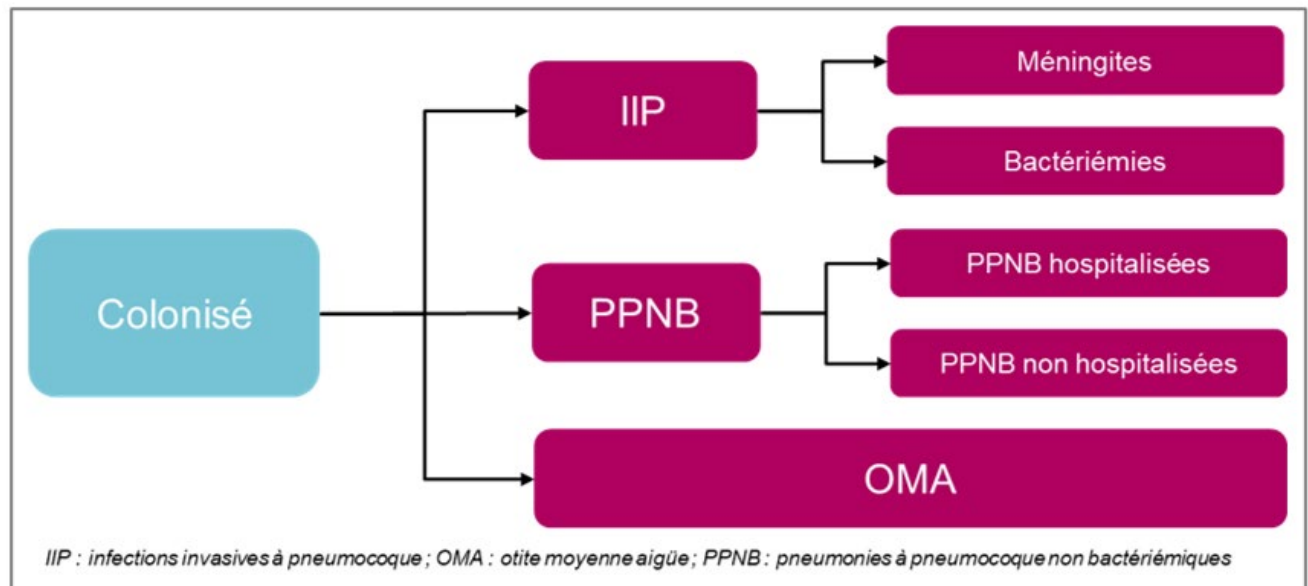


Figure 6. Manifestations cliniques des IP modélisées (source : rapport technique décembre 2023)



La composante épidémiologique du MTD simule l'évolution des individus entre les états suivants, selon leur âge (a), leur statut vaccinal ($\sigma = u, v, w$ ou vw) actuel ou antérieur, et du sérotype d'intérêt (i et/ou j) :

- $\mathcal{N}_{\sigma,a,i}$: Individus non colonisés, non vaccinés ($\sigma = u$), vaccinés avec un vaccin conjugué (VPC, $\sigma = v$), vaccinés avec PPSV23 ($\sigma = w$), vaccinés avec la séquence VPC+PPSV23 ($\sigma = vw$), ou antérieurement vaccinés ($\sigma = v, w$ ou vw) mais sans protection pour un sérotype donné (i ou j)
- $\mathcal{C}_{\sigma,a,i}$: Individus colonisés par un sérotype d'intérêt (i ou j), non vaccinés ($\sigma = u$) ou vaccinés ($\sigma = v, w$ ou vw)

- $\mathcal{CC}_{\sigma,a,i,j}$: Individus co-colonisés par les sérotypes d'intérêt (i et j), non vaccinés ($\sigma = u$) ou vaccinés ($\sigma = v, w$ ou vw)
- $\mathcal{D}_{\sigma,a,i}$: Individus malades suite à l'infection par un sérotype (i ou j), non vaccinés ($\sigma = u$) ou vaccinés ($\sigma = v, w$ ou vw)
- $\mathcal{Q}_{\sigma,a,i}$: Individus colonisés par un sérotype d'intérêt (i ou j) et antérieurement vaccinés mais sans protection vaccinale actuelle
- $\mathcal{QQ}_{\sigma,a,i}$: Individus co-colonisés par les sérotypes d'intérêt (i et j) et antérieurement vaccinés mais sans protection vaccinale actuelle
- $\mathcal{M}_{\sigma,a}$: Individus non colonisés, antérieurement vaccinés mais sans protection vaccinale actuelle

La transition des individus dans les différents états de ce MTD dépend de plusieurs paramètres notamment du portage sérotypique, du statut vaccinal (efficacité vaccinale, couverture vaccinale) ou encore de la durée des manifestations cliniques des IP. Ces paramètres sont définis dans le tableau suivant.

Tableau 10 : Paramètres de la composante épidémiologique du MTD – [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

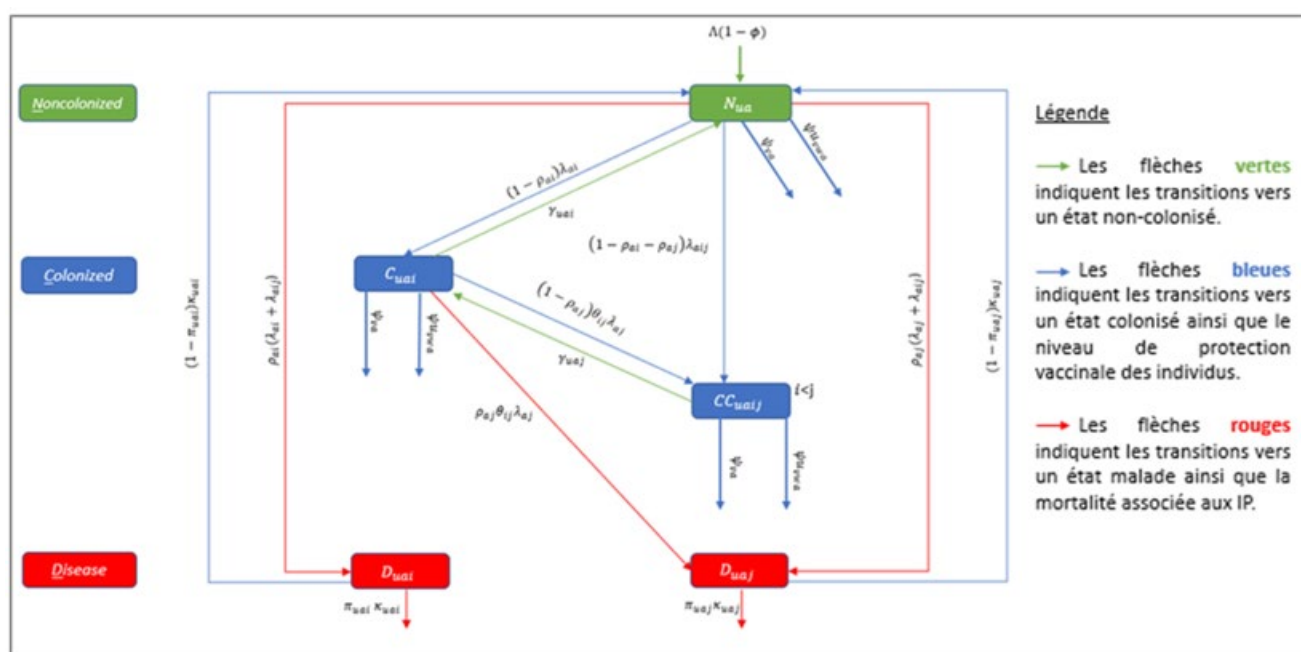
Paramètre	Description
β_i	Probabilité de colonisation du sérotype i par contact
$\gamma_{\sigma,a,i}$	Taux de clairance (perte du portage) du sérotype i chez les individus vaccinés par le vaccin σ dans le groupe d'âge a
$\Theta_{i,j}$	Taux de compétition sérotypique en cas de colonisation actuelle avec le sérotype i (réduction du risque de second portage avec le sérotype j)
$p_{a,i}$	Fraction de la maladie avec le sérotype i dans le groupe d'âge a. Il s'agit de la fraction des individus qui développent la maladie immédiatement après l'acquisition du sérotype i. La fraction restante, $1 - p_{a,i}$, acquiert le portage du sérotype.
$\epsilon_{\sigma,a,i}$	Efficacité du vaccin σ contre l'acquisition du portage du sérotype i dans le groupe d'âge a
$\epsilon_{D,\sigma,a,i}$	Efficacité du vaccin σ contre le développement d'une maladie à pneumocoque due au sérotype i dans le groupe d'âge a
$\omega_{\sigma,a}$	Perte d'efficacité des vaccins σ dans le groupe d'âge a
ϕ	Couverture vaccinale de la cohorte d'individus
$\psi_{v,a}$	Taux de vaccination continu par le vaccin VPC13 des individus non vaccinés dans le groupe d'âge a
$\psi_{vw,a}$	Taux de vaccination continu par la séquence VPC13-PPSV23 des individus non vaccinés dans le groupe d'âge a
$\pi_{\sigma,a,i}$	Taux de mortalité spécifique de la maladie due au sérotype i dans le groupe d'âge a avec le vaccin σ
$1/\kappa_{\sigma,a,i}$	Durée de la maladie due au sérotype i dans le groupe d'âge a avec le vaccin σ

4.1.3.3. Fonctionnement du modèle

La transition des individus d'un état du modèle à un autre repose sur des équations différentielles ordinaires.

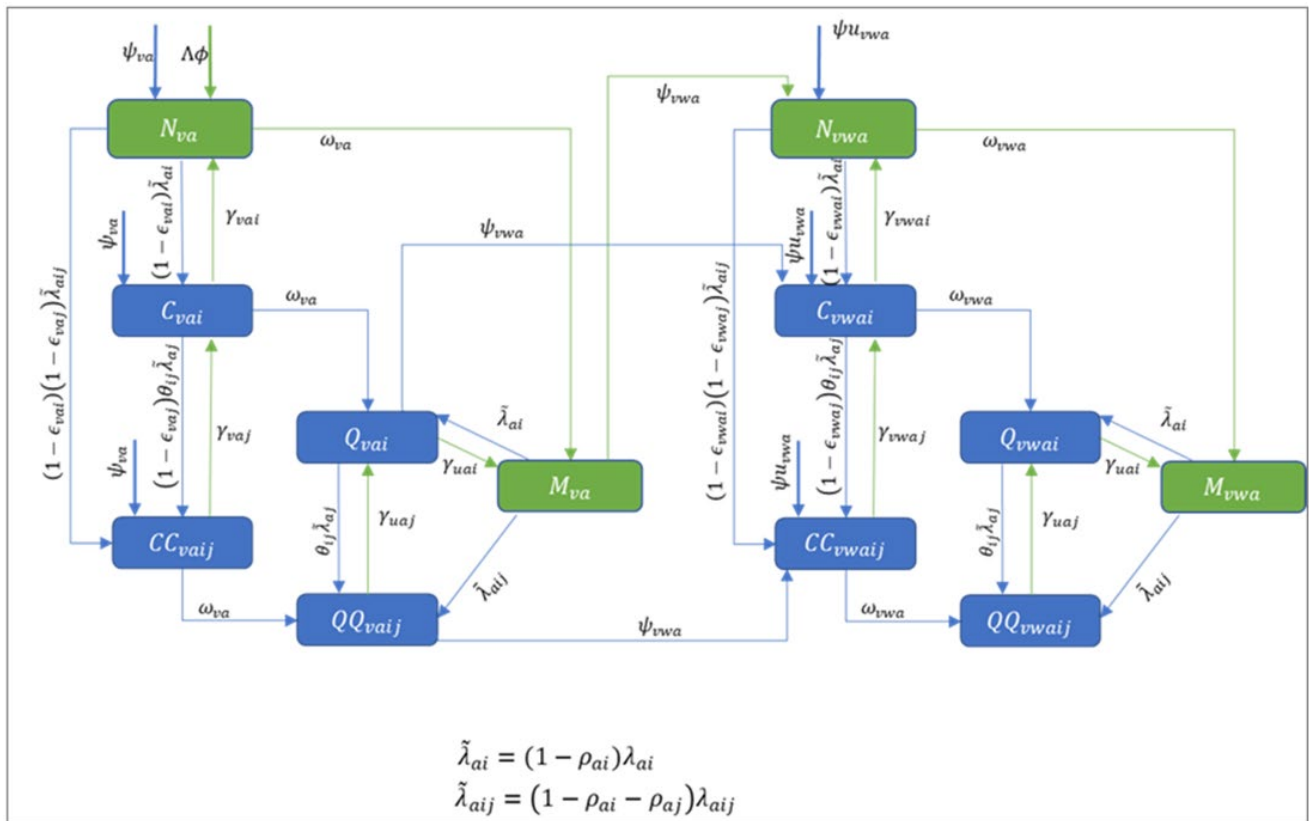
La modélisation de la colonisation et/ou de la transition vers un état de maladie pour les individus non vaccinés est illustrée dans la Figure 6. Les individus non colonisés et non vaccinés (N) peuvent passer à un état de colonisation (C) ou de co-colonisation (CC), ou directement à un état de maladie (D). Les individus colonisés peuvent revenir à un état de non-colonisation (N), de co-colonisation (CC) ou à un état de maladie (D). Les individus co-colonisés (CC) doivent d'abord passer à un état de colonisation (C) avant de passer à un état de non-colonisation (N) ou à un état de maladie (D). Les individus peuvent quitter l'état de colonisation (C), de co-colonisation (CC) ou de non-colonisation (N) par la vaccination.

Figure 7. Cinétique de colonisation et de survenue d'une maladie pneumococcique chez les individus non vaccinés (source : rapport technique décembre 2023)



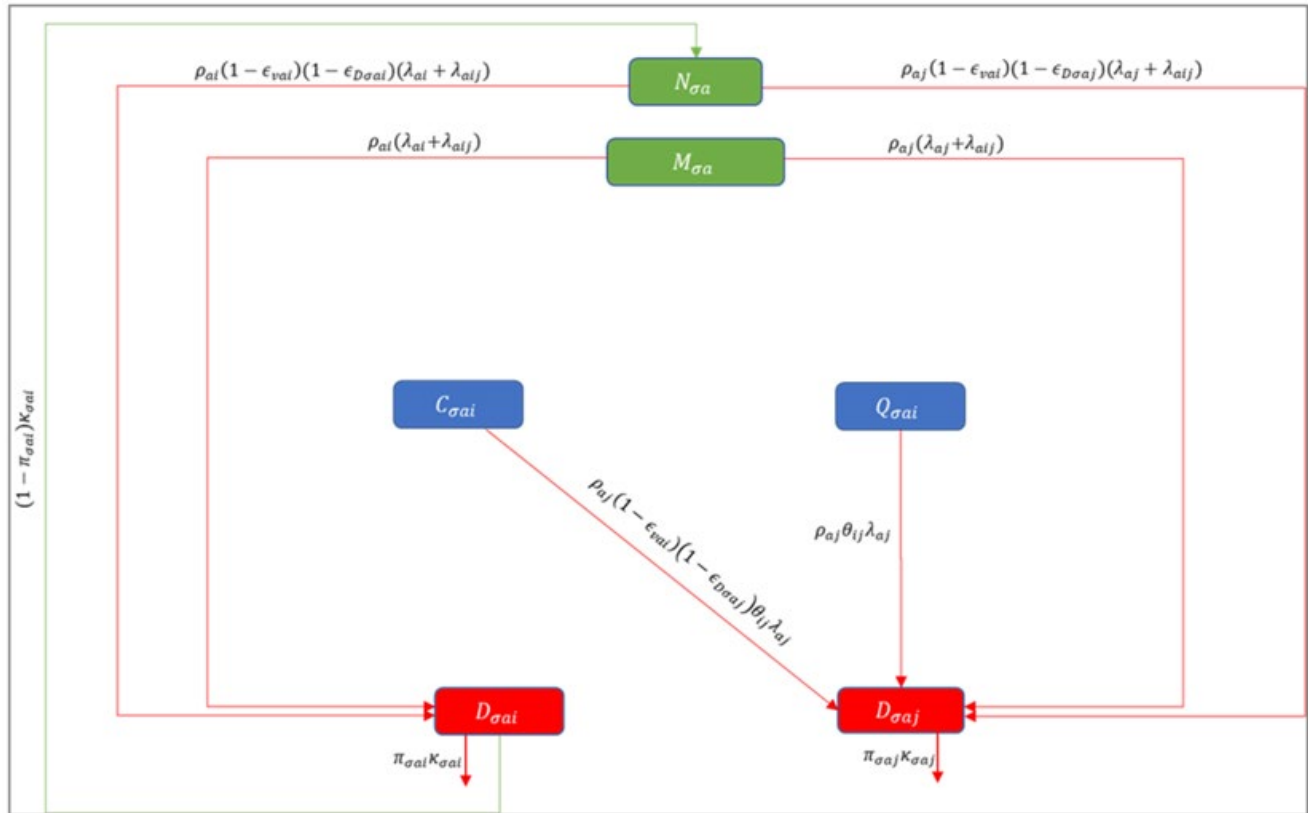
La colonisation des individus vaccinés est illustrée à la Figure 7. Les individus vaccinés selon l'un des schémas de vaccination (N) peuvent passer à un état de colonisation (C) et, à partir de là, passer à un état de co-colonisation (CC), ou leur protection obtenue par la vaccination peut s'estomper alors qu'ils sont toujours colonisés (Q). Les individus colonisés et précédemment vaccinés sans protection peuvent passer à la co-colonisation (QQ). Les individus colonisés et précédemment vaccinés sans protection vaccinale (Q) peuvent passer à un état de non-colonisation et sans protection vaccinale (M), tandis que les individus co-colonisés du compartiment QQ doivent d'abord passer à un état de colonisation (Q) avant de ne plus être colonisés (M).

Figure 8. Cinétique de colonisation chez les individus vaccinés (source : rapport technique décembre 2023)



Les individus vaccinés, qu'ils soient non colonisés (N) ou précédemment colonisés et ne bénéficiant plus de la protection vaccinale (M), peuvent passer à l'état de maladie (D), selon la Figure 8. Les individus colonisés et vaccinés, avec ou sans leur protection vaccinale (C ou Q respectivement) passent à l'état de maladie (D). Les individus en état de maladie (D) quittent ce compartiment soit par mortalité, soit en se rétablissant pour revenir à un état de non-colonisation (N).

Figure 9. Cinétique de survenue d'une maladie pneumococcique chez les individus vaccinés (source : rapport technique décembre 2023)



4.1.3.4. Prise en compte de la dimension temporelle

Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

Plusieurs hypothèses relatives à la structure du modèle, ainsi qu'aux paramètres et états définis dans le modèle ont été formulées :

- Les individus peuvent être malade dès la colonisation (ou acquisition du portage), selon le caractère invasif du sérotype. Dans ce cas, les individus ne contribuent pas à la transmission du pathogène. Dans le cas contraire, les individus peuvent être colonisés sans être malades et contribuent alors à la transmission interindividuelle du Sp.
- Bien que la co-colonisation avec deux sérotypes soit modélisée, la survenue d'une maladie pneumococcique est associée à un seul sérotype. Les individus co-colonisés éliminent les deux sérotypes de manière séquentielle.
- Le portage nasopharyngé (colonisation) étant le plus souvent asymptomatique et très probablement non détecté au moment de la vaccination, les individus non colonisés et colonisés peuvent tous deux se faire vacciner.
- Les individus qui ont reçu les deux vaccins (VPC13 et PPSV23) sont supposés être protégés contre la colonisation par le VPC13.
- La vaccination des adultes non vaccinés est supposée se faire par la séquence VPC13-PPSV23. Le modèle ne tient pas compte des adultes vaccinés uniquement par le VPC13 ou le PPSV23.
- La protection contre le survenue d'une maladie pneumococcique chez les personnes ayant reçu la séquence VPC13-PPSV23 est supposée être le maximum des efficacités des deux vaccins.

4.1.3.5. Intégration des données démographiques, épidémiologiques et cliniques dans le modèle

Méthode de détermination des paramètres

Deux types de paramètres sont distingués :

- Les paramètres issus de données publiées, utilisés comme paramètres d'entrée du modèle (p. ex. les données démographiques, les contacts individuels (matrice de contact), l'épidémiologie des IP, la mortalité associée aux IP, la perte du portage, l'efficacité vaccinale contre la survenue d'IP, la durée d'efficacité vaccinale). Des données françaises ont été privilégiées lorsque disponibles.
- Les paramètres inconnus ou partiellement connus, et estimés dans l'étape de calibration du modèle (p. ex. la probabilité d'acquisition du portage (ou probabilité de colonisation), la probabilité de développer une IP après colonisation, la compétition sérotypique, l'efficacité vaccinale contre le portage, le taux de vaccination).

Le **Tableau 11** présente la méthode de détermination des paramètres (littérature ou calibration), leur dépendance à l'âge, au statut vaccinal, aux sérogroupes considérés, et les hypothèses qui leurs sont associées.

Tableau 11 : Méthode de détermination des paramètres– [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Para- mètre	Description	Âge dépen- dent ?	Séro- groupe dépen- dant ?	Vaccin dépen- dent ?	Méthode de détermination
Λ	Taux de natalité				Calculé à partir de la taille de la population française totale, de μ_a et m_a
μ_a	Taux de mortalité naturelle dans le groupe d'âge a	✓			Littérature
m_a	Taux de vieillissement dans le groupe d'âge a	✓			Calculé à partir de μ_a et q
c_{ab}	Taux de contact/mélange entre les individus des groupes d'âge a et b	✓			Littérature
f_a	Taux de fertilité dans le groupe d'âge a	✓			Littérature
q	Taux de croissance annuel de la population				Calculé à partir de μ_a , f_a et m_a + hypothèse de modélisation
$\beta_{a,i}$	Probabilité de colonisation du sérotype i par contact	✓	✓		Calibration
$\gamma_{\sigma,a,i}$	Taux de clairance (perte du portage) du sérotype i chez les individus vaccinés par le vaccin σ dans le groupe d'âge a	✓	✓	✓	Littérature + hypothèse de modélisation
$\theta_{i,j}$	Taux de compétition sérotypique en cas de colonisation actuelle avec le sérotype i (réduction du risque de second portage avec le sérotype j)		✓		Calibration

pa,i	Fraction de la maladie avec le sérotype i dans le groupe d'âge a .	✓	✓		Calibration
$\epsilon_{\sigma,i}$	Efficacité du vaccin σ contre l'acquisition du portage du sérotype i dans le groupe d'âge a	✓	✓	✓	Calibration + hypothèse de modélisation
$\epsilon_{D,\sigma,a,i}$	Efficacité du vaccin σ contre le développement d'une maladie à pneumocoque due au sérotype i dans le groupe d'âge a	✓	✓	✓	Littérature + hypothèse de modélisation
$\omega_{\sigma,a}$	Durée de protection des vaccins σ dans le groupe d'âge a	✓		✓	Littérature
ϕ	Couverture vaccinale de la cohorte d'individus	✓		✓	Littérature
$\psi_{v,a}$	Taux de vaccination continu* par le vaccin VPC13 des individus non vaccinés dans le groupe d'âge a	✓		✓	Calibration
$\psi_{vw,a}$	Taux de vaccination continu* par la séquence VPC13-PPSV23 des individus non vaccinés dans le groupe d'âge a	✓		✓	Calibration
$\pi_{\sigma,a,i}$	Taux de mortalité spécifique de la maladie due au sérotype i dans le groupe d'âge a avec le vaccin σ	✓	✓	✓	Littérature
$1/\kappa_{\sigma,a,i}$	Durée de la maladie due au sérotype i dans le groupe d'âge a avec le vaccin σ	✓	✓	✓	Littérature

Méthodes retenues pour documenter les données démographiques dans le modèle

Les données de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) ont été utilisées. Les données démographiques sur la période 2000-2019 et leur projection jusqu'en 2070 ont été intégrées au modèle :

- La distribution des individus par âge et par sexe ;
- Les taux de fécondité des femmes par âge ;
- Les taux de mortalité en population générale par âge et par sexe.

De plus, les contacts entre individus ayant un impact sur la transmission interindividuelle de Sp en population générale, les résultats de l'étude de Prem et al. 2017 (POLYMOD) (12) portant sur les contacts sociaux en population générale ont également été intégrés au modèle.

Tableau 12 : Matrice de contacts interindividuels selon les classes d'âge dans le modèle (source : Prem et al.) – [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Matrice de contacts	0-2 ans	2-5 ans	5-15 ans	15-65 ans	≥65 ans
0-2 ans	534,89	854,86	554,58	1 889,45	98,51
2-5 ans	534,89	854,86	554,58	1 889,45	98,51
5-15 ans	91,35	145,99	2 660,86	1 722,14	82,29
15-65 ans	58,92	94,17	470,53	4 237,27	106,62
≥65 ans	27,84	44,50	245,18	1 302,18	553,14

Méthodes retenues pour documenter les données épidémiologiques dans le modèle

Une revue de la littérature, ayant pour objectif de collecter l'ensemble des données disponibles permettant de renseigner les paramètres épidémiologiques du modèle et de valider les résultats épidémiologiques reproduits lors de la calibration, a été réalisée.

Cette revue de littérature privilégiait les données françaises et était élargie à l'Europe voire au monde lorsque nécessaire. Les données suivantes ont été collectées :

- Les données historiques relatives à la vaccination en France à savoir :
 - o L'historique d'introduction des différents vaccins pneumococciques et d'évolution des recommandations vaccinales ;
 - o L'évolution historique des taux de CV ;
- L'efficacité vaccinale (EV) historique des différents vaccins pneumococciques et la durée de protection des vaccins ;
- Les données relatives au portage du pneumocoque ;
- Les données épidémiologiques (incidence et distribution sérotypique) des IP ;
- Les données de mortalité associées aux IP ;

Ces données étaient âge- et sérogroupe-spécifique.

En l'absence de données dans la littérature permettant d'estimer leur valeur, les paramètres suivants ont été estimés par l'étape de calibration du modèle :

- Probabilité d'acquisition du portage sérotypique par contact ($\beta_{(a,i)}$)
- Compétition sérotypique (θ_{ij})
- Probabilité d'IIP après colonisation (ρ_{ai})
- EV contre la colonisation ($\epsilon_{\sigma ai}$)

L'élimination du portage ($\gamma_{\sigma ai}$), calculée par rapport à la durée de portage, a quant à elle été estimée à partir des données issues de la littérature internationale.

Méthodes retenues pour documenter l'efficacité dans le modèle

L'efficacité vaccinale (EV) des vaccins pneumococciques contre la survenue d'IP ($\epsilon_{(D,\sigma,a,i)}$) ainsi que la durée de protection des vaccins ($\omega_{(\sigma,a)}$) ont été estimées selon les données de la littérature dans le contexte français en distinguant les populations pédiatriques et adultes, ainsi que les vaccins conjugués (VPC) et non conjugués (PPSV23). L'efficacité vaccinale n'a été appliquée qu'aux sérotypes couverts par les vaccins.

Les résultats de l'étude P025 – PNEU-PED-EU ont également été retenus afin d'estimer l'EV de V114 contre la survenue des IIP chez les enfants.

Tableau 13 : Résultats d'immunogénicité de l'étude P025 – PNEU-PED-EU pour les enfants ayant reçu ≥ 1 dose, d'EV prédite du V114 par la méthode du CP et d'EV observée de VPC13 dans l'étude de Savulescu et al. pour les sérotypes communs, et d'EV prédite du V114 pour les ST 22F et 33F à partir de Siber et al. (32)[source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Sérotypes	EV observée de VPC13 (Savulescu et al.)(26)		EV prédite du V114 par le calcul du CP
Contenus dans le VPC7	4	93% (89-96)	92% (88-95)
	6B	92,7% (82–97)	100% (71-100)
	9V	97,3% (85–100)	94% (82-99)

	14	96,8% (93–99)	98% (92-100)
	18C	93% (89-96)	92% (87-96)
	19F	84,4% (69–92)	68% (53-83)
	23F	93% (89-96)	94% (89-97)
Contenus dans le VPC13 (et non dans le VPC7)	1	85,1% (68–93)	79% (58-89)
	3*	64,5% (44-78) *	92% (81-97) *
	5	79% (71-85)	78% (67-84)
	6A	92,7% (82–97)	77% (54-89)
	7F	91,4% (82–96)	83% (73-90)
	19A	83,2% (74–89)	76% (64-85)
Contenus dans le V114 (et non dans le VPC13)	22F	N/A	93%
	33F	N/A	93%

* Borne basse de l'EV retenue pour le ST3 pour VPC13 et V114 au regard d'une surestimation probable dans l'étude de Savulescu et al. (2022)(26)

Tableau 14 : Résumé du différentiel d'EV (≥5%) et poids des sérotypes dans les cas d'IIP chez les enfants de moins de 2 ans en 2019- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Sérototype	Différentiel EV	Poids du séro-type	Nombre de cas d'IIP* (n=218)	Nombre de cas évités par V114
6B	+7,3%	0%	0	0
3	+37%	2,6%	6	+2
22F	+93%	4,4%	10	+9
33F	+93%	3,3%	7	+7
Total V114		10,3%	-	18
19F	- 16,4%	3,8%	8	- 1
1	- 6,1%	0%	0	- 0
6A	- 15,7%	0%	0	- 0
7F	- 8,4%	0%	0	- 0
19A	- 7,2%	3,2%	7	- 1
Total VPC13		7,0%	-	- 2

Vert : différentiel en faveur de V114 ; orange : différentiel en faveur de VPC13

*Les données EPIBAC ne renseignent le nombre de cas d'IIP chez les 0-2 ans. Ainsi, nous avons fait le calcul sur la base du nombre de cas chez les moins de 1 an

Exemple calcul pour le sérototype 3 : $218 \times 2,6\% = 6$ puis $5,7 \times 37\% = 2$

Tableau 15 : EV de VPC13 et V114 contre les InIP pour les sérotypes communs chez les enfants en France (sources : Lewnard et al., Eskola et al. et Pichichero et al.) - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

	EV de VPC13 et V114 contre les InIP chez les enfants en France (IC95%)				
	Sérotypes couverts par le VPC7		Sérotypes additionnels couverts par le VPC13		Sérotypes additionnels couverts par le V114
	SG1	(SG2 : ST 1, 5, 6A, 7F)	(SG3 : ST 3)	(SG4 : ST 19A)	(SG5 : ST 22F & 33F)
Contre les PPNB	87,2% (8,1 ; 100)				87,2% (8,1 ; 100)
Contre les OMA	57% (44 ; 67)	86% (61 ; 94)	15% (-181 ; 72)	91% (58 ; 97)	78%

Détail du calcul : EV de V114 pour les ST 22F & 33F contre les OMA = moyenne (57%, 86%, 91%) = 78%

L'EV de la séquence VPC13-PPSV23 contre les IIP et PPNB chez l'adulte considérées dans le modèle, et estimée à partir des résultats des études de Bonten et al. 2015(29), Falkenhorst et al. 2016 (30) et Suzuki et al. 2017 (31), est présentée dans le **Tableau 16** suivant.

Tableau 16 : EV de la séquence VPC13-PPSV23 contre les IIP et PPNB chez les adultes en France (sources : Bonten et al., Suzuki et al. et Falkenhorst et al.) - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Vaccin	EV de la séquence VPC13-PPSV23 contre les IP chez les adultes (IC95%)	
	EV contre les IIP	EV contre les PPNB
VPC13	75,0% (41,4-90,8)	45,0% (14,2-65,3)
PPSV23	73,0% (10-92)	33,5% (5,6-53,1)

Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation

Les principaux choix et hypothèses de modélisation réalisés sont résumés dans le **Tableau 17** ci-dessous.

Tableau 17 : Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Libellé	Hypothèse / Choix méthodologique	Justification / Référence	Analyse de sensibilité
Population simulée	Ensemble de la population française, toutes catégories d'âge confondues, en ligne avec la population d'analyse.	En raison de la présence du pathogène dans les populations pédiatrique et adulte, l'impact de la vaccination pédiatrique, associée à un niveau de couverture vaccinale (CV) très élevée, est susceptible d'affecter la dynamique épidémiologique des IP dans l'ensemble de la population.	N/A
Structure et fonctionnement du modèle	Un modèle de transmission dynamique (MTD) structuré par âge a été développé.	L'intérêt du MTD est de pouvoir caractériser l'évolution épidémiologique des IP et l'impact de la vaccination sur celle-ci dans l'ensemble de la population. Il permet de modéliser finement la dynamique épidémiologique des IP, en prenant en compte l'ensemble des paramètres susceptibles d'affecter celle-ci tels que la structure et caractéristiques de la population, les phénomènes de portage (ou colonisation) par	N/A

		un ou plusieurs sérotypes (co-colonisation), les phénomènes de compétition et remplacement sérotypique, la durée du portage, l'immunité de groupe, ainsi que l'efficacité vaccinale sur le portage et sur la survenue d'une IP (Løchen et al. 2020).	
Détermination des paramètres du modèle	Les paramètres du modèle ont été déterminés à partir des données de la littérature (françaises privilégiées) ou par l'étape de calibration du modèle lorsque ceux-ci ont été inconnus.	L'étape de calibration du modèle permet d'estimer les paramètres inconnus et ayant un impact sur la dynamique épidémiologique (probabilités d'acquisition du portage par contact, les paramètres de compétition sérotypique, les probabilités de développer une maladie pneumococcique après colonisation, l'efficacité des vaccins contre la colonisation) en intégrant les données historiques connues (incidence et distribution sérotypique des IP, efficacité vaccinale contre la survenue d'IP, données de couverture vaccinale, contact interindividuels, données démographiques de la population) avec l'objectif final l'objectif de fidèlement reproduire l'incidence des IIP pour les différentes classes d'âge et sérogroupes sur la période 2000-2019.	N/A
Estimation des données démographiques du modèle	Intégration des données démographiques (distribution des individus, fécondité et mortalité) de l'INSEE et de contacts interindividuels de l'étude de Prem et al.	Ces données permettent de reproduire la structure d'âge de la population française et son évolution dans le temps ainsi que le nombre de contacts interindividuels par classes d'âge.	N/A
Estimation des données épidémiologiques du modèle	Intégration au modèle des données historiques des recommandations vaccinales, de couverture vaccinale, de portage et d'efficacité vaccinale contre la survenue d'IP. Intégration des données historiques d'incidence et de distribution sérotypique des IP par classes d'âge, et de mortalité associée aux IP.	Données nécessaires à la calibration du modèle afin de reproduire l'évolution épidémiologique des IP en France. Recours aux données françaises historiques, ou le cas échéant aux données internationales.	N/A
Estimation de l'efficacité vaccinale (EV)	Recours aux données de la littérature internationale afin d'estimer l'EV historique de VPC13 chez l'enfant et de la séquence VPC13-PPSV23 chez l'adulte. Calcul du corrélat de protection à partir des résultats d'immunogénicité de l'étude P025 et des résultats d'EV publiés afin d'estimer l'EV de V114.	Données et méthodes d'estimation de l'EV validées par les experts du comité scientifique.	Analyses en scénario afin d'apprécier l'impact des estimations de l'EV de V114.

Occurrence des événements indésirables	Non prise en compte des événements indésirables (choix conservateur).	Cohérent avec le profil de tolérance des vaccins et en ligne avec les précédentes évaluations économiques de vaccins pour la grippe et les infections contre le papillomavirus, dans lesquelles la non prise en compte des EI dans les modèles avait été jugée acceptable.	N/A
---	---	--	-----

4.1.3.6. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

NA

Arrêts de traitement

NA

4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.1.4.1. Méthode d'estimation

L'utilité de base des individus modélisés a été estimée à partir des utilités par classe d'âge des individus en population générale française âgés de plus de 18 ans, mesurées à partir du questionnaire EQ-5D-3L, et rapportées dans l'étude de Szende et al(2014).

Tableau 18 : Utilité de base des individus - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Classes d'âge	Utilité de base : moyenne (écart-type)
18-24 ans	0,948 (0,012)
25-34 ans	0,946 (0,006)
35-44 ans	0,913 (0,008)
45-54 ans	0,922 (0,006)
55-64 ans	0,853 (0,013)
65-74 ans	0,810 (0,017)
≥ 75 ans	0,735 (0,028)

Les désutilités exprimées étant annuelles, elles correspondent donc à une perte de QALY et sont ainsi appliquées une fois, au moment de l'épisode, sur la durée d'un cycle (1 an).

Tableau 19 : Désutilités associées à la survenue des IP- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Manifestation clinique	Individus	Âge	Désutilité (valeur)	Durée	Source
IIP (méningites et bactériémies)	Enfants et adultes NR	< 65 ans	0,0203	Désutilité appliquée pendant 1 an	Beutels et al.
		≥ 65 ans	0,1741		
	Adultes RI	< 65 ans	0,0310		
		≥ 65 ans	0,0988		

	Adultes HR	< 65 ans	0,0873	
		≥ 65 ans	0,1788	
InIP (PPNB hospitalisées)	Enfants et adultes NR	< 65 ans	0,0491	Désutilité appliquée pendant 1 an
		≥ 65 ans	0,0679	
	Adultes RI	< 65 ans	0,0708	
		≥ 65 ans	0,0985	
	Adultes HR	< 65 ans	0,1366	
		≥ 65 ans	0,1788	
InIP (PPNB non hospitalisées)	Tous les individus		0,508	Désutilité appliquée pendant 8,5 jours
InIP (OMA)	Enfants		N/A	N/A

NR : non à risque ; RI : risque infectieux ; HR : haut risque

Tableau 20 : Utilité moyenne des patients atteints de séquelles post-méningite à long-terme- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Type de SPM à long-terme	Nombre de patients N total = 823 (source : Weil-Olivier et al.)(22)	Utilité associée
Epilepsie	205 (24,9%)	0,820 (Lecocq (33); Oostenbrink(34))
Anxiété	196 (23,8%)	0,840 (Stouthard (35))
Déficit neurologique sévère	193 (23,5%)	0,319 (Beutels)
Déficit moteur	123 (14,9%)	0,840 (Stouthard (35))
Dépression	87 (10,6%)	0,840 (Stouthard (35))
Cicatrices cutanées	81 (9,8%)	0,700 (hypothèse : moyenne des autres utilités)
Problèmes d'élocution	61 (7,4%)	0,840 (Stouthard (35))
Perte auditive nécessitant un implant	70 (8,5%)	0,635 (Lecocq(33) ; Beutels)
Perte auditive unilatérale	69 (8,4%)	0,635 (Lecocq (33); Beutels)
Déficiência visuelle grave / Cécité	60 (7,3%)	0,340 (Lecocq (33); Stouthard (35))
Amputation	52 (6,3%)	0,690 (Lecocq(33))
Maladie rénale	45 (5,5%)	0,820 (Stouthard (35))
Perte auditive bilatérale	30 (3,6%)	0,635 (Beutels)
Retard mental	19 (2,3%)	0,840 (Stouthard (35))
Syndrome d'hyperactivité	13 (1,6%)	0,700 (hypothèse : moyenne des autres utilités)
Utilité moyenne		0,693

Calcul : somme produit (% de patients ayant la séquelle ; utilité de la séquelle)

Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation de la qualité de vie

Les principaux choix et hypothèses de mesure et de valorisation des utilités sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 21 : Synthèse des hypothèses et choix de mesure et de valorisation des utilités - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Libellé	Hypothèse / Choix méthodologique	Justification / Référence	Analyse de sensibilité
Utilité de base des enfants	Utilité similaire à celle des individus âgés de 18-24 ans en France (questionnaire EQ-5D-3L).	Absence de données existantes concernant l'utilité des enfants.	Analyse en scénario considérant une utilité de base = 1 chez les enfants.
Désutilités associées aux événements cliniques	Désutilités basées sur les résultats de l'étude de Beutels et al., et calculées à partir des résultats de l'étude PNEUMOCOST (questionnaire EQ-5D-3L). Hypothèse que les désutilités chez les 18-65 ans sont applicables chez les <18 ans.	Données françaises publiées et utilisées par le HCSP dans la formulation des recommandations vaccinales en 2017.	Variation des désutilités autour de leur intervalle de confiance dans les analyses de sensibilité.
Désutilités associées aux événements indésirables	Non prises en compte.	Absence d'EIG associés aux vaccins dans l'essai clinique. Choix cohérent avec les précédentes évaluations économiques de vaccins (Eflueda et Gardasil 9) par la HAS.	N/A

4.1.5. Mesure et valorisation des coûts

4.1.5.1. Coûts pris en compte

Conformément aux recommandations de la HAS les coûts directs médicaux sont pris en compte dans l'analyse. Les postes de coûts pris en compte étaient les suivants :

- Le coût d'acquisition des traitements
- Le coût d'administration des traitements
- Le coût de prise en charge hospitalier des infections invasives à pneumocoque (IIP)
- Le coût de prise en charge ambulatoire ou hospitalier des infections non invasives à pneumocoque (InIP)
- Le coût des soins de fin de vie

4.1.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Le coût d'acquisition des vaccins PREVENAR13 (VPC13) et PNEUMOVAX (PPSV23) a été estimé selon le schéma complet de vaccination 2+1 et à partir de leur prix public toutes taxes comprises (PPTTC), incluant les honoraires de dispensation, actuellement en vigueur en 2022 et renseigné par la base de données publique des médicaments.¹⁴⁷ Le prix par dose des vaccins est résumé ci-dessous.

Tableau 22 : Prix par dose des vaccins - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Vaccin	PFHT	PPTTC	PPTTC + honoraires de dispensation
PREVENAR13 (VPC13) et V114	■	■	■
PNEUMOVAX (PPSV23)	15,45 €	18,67 €	19,69 €

Tableau 23 : Coût d'administration des vaccins- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Spécialité	Tarif consultation (€2022)	Dépassements d'honoraires (€2022)	Coût d'administration (€2022)
Médecin généraliste	25,00 €	0,34 €	25,34 €
Pédiatre	32,00 €	7,95 €	39,95 €

Coût de prise en charge hospitalière des IIP

Coût de prise en charge hospitalière des méningites

Tableau 24 : Coût de prise en charge hospitalière des méningites (validation ; source : ATIH) - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

	Effectif (2021)	DMS (jours) (2021)	Coût complet + structure (ENCC) (€2019)
GHM 01M05T « infections du système nerveux à l'exception des méningites virales, très courte durée »			
Ex-DG (public)	44	0,00	1 214 €
GHM 01M051 « infections du système nerveux à l'exception des méningites virales, niveau 1 »			
Ex-DG (public)	148	3,29	3 071 €
GHM 01M052 « infections du système nerveux à l'exception des méningites virales, niveau 2 »			
Ex-DG (public)	214	9,57	7 616 €
GHM 01M053 « infections du système nerveux à l'exception des méningites virales, niveau 3 »			
Ex-DG (public)	206	16,32	11 327 €
GHM 01M054 « infections du système nerveux à l'exception des méningites virales, niveau 4 »			
Ex-DG (public)	162	29,51	25 195 €
GHM 01M05 – Ensemble			
Coût moyen pondéré actualisé (€2022) et DMS		13,80	11 009 € *

Détail du calcul : $((44 * 1\,214 + 148 * 3\,071 + 214 * 7\,616 + 206 * 11\,327 + 162 * 25\,195) / (44 + 148 + 214 + 206 + 162)) * 102,01 / 102,39 = 11\,009$

Coût des séquelles post-méningites (SPM)

Les méningites pouvant être à l'origine de séquelles à long-terme et être associées à une consommation de soins importante, le coût associé à la prise en charge des SPM a également été pris en compte dans l'analyse. Afin de caractériser le coût de prise en charge annuel des patients atteints d'une simple SPM ou de multiples SPM suivant l'année d'hospitalisation, la moyenne des coûts annuels de prise en charge des 4 années suivants l'hospitalisation présentés dans la Figure 4 de l'étude de Weil-Olivier et al.(22), a été calculée.

Les coûts de prise en charge imputés aux patients atteints de méningites et de SPM sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 25 : Résumé des coûts de prise en charge des méningites et séquelles modélisés- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Patients	Distribution	Coût de prise en charge hospitalière (€2022) en N	Coût de prise en charge des séquelles à long-terme (€2022) en N+1 jusqu'à la fin de la simulation ou décès
Sans SPM	76,7 %	11 216 €	N/A
Avec simple SPM	14,9 %		4 995 €
Avec multiples SPM	8,4 %		8 099 €

Coût de prise en charge hospitalière des bactériémies

Le coût moyen pondéré de la prise en charge hospitalière des bactériémies chez l'enfant était estimé à 3 220 € en 2022 (Tableau 46). Ce coût a été appliqué une fois dans le modèle aux enfants ayant une bactériémie.

Tableau 26 : Coût de prise en charge hospitalière des bactériémies chez l'enfant- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

	Effectif (2021)	DMS (jours) (2021)	Coût complet + structure (ENCC) (€2019)
GHM 04M041 « pneumonies et pleurésies banales, âge inférieur à 18 ans, niveau 1 »			
Ex-DG (public)	175	1,79	1 546 €
GHM 04M042 « pneumonies et pleurésies banales, âge inférieur à 18 ans, niveau 2 »			
Ex-DG (public)	75	4,28	3 376 €
GHM 04M043 « pneumonies et pleurésies banales, âge inférieur à 18 ans, niveau 3 »			
Ex-DG (public)	29	6,78	5 496 €
GHM 04M044 « pneumonies et pleurésies banales, âge inférieur à 18 ans, niveau 4 »			
Ex-DG (public)	12	12,41	14 582 €
GHM 18M061 « septicémies, âge inférieur à 18 ans, niveau 1 »			
Ex-DG (public)	77	2,93	2 940 €
GHM 18M062 « septicémies, âge inférieur à 18 ans, niveau 2 »			
Ex-DG (public)	39	6,63	5 916 €
GHM 18M063 « septicémies, âge inférieur à 18 ans, niveau 3 »			
Ex-DG (public)	0	11,04	11 027 €
GHM 18M064 « septicémies, âge inférieur à 18 ans, niveau 4 »			
Ex-DG (public)	0	16,85	15 845 €
GHM 04M04 et 18M06 – Ensemble			
Coût moyen pondéré actualisé (€2022) et DMS		3,60	3 220 €

Détail du calcul : $((175 * 1\,546 + 75 * 3\,376 + 29 * 5\,496 + 12 * 14\,582 + 77 * 2\,940 + 39 * 5\,916) / (175 + 75 + 29 + 12 + 77 + 39)) * 102,01 / 102,39 = 3\,220$

Le coût moyen pondéré de la prise hospitalière des bactériémies chez l'adulte était estimé à 5 076 € en 2022 (Tableau 27). Ce coût a été appliqué une fois dans le modèle aux adultes ayant une bactériémie.

Tableau 27 : Coût de prise en charge hospitalière des bactériémies chez l'adulte- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

	Effectif (2021)	DMS (jours) (2021)	Coût complet + structure (ENCC) (€2019)
GHM 04M05T « pneumonies et pleurésies banales, âge supérieur à 17 ans, très courte durée »			
Ex-DG (public)	413	0,67	849 €
Ex-OQN (privé)	18	0,55	775 €
GHM 04M051 « pneumonies et pleurésies banales, âge supérieur à 17 ans, niveau 1 »			
Ex-DG (public)	516	3,53	2 101 €
Ex-OQN (privé)	38	4,12	2 177 €

GHM 04M052 « pneumonies et pleurésies banales, âge supérieur à 17 ans, niveau 2 »			
Ex-DG (public)	1 360	7,43	3 628 €
Ex-OQN (privé)	67	7,38	3 632 €
GHM 04M053 « pneumonies et pleurésies banales, âge supérieur à 17 ans, niveau 3 »			
Ex-DG (public)	1 562	11,70	5 576 €
Ex-OQN (privé)	62	11,05	5 748 €
GHM 04M054 « pneumonies et pleurésies banales, âge supérieur à 17 ans, niveau 4 »			
Ex-DG (public)	725	17,59	11 499 €
Ex-OQN (privé)	37	16,93	8 675 €
GHM 18M07T « septicémies, âge supérieur à 17 ans, très courte durée »			
Ex-DG (public)	722	0,67	935 €
Ex-OQN (privé)	0	0,62	0 €
GHM 18M071 « septicémies, âge supérieur à 17 ans, niveau 1 »			
Ex-DG (public)	411	3,46	2 418 €
Ex-OQN (privé)	33	3,87	2 196 €
GHM 18M072 « septicémies, âge supérieur à 17 ans, niveau 2 »			
Ex-DG (public)	498	8,59	4 631 €
Ex-OQN (privé)	48	8,03	3 958 €
GHM 18M073 « septicémies, âge supérieur à 17 ans, niveau 3 »			
Ex-DG (public)	871	13,59	7 416 €
Ex-OQN (privé)	65	11,95	6 978 €
GHM 18M074 « septicémies, âge supérieur à 17 ans, niveau 4 »			
Ex-DG (public)	251	19,39	13 711 €
Ex-OQN (privé)	28	18,15	11 837 €
GHM 04M05 et 18M07 – Ensemble			
Coût moyen pondéré actualisé (€2022) et DMS		9,05	5 076 €

Détail du calcul : $((413 * 849 + 18 * 775 + 516 * 2 101 + 38 * 2 177 + 1 360 * 3 628 + 67 * 3 632 + 1 562 * 5 576 + 62 * 5 748 + 725 * 11 499 + 37 * 8 675 + 722 * 935 + 411 * 2 418 + 33 * 2 196 + 498 * 4 631 + 48 * 3 958 + 871 * 7 416 + 65 * 6 978 + 251 * 13 711 + 28 * 11 837) / (413 + 18 + 516 + 38 + 1 360 + 67 + 1 562 + 62 + 725 + 37 + 722 + 411 + 33 + 498 + 48 + 871 + 65)$

Coût de prise en charge hospitalière des PPNB hospitalisés

Le coût moyen pondéré de la prise hospitalière des PPNB chez l'enfant était estimé à 2 400 € en 2022 (**Tableau 28**). Ce coût a été appliqué une fois dans le modèle aux enfants ayant une NBPP et étant hospitalisés.

Tableau 28 : Coût de prise en charge hospitalière des PPNB chez l'enfant- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

	Effectif (2021)	DMS (jours) (2021)	Coût complet + structure (ENCC) (€2019)
GHM 04M041 « pneumonies et pleurésies banales, âge inférieur à 18 ans, niveau 1 »			
Ex-DG (public)	5 424	1,79	1 546 €
GHM 04M042 « pneumonies et pleurésies banales, âge inférieur à 18 ans, niveau 2 »			
Ex-DG (public)	1 564	4,28	3 376 €
GHM 04M043 « pneumonies et pleurésies banales, âge inférieur à 18 ans, niveau 3 »			
Ex-DG (public)	838	6,78	5 496 €
GHM 04M044 « pneumonies et pleurésies banales, âge inférieur à 18 ans, niveau 4 »			
Ex-DG (public)	48	12,41	14 582 €
GHM 04M04 – Ensemble			
Coût moyen pondéré actualisé (€2022) et DMS		2,88	2 400 €

Détail du calcul : $((5\,424 * 1\,546 + 1\,564 * 3\,376 + 838 * 5\,496 + 48 * 14\,582) / (5\,424 + 1\,564 + 838 + 48)) * 102,01 / 102,39 = 2\,400$

Le coût moyen pondéré de la prise hospitalière des PPNB chez l'adulte était estimé à 4 030 € en 2022 (**Tableau 29**). Ce coût a été appliqué une fois dans le modèle aux adultes ayant une NBPP et étant hospitalisés.

Tableau 29 : Coût de prise en charge hospitalière des PPNB chez l'adulte- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

	Effectif (2021)	DMS (jours) (2021)	Coût complet + structure (ENCC) (€2019)
GHM 04M05T « pneumonies et pleurésies banales, âge supérieur à 17 ans, très courte durée »			
Ex-DG (public)	19 068	0,67	849 €
Ex-OQN (privé)	2 502	0,55	775 €
GHM 04M051 « pneumonies et pleurésies banales, âge supérieur à 17 ans, niveau 1 »			
Ex-DG (public)	9 694	3,53	2 101 €
Ex-OQN (privé)	1 569	4,12	2 177 €
GHM 04M052 « pneumonies et pleurésies banales, âge supérieur à 17 ans, niveau 2 »			
Ex-DG (public)	22 687	7,43	3 628 €
Ex-OQN (privé)	3 177	7,38	3 632 €
GHM 04M053 « pneumonies et pleurésies banales, âge supérieur à 17 ans, niveau 3 »			
Ex-DG (public)	29 558	11,70	5 576 €
Ex-OQN (privé)	3 745	11,05	5 748 €
GHM 04M054 « pneumonies et pleurésies banales, âge supérieur à 17 ans, niveau 4 »			
Ex-DG (public)	6 271	17,59	11 499 €
Ex-OQN (privé)	706	16,93	8 675 €
GHM 04M05 – Ensemble			
Coût moyen pondéré actualisé (€2022) et DMS		7,64	4 030 €

Détail du calcul : $((19\,068 * 849 + 2\,502 * 775 + 9\,694 * 2\,101 + 1\,569 * 2\,177 + 22\,687 * 3\,628 + 3\,177 * 3\,632 + 29\,558 * 5\,576 + 3\,745 * 5\,748 + 6\,271 * 11\,499 + 706 * 8\,675) / (19\,068 + 2\,502 + 9\,694 + 1\,569 + 22\,687 + 3\,177 + 29\,558 + 3\,745 + 6\,271 + 706)) * 102,01 / 102,39 = 4\,030$

Coût de prise en charge ambulatoire des PPNB non hospitalisées

Les ressources consommées par les enfants et adultes atteints de PPNB et ne nécessitant pas d’hospitalisation, dans le modèle ont été estimés à partir des résultats de l’étude de Personne et al. (2016). Chez les patients exclusivement pris en charge en ambulatoire, le coût moyen associé à leur prise en charge était estimé à 118,80 € et était associé à une consultation chez un médecin généraliste, la consommation d’antibiotiques, et pour une partie d’entre eux à la réalisation d’examens biologiques et/ou d’imagerie.

Ainsi, le coût moyen de prise en charge ambulatoire des enfants et adultes atteints de PPNB non hospitalisées, a été estimé après actualisation à 121 € en 2022. Ce coût a été appliqué une fois dans le modèle aux individus ayant une NBPP et n’étant pas hospitalisés.

Coût de prise en charge des OMA

Le coût de prise en charge des OMA chez les enfants (classes d’âge : 0-2 ans, 2-5 ans et 5-15 ans) a été déterminé au regard de leur niveau de sévérité et de leur récurrence.

Ainsi au regard du niveau de sévérité et de récurrence des OMA, leur coût moyen pondéré de prise en charge a été estimé à 73 € en 2022 (Tableau 30). Ce coût a été appliqué une fois dans le modèle aux enfants ayant une OMA.

Tableau 30 : Coût moyen pondéré de prise en charge des OMA chez les enfants- [source : rapport technique de l’industriel décembre 2023]

Nature de l’OMA	Distribution des enfants	Coût de prise en charge (€2022)	Coût de prise en charge moyen d’une OMA (€2022)
OMA simple non récurrente	81,1 %	43 €	73 €
OMA récurrente non complexe	15,9 %	121 €	
OMA récurrente complexe	3,0 %	627 €	

Coût de prise en charge des effets indésirables

NA

Coût de soins de fin de vie

NA

Synthèse des coûts du modèle

La synthèse des coûts considérés en analyse de référence sont résumés dans le Tableau 31 suivant.

Tableau 31 : Résumé des ressources consommés et coûts unitaires ou par cycle en analyse de référence- [source : rapport technique de l’industriel décembre 2023]

Res-source	Volume / Fréquence	Coût unitaire ou par cycle (€2022)	Sources
Prix par dose			
VPC13 V114	Recommandations vaccinales en vigueur en France	Prix par dose : █████ € / Coût d'acquisition schéma 2+1 : █████ €	RCP et base de données des médicaments
PPSV23		19,69 €	
Coûts d'administration			
Consul-tation MG	A chaque administration d'un vaccin	25,34 €	Tarifs et dépassements d'honoraires de l'Assurance Maladie
Consul-tation pé-diatre		39,95 €	
Coûts de prise en charge hospitalière des IIP			
Méning-ites	Séjour hospitalier	11 216 €	Données de ScanSanté et de l'ATIH
SPM simple	Coût annuel moyen appliqué à la part des patients avec des SPM simple ou multiples (respectivement 14,9% et 8,4%) jusqu'à la fin de la simulation ou leur décès	4 995 €	Etude de Weil-Olivier et al.(22)
SPM mul-tiples		8 099 €	
Bacté-riémie chez l'enfant	Séjour hospitalier	3 220 €	Données de ScanSanté et de l'ATIH
Bacté-riémie chez l'adulte	Séjour hospitalier	5 076 €	
Coûts de prise en charge hospitalière des INIP			
PPNB chez l'enfant	Séjour hospitalier	2 400 €	Données de ScanSanté et de l'ATIH
PPNB chez l'adulte	Séjour hospitalier	4 030 €	
Coûts de prise en charge ambulatoire des INIP			
PPNB chez l'enfant	Une consultation médecin généraliste associée à la consommation d'antibiotiques (± examens d'imagerie / biologiques)	121 €	Etude de Personne et al.
PPNB chez l'adulte			

OMA chez l'enfant	Ajusté selon la sévérité et la récurrence des OMA chez les enfants (voir section Estimation des coûts)	73 €	Etude de Personne et al. Données de ScanSanté et de l'ATIH Tarifs et dépassements d'honoraires de l'Assurance Maladie
-------------------------	--	------	---

4.1.6. Validation

Vérification technique et validation interne

Plusieurs exercices de validation interne ont été réalisés :

1. Le développement du modèle et son adaptation en France ont fait l'objet d'une revue rigoureuse du plan de développement du modèle (PDM), où des experts internes ont examiné et commenté la structure et l'adéquation du modèle au contexte français.
2. L'adaptation du modèle a été soumise à une procédure opérationnelle standard interne, avec la complétion d'un « review log » dans lequel a été renseigné les contrôles qualité du modelleur et un analyste indépendant.
3. Comme recommandé par l'OMS, le modèle a été vérifié (« débuggage ») pour s'assurer que les résultats du modèle, conditionnés par les données d'entrée, sont conformes à ce qui est attendu. Un moyen facile de vérifier si le modèle se comporte comme prévu consiste à modifier les valeurs d'entrée par des valeurs extrêmes, en vérifiant que le modèle se comporte comme prévu : les valeurs 0 entraînent des résultats nuls pour les événements (i.e., EV nulle $\square$ aucun cas évité et aucun décès évité) et / ou les coûts associés.
4. Tous les fichiers pertinents (p. ex. inputs file) ont été examinés par un analyste indépendant afin de garantir l'intégration des bonnes valeurs d'inputs dans le code du modèle.

Validation externe

Validation de la phase de calibration

Le modèle a été calibré sur des paramètres épidémiologiques (i.e., inputs de la calibration) par classe d'âge pour les différentes manifestations d'infections à pneumocoque (IIP, NBPP, OMA) : incidence et distribution sérotypique. Ces paramètres étaient estimés à partir des données du réseau EPIBAC (incidence), du CNRP (distribution sérotypique) et d'autres données de la littérature.

Figure 10 : Evolution de l'incidence globale des IIP en France dans l'ensemble de la population sur la période 2000-2019 (résultat de calibration) - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

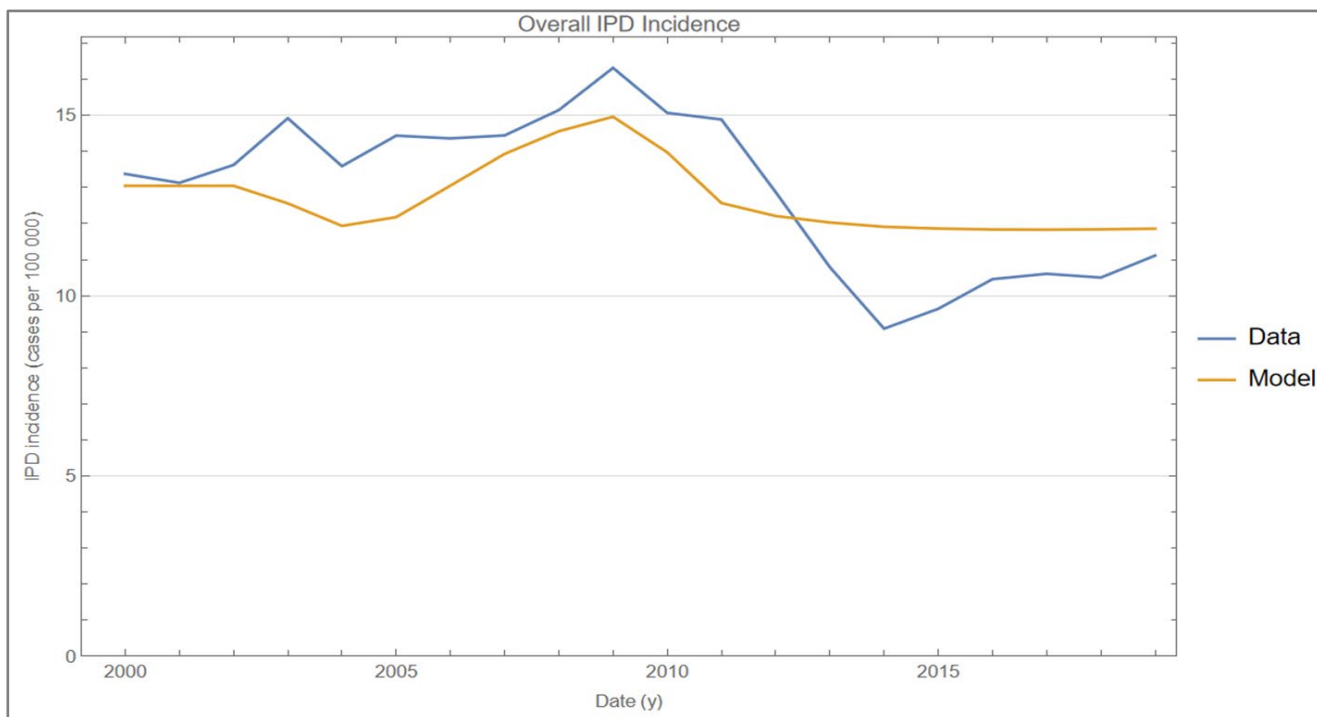
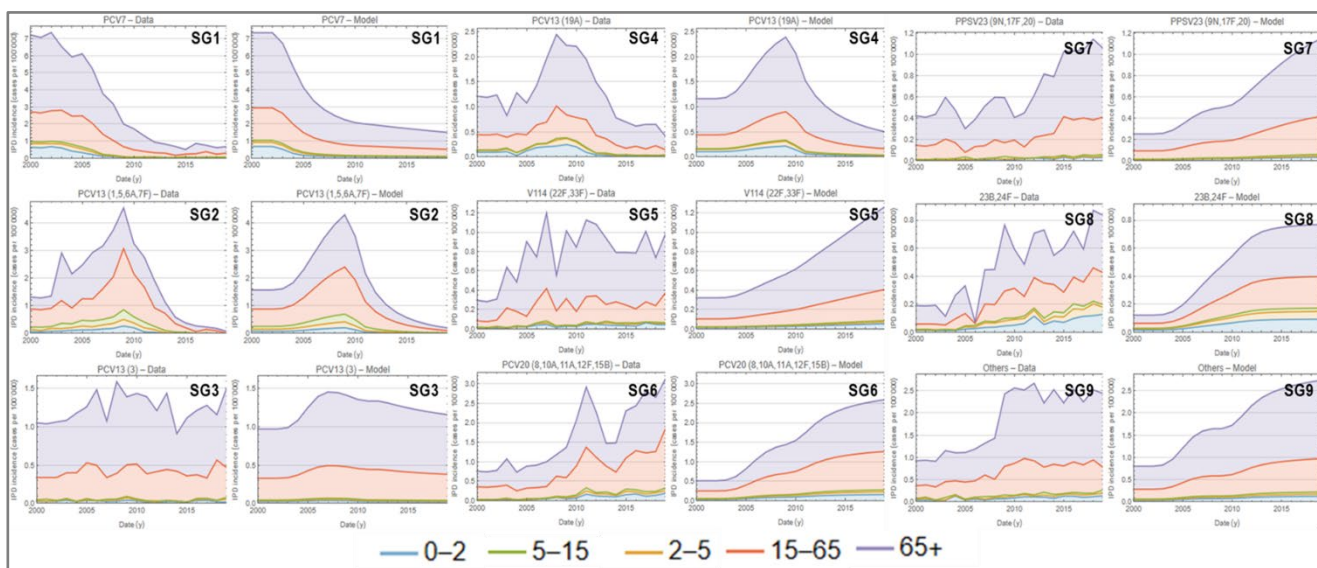


Figure 11 : Evolution de l'incidence des IIP en France par séro groupe et classe d'âge sur la période 2000-2019 (résultat de la calibration) - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

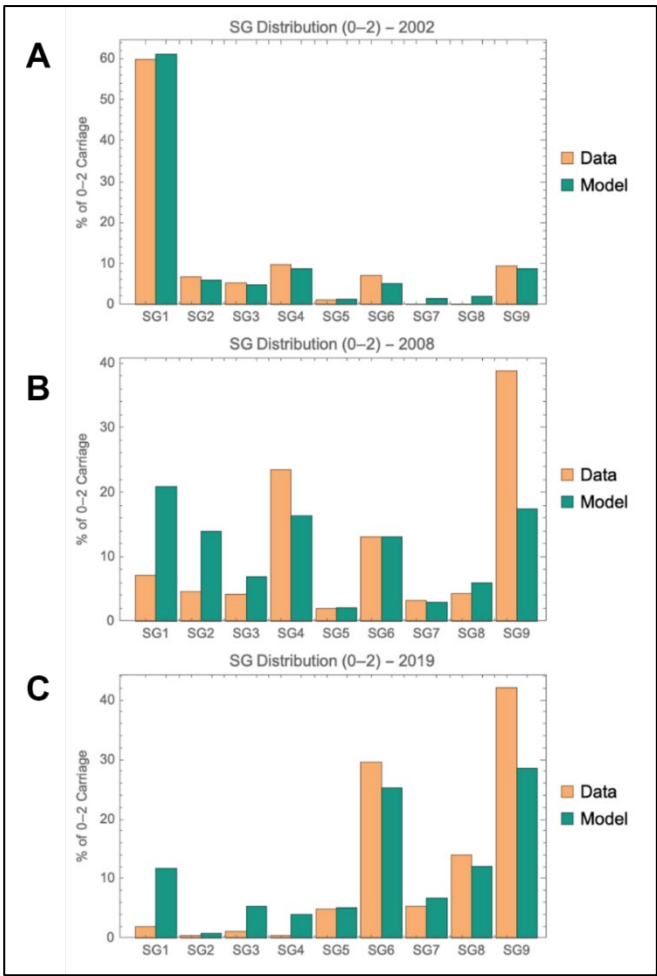


Validation externe sur les données de portage

Le modèle n'a pas été calibré sur les données contre le portage sur la période 2004-2019 (seules les données 2002-2003 du CNRP ont informé la calibration pour la période pré-VPC, chez les enfants de moins de 2 ans. Pour rappel le VPC7 a été introduit en 2003 en France). Il s'agit d'un paramètre inhérent à l'histoire naturelle de la maladie et à la transmission de *S. pneumoniae*, qui a été fixé par calibration (i.e., output de la calibration). Les valeurs obtenues peuvent donc faire l'objet d'une validation externe, en utilisant des sources de données indépendantes (i.e., non utilisées comme input de la calibration).

Compte tenu de l'absence de données sur la prévalence du portage chez l'adulte en France et dans les pays comparables à la France, ni de données exhaustives en France chez l'enfant (i.e., seulement sur des cas d'otite), la validation de ces chiffres a initialement été effectuée sur les données de portage dans les cas d'otite en France.

Figure 25 : Prévalence du portage par séro groupe, chez les 6-24 mois : comparaison des résultats de la calibration aux données du CNRP- [source : rapport technique de l’industriel décembre 2023]



4.2. Présentation des résultats et exploration de l’incertitude

4.2.1. Résultats dans l’analyse de référence

4.2.1.1. Résultats de l’étude de coût

Tableau 32 : Résultats de coûts pour l’ensemble de la population, désagrégés et actualisés (analyse de référence) - [source : rapport technique de l’industriel décembre 2023]

Résultat de coûts	VPC13	V114	Différentiel (V114 - VPC13)
Vaccination	7 616 089 309 €	7 637 886 165 €	21 796 856 € (+0,3%)
Prise en charge des IIP	1 441 514 130 €	1 282 355 595 €	-159 158 535 € (-11,0%)
Bactériémies	1 181 481 365 €	1 050 080 058 €	-131 401 307 € (-11,1%)
Méningites	260 032 765 €	232 275 538 €	-27 757 227 € (-10,7%)
Prise en charge des SPM	830 941 998 €	745 894 873 €	-85 047 125 € (-10,2%)

Prise en charge des PPNB	3 535 468 884 €	3 453 186 885 €	-82281 999 € (-2,3%)
Prise en charge des OMA	2 714 089 940 €	2 709 341 970 €	-4 747 970 € (-0,2%)
Total	16 138 104 261 €	15 828 665 489 €	-309 438 772 € (-1,9%)

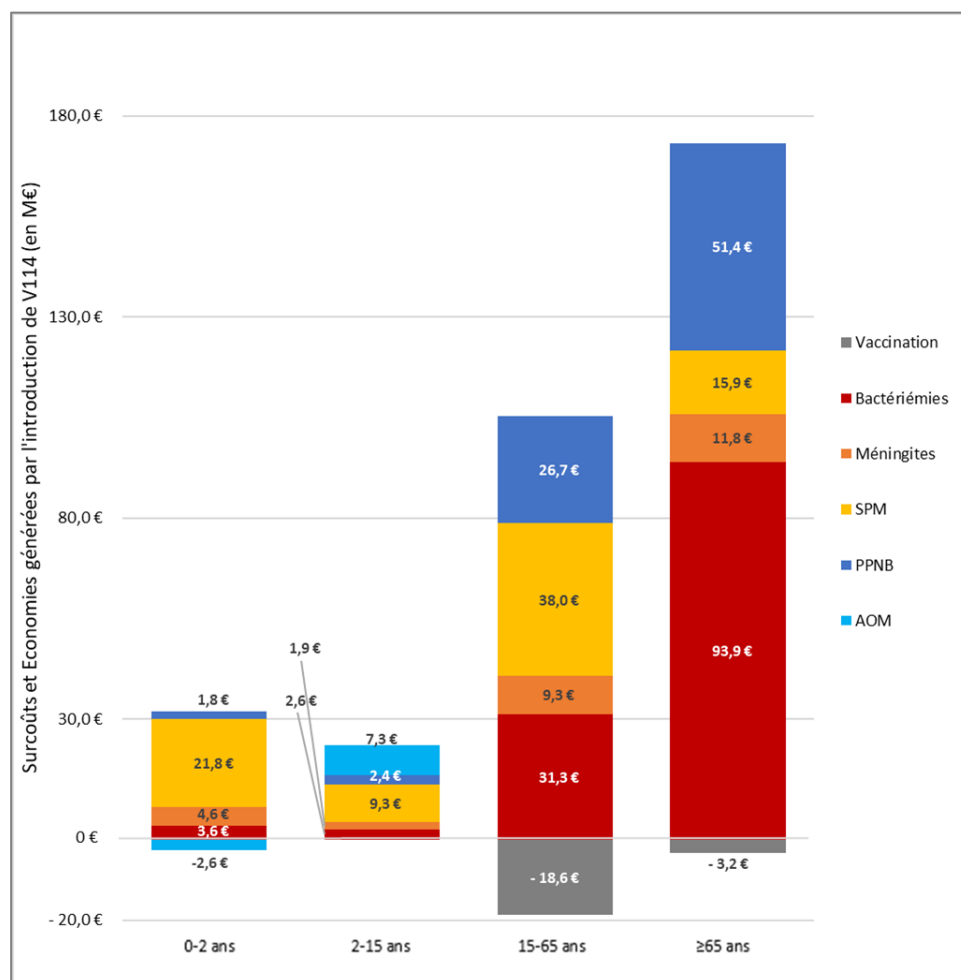
Tableau 33 : Résultats de coûts décomposés par classe d'âge, désagrégés et actualisés (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Résultat de coûts	VPC13	V114	Différentiel (V114 - VPC13)
0-2 ans			
Vaccination	7 571 109 083 €	7 571 109 085 €	2 € (0%)
Prise en charge des IIP	67 471 351 €	59 259 329 €	-8 212 022 € (-12,2%)
Bactériémies	29 401 034 €	25 822 597 €	-3 578 437 € (-12,2%)
Méningites	38 070 317 €	33 436 732 €	-4 633 585 € (-12,2%)
Prise en charge des SPM	179 281 356 €	157 460 798 €	-21 820 558 € (-12,2%)
Prise en charge des PPNB	115 899 800 €	114 086 089 €	-1 813 711 € (-1,6%)
Prise en charge des OMA	796 292 237 €	798 866 139 €	2 573 902 € (+0,3%)
2-5 ans			
Vaccination	0 €	0 €	N/A
Prise en charge des IIP	23 255 847 €	21 049 544 €	-2 206 303 € (-9,5%)
Bactériémies	15 156 943 €	13 718 990 €	-1 437 953 € (-9,5%)
Méningites	8 098 904 €	7 330 554 €	-768 350 € (-9,5%)
Prise en charge des SPM	39 260 918 €	35 536 199 €	-3 724 719 € (-9,5%)
Prise en charge des PPNB	28 750 067 €	27 915 567 €	-834 500 € (-2,9%)

Prise en charge des OMA	811 020 658 €	810 309 148 €	-711 510 € (-0,1%)
5-15 ans			
Vaccination	0 €	0 €	N/A
Prise en charge des IIP	21 165 873 €	18 873 618 €	-2 292 255 € (-10,8%)
Bactériémies	10 463 191 €	9 330 031 €	-1 133 160 € (-10,8%)
Méningites	10 702 682 €	9 543 586 €	-1 159 096 € (-10,8%)
Prise en charge des SPM	51 270 522 €	45 717 945 €	-5 552 577 € (-10,8%)
Prise en charge des PPNB	46 194 523 €	44 619 335 €	-1 575 188 € (-3,4%)
Prise en charge des OMA	1 106 777 044 €	1 100 166 683 €	-6 610 361 € (-0,6%)
15-65 ans			
Vaccination	37 731 356 €	56 368 632 €	18 637 276 € (+49,4%)
Prise en charge des IIP	460 221 489 €	419 547 872 €	-40 673 617 € (-8,8%)
Bactériémies	354 436 157 €	323 111 672 €	-31 324 485 € (-8,8%)
Méningites	105 785 332 €	96 436 200 €	-9 349 132 € (-8,8%)
Prise en charge des SPM	430 212 593 €	392 191 115 €	-38 021 478 € (-8,8%)
Prise en charge des PPNB	1 061 191 885 €	1 034 505 741 €	-26 686 144 € (-2,5%)
Prise en charge des OMA	0 €	0 €	N/A
≥65 ans			
Vaccination	7 248 870 €	10 408 448 €	3 159 578 € (+43,6%)
Prise en charge des IIP	869 399 571 €	763 625 233 €	-105 774 338 € (-12,2%)

Bactériémies	772 024 041 €	678 096 767 €	-93 927 274 € (-12,2%)
Méningites	97 375 530 €	85 528 466 €	-11 847 064 € (-12,2%)
Prise en charge des SPM	130 916 610 €	114 988 816 €	-15 927 794 € (-12,2%)
Prise en charge des PPNB	2 283 432 609 €	2 232 060 153 €	-51 372 456 € (-2,2%)
Prise en charge des OMA	0 €	0 €	N/A

Figure 12 : Différentiels de coûts entre V114 et VPC13, par classe d'âge, désagrégés et actualisés (analyse de référence, en millions d'euros) - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]



Note de lecture : les économies générées par l'introduction de V114 dans la stratégie de vaccination pédiatrique sont présentées en valeurs positives tandis que les surcoûts sont présentés en valeurs négatives (exemple : chez les 0-2 ans, des économies associées à la prise en charge des bactériémies, méningites, SPM et PPNB sont générées, tandis qu'on observe des surcoûts associés à la prise en charge des OMA [2,6M€] suite à l'introduction de V114).

4.2.1.2. Résultats de l'étude des résultats de santé

Tableau 34 : Résultats de santé pour l'ensemble de la population, désagrégés et actualisés (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Résultat de santé	VPC13	V114	Différentiel (V114 - VPC13)
IIP	508 828	448 385	-60 443 (-11,9%)
Bactériémies	463 740	408 433	-55 307 (-11,9%)
Méningites	45 087	39 951	-5 136 (-11,4%)
SPM	10 505	9 309	-1 197 (-11,4%)
PPNB	16 908 309	16 480 231	-428 078 (-2,5%)
PPNB hospitalisées	1 295 385	1 262 860	-32 525 (-2,5%)
PPNB non hospitalisées	15 612 924	15 217 371	-395 553 (-2,5%)
OMA	72 315 372	72 235 919	-79 453 (-0,11%)
Décès (total)	247 272	235 780	-11 492 (-4,6%)
IIP	53 758	47 048	-6 710 (-12,5%)
PPNB hospitalisées	110 452	107 729	-2 723 (-2,5%)
PPNB non hospitalisées	83 062	81 003	-2 059 (-2,5%)

Tableau 35 : Résultats de santé (AVG et QALY) pour l'ensemble de la population, désagrégés et actualisés (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Résultat de santé	VPC13	V114	Différentiel (V114 - VPC13)
AVG	2 232 045 396	2 232 050 890	5 494
QALY	1 983 200 230	1 983 213 560	13 330

Les résultats de santé sont également détaillés selon les différentes classes d'âge de la population dans le Tableau 36 ci-après.

Tableau 36 : Résultats de santé décomposés par classe d'âge, désagrégés et actualisés (analyse de référence)

Résultat de santé	VPC13	V114	Différentiel (V114 - VPC13)
0-2 ans			
IIP	24 634	21 539	-3 095 (-12,6%)
Bactériémies	17 958	15 702	-2 256 (-12,6%)
Méningites	6 676	5 837	-839 (-12,6%)
SPM	1 555	1 360	-195 (-12,6%)
PPNB	249 892	246 076	-3 816 (-1,5%)
OMA	21 219 301	21 314 513	95 212 (+0,45%)

Décès	1 578	1 400	-177 (-11,2%)
2-5 ans			
IIP	10 660	9 611	-1 048 (-9,8%)
Bactériémies	9 242	8 333	-909 (-9,8%)
Méningites	1 418	1 278	-139 (-9,8%)
SPM	330	298	-32 (-9,8%)
PPNB	62 083	60 219	-1 865 (-3,0%)
OMA	21 623 172	21 630 580	7 408 (+0,03%)
Décès	523	475	-48 (-9,2%)
5-15 ans			
IIP	8 238	7 302	-936 (-11,4%)
Bactériémies	6 368	5 645	-723 (-11,4%)
Méningites	1 870	1 658	-212 (-11,4%)
SPM	436	386	-49 (-11,4%)
PPNB	99 332	95 591	-3 741 (-3,8%)
OMA	29 472 899	29 290 826	-182 073 (-0,62%)
Décès	464	417	-47 (-10,1%)
15-65 ans			
IIP	153 812	139 106	-14 706 (-9,6%)
Bactériémies	135 508	122 553	-12 955 (-9,6%)
Méningites	18 304	16 554	-1 750 (-9,6%)
SPM	4 265	3 857	-408 (-9,6%)
PPNB	5 233 457	5 090 062	-143 395 (-2,7%)
OMA	0	0	N/A
Décès	26 089	24 831	-1 258 (-4,8%)
≥65 ans			
IIP	311 485	270 826	-40 659 (-13,1%)
Bactériémies	294 665	256 201	-38 464 (-13,1%)
Méningites	16 820	14 625	-2 196 (-13,1%)
SPM	3 919	3 408	-512 (-13,1%)
PPNB	11 263 546	10 988 284	-275 262 (-2,4%)
OMA	0	0	N/A
Décès	218 618	208 657	-9 962 (-4,6%)

4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

4.2.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

La distribution associée à la variabilité des paramètres dans les ASP est décrite ci-dessous.

Tableau 37 : Variations et distributions associées aux paramètres dans les analyses de sensibilité- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Paramètre	Valeur de référence	Valeur basse (ASD)	Valeur haute (ASD)	Justification (ASD)	Distribution ASP
EV de V114 sur le SG1 contre la survenue d'IIP	91,0%	80,3%	95,7%	IC95% (Calcul des Cp à partir des résultats de Savulescu et al. (26) et de l'étude P025)	Beta
EV de V114 sur le SG2 contre la survenue d'IIP	79,0%	63,0%	88,0%		Beta
EV de V114 sur le SG3 contre la survenue d'IIP	81,0%	81,0%	97,0%		Beta
EV de V114 sur le SG4 contre la survenue d'IIP	76,0%	64,0%	85,0%		Beta
EV de V114 sur le SG5 contre la survenue d'IIP	93,0%	89,0%	96,0%		Beta
EV de V114 contre la survenue de PPNB chez l'enfant	87,2%	8,1%	100,0%		Beta
EV de la séquence VPC13-PPSV23 contre la survenue d'IIP chez l'adulte	75,0%	41,4%	90,8%	IC95% (Bonten et al(29), Suzuki et al. (31) et Falckenhorst et al(30))	Beta
EV de la séquence VPC13-PPSV23 contre la survenue de PPNB chez l'adulte	45,0%	14,2%	65,3%		Beta
EV de V114 sur le SG1 contre la survenue d'OMA chez l'enfant	57,0%	44,0%	67,0%	IC95% (Lewnard et al.(27), Eskola et al et Pichichero et al(28))	Beta
EV de V114 sur le SG2 contre la survenue d'OMA chez l'enfant	86,0%	61,0%	94,0%		Beta
EV de V114 sur le SG3 contre la survenue d'OMA chez l'enfant	15,0%	0,0%	72,0%		Beta
EV de V114 sur le SG4 contre la survenue d'OMA chez l'enfant	91,0%	58,0%	97,0%		Beta
EV de V114 sur le SG5 contre la survenue d'OMA chez l'enfant	65,3%	54,3%	86,0%		Beta
EV de V114 sur le portage de SG1 chez l'enfant	18,1%	14,5%	21,7%	±20%	Beta
EV de V114 sur le portage de SG2 chez l'enfant	12,8%	10,2%	15,4%	±20%	Beta
EV de V114 sur le portage de SG3 chez l'enfant	0,7%	0,5%	0,8%	±20%	Beta
EV de V114 sur le portage de SG4 chez l'enfant	9,4%	7,5%	11,2%	±20%	Beta
EV de V114 sur le portage de SG5 chez l'enfant	15,6%	12,5%	18,7%	±20%	Beta
EV de la séquence VPC13-PPSV23 sur le portage de SG1 chez l'adulte	16,6%	13,3%	20,0%	±20%	Beta
EV de la séquence VPC13-PPSV23 sur le portage de SG2 chez l'adulte	12,7%	10,2%	15,3%	±20%	Beta
EV de la séquence VPC13-PPSV23 sur le portage de SG3 chez l'adulte	0,1%	0,1%	0,1%	±20%	Beta

EV de la séquence VPC13-PPSV23 sur le portage de SG4 chez l'adulte	6,1%	4,9%	7,4%	±20%	Beta
EV de la séquence VPC13-PPSV23 sur le portage de SG5 chez l'adulte	14,5%	11,6%	17,4%	±20%	Beta
Couverture vaccinale chez les adultes à risque infectieux (RI)	15%	10%	20%	±20%	Beta
Couverture vaccinale chez les adultes à haut risque (HR)	25%	20%	30%	±20%	Beta
Durée de protection vaccinale de V114 (années)	10	8	12	±20%	Normale
Coût d'acquisition de PPSV23	19,69 €	15,75 €	23,63 €	±20%	Gamma
Coût d'administration de VPC13 et V114 chez l'enfant	39,95 €	31,96 €	47,94 €	±20%	Gamma
Coût d'administration de la séquence VPC13-PPSV23 chez l'adulte	25,34 €	20,27 €	30,41 €	±20%	Gamma
Coût de prise en charge des méningites	11 216 €	10 839 €	11 601 €	IC95% (Weil-Olivier et al. (22)+ IPC)	Gamma
Coût de prise en charge annuel des PSM simples	4 995 €	3 996 €	5 994 €	±20%	Gamma
Coût de prise en charge annuel des PSM multiples	8 099 €	6 479 €	9 719 €	±20%	Gamma
Coût de prise en charge des bactériémies chez l'enfant	3 220 €	2 958 €	3 481 €	IC95% (ATIH + IPC)	Gamma
Coût de prise en charge des bactériémies chez l'adulte	5 076 €	4 735 €	5 417 €	IC95% (ATIH + IPC)	Gamma
Coût de prise en charge hospitalier des PPNB chez l'enfant	2 400 €	2 259 €	2 542 €	IC95% (ATIH + IPC)	Gamma
Coût de prise en charge hospitalier des PPNB chez l'adulte	4 030 €	3 793 €	4 267 €	IC95% (ATIH + IPC)	Gamma
Coût de prise en charge ambulatoire des PPNB	121 €	118 €	124 €	IC95% (Personne et al.(23) + IPC)	Gamma
Coût de prise en charge des OMA	73 €	58 €	88 €	±20%	Gamma
Désutilité associée aux IIP chez les individus <65 ans NR	0,0203	0,0162	0,0244	±20%	Beta
Désutilité associée aux IIP chez les individus ≥65 ans NR	0,1741	0,1393	0,2089	±20%	Beta
Désutilité associée aux IIP chez les individus <65 ans RI	0,0310	0,0248	0,0372	±20%	Beta
Désutilité associée aux IIP chez les individus ≥65 ans RI	0,0988	0,0790	0,1186	±20%	Beta
Désutilité associée aux IIP chez les individus <65 ans HR	0,0873	0,0698	0,1048	±20%	Beta

Désutilité associée aux IIP chez les individus ≥65 ans HR	0,1788	0,1430	0,2146	±20%	Beta
Désutilité associée aux PPNB hospitalisées chez les individus <65 ans NR	0,0491	0,0393	0,0589	±20%	Beta
Désutilité associée aux PPNB hospitalisées chez les individus ≥65 ans NR	0,0679	0,0543	0,0815	±20%	Beta
Désutilité associée aux PPNB hospitalisées chez les individus <65 ans RI	0,0708	0,0566	0,0850	±20%	Beta
Désutilité associée aux PPNB hospitalisées chez les individus ≥65 ans RI	0,0985	0,0788	0,1182	±20%	Beta
Désutilité associée aux PPNB hospitalisées P chez les individus <65 ans HR	0,1366	0,1093	0,1639	±20%	Beta
Désutilité associée aux PPNB hospitalisées chez les individus ≥65 ans HR	0,1788	0,1430	0,2146	±20%	Beta
Désutilité associée aux PPNB non hospitalisées	0,0118	0,0095	0,0142	±20%	Beta
Utilité moyenne des patients atteints de SPM	0,693	0,554	0,832	±20%	Beta

Résultats de l'analyse déterministe

Tableau 38 : Résultats associés à la variabilité des 15 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR de V114 vs. VPC13 dans l'ASD (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Paramètre	Borne basse	Borne haute
Analyse de référence	- 23 214 € / QALY (dominant)	
EV sur le SG3 contre la survenue d'OMA chez l'enfant : 15% (0% - 72%)	-17 783 € (dominant)	-44 095 € (dominant)
EV sur le portage de SG1 chez l'enfant : 18,1% (14,5% - 21,7%)	-31 234 € (dominant)	-13 505 € (dominant)
EV sur le SG4 contre la survenue d'OMA chez l'enfant : 91% (58% - 97%)	-11 195 € (dominant)	-25 459 € (dominant)
Utilité des SPM : 0,693 (0,554 - 0,832)	-20 325 € (dominant)	-27 198 € (dominant)
EV contre la survenue de PPNB chez l'enfant : 87,2% (8,1% - 100%)	-17 217 € (dominant)	-23 888 € (dominant)
EV sur le SG1 contre la survenue d'OMA chez l'enfant : 57% (44% - 67%)	-20 459 € (dominant)	-25 422 € (dominant)
Couverture vaccinale chez les adultes à risque infectieux (RI) : 15% (12% - 18 %)	-24 880 € (dominant)	-21 691 € (dominant)
Durée de protection vaccinale de V114 : 10 ans (8 ans - 12 ans)	-24 870 € (dominant)	-21 918 € (dominant)
EV sur le portage de SG4 chez l'enfant : 9,4% (7,5% - 11,2%)	-21 473 € (dominant)	-24 193 € (dominant)

Désutilité associée aux IIP chez les individus <65 ans NR : 0,0203 (0,0162 - 0,0244)	-24 383 € (dominant)	-22 244 € (dominant)
EV sur le portage de SG3 chez l'enfant : 0,7% (0,5% - 0,8%)	-22 299 € (dominant)	-24 171 € (dominant)
Désutilité associée aux PPNB non hospitalisées : 0,0118 (0,0095 - 0,0142)	-24 063 € (dominant)	-22 517 € (dominant)
Coût de prise en charge annuel des SPM simples : 4 995 € (3 996 € - 5 994 €)	-22 598 € (dominant)	-23 931 € (dominant)
Coût de prise en charge hospitalier des PPNB chez l'adulte : 4 030 € (3 224 € - 4 836 €)	-22 633 € (dominant)	-23 896 € (dominant)
Coût de prise en charge annuel des SPM multiples : 8 099 € (6 479 € - 9 719 €)	-22 655 € (dominant)	-23 874 € (dominant)

Analyse probabiliste

Tableau 39 : Résultats moyens de l'ASP pour 500 itérations (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

Différentiel V114 v. VPC13	Coût	QALY	RDCR (€/QALY)
Analyse de référence	- 309 438 772 €	13 330	Dominance
ASP	-280 985 845 €	13 364	Dominance

La dispersion des résultats conduit à 28,5% d'itérations avec des coûts incrémentaux supérieurs à zéro.

4.2.2.2. Analyse de l'incertitude via des scénarios alternatifs

Résultats de l'analyse en scénario

Les résultats détaillés des analyses en scénario sont résumés dans le Tableau 69 ci-dessous

Tableau 40 : Synthèse des résultats différentiels des analyses en scénario- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]

	VPC13		V114		Différentiel (variation % vs. analyse de référence)		RDC R
	Coût	QALY	Coût	QALY	Coût	QALY	
Référence	16 138 104 261 €	1 983 200 230	15 828 665 489 €	1 983 213 560	- 309 438 772 €	13 330	Dominant
Scénario 1A EV V114=VPC13 pour les ST communs	16 138 104 261 €	1 983 200 230	15 834 542 750 €	1 983 213 395	- 303 561 511 € (+1,9%)	13 165 (-1,2%)	Dominant

Scénario 1B EV V114=VPC1 3 pour les ST com- muns et moyenne de l'EV contre les séro- types com- muns pour l'EV des sé- rotypes ad- ditionnels (22F & 33F)	16 138 104 261 €	1 983 200 23 0	15 834 640 250 €	1 983 213 39 2	- 303 464 01 1 € (+1,9%)	13 162 (- 1,3%)	Domi- nant
Scénario 2A HT=20 ans	7 616 813 298 €	934 737 266	7 498 281 690 €	934 742 445	- 118 531 60 8 € (+61,7%)	5 179 (- 61,1%)	Domi- nant
Scénario 2B HT=100 ans	19 430 586 675 €	2 390 901 45 0	19 034 313 003 €	2 390 918 42 3	- 396 273 67 2 € (- 28,1%)	16 973 (+27,3%)	Domi- nant
Scénario 3 EV de V114 contre l'ac- quisition du portage	16 138 104 355 €	1 983 200 23 0	15 690 567 132 €	1 983 216 93 9	- 447 537 22 3 € (- 44,6%)	16 709 (+25,3%)	Domi- nant
Scénario 4A Distribution sérotypique des PPNB chez l'en- fant (distrib- ution ST des IIP chez l'enfant)	16 175 894 857 €	1 983 199 17 0	15 846 968 583 €	1 983 213 04 6	- 328 926 27 4 € (-6,3%)	13 876 (+4,1%)	Domi- nant
Scénario 4B Distribution sérotypique des PPNB chez l'en- fant (distrib- ution ST des PPNB chez l'adulte)	16 191 586 764 €	1 983 198 72 9	15 877 123 939 €	1 983 212 20 0	- 314 462 82 5 € (-1,6%)	13 471 (+1,1%)	Domi- nant
Scénario 5A Prix de V114 de ■ %	16 138 104 261 €	1 983 200 23 0	15 402 951 324 €	1 983 213 56 0	- 735 152 93 7 € (- 137,6%)	13 330 (0%)	Domi- nant

Scénario 5B Prix de V114 de █ %	16 138 104 261 €	1 983 200 230	15 615 808 407 €	1 983 213 560	- 522 295 854 € (-68,8%)	13 330 (0%)	Dominant
Scénario 5C Prix de V114 (dont honoraires) tel que RDCR nul = █ € (█ %)	16 138 104 261 €	1 983 200 230	16 138 104 261 €	1 983 213 560	0 € (-100%)	13 330 (0%)	0
Scénario 5D Prix de VPC13 (dont honoraires) tel que RDCR nul = █ € (█ %)	15 828 665 489 €	1 983 200 230	15 828 665 489 €	1 983 213 560	0 € (-100%)	13 330 (0%)	0
Scénario 6 Utilité de base des enfants = 1	16 138 104 261 €	2 004 730 207	15 828 665 489 €	2 004 743 617	- 309 438 772 € (0%)	13 410 (+0,6%)	Dominant
Scénario 7A Taux d'actualisation de 0%	29 592 953 771 €	3 518 348 118	28 904 526 683 €	3 518 375 880	- 688 427 088 € (-122,5%)	27 762 (+108,3%)	Dominant
Scénario 7B Taux d'actualisation de 4%	11 857 655 584 €	1 473 088 857	11 649 805 394 €	1 473 098 037	- 207 850 190 € (+32,8%)	9 180 (-31,3%)	Dominant
Scénario 8 Vaccination des adultes à risque par VPC20	16 023 614 231 €	1 983 206 005	15 792 886 701 €	1 983 215 558	- 230 727 530 € (+25,4%)	9 553 (-28,4%)	Dominant

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	71
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	72

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2020) (39).

L'analyse critique est fondée sur les documents et la version électronique du modèle transmis par l'industriel à la HAS :

- Le rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 13 décembre 2023) ;
- le rapport technique « Analyse de l'efficacité de VAXNEUVANCE (V114) dans l'immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonies et otites moyennes aiguës causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents » (version 13 décembre 2023) ;
- la version électronique du modèle économique avec le logiciel MATHEMATICA® (version 13 décembre 2023)
- les réponses aux questions techniques adressées le 13 décembre 2023.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- le rapport soumis à la Commission de la transparence et à la CTV ;
- les bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique ;
- le rapport du comité scientifique.

Annexe 2. Échange technique avec l’industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l’industriel. L’industriel a adressé des réponses écrites à la HAS le 13 décembre 2023 et des observations écrites le 1er février 2024.

ECHANGE TECHNIQUE

VAXNEUVANCE (V114) dans l’immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonies et otites moyennes aiguës causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents

Avertissements

L’échange technique est à l’initiative du SEM et n’a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l’industriel, sans visée d’exhaustivité à ce stade de l’expertise.

Ce point d’étape du processus d’expertise du dossier par le service n’a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l’industriel.

Les approches recommandées par la CEESP sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l’évaluation économique et à l’analyse d’impact budgétaire.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l’analyse principale sont recommandées dans le modèle d’efficience ou les modèles d’impact budgétaire, l’ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour suite à l’échange technique doit(ont) être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d’efficience

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d’arguments solides – notamment concernant les points synthétisés dans le tableau ci-dessous.

Les questions posées peuvent amener l’industriel à proposer d’autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu’elles sont dûment argumentées.

Tableau 41. Principaux éléments d’attention

Choix de l’industriel	Modification recommandée	Question
Formulation de l’objectif	Formulation de l’objectif au regard du contexte d’instruction et en cohérence avec l’analyse déposée	Q2
Comparateurs	Expliciter les interventions comparées versus les stratégies vaccinales et l’identification des comparateurs	Q4-6

Horizon temporel	Justification et modification le cas échéant	Q7
Structure du modèle et calibration	Davantage de justification sur le choix du modèle et développer l'étape de calibration du modèle	Q10 et 18
Modélisation	Justifier les sources de données pour estimer l'efficacité et étayer les hypothèses de modélisation retenues	Q11,12,19
Modélisation	Argumentaire attendu sur le maintien de l'efficacité vaccinale sur l'horizon temporel	Q16
Qualité de vie	Mise à jour du rationnel et de la documentation des sources et de l'estimation des scores d'utilité	Q20
Validation	Exercice de validation interne et externe	Q25,26
Résultats	Interprétation des résultats	Q31,32,33

Certaines analyses de sensibilité supplémentaires pourraient améliorer l'exploration de l'incertitude au regard de l'évaluation déposée initialement. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Contexte

1. Depuis le dépôt du dossier, avez-vous soumis une évaluation économique dans cette indication auprès d'autres agences d'évaluation des technologies de santé ?

Objectif

2. Pouvez-vous discuter et mettre à jour la formulation de l'objectif de l'analyse de l'efficience ?

Explication :

- Dans le contexte réglementaire : spécificité d'une évaluation produite dans le cadre de l'article R. 161-71-3 du Code de la sécurité sociale, l'objectif principal de l'analyse est d'évaluer l'efficience attendue ou constatée du produit de santé ou de la technologie dans l'indication concernée ;
- En lien avec l'élément précédent, l'analyse économique proposée intègre des stratégies vaccinales, notamment la stratégie vaccinale de VPC13-PPSV23 chez les adultes ;
- Enfin, il semble que la population âgée de 2 ans à 18 ans ne soit pas incluse dans l'analyse (cf rapport technique page 49).

Population d'analyse

3. Il semble y avoir une incohérence entre les données rapportées dans le Tableau 1 (page 19) et les données d'incidence et le nombre de cas cités comme référence 23. Pouvez-vous préciser d'où proviennent ces données sur l'incidence et le nombre de cas ?

Compareurs

4. Pouvez-vous expliquer l'intégration dans la modélisation des interventions comparées vs stratégies vaccinales, en cohérence avec l'objectif de l'évaluation économique ?
5. Quel impact attendez-vous de la future autorisation de mise sur le marché du vaccin 20-valent APEXXNAR chez les nourrissons ?
6. L'analyse d'efficience proposée suppose que les adultes reçoivent les vaccins VPC13 et PPSV23. Toutefois, depuis août 2023, la HAS a recommandé que le vaccin 20-valent APEXXNAR soit utilisé préférentiellement pour cette tranche d'âge. Pouvez-vous discuter de l'impact de cette nouvelle recommandation sur l'analyse d'efficience déposée ?

Horizon temporel

7. L'incertitude entourant l'évolution de la distribution des sérotypes sur une période de 65 ans est importante. De plus, les deux études ayant pour objectif d'estimer l'impact de santé publique attribuables aux sérotypes couverts par le V114 ont retenu un horizon temporel de 20 ans. Pouvez-vous davantage justifier le choix d'un horizon temporel de 65 ans au regard notamment de l'incertitude entourant ce choix et des études déjà publiées ? Des arguments méthodologiques (spécifiques à la modélisation des vaccins) et de l'histoire de la pathologie sont attendus. En particulier, pouvez-vous préciser l'impact de la pathologie sur la mortalité en lien avec l'objectif de l'analyse de l'efficience ? _____

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

8. L'étude publiée par Prem et al.(2017)(12) qui projette des matrices de contact pour les pays qui n'ont pas été inclus dans l'étude POLYMOD de 2008 de Mossong et al. fournit une matrice de contact simulée pour la France. Toutefois, en 2015, Béraud et al.(2015) ont publié une matrice de contact pour la France qui utilise les sondages de contact de la population française. Pouvez-vous justifier votre choix d'utiliser une matrice de contact simulée plutôt qu'une matrice obtenue directement auprès de la population française ?

Données cliniques

9. Disposez-vous des résultats de l'étude PNEU-ERA dont les résultats sont attendus fin 2023 ?
- Choix, structure du modèle et calibration
10. Pouvez-vous expliquer davantage le choix d'avoir privilégié un modèle dynamique et non un modèle statique ? Cette question doit être analysée en lien avec celle portant sur l'horizon temporel (et des deux études économiques publiées).
 11. Une explication approfondie des hypothèses de modélisation (pages. 58 et 68) et la réalisation d'analyses de sensibilité en scénario relatives à ces hypothèses est attendue.
 12. En lien avec la question 13, pouvez-vous expliquer pourquoi les individus co-colonisés passent-ils d'abord à un état de colonisation avec un sérotype avant la maladie, et non directement à la maladie ? L'hypothèse selon laquelle la maladie pneumococcique est associée à un seul sérotype

semble raisonnable. Toutefois, pouvez-vous expliquer pourquoi une personne ne peut-elle pas tomber malade à cause d'un sérotype tout en étant porteuse d'au moins un autre sérotype ?

Explication : L'hypothèse selon laquelle les individus co-colonisés ne peuvent pas tomber malades tant qu'un sérotype n'a pas dominé l'autre a pour conséquence de protéger ces personnes contre la maladie, ce qui aura une incidence sur les résultats du modèle.

13. Il est mentionné dans le rapport technique que la colonisation par plus de 2 sérotypes de pneumocoques est rare, en citant deux études pour justifier cette hypothèse sur la structure du modèle épidémiologique. Ces deux citations font état :

- d'une colonisation par plus de deux sérotypes chez 0,8 % des enfants (Kaltoft et al. 2008)(13) ;
- d'une colonisation par trois sérotypes chez 0,5 % à 15 % des enfants (o'Brien et al. 2003) ;
- d'une colonisation par au moins quatre sérotypes chez 0,2 % à 2,1 % des enfants (o'Brien et al. 214. 003).

Dans quelle mesure le taux de colonisation pneumococcique avec plus de 2 sérotypes serait-il sous-estimé ? Si tel est le cas, pouvez-vous discuter les implications les plus attendues dans la modélisation ?

Explication :

- *Trois souches distinctes ont été retrouvées chez 9,1 % des enfants dans une étude sur les taux de portage de pneumocoques en Norvège (Vestheim et al. 2010) ;*
- *Trois sérotypes ont été détectés chez 8 % à 16 % des nourrissons en Thaïlande-Myanmar, ainsi que quatre sérotypes chez 2,4 % des nourrissons et plus de cinq sérotypes chez 1,6 % des nourrissons (Turner et al. 2011) ;*
- *Il y a aussi le problème des méthodes de sérotypage couramment utilisées qui ne permettent pas de détecter la colonisation par des sérotypes multiples (Weinberger et al. 2011, Carvalho et al. 2010, Turner et al. 2011).*

14. Pouvez-vous vérifier la phrase "colonisation par le VPC13" page 68 ? Ne devrait-elle pas être remplacée par "colonisation par les SG1 à 4" ?

15. Pouvez-vous décrire si les nourrissons ayant reçus le vaccin en bas âge, reçoivent un autre vaccin par la suite ?

16. Pouvez-vous fournir les valeurs utilisées dans le modèle pour les paramètres qui représentent la durée de la protection vaccinale chez les nourrissons, car ces paramètres ne sont indiqués dans le dossier. La section 6.6.4.1.3 indique seulement que « La durée de protection vaccinale des vaccins pneumococciques a été estimée à partir des données de la littérature internationale ». Il est attendu une justification approfondie sur l'efficacité vaccinale au cours du temps et selon l'âge des patients. Par ailleurs, pourquoi ces paramètres n'ont-ils pas été inclus dans l'analyse de sensibilité ?

17. Pouvez-vous confirmer que la section 6.6.4.2.3 (Durée de la protection vaccinale) ne s'applique qu'aux hypothèses relatives à la durée de la protection après la vaccination des adultes, et non des

enfants ? Et que les valeurs indiquées dans le tableau 52 concernant la durée de la protection vaccinale ne concernent que les adultes vaccinés ?

Explication : Les études citées dans la section 6.6.4.2.3 ne concernent que les adultes.

18. La description de la calibration présentée dans le rapport de l'efficience (page 53) est insuffisante pour réaliser un contrôle de qualité théorique et technique sur le modèle proposé. Pouvez-vous, par exemple, fournir dans le rapport une synthèse détaillée sur le processus de calibration des paramètres, les calibrations réalisées et fournir l'annexe de la validation indépendante de ce processus (partie du code appropriée à cette tâche, et éventuelle vérification des erreurs).

Estimation de l'efficacité

19. L'intégration des paramètres de l'efficacité (ou de tolérance) relative issus de l'essai pivot P025-PNEU-PED-EU dans la modélisation n'est pas très claire et ce d'autant plus qu'une dominance du produit évalué est revendiquée.

a. Pouvez-vous préciser cet aspect et le cas échéant confirmer si aucun paramètre décrivant l'efficacité comparative n'a été mobilisé dans la modélisation ?

b. Pouvez-vous discuter l'impact de choix des paramètres issus du processus de calibration et des autres sources de données externes ne présentant pas des données de preuve sur les résultats du modèle ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

20. De manière globale, une mise à jour du rationnel et de la documentation des sources et de l'estimation des scores d'utilité sont attendues (en particulier, la catégorie incluant les nourrissons, les enfants et les adolescents).

21. Pouvez-vous préciser comment le QALY est calculé dans ce modèle et comment le nombre de QALY est-il estimé ?

22. Pouvez-vous expliquer en quoi le fait de ne pas considérer de désutilités pour les EI est conservateur ?

23. Pouvez-vous justifier le fait d'appliquer des désutilités sur une durée d'un an pour IIP et InIP ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

24. Pouvez-vous expliciter la plausibilité d'une hypothèse d'un prix [REDACTED] [REDACTED] ?

VALIDATION

25. Une vérification et le cas échéant une mise à jour de l'exercice de validation interne est attendue.

26. Il semble que les données utilisées pour la calibration des paramètres soient également utilisées pour la validation externe. Une présentation claire d'un exercice de validation externe fondée sur des sources de données indépendantes de celles incorporées dans le modèle afin de valider les résultats de l'analyse économique déposée est attendue.

ANALYSES DE SENSIBILITE

27. Concernant les analyses de sensibilité déterministes, pouvez-vous intégrer les variations des paramètres avec leur IC95% lorsque ces derniers sont disponibles ?

Explication : il semble que des variations arbitraires (+/-20%) sont retenues pour un certain nombre de paramètres (rapport technique page 124-127).

28. En lien avec la question 12 sur les hypothèses du modèle et compte tenu de la rareté (ou l'absence) de paramètres issus de données de preuve confortant la supériorité du vaccin étudié par rapport à son comparateur, des analyses de sensibilité en scénarios relevant de l'exploration de l'incertitude structurelle sont attendues. Exemple : des analyses de sensibilité en scénarios combinant plusieurs paramètres :

- a. à partir de chaque compartiment spécifique au modèle de transition dynamique ;
- b. à partir de combinaisons de trois catégories du modèle.

29. Les résultats actuels revendiquant une dominance du vaccin étudié se fondent sur une [REDACTED]. Il est attendu une analyse approfondie et documentée anticipant plusieurs scénarios supplémentaires de prix plausibles.

30. Dans le rapport technique page 146, il est mentionné que le nombre d'itérations de l'analyse de sensibilité probabiliste est égal à 100. Comme l'illustre le graphique présenté en figure 22, ce nombre d'itérations paraît insuffisant pour assurer la stabilité de l'analyse probabiliste. Pouvez-vous proposer un nombre d'itération suffisant et mettre à jour le graphique fourni ?

PRESENTATION DES RESULTATS

31. Les réductions estimées des pneumonies à pneumocoques non bactériémiques et des otites moyennes aiguës sont importantes. La principale différence entre les deux interventions comparées VPC13 et V114 est l'inclusion des sérotypes 22F et 33F. Or, ces deux sérotypes sont impliqués dans une proportion mineure de ces infections. Pouvez-vous discuter des résultats issus de la modélisation, et dans quelle mesure le modèle pourrait-il éventuellement surestimer l'impact du vaccin V114 ?

32. De la manière similaire, il se pose la même question sur l'impact estimé sur le fardeau de la morbidité en France. Au regard du document fourni par l'industriel « Demande d'intégration à la stratégie vaccinale de l'enfant - Septembre 2022 », les nombres de cas annuels de méningites à pneumocoques et de bactériémies isolées à pneumocoques (en 2019) ont été de respectivement 704 et 6 068. Considérant une proportion de 6% de souches de pneumocoques 22F et 33F impliquées dans les méningites, le nombre de méningites sur lesquelles le vaccin V114 pourrait agir contrairement au vaccin VPC13 est d'environ 40 (avec une EV de 95% et une couverture vaccinale complète). Considérant la situation théorique de stabilité de cet effet sur un horizon de 65 ans, le nombre de méningites

évitables serait de 2 600. Ce chiffre semble très éloigné des 5 136 méningites évitables délivré par le modèle. Et, en appliquant le même raisonnement aux bactériémies, deux chiffres très différents de 26 229 et 55 307 bactériémies potentiellement évitables sont relevés. Pouvez-vous apporter des explications sur ces éléments ?

33. Il est avancé des nombres de 1 279 118 infections à pneumocoques et de 649 504 décès évitables. Le taux de mortalité sous-tendu par ces chiffres serait de 51% (ou au mieux de 34% au cas où les décès calculés ne seraient pas compris dans les 1 279 118 cas d'infections à pneumocoques). Ce taux de mortalité n'apparaît pas cohérent avec les autres données du dossier. Pouvez-vous apporter des explications sur cet élément ?

34. Pouvez-vous expliquer et interpréter les résultats proposés en figure 18 page 136 du rapport technique, en apportant (si possible) la distinction entre l'effet direct de la vaccination et l'effet indirect ?

Explication : les résultats la première année semblent portés principalement par la classe d'âge des 65 ans et plus, qui ne sont pas inclus directement dans l'indication évaluée.

Analyses d'impact budgétaire

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB.

1. Pouvez-vous vérifier le fait ne pas avoir déposé d'analyse d'impact budgétaire ? Pouvez-vous notamment compléter le formulaire de dépôt avec les informations requises :

a. Chiffre d'affaires HT prévisionnel pour l'indication concernée par la demande par année sur 3 ans (année1, 2 et 3) ?

b. Détail de la population rejointe (prévisionnelle ou constatée) dans l'indication revendiquée par année sur 3 ans.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. – Courbe d'acceptabilité – [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	27
Figure 2. – Relation entre le prix de V114 et le RDCR – [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	28
Figure 3. – [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	29
Figure 4. Structure de la composante épidémiologique du modèle de transmission dynamique (source : rapport technique décembre 2023)	35
Figure 5. Manifestations cliniques des IP modélisées (source : rapport technique décembre 2023)	35
Figure 6. Cinétique de colonisation et de survenue d'une maladie pneumococcique chez les individus non vaccinés (source : rapport technique décembre 2023)	37
Figure 7. Cinétique de colonisation chez les individus vaccinés (source : rapport technique décembre 2023)	38
Figure 8. Cinétique de survenue d'une maladie pneumococcique chez les individus vaccinés (source : rapport technique décembre 2023)	39
Figure 9 : Evolution de l'incidence globale des IIP en France dans l'ensemble de la population sur la période 2000-2019 (résultat de calibration) - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	56
Figure 10 : Evolution de l'incidence des IIP en France par séro groupe et classe d'âge sur la période 2000-2019 (résultat de la calibration) - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	57
Figure 11 : Différentiels de coûts entre V114 et VPC13, par classe d'âge, désagrégés et actualisés (analyse de référence, en millions d'euros) - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	61
Figure 12 : Résultats pour les 100 ASP réalisées pour l'analyse de référence- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	28

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Contexte administratif*	8
Tableau 3. Contexte clinique	9
Tableau 4. Essais cliniques en cours	9
Tableau 5 : Résultats associés à la variabilité des 15 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR de V114 vs. VPC13 dans l'ASD (analyse de référence) – [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	29

Tableau 6 : Recommandations vaccinales contre les IP dans la population pédiatrique et adulte – [source : rapport technique de l’industriel décembre 2023]	31
Tableau 7 : Synthèse des choix structurants et analyses de sensibilité associées – [source : rapport technique de l’industriel décembre 2023]	31
Tableau 8 : Paramètres de la composante démographique du MTD – [source : rapport technique de l’industriel décembre 2023]	33
Tableau 9 : Définition et description des sérogroupes modélisés– [source : rapport technique de l’industriel décembre 2023]	33
Tableau 10 : Paramètres de la composante épidémiologique du MTD – [source : rapport technique de l’industriel décembre 2023]	36
Tableau 11 : Méthode de détermination des paramètres– [source : rapport technique de l’industriel décembre 2023]	40
Tableau 12 : Matrice de contacts interindividuels selon les classes d’âge dans le modèle (source : Prem et al.) – [source : rapport technique de l’industriel décembre 2023]	41
Tableau 13 : Résultats d’immunogénicité de l’étude P025 – PNEU-PED-EU pour les enfants ayant reçu ≥ 1 dose, d’EV prédite du V114 par la méthode du CP et d’EV observée de VPC13 dans l’étude de Savulescu et al. pour les sérotypes communs, et d’EV prédite du V114 pour les ST 22F et 33F à partir de Siber et al. (32)[source : rapport technique de l’industriel décembre 2023]	42
Tableau 14 : Résumé du différentiel d’EV ($\geq 5\%$) et poids des sérotypes dans les cas d’IIP chez les enfants de moins de 2 ans en 2019- [source : rapport technique de l’industriel décembre 2023]	43
Tableau 15 : EV de VPC13 et V114 contre les InIP pour les sérotypes communs chez les enfants en France (sources : Lewnard et al., Eskola et al. et Pichichero et al.) - [source : rapport technique de l’industriel décembre 2023]	44
Tableau 16 : EV de la séquence VPC13-PPSV23 contre les IIP et PPNB chez les adultes en France (sources : Bonten et al., Suzuki et al. et Falkenhorst et al.) - [source : rapport technique de l’industriel décembre 2023]	44
Tableau 17 : Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation- [source : rapport technique de l’industriel décembre 2023]	44
Tableau 18 : Utilité de base des individus - [source : rapport technique de l’industriel décembre 2023]	46
Tableau 19 : Désutilités associées à la survenue des IP- [source : rapport technique de l’industriel décembre 2023]	46
Tableau 20 : Utilité moyenne des patients atteints de séquelles post-méningite à long-terme- [source : rapport technique de l’industriel décembre 2023]	47
Tableau 21 : Synthèse des hypothèses et choix de mesure et de valorisation des utilités - [source : rapport technique de l’industriel décembre 2023]	48
Tableau 22 : Prix par dose des vaccins - [source : rapport technique de l’industriel décembre 2023]	49
Tableau 23 : Coût d’administration des vaccins- [source : rapport technique de l’industriel décembre 2023]	49

Tableau 24 : Coût de prise en charge hospitalière des méningites (validation ; source : ATIH) - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	49
Tableau 25 : Résumé des coûts de prise en charge des méningites et séquelles modélisés- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	50
Tableau 26 : Coût de prise en charge hospitalière des bactériémies chez l'enfant- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	51
Tableau 27 : Coût de prise en charge hospitalière des bactériémies chez l'adulte- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	51
Tableau 28 : Coût de prise en charge hospitalière des PPNB chez l'enfant- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	52
Tableau 29 : Coût de prise en charge hospitalière des PPNB chez l'adulte- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	53
Tableau 30 : Coût moyen pondéré de prise en charge des OMA chez les enfants- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	54
Tableau 31 : Résumé des ressources consommés et coûts unitaires ou par cycle en analyse de référence- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	54
Tableau 32 : Résultats de coûts pour l'ensemble de la population, désagrégés et actualisés (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	58
Tableau 33 : Résultats de coûts décomposés par classe d'âge, désagrégés et actualisés (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	59
Tableau 34 : Résultats de santé pour l'ensemble de la population, désagrégés et actualisés (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	62
Tableau 35 : Résultats de santé (AVG et QALY) pour l'ensemble de la population, désagrégés et actualisés (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	62
Tableau 36 : Résultats de santé décomposés par classe d'âge, désagrégés et actualisés (analyse de référence)	62
Tableau 37 : Variations et distributions associées aux paramètres dans les analyses de sensibilité- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	64
Tableau 38 : Résultats associés à la variabilité des 15 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR de V114 vs. VPC13 dans l'ASD (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	66
Tableau 39 : Résultats moyens de l'ASP pour 100 itérations (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	67
Tableau 40 : Synthèse des résultats différentiels des analyses en scénario- [source : rapport technique de l'industriel décembre 2023]	67
Tableau 41. Principaux éléments d'attention	72

Références bibliographiques

1. Santé Publique France. Infections à pneumocoque. Accessed July 25, 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque>
2. Haute Autorité de Santé. PREVENAR 13 (Vaccin pneumococcique polysidique conjugué 13-valent). Accessed July 25, 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2973623/fr/prevenar-13-vaccin-pneumococcique-polysidique-conjugué-13-valent
3. Centre National de Référence du Pneumocoque. Rapports d'activité. Accessed July 25, 2022. <https://cnr-pneumo.com/rapports-publis>
4. Santé Publique France. Bulletin de santé publique EPIBAC : surveillance des infections invasives bactériennes 2019. Accessed July 29, 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-epibac-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes-2019>
5. Santé Publique France. Infections invasives à pneumocoques : impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13). Bilan 2019. Accessed July 25, 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/bilan-annuel-2019-impact-de-la-vaccination-par-le-vaccin-pneumococcique-conjugué-13-valent-vpc13>
6. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001;344(6):403-409. doi:10.1056/NEJM200102083440602
7. Santé Publique France. Données de couverture vaccinale pneumocoque par groupe d'âge. Accessed July 25, 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees-de-couverture-vaccinale-pneumocoque-par-groupe-d-age>
8. Santé Publique France. Bulletin de santé publique vaccination. Mai 2021. Accessed July 25, 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vaccination.-mai-2021>
9. HCSP. Infections à pneumocoque : recommandations vaccinales pour les adultes. Rapport de l'université de Antwerpen. Etude médico-économique de vaccins : Vaccination antipneumococcique des adultes. Philippe Beutels. Accessed July 25, 2022. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=636>
10. INSEE. Évolution de la population – Bilan démographique 2021. Accessed July 25, 2022. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6037741?sommaire=6036447#titre-bloc-9>
11. Løchen A, Anderson RM. Dynamic transmission models and economic evaluations of pneumococcal conjugate vaccines: a quality appraisal and limitations. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(1):60-70. doi:10.1016/j.cmi.2019.04.026
12. Prem K, Cook AR, Jit M. Projecting social contact matrices in 152 countries using contact surveys and demographic data. *PLoS Comput Biol*. 2017;13(9):e1005697. doi:10.1371/journal.pcbi.1005697
13. Kaltoft MS, Skov Sørensen UB, Slotved HC, Konradsen HB. An easy method for detection of nasopharyngeal carriage of multiple *Streptococcus pneumoniae* serotypes. *J Microbiol Methods*. 2008;75(3):540-544. doi:10.1016/j.mimet.2008.08.010

14. O'Brien KL, Nohynek H, World Health Organization Pneumococcal Vaccine Trials Carriage Working Group. Report from a WHO Working Group: standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(2):e1-11. doi:10.1097/01.inf.0000049347.42983.77
15. INSEE. Fécondité – Bilan démographique 2021. Accessed July 25, 2022. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6037663?sommaire=6036447>
16. INSEE. Espérance de vie - Mortalité – Bilan démographique 2021. Accessed July 25, 2022. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6037739?sommaire=6036447>
17. INSEE. Scénario central de projections de population 2013-2070 pour la France. Accessed July 25, 2022. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2496716?sommaire=2496793>
18. INSEE. Bilan démographique 2021. Accessed July 25, 2022. https://www.insee.fr/fr/statistiques/6024136#figure2_radio2
19. La vaccination pneumococcique en France chez l'adulte – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. Accessed August 23, 2022. <https://www.academie-medecine.fr/la-vaccination-pneumococcique-en-france-chez-ladulte/>
20. Wyplosz B, Fernandes J, Goussiaume G, et al. Adults at risk of pneumococcal disease in France. *Infect Dis Now*. 2021;51(8):661-666. doi:10.1016/j.idnow.2021.07.006
21. Santé Publique France. EPIBAC. Accessed July 25, 2022. <https://www.santepublique-france.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumo-coque/articles/epibac>
22. Weil-Olivier C, Taha MK, Emery C, et al. Healthcare Resource Consumption and Cost of Invasive Meningococcal Disease in France: A Study of the National Health Insurance
23. Personne V, Chevalier J, Buffel du Vaure C, Partouche H, Gilberg S, de Pourville G. CAPECO: Cost evaluation of community acquired pneumonia managed in primary care. *Vaccine*. 2016;34(19):2275-2280. doi:10.1016/j.vaccine.2016.03.013
24. Oligbu G, Collins S, Djennad A, et al. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal Meningitis, England and Wales, July 1, 2000–June 30, 2016. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(9):1708-1718. doi:10.3201/eid2509.180747
25. CDC. Preventing Pneumococcal Disease Among Infants and Young Children. Accessed September 14, 2022.
26. Savulescu C, Krizova P, Valentiner-Branth P, et al. Effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease in European children: SpiDnet observational multicentre study. *Vaccine*. 2022;40(29):3963-3974. doi:10.1016/j.vaccine.2022.05.011
27. Lewnard JA, Givon-Lavi N, Dagan R. Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines Against Community-acquired Alveolar Pneumonia Attributable to Vaccine-serotype *Streptococcus pneumoniae* Among Children. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e1423-e1433. doi:10.1093/cid/ciaa1860
28. Pichichero M, Kaur R, Scott DA, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for protection against acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in healthy young children: a prospective observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(8):561-568. doi:10.1016/S2352-4642(18)30168-8
29. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1114-1125. doi:10.1056/NEJMoa1408544

30. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169368. doi:10.1371/journal.pone.0169368
31. Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(3):313-321. doi:10.1016/S1473-3099(17)30049-X
32. Siber GR, Chang I, Baker S, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine*. 2007;25(19):3816-3826. doi:10.1016/j.vaccine.2007.01.119
33. Lecocq H, Parent du Châtelet I, Taha MK, Lévy-Bruhl D, Dervaux B. Epidemiological impact and cost-effectiveness of introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease in France. *Vaccine*. 2016;34(19):2240-2250. doi:10.1016/j.vaccine.2016.03.020
34. Oostenbrink R, A Moll HA, Essink-Bot ML. The EQ-5D and the Health Utilities Index for permanent sequelae after meningitis: a head-to-head comparison. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(8):791-799. doi:10.1016/s0895-4356(02)00448-1
35. Stouthard MEA, Essink-Bot ML, Bonsel GJ, et al. Disability Weights for Diseases in the Netherlands. *Amsterdam Inst. Sociale Geneeskunde*; 1997. Accessed October 20, 2022. <https://dare.uva.nl/search?identifieer=e7cbcd27-7fab-4104-9b44-1657515747c2>
36. Szende A, Janssen B, Cabases J, eds. *Self-Reported Population Health: An International Perspective Based on EQ-5D*. Springer; 2014. Accessed July 25, 2022.
37. Santé Publique France. Bulletin de santé publique EPIBAC : surveillance des infections invasives bactériennes 2018. Accessed December 12, 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-epibac-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes-2018.-novembre-2019>
38. Santé Publique France. Bulletin de santé publique EPIBAC : surveillance des infections invasives bactériennes en 2020. Accessed December 9, 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-epibac-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes-en-2020>
39. Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Accessed July 25, 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/r_1499251/fr/choix-methodologiques-pour-l-evaluation-economique-a-la-has
40. Løchen A, Anderson RM. Dynamic transmission models and economic evaluations of pneumococcal conjugate vaccines: a quality appraisal and limitations. *Clin Microbiol Infect*. 2020 ;26(1) :60-70. Doi :10.1016/j.cmi.2019.04.026

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATIH	Agence Technique de l'Information Hospitalière
AVG	Années de vie gagnées
CNRP	Centre National de Référence des Pneumocoques
CT	Commission de la Transparence
CTV	Commission Technique des Vaccinations
CV	Couverture vaccinale
DREES	Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ENCC	Echelle Nationale de Coûts à méthodologie commune
EI	Evènement indésirable
EV	Efficacité vaccinale
EMA	European Medicines Agency
GHM	Groupe Homogène de Malades
HAS	Haute Autorité de Santé
IIP	Infections invasives à pneumocoque
InIP	Infections non invasives à pneumocoque
INSEE	Institut National de la Statistique et des Eudes Economiques
IP	Infections à pneumocoque
IPC	Indice des prix à la consommation
OMA	Otite moyenne aigüe
PPNB	Pneumonie à pneumocoque non bactériémique
PPSV	Vaccin polysidique non conjugué
PPTTC	Prix public toutes taxes comprises
QALY	Années de vie gagnées ajustées par la qualité vie
RCP	Résumé des Caractéristiques Produit
SMR	Service Médical Rendu
Sp	Streptococcus pneumoniae

SPF	Santé Publique France
SPM	Séquelles post-méningites
ST	Sérotypes
VPC	Vaccin pneumococcique conjugué

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

