

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2017

THESE N°99

T H E S E

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2017
par

Mlle FARGE Gaëlle

Née le 28 juin 1992
A Saint Martin d'Hères

**Les recommandations des évaluations médico-économiques
permettent-elles une valorisation appropriée des programmes de
vaccination en France ?
Analyse des choix méthodologiques et modélisation dans le cas de la
Méningite C**

JURY

Mme MOUMJID Nora, Maître de Conférences des Universités - HDR
M. SPÄTH Hans-Martin, Maître de Conférences des Universités
Mme BREGMAN Caroline, Docteur en Pharmacie

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTÉ

UFR de Médecine Lyon Est
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
UFR d'Odontologie
Institut des Techniques de Réadaptation
Département de formation et centre de recherche
en Biologie Humaine

Directeur : M. Jérôme ETIENNE
Directeur : Mme Carole BURILLON
Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
Directeur : M. Denis BOURGEOIS
Directeur : M. Yves MATILLON
Directeur : Mme. Anne-Marie Schott

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies
UFR de Sciences et Techniques des Activités
Physiques et Sportives (STAPS)
Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL)
I.U.T. LYON 1
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)
I.U.F.M.

Directeur : M. Fabien DE MARCHI
Directeur : M. Claude COLLIGNON

Directeur : M. Pascal FOURNIER
Directeur : M. Christophe VITON
Directrice : Mme Véronique MAUME-
DESCHAMPS
Directeur : M. Alain MOUGINOTTE

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon

Directrice : Madame la Professeure Christine VINCIGUERRA

Directeurs Adjoints : Madame S. BRIANCON, Monsieur P. LAWTON,
Monsieur P. NEBOIS, Madame S. SENTIS, Monsieur M. TOD

Directrice Administrative : Madame P. SILVEIRA

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET
PHARMACIE GALENIQUE**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE
GALENIQUE**

➤ **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)

➤ **PHARMACIE GALENIQUE-COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

➤ **BIOPHYSIQUE**

Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

➤ **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

➤ **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

➤ **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

➤ **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

➤ **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

➤ **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

➤ **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

➤ **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

➤ **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

➤ **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

➤ **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)

Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

➤ TOXICOLOGIE

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

➤ PHYSIOLOGIE

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

➤ PHARMACOLOGIE

Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

➤ COMMUNICATION

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

➤ ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES

➤ IMMUNOLOGIE

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Madame Morgane GOSSEZ (AHU) Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

➤ HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

➤ MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)

Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

➤ **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

➤ **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

➤ **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

➤ **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

➤ **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Monsieur Alexandre JANIN

➤ **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Monsieur Karim MILADI (85^{ème} section)
Monsieur Antoine ZILLER (87^{ème} section)

REMERCIEMENTS

A Madame Nora MOUMJID, Maître de Conférences des Universités,

Qui me fait l'honneur de présider ma thèse, je la remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur Hans-Martin SPATH, Maître de Conférences des Universités,

Je le remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'avoir relu ma thèse avec attention.

A Madame Caroline BREGMAN, Docteur en Pharmacie,

Je la remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'avoir encadrée depuis Londres pendant mon année d'apprentissage et de m'avoir accompagnée tout au long de la réalisation de ce travail. Merci pour ses nombreuses relectures, pour sa patience, pour ses conseils précieux, sa confiance en moi et sa disponibilité.

A Madame Hélène CAWSTON, Statisticienne,

Je la remercie de m'avoir accueillie dans l'équipe France d'Amaris et de m'avoir guidée dans chacun de mes projets. Merci pour ses conseils sans lesquels la réalisation de cette thèse aurait été compliquée, pour sa compréhension et sa disponibilité.

A Madame Delphine CHAVADE, Chef de projet Evalueur, Service Evaluation des Médicaments à la Haute Autorité de Santé,

Je la remercie d'avoir pris le temps de m'éclairer sur la réorganisation du Comité Technique de Vaccination au sein de la Haute Autorité de Santé, notamment sur les questions de dépôt de dossier auprès de la Transparence.

A Monsieur Daniel FLORET, Vice-Président de la nouvelle Commission Technique de vaccination,

Je le remercie de m'avoir informée de la nouvelle organisation de la Commission Technique de vaccination en temps réel. En tant qu'ancien Président du Comité Technique de vaccination, son avis sur l'évolution de l'évaluation économique des vaccins à court et moyen terme en France a été très précieux.

A Monsieur Bernard ULTSCH, Directeur du projet STEErING pour le Comité Technique de vaccination en Allemagne (STIKO),

Je le remercie de m'avoir orientée sur les questions d'évaluation économique en Allemagne, qui a enrichi ma comparaison internationale.

Au Comité Technique de vaccination du Canada,

Je les remercie d'avoir accepté de répondre à mes questions sur l'organisation de l'évaluation médico-économique des vaccins au Canada. Cette aide m'a été précieuse et a permis de renforcer mon argumentaire.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont aussi à **ma famille**, qui n’a cessé de me demander : « *quand soutiens-tu ta thèse ?* ». Cette question parfois angoissante en période de doutes, m’a permis de ne jamais dévier de mon objectif final.

A mes amies, si importantes pour moi : **Astrid, Anne-Elise, Aurore, Adélaïde, Camille, Laetitia, Morgane et Sixtine**, pour avoir été là, avoir rendu mon quotidien agréable et avoir permis le partage de si bons moments au cours de ces dernières années. Merci aussi à **Clémence Fradet**, d’avoir partagé cette dernière ligne droite avec moi.

A mes grands-parents, qui ont toujours suivi avec intérêt chacune des décisions prises au cours de mes longues études.

A ma cousine Olivia, qui s’est intéressée à mon sujet depuis le début et qui m’a aidée pour la première partie de ma thèse.

A ma sœur Hortense et mon frère Vincent, sans qui je me serais beaucoup ennuyée dans la vie, pour leur présence et leur soutien affectif. Merci à Hortense pour ses conseils avisés et pour avoir suivi de près l’avancée de mon travail.

Une pensée pour **Xavier**, merci pour le bonheur et la joie que tu m’apportes.

A mes parents bien sûr, qui me connaissent par cœur et ont su m’encourager, me remonter le moral, me conseiller, me motiver dans chacune des étapes clés de ma vie personnelle et professionnelle. Leur présence et leur accompagnement en toutes situations, sont les piliers fondateurs de ce que je suis et de ce que je fais.

Table des matières

Table des matières	8
Liste des figures.....	10
Liste des tableaux.....	11
Abréviations.....	12
Introduction	13
I. Le système immunitaire et l'immunologie des vaccins.....	15
1. Introduction au système immunitaire	15
1.1 Cellules du système immunitaire.....	15
2.4 L'immunité adaptative : réponse humorale et cellulaire	19
2. La vaccination.....	26
2.1 Mécanisme d'action de l'immunité humorale : élimination des agents pathogènes	26
2.2 Mécanisme d'action de la vaccination et composition des vaccins	28
2.3 Les différents mouvements face à la vaccination en France	30
II. Quelle est la place de l'évaluation médico-économique dans le processus de décision des politiques vaccinales en France ? Comparaison internationale.....	33
1. En France, comment comprendre les changements récents ?.....	33
1.1 La politique de vaccination jusqu'à mars 2017.....	33
1.2 L'intégration du CTV au sein de la HAS : présentation de la nouvelle organisation.....	40
2. Ce changement institutionnel français est-il original : une comparaison internationale ?	43
2.1 Fonctionnement et organisation des Groupes Techniques Consultatifs sur la Vaccination	43
2.2 Comparaison internationale des Groupes Techniques Consultatifs pour la Vaccination....	48
III. En France, les spécificités des vaccins devraient-elles impliquer des méthodes d'évaluation particulières ?	67
Introduction.....	67
1. Objectifs	69
2. Méthodes	70
2.1 Définition de la question d'étude	70
2.2 Stratégie de recherche.....	70
2.3 Screening.....	71
3. Résultats	72
3.1 Choix de la perspective et détails des coûts pris en compte	72
3.2 La qualité de vie	77
3.3 Choix de l'horizon temporel.....	79
3.4 Actualisation	80
3.5 Choix de la structure du modèle : histoire naturelle de la maladie et caractéristiques du vaccin	85
3.6 Définition de la population cible.....	90
4. Discussion.....	92
IV. Cas pratique : impact des différentes hypothèses dans le cas de la méningite	94
1. Introduction.....	94
2. Objectif.....	95
3. Méthodes	96
3.1 Adaptation du modèle	96
3.2 Choix structurants de l'analyse de référence	98
4. Résultats	101
4.1 Résultats de la revue de la littérature.....	101

4.2	Analyse de référence	117
4.3	Exploration de l'incertitude	117
5.	<i>Discussion</i>	121
	Conclusion	125
	Annexe 1 : Projet des 8 nouveaux vaccins obligatoires en France à partir de 2018	127
	Annexe 2 : Stratégie de vaccination du Bexsero®	128
	Annexe 3 : Mail d'échange avec le CCNI	129
	Annexe 4 : Analyse de référence recommandée par la HAS	130
	Annexe 5 : Stratégie de recherche	131
	Annexe 6 : Diagramme pour le choix de la structure du modèle selon les recommandations de l'OMS	132
	Références	133

Liste des figures

FIGURE 1. CELLULES PRINCIPALES DU SYSTEME IMMUNITAIRE ET LIGNEE D'ORIGINE	16
FIGURE 2. PRESENTATION DE L'ANTIGENE AUX LYMPHOCYTES T (GOLSHAYAN <i>ET AL</i> 2007)(15)	19
FIGURE 3. FONCTIONNEMENT DE L'IMMUNITE ADAPTATIVE	21
FIGURE 4. ACTIVATION DES LYMPHOCYTES B PAR LES CELLULES T AUXILIAIRES	23
FIGURE 5. REPONSES A ANTICORPS DEPENDANTS ET INDEPENDANTS DES LYMPHOCYTES T.....	24
FIGURE 6. MECANISMES D'ELIMINATION DES MICROBES PAR LES ANTICORPS	27
FIGURE 7. PROCESSUS DE DECISION ET COOPERATION DES DIFFERENTES INSTANCES	38
FIGURE 8. NOUVELLE ORGANISATION DE L'EVALUATION DES VACCINS AU SEIN DE LA HAS.....	42
FIGURE 9. PROCESSUS DE DECISION EN ALLEMAGNE	51
FIGURE 10. PROCESSUS DE DECISION AU ROYAUME-UNI.....	54
FIGURE 11. PROCESSUS DE DECISION AU CANADA.....	59
FIGURE 12. NOMBRE DE PUBLICATIONS D'INTERET IDENTIFIEES POUR CHACUN DES SUJETS	71
FIGURE 13. EVOLUTION DE L'INCIDENCE DES IIM C APRES CORRECTION POUR LA SOUS-NOTIFICATION, EN FRANCE.....	95
FIGURE 14. DECROISSANCE DU TAUX D'ACTUALISATION DANS LE TEMPS (LEBEGUE 2005).....	100
FIGURE 15. EVOLUTION 2006-2015 DU NOMBRE D'ALLOCATAIRES DE LA PCH ET DE L'ACTP	109
FIGURE 16. REPARTITION DES COUTS SELON LA PERSPECTIVE ETUDIEE	120

Liste des tableaux

TABEAU 1. RAPPEL DES NOTIONS GÉNÉRALES EN IMMUNOLOGIE	15
TABEAU 2. CARACTÉRISTIQUES DES RÉPONSES HUMORALES PRIMAIRES ET SECONDAIRES	23
TABEAU 3 COMPARAISON DE L'ÉVALUATION DU BEXSERO®	64
TABEAU 4. COMPARAISON INTERNATIONALE DE L'ORGANISATION DU PROCESSUS DE DÉCISION	66
TABEAU 5. COMPARAISON INTERNATIONALE DE LA PLACE DE L'ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE DES VACCINS	66
TABEAU 6. SITES DE RECHERCHE	71
TABEAU 7. DÉFINITION DES PERSPECTIVES ET COÛTS CONSIDÉRÉS POUR CHAQUE PERSPECTIVE	72
TABEAU 8. EXEMPLES DE VALORISATION DE COÛTS SELON LA PERSPECTIVE ÉTUDIÉE	73
TABEAU 9. DÉFINITION DES DIFFÉRENTES ALLOCATIONS ET PERSPECTIVE ASSOCIÉE	74
TABEAU 10. LES DIFFÉRENTES MÉTHODES D'ACTUALISATION EN ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE	81
TABEAU 11. SITES CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DES DONNÉES ÉCONOMIQUES	97
TABEAU 12. SYNTHÈSE DES CHOIX STRUCTURANTS.....	100
TABEAU 13. RÉSULTATS DE LA POPULATION D'ANALYSE EN FRANCE	101
TABEAU 14. SÉQUELLES RETENUES ET INCIDENCE ASSOCIÉE	102
TABEAU 15. BILAN DES COÛTS DE PRISE EN CHARGE MÉDICAUX POUR CHAQUE SÉQUELLE.....	105
TABEAU 16. ALLOCATIONS PERÇUES SELON L'ÂGE ET LE TYPE DE SÉQUELLES	106
TABEAU 17. RÉSULTATS DU COÛT MOYEN ANNUEL PAR BÉNÉFICIAIRE DE L'AAEH	107
TABEAU 18. BILAN DU COÛT DES ALLOCATIONS POUR LES ENFANTS (MOINS DE 20 ANS)	110
TABEAU 19. BILAN DU COÛT DES ALLOCATIONS POUR LES ADULTES	110
TABEAU 20. PROPORTION D'ÉLÈVES HANDICAPÉS EN MILIEU ORDINAIRE ET SPÉCIALISÉ PAR TYPE DE SÉQUELLE EN 2015	111
TABEAU 21. COÛT DE PRISE EN CHARGE DES ENFANTS ET ADOLESCENTS HANDICAPÉS EN ÉTABLISSEMENTS SPÉCIALISÉS EN 2015	112
TABEAU 22. NOMBRE DE PLACES POUR LES ENFANTS ET ADOLESCENTS HANDICAPÉS SCOLARISÉS EN MILIEU ORDINAIRE EN 2015-2016 (137)	113
TABEAU 23. BILAN DU COÛT DE L'ÉDUCATION POUR LES ENFANTS DE MOINS DE 20 ANS	113
TABEAU 24. DÉPENSES ET NOMBRES DE PLACES INSTALLÉES PAR TYPES D'ÉTABLISSEMENT POUR LES ADULTES HANDICAPÉS	114
TABEAU 25. TEMPS NON TRAVAILLÉ PAR AN POUR LE CALCUL DE LA PERTE DE PRODUCTIVITÉ	115
TABEAU 26. SCORES D'UTILITÉ ASSOCIÉS AUX SÉQUELLES	116
TABEAU 27. RÉSULTATS INCRÉMENTAUX DE L'ANALYSE DE RÉFÉRENCE	117
TABEAU 28. RÉSULTATS DE LA MODIFICATION DU TAUX D'ACTUALISATION	118
TABEAU 29. RÉSULTATS DE LA MODIFICATION DE L'HORIZON TEMPOREL	119
TABEAU 30. RÉSULTATS DE LA MODIFICATION DE LA PERSPECTIVE	119

Abréviations

Acronyme	Définition
AJPP	Allocation journalière de présence parentale
AEEH	Allocation d'éducation pour enfants handicapés
ALD	Affection Longue Durée
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CPA	Cellules présentatrices d'antigènes
CEESP	Commission d'évaluation économique de Santé Publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human use
CSBM	Consommation de soins et de biens médicaux
CSMT	Commission spécialiste des maladies transmissibles
CT	Commission de la transparence
CTV	Comité technique de vaccination
DGS	Direction Générale de la santé
ECDC	Centre européen de prévention et de contrôle des maladies
EMA	European Medicines Agency
GRADE	Grading of recommendation, assessment, development and evaluation
GTCV	Groupes Techniques Consultatifs pour la Vaccination
HAS	Haute autorité de santé
HCSP	Haut conseil de santé publique
RDCR	Ratio coût-efficacité incrémental
IHEA	International Health Economics Association
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
InVS	Institut de veille sanitaire
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunisation
LT / LB	Lymphocyte T / B
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
NACI	National Advisory Committee on Immunization
NITAG	National Immunization Technical Advisory Group
OCE	Organisme Consultatif Externe
PCH	Prestation de compensation du handicap
QALY	Année de vie pondérée par la qualité de vie
STIKO	Ständige Impfkommission : comité de vaccination allemand
VENICE	Vaccine European New Integrated Collaboration Effort
WHO	World Health Organisation

Introduction

La vaccination fait partie des stratégies de prévention primaire, c'est-à-dire les stratégies dont l'objectif est d'éviter l'apparition des maladies. En France, en 2015, la consommation de vaccins est estimée à 547 millions d'euros soit 0,3% des dépenses de santé et 13% des dépenses de médicaments à visée préventive. Entre 2012 et 2014, ces dépenses ont diminué de 5,1%, dont 0,2 point sont attribuables aux dépenses de vaccins.(1) Cela soutient le fait que les programmes de prévention sont plus à risque d'être sujet à des restrictions budgétaires car les bénéfices sont souvent observables et mesurables plusieurs années après le lancement du programme. Toutefois, la vaccination participe à la soutenabilité de notre système de santé, notamment en libérant des ressources pour d'autres traitements. Dans la plupart des cas, elle permet notamment une réduction du nombre d'hospitalisations et le coût du vaccin est inférieur au coût du traitement si le patient contractait la maladie.(2) De plus, en protégeant la population et en maintenant les individus en bonne santé, la vaccination participe à la croissance économique.(3-6) Ainsi, l'évaluation économique des programmes de vaccination est importante pour assurer une allocation des ressources la plus équitable possible.

Depuis le Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS) pour 2012, la Haute Autorité de Santé (HAS) a pour mission de mener des évaluations médico-économiques pour les médicaments particulièrement coûteux qui représentent un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie.(7) Ces évaluations sont conduites lorsque l'industriel fait une demande de remboursement et que l'amélioration du service médical rendu (ASMR) attendue est importante. Ces évaluations médico-économiques ont pour objectif d'identifier les stratégies les plus efficaces, d'aider à la décision pour la fixation des prix et de garantir une allocation optimale des ressources. L'évaluation médico-économique permet de hiérarchiser différentes interventions disponibles en mettant en regard les bénéfices pour la santé et le surcoût pour la collectivité.(8) L'avis d'efficacité rendu par la HAS est ensuite transmis au Comité économique des produits de santé (CEPS), en charge de fixer le prix du produit après négociation avec l'industriel. Dans le processus de décision publique, la recherche de l'efficacité vise à améliorer la performance et à garantir la soutenabilité du système de santé français dont le financement est socialisé.

En France, l'évaluation médico-économique des vaccins suit les mêmes recommandations que celles utilisées pour les autres médicaments. Depuis 2012, le guide de référence est celui de la Haute Autorité de Santé (HAS), dans lequel est détaillée la méthodologie à suivre pour mener l'analyse économique.(9) Toutefois, les méthodes utilisées pour valoriser les coûts et bénéfices sociétaux liés aux programmes de vaccination font l'objet de nombreux débats : la vraie valeur des vaccins dépasse le cadre des recommandations actuellement utilisées pour mener les évaluations économiques.(10-13). Ainsi, des stratégies vaccinales dont la valeur n'est que partiellement capturée peuvent être rejetées.

En mars 2017, une réorganisation a été opérée pour l'évaluation des politiques vaccinales. En effet, le comité technique de vaccination a été remplacé par la Commission technique des vaccinations, créée au sein de la Haute Autorité de Santé (HAS). Cette réorganisation vise à simplifier les procédures, tant au niveau clinique, qu'économique, et a pour objectif d'assurer une plus grande cohérence en matière de politique vaccinale. On peut se demander s'il ne serait pas pertinent de profiter de ce changement organisationnel pour développer de nouvelles recommandations d'évaluation médico-économiques spécifiques aux vaccins ? L'exemple de l'Allemagne, qui depuis 2016 a développé un guide méthodologique différent du guide standard pour conduire l'évaluation économique des vaccins, vient renforcer la question posée.

Au vu de leurs spécificités, il est intéressant de se demander si les vaccins justifient de méthodes d'évaluation particulières en France. En premier lieu, un rappel immunologique des mécanismes liés à la vaccination est présenté et se poursuit par une comparaison internationale de la place qu'occupe l'évaluation médico-économique au sein du processus de décision des politiques vaccinales. Sur la base d'une revue de la littérature, cette thèse a pour objectif d'analyser si les recommandations actuelles françaises sont adaptées à l'évaluation des vaccins ou s'il serait pertinent qu'elles soient spécifiques : permettent-elles de valoriser tous les bénéfices sociétaux et économiques associés aux vaccins ? Pour étayer et renforcer cette analyse, un modèle médico-économique modélisant différentes stratégies de vaccination du vaccin contre la méningite C a été utilisé pour évaluer l'impact de certaines spécifications du modèle sur les résultats. On nommera le vaccin MenTec pour la suite de ce travail. La méningite C présente des caractéristiques qui permettent de mettre en évidence l'impact des choix structurants discutés et le modèle utilisé avait précédemment été développé par Amaris.

I. Le système immunitaire et l'immunologie des vaccins

1. Introduction au système immunitaire

Le **Tableau 1** présente un bref rappel des notions clefs du système immunitaire.

Tableau 1. Rappel des notions générales en immunologie

Notion	Définition
Immunogénicité	Pouvoir immunogène : capacité de générer une réponse immune, assure la mémoire immunologique
Antigénicité	Capacité d'une substance à se lier spécifiquement aux effecteurs de l'immunité : anticorps, lymphocytes T et lymphocytes B. Toute substance qui possède une immunogénicité présente également une antigénicité mais l'inverse n'est pas vrai
Antigène	Substance qui est reconnue comme « non soi », qui possède un caractère étranger. Selon sa nature, peut conduire à une réponse immunitaire cellulaire ou humorale
Complexe immun	Epitope (antigène) + paratope (anticorps)
Complexe majeur d'histocompatibilité	Les molécules du CMH sont à la surface des cellules présentatrices d'antigène (CPA) qui assurent la présentation de l'antigène aux lymphocytes T afin de les activer
Système du complément	Groupe de protéines impliqué dans les mécanismes d'élimination des pathogènes via une cascade d'activation. Une partie de ces protéines régulent l'activité du système immunitaire afin d'éviter une réaction auto-immune

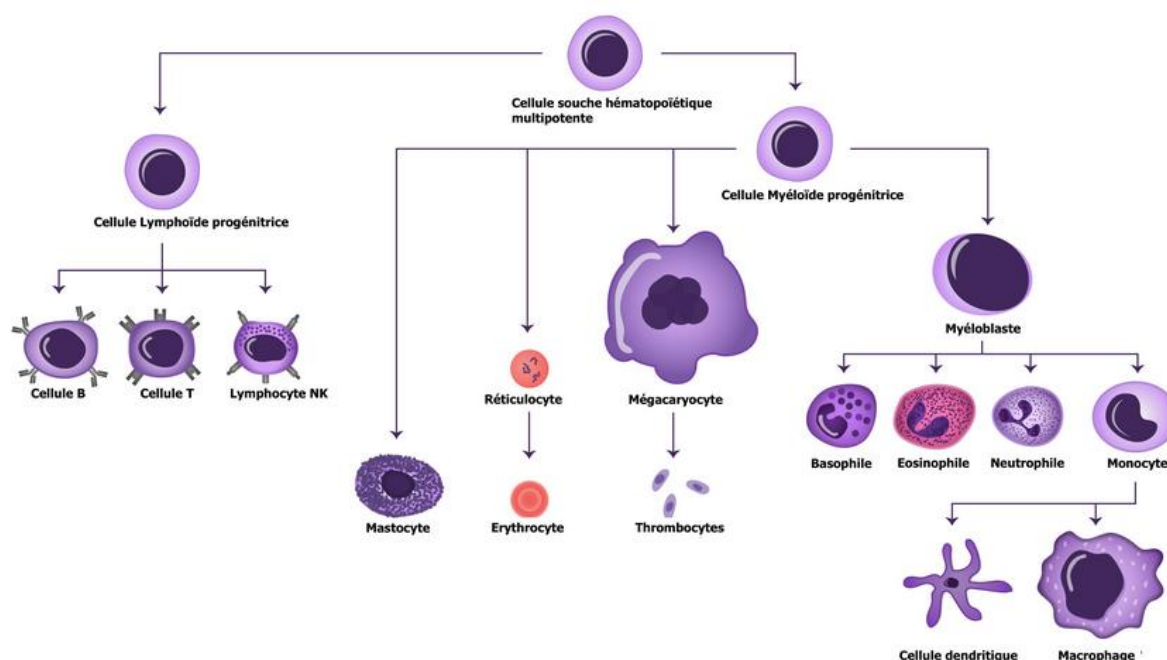
1.1 Cellules du système immunitaire

➤ Lymphocytes

Les lymphocytes sont les cellules réceptrices de l'antigène. Il faut distinguer les lymphocytes B des lymphocytes T. Ces cellules sont issues des cellules souches hématopoïétiques. Seuls les lymphocytes T et B possèdent un récepteur de l'antigène (TCR qui va reconnaître le peptide digéré ou BCR qui est une immunoglobuline de membrane). Les lymphocytes représentent 20 à 40% des leucocytes circulants. Avant de rencontrer l'antigène, les lymphocytes sont dits naïfs. Après la stimulation antigénique, le lymphocyte se transforme en lymphoblaste, cellule jeune qui va se diviser. Les lymphoblastes observés dans les tissus et organes lymphoïdes se différencient en cellules effectrices (celles qui vont effectuer la réponse immune) ou en cellules

mémoires (assurent une réponse secondaire beaucoup plus active). La **Figure 1** présente la lignée d'origine des cellules principales du système immunitaire, dont les lymphocytes.

Figure 1. Cellules principales du système immunitaire et lignée d'origine



Source : *The Immune System in Health and Disease. 5th edition. The components of the immune system*(14)

◀ Lymphocyte T

Les lymphocytes s'appellent T car ils se différencient dans le thymus. Les lymphocytes T (LT) se trouvent dans les organes lymphoïdes, le sang, la circulation lymphatique. Ils circulent du secteur sanguin vers le secteur lymphatique.

Les LT sont caractérisés par des marqueurs. Certains sont spécifiques à la lignée T, notamment le marqueur CD-3 (*cluster differentiation*) et d'autres sont communs à d'autres lignées tels que le marqueur CD-4 qui caractérise les LT auxiliaires, aussi appelé LT helper, ou CD-8 qui caractérise les LT cytotoxiques et LT suppresseurs. Il existe plusieurs sous-populations avec chacune des fonctions associées. Par exemple, parmi les lymphocytes T auxiliaires CD-4, il y a les LT_h2 (h comme *helper*) impliqués dans la réponse à médiation humorale (*voir plus bas*). Ils possèdent le ligand pour former un complexe avec les lymphocytes B (LB) pour stimuler la production d'anticorps. Chaque sous-population lymphocytaire T sécrète des cytokines différentes.

A la surface des lymphocytes T se trouve le récepteur à l'antigène appelé TCR. Ce récepteur va reconnaître l'antigène après que celui-ci ait été digéré par les cellules présentatrices

d'antigène : on parle alors de peptide antigénique. Les LT ne peuvent répondre aux antigènes non protéiques. Tous les LT ont un TCR qui est capable de reconnaître un peptide déterminé, c'est ce qui va définir un clone T.

◀ Lymphocyte B

Les lymphocytes B représentent 10 à 15% des lymphocytes circulants. Ces lymphocytes sont issus des cellules souches hématopoïétiques et leur maturation s'effectue dans la moelle osseuse. Ils sont essentiellement localisés au niveau des organes lymphoïdes secondaires (follicules lymphoïdes des ganglions et au niveau de la rate).

Les LB sont responsables de la production des immunoglobulines qui existent sous deux formes : la forme soluble et la forme membranaire. Les anticorps sous forme solubles ne sont pas sécrétés par les LB naïfs mais uniquement après activation avec l'antigène, qui stimule leur différenciation en plasmocytes sécréteurs d'anticorps solubles. Les anticorps de membrane constituent le récepteur de l'antigène du LB, appelé BCR. L'activation de ce récepteur par liaison à l'antigène est donc nécessaire pour initier la sécrétion d'anticorps solubles. Les anticorps membranaires sont constitués d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère. Chaque chaîne est composée d'une partie constante et d'une partie variable. Les immunoglobulines de membranes sont spécifiques à chaque lymphocyte B et permettent de reconnaître un antigène particulier. Pendant leur maturation, des réarrangements au niveau des gènes qui codent les protéines se font et conduisent à la diversité. On estime à 10 milliards de combinaisons possibles. Il existe également des mécanismes qui permettent d'éliminer les combinaisons qui reconnaîtraient les protéines du soi, protéines naturellement présentes dans l'organisme.

Les lymphocytes B reconnaissent différents types d'antigènes : des protéines, des polysaccharides, des lipides et des acides nucléiques.

Il existe cinq classes d'immunoglobulines (ou isotypes), dont les plus représentées sont les immunoglobulines G et M, chacune ayant des fonctions biologiques différentes :

- Les immunoglobulines G sont les anticorps caractéristiques de l'immunité secondaire et de la mémoire. Les immunoglobulines G apparaissent en réponse à un antigène thymodépendant (*voir plus bas*). Cela signifie que la réponse nécessite la collaboration des lymphocytes T.

- Au contraire, les immunoglobulines M sont caractéristiques de la réponse primaire dans l'immunité adaptative. Ces anticorps sont produits en réponse à un antigène thymoindépendant.
- Les immunoglobulines de membrane exprimées chez les LB naïfs sont les immunoglobulines M et D qui servent de récepteurs à l'antigène.

Il existe quatre marqueurs spécifiques de la lignée des LB : CD-19, CD-20, CD-22 et CD-79. D'autres marqueurs sont spécifiques à d'autres lignées tels que le CD-40 qui joue un rôle important dans la coopération avec les LT. Les LT_H2 expriment le ligand des CD-40 qui permet de se lier au CD-40 à la surface des LB.

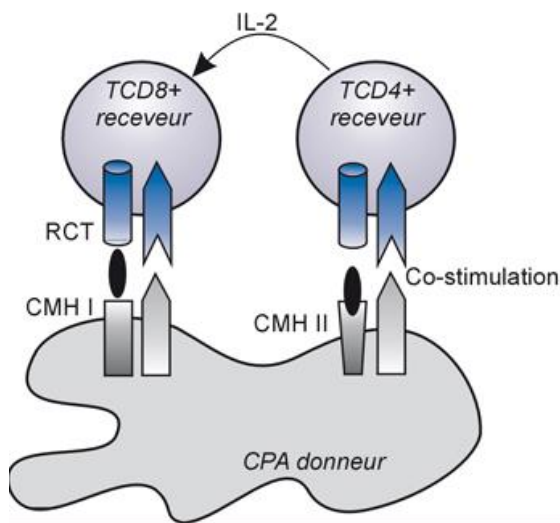
➤ **Cellules présentatrices d'antigènes : capture des antigènes et présentation aux lymphocytes T et B**

Ce sont dans les organes lymphoïdes périphériques (ganglions, système muqueux, rate) qu'a lieu la présentation antigénique. Il existe plusieurs cellules présentatrices d'antigènes (CPA) : les cellules dendritiques interdigitées et folliculaires, les monocytes et macrophages et les lymphocytes B.

La reconnaissance de l'antigène est réalisée directement par le récepteur du lymphocyte B (BCR), spécifique d'un antigène. Il n'y a pas besoin de cellule présentatrice d'antigène. L'antigène est présenté au lymphocyte B sous sa forme native.

Les cellules présentant l'antigène aux lymphocytes T sont les cellules dendritiques interdigitées et les monocytes et macrophages. Grâce à leurs immunoglobulines de surface spécifiques d'un antigène, les LB sont également des CPA efficaces. Une fois l'antigène fixé sur l'anticorps membranaire, il est internalisé par phagocytose et présenté aux LT. Cela joue un rôle essentiel dans la communication entre les LB et les LT auxiliaires. Pour déclencher la présentation de l'antigène aux LT et donc l'induction d'une réponse, il faut qu'il y ait un contact physique entre les récepteurs des cellules T (TCR) spécifiques et les complexes peptides/CMH sur la membrane de la CPA. Il y a alors formation d'une synapse immunologique. Les molécules du CMH jouent un rôle fondamental dans la présentation de l'antigène au TCR : le CMH de classe I présente à des LT CD8 (cytotoxiques) des peptides dérivés de protéines endogènes alors que le CMH II présente à des LT CD4 (auxiliaires) des peptides dérivés de protéines du milieu extracellulaire qui ont été endocytées. La présentation de l'antigène aux LT est illustrée **Figure 2**.

Figure 2. Présentation de l'antigène aux lymphocytes T (Golshayan *et al* 2007)(15)



Lors d'une nouvelle attaque d'un antigène déjà connu, les cellules présentatrices d'antigènes, telles que les cellules dendritiques, phagocytent l'agresseur, captent sa fiche d'identité, son peptide et l'expose à leur surface. Ce sont les premières cellules à entrer en contact avec l'antigène. La cellule dendritique migre ensuite vers les tissus lymphoïdes par les vaisseaux lymphatiques et présentent le déterminant de l'agresseur aux LT et aux LB produits lors de la première infection et qui sont en réserve dans les follicules du ganglion. Elle présente le peptide antigénique aux lymphocytes dormants et ceux qui parmi eux ont gardé la mémoire du premier contact, s'activent. Les LT cytotoxiques, comme les plasmocytes producteurs d'anticorps, partent vers le lieu de l'infection par les vaisseaux sanguins.

2.4 L'immunité adaptative : réponse humorale et cellulaire

Il faut distinguer l'immunité naturelle, responsable de la première ligne de défense, de l'immunité adaptative qui assure une réponse plus efficace contre les infections. Ces deux types d'immunité font appel à des mécanismes de défense différents et les cellules mises en jeu ne sont pas les mêmes.

Grâce aux barrières naturelles de l'organisme, l'immunité innée permet de bloquer l'entrée des microbes et d'éliminer ceux qui ont réussi à pénétrer dans la circulation. La protection est assurée par les barrières épithéliales ou des cellules spécialisées produits par l'épithélium. Si les microbes parviennent à envahir l'organisme, des cellules interviennent pour stopper la propagation de l'infection. Il s'agit des phagocytes et des lymphocytes spécialisés parmi lesquelles se trouvent les cellules *Natural Killer*. Des protéines plasmatiques sont également

présentes. Le système immunitaire inné amplifie les réactions immunitaires adaptatives contre les agents infectieux. L'immunité naturelle est une immunité sans mémoire et non spécifique.

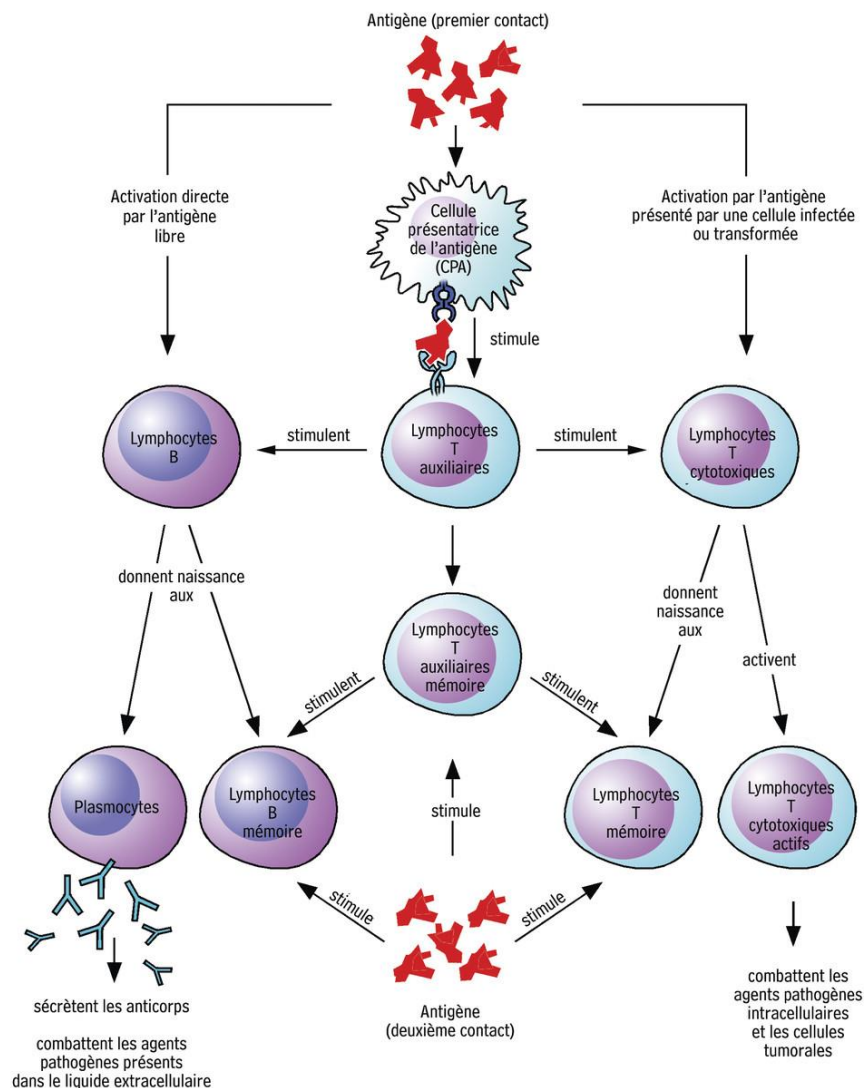
➤ **Immunité adaptative**

L'immunité adaptative est une immunité spécifique et sélective de deuxième ligne faisant intervenir les lymphocytes. Quand le système de l'immunité innée est dépassé, l'organisme va mettre en place l'immunité adaptative avec des moyens de défense spécifiques de l'antigène. La réponse immunitaire spécifique va mettre en place des effecteurs pour répondre à un agresseur donné. L'immunité adaptative se caractérise par deux types de réponses différentes : une réponse humorale (production d'anticorps par les lymphocytes B intervient lorsqu'un antigène est présent dans les tissus) et une réponse cellulaire, qui fait appel aux lymphocytes T et s'oppose aux agents pathogènes intracellulaires. Les LT et LB sont les cellules principales de l'immunologie adaptative et d'autres cellules participent à la mise en place de la réponse immunitaire et à sa régulation. L'immunité adaptative, grâce à sa diversité permet au système immunitaire de répondre à une grande variété d'antigènes de façon spécifique grâce au répertoire lymphocytaire. D'après Abbas *et al*, la diversité du répertoire lymphocytaire signifie que très peu de cellules, environ une sur 100 000 ou une sur un million, sont spécifiques d'un antigène.(16) L'efficacité de la réponse de l'immunité adaptative s'explique par 3 phénomènes :

- 1) la multiplication des lymphocytes spécifiques d'un antigène après l'exposition à l'antigène,
- 2) les messages chimiques émis par les lymphocytes T qui amplifient la réponse immunitaire et
- 3) les mécanismes de sélection qui permettent de sélectionner les lymphocytes les plus utiles.

L'immunité adaptative se caractérise aussi par l'effet mémoire.

Figure 3. Fonctionnement de l'immunité adaptative



◀ Réponse humorale

L'immunité humorale s'oppose aux antigènes extracellulaires et fonctionne par l'intermédiaire des lymphocytes B (LB). Le mécanisme d'action repose sur la sécrétion d'anticorps par les lymphocytes B. La médiation humorale est celle mise en jeu lors de la vaccination.

Lorsqu'un pathogène est présent dans la circulation, il va rencontrer des lymphocytes B et le lymphocyte capable de reconnaître spécifiquement son identité va se lier au pathogène. La partie du pathogène qui est reconnu est appelé épitope et celui-ci se lie au paratope.

Il existe deux types d'antigène en matière de réponse humorale et cela a des conséquences importantes lors de la vaccination. Selon la nature de l'antigène, protéique ou non, les lymphocytes B mobilisés seront différents.

- Les antigènes thymoindépendants

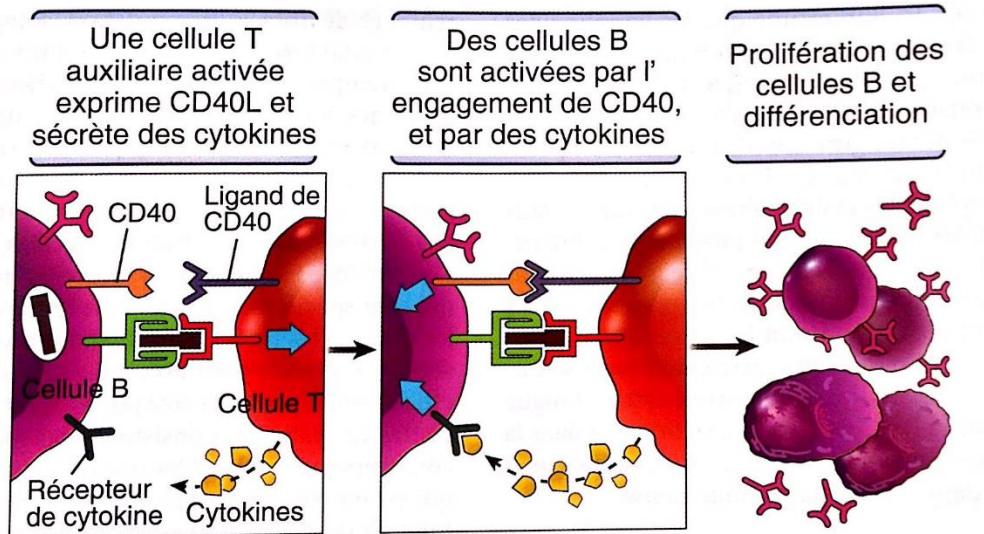
Ces antigènes ne mobilisent pas les lymphocytes T auxiliaires pour la production d'immunoglobuline par les LB. Il s'agit d'**antigènes non protéiques** et ils activent directement et rapidement la production d'anticorps de type immunoglobuline M (IgM). Ces anticorps sont caractéristiques d'une réponse primaire avec une faible affinité pour l'antigène. Il n'y a pas de génération de mémoire.

- Les antigènes thymodépendants

A l'inverse, les antigènes thymodépendants sont des **antigènes protéiques** et vont nécessiter la participation des LT auxiliaires pour aider les LB à produire des anticorps caractéristiques d'une réponse secondaire. L'interaction seule entre l'**antigène protéique** et le BCR sera insuffisante pour activer le LB et déclencher la synthèse d'anticorps. Le LB se comporte comme une CPA vis-à-vis du LT et va digérer l'antigène avant de le présenter au LT. Après liaison, les lymphocytes B sont activés par les LT en formant le complexe CD40L-CD40 et reçoivent à distance des cytokines, les messages chimiques émis par les LT CD4 auxiliaires, plus particulièrement les LT auxiliaires de type 2. Le LB va alors se multiplier et il y a une intensification de la réponse. Le mécanisme d'activation des LB par les LT auxiliaires est présenté **Figure 4**.

Une fois multipliés, les LB se différencient et une partie devient des LB mémoires pour permettre de reconnaître à nouveau le même épitope si l'organisme y est à nouveau exposé des années plus tard. L'organisme réagira plus vite et plus efficacement que la première fois. L'autre partie devient des plasmocytes, cellules qui représentent la différenciation terminale du lymphocyte B. Ces cellules assurent la production massive d'anticorps circulants (ou solubles), spécifiquement dirigés contre l'antigène concerné. Ce sont des anticorps de type **immunoglobuline G** (IgG). Lorsqu'une grande quantité d'anticorps est libérée ils se lient au pathogène initial et le neutralise. Ce complexe est reconnu par les phagocytes et se produit alors le phénomène d'opsonisation (phagocytose augmentée). Les LT coopèrent à différents stades de la réponse humorale : stades précoces de transmission des signaux d'activation et de différenciation et plus tardivement lors de la production des anticorps.

Figure 4. Activation des lymphocytes B par les cellules T auxiliaires



Source : Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique(16)

Selon s'il s'agit d'un premier contact avec l'antigène (réponse primaire) ou d'un contact ultérieur (réponse secondaire), les anticorps produits ne seront pas les mêmes et seront plus nombreux lors d'une réponse secondaire. Le **Tableau 2** présente les différences entre la réponse humorale primaire et secondaire.

Tableau 2. Caractéristiques des réponses humorales primaires et secondaires

	Réponse primaire	Réponse secondaire
Délai après immunisation	5 à 10 jours	1 à 3 jours
Réponse maximale	Réduite	Importante
Isotype de l'anticorps	Plus d'immunoglobuline M que d'immunoglobuline G	Augmentation des immunoglobulines G et parfois accompagné d'une commutation isotypique (IgA et IgE)
Affinité de l'anticorps	Affinité moyenne faible	Affinité élevée

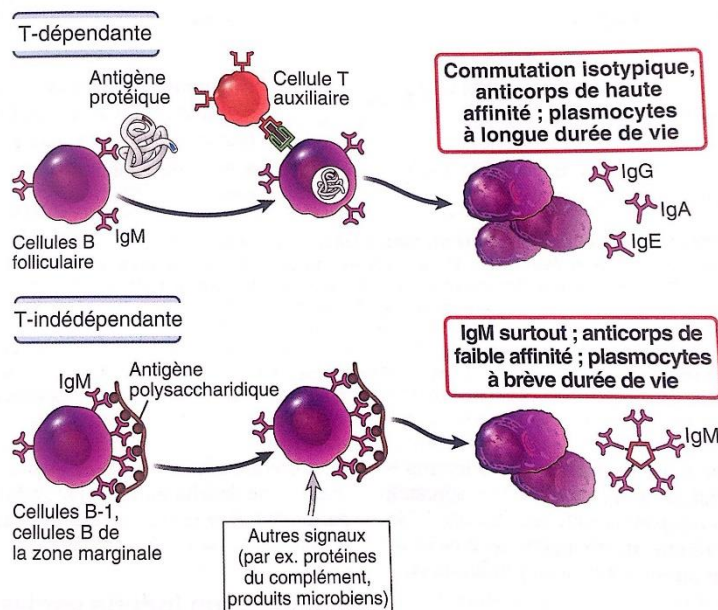
En plus des lymphocytes T, le système du complément participe à l'activation des LB en formant un complexe entre un récepteur exprimé à la surface du LB nommé CR2 et un fragment de protéine nommé C3d exprimé sur le microbe après que celui-ci ait activé le complément. L'antigène se fixe donc simultanément sur l'immunoglobuline de membrane et le récepteur CR2. Cela favorise l'activation des lymphocytes B qui prolifèrent et se différencient. Les cellules fonctionnelles expriment alors des récepteurs de cytokine, des protéines qui favorisent la survie et interagissent avec les cellules T auxiliaires via des molécules de costimulation.

La réponse immunitaire humorale présente un mécanisme de régulation. La plupart des lymphocytes B différenciés, LB mémoires ou plasmocytes, ne survivent pas. Deux phénomènes contribuent au déclin de l'immunité humorale : 1) un mécanisme naturel appelé apoptose et 2) mécanisme de rétroaction des anticorps. Les immunoglobulines G sécrétées forment des complexes immuns et les lymphocytes B délivrent des signaux négatifs qui suppriment les signaux envoyés par les antigènes pour la production d'anticorps.

Ainsi, le rôle de l'immunité humorale est de prévenir les infections avant qu'elles ne se déclarent en éliminant les antigènes circulants. La réponse humorale la plus efficace est induite sous l'influence des antigènes T-dépendants. La **Figure 5** présente la réponse des lymphocytes B aux antigènes dépendants et indépendants des lymphocytes T.

Exemple : la toxine produite par la bactérie *Clostridium Tetani* dans le cas du tétanos circule dans l'organisme : c'est un agent extracellulaire.

Figure 5. Réponses à anticorps dépendants et indépendants des lymphocytes T



Source : Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique(16)

◀ Réponse cellulaire

Les cellules mises en jeu sont les lymphocytes T. Les cellules T reconnaissent des peptides obtenus par dégradation protéolytique de l'antigène, donc après que les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) aient dégradé l'antigène.

Lorsque le lymphocyte rencontre l'antigène pour la première fois, on parle de réponse immunitaire primaire et le lymphocyte est alors naïf. Une fois le lymphocyte T4 activé après

contact avec l'antigène, il se multiplie en un grand nombre de clones : c'est la mitose. Certains des clones deviennent des LT4 mémoires, d'autres appelés alors LT auxiliaires deviennent capables de synthétiser et de sécréter des médiateurs chimiques. Il s'agit de cytokines nommées interleukines ou lymphokines. Ces médiateurs vont déclencher la réaction des autres lymphocytes. Les interleukines émises stimulent à distance d'autres lymphocytes, notamment les LT8, déjà mis en alerte avec leur contact avec la cellule présentatrice d'antigène. En réponse au message chimique qu'ils reçoivent, les lymphocytes T8, dits immunocompétents se multiplient à leur tour. Une partie, les LT8 mémoires sont conservés. Les autres deviennent des cellules tueuses appelées LT cytotoxiques. Ces LT cytotoxiques sont capables de reconnaître et de détruire les cellules infectées.

Il y a trois étapes de la réponse cellulaire T mais celles-ci ne seront pas détaillées car n'interviennent pas lors de la vaccination. Ces trois étapes sont la **phase d'activation** (le lymphocyte T s'active après reconnaissance du peptide), la **phase de prolifération** qui conduit à des cellules effectrices ou mémoires et la **phase de différenciation fonctionnelle** qui donne naissance entre autre aux :

- LT auxiliaires de type 2 dont le rôle est de coopérer avec les LB pour favoriser le développement de la réponse humorale,
- LT cytotoxiques
- Cellules mémoires qui assurent une protection rapide lors d'une nouvelle exposition à l'antigène

Exemple : le virus de la grippe est dit endocellulaire et exerce donc son pouvoir infectieux au cœur de la cellule. Il franchit sa membrane, pénètre à l'intérieur du cytoplasme où il se multiplie avant de se propager dans l'ensemble du corps. La cellule infectée présente alors à sa surface, des éléments identificateurs de l'antigène agresseur qui l'a contaminée appelés peptides antigéniques. La cellule est alors considérée comme étrangère à l'organisme. La réponse contre ces antigènes intracellulaires est la réponse de l'immunité dite cellulaire.

Quel que soit le type de réponse, la reconnaissance par les LT est indispensable car ce sont eux qui assurent l'activité cytotoxique et la production d'anticorps via la coopération LT auxiliaire et LB.

2. La vaccination

Certains microorganismes, virus ou bactéries, provoquent des maladies fulgurantes. Leur action est plus rapide que la réponse immunitaire. Pour anticiper l'infection, il est donc important d'avoir recours à la vaccination. L'objectif de la vaccination est de déclencher une réaction immunitaire pour prévenir une éventuelle contamination ultérieure. En introduisant un microbe atténué ou inactivé, l'organisme développe des cellules immunitaires mémoires capables de reconnaître immédiatement ce même antigène si l'individu était infecté.(16, 17) Il existe deux types de vaccination : 1) les vaccins prophylactiques dont le but est de prévenir l'infection chez des individus en bonne santé et 2) les vaccins thérapeutiques ou immunothérapeutiques dont le but n'est pas de protéger mais de lutter contre une maladie en stimulant le système immunitaire. Cette dernière approche semble prometteuse en cancérologie.

2.1 Mécanisme d'action de l'immunité humorale : élimination des agents pathogènes

Parmi les mécanismes utilisés par les anticorps pour combattre les infections, trois seront détaillés dans cette partie. L'isotype de l'immunoglobuline va définir les différentes fonctions effectrices mises en jeu pour éliminer les microbes et les toxines extracellulaires. Les mécanismes secondaires à l'activation du complément présentés en **Figure 6** ne seront pas présentés.

➤ **Neutralisation des bactéries et des toxines**

Les anticorps, notamment les immunoglobulines G bloquent le pouvoir infectieux des antigènes en formant un complexe. De cette façon, les anticorps empêchent la liaison du microbe aux cellules qui sont alors protégées de l'infection. Certains microbes sont capables d'infecter les cellules et de se répliquer à l'intérieur de celles-ci. Les anticorps neutralisants peuvent capturer les microbes qui circulent d'une cellule à l'autre et contrôler leur propagation.

Certains vaccins stimulent la production d'anticorps neutralisants et assure ainsi le contrôle de l'infection initiale causée soit par des microbes (pouvoir infectieux) soit par des toxines microbiennes (pouvoir pathogène). La **Figure 6** présente les fonctions effectrices des anticorps.

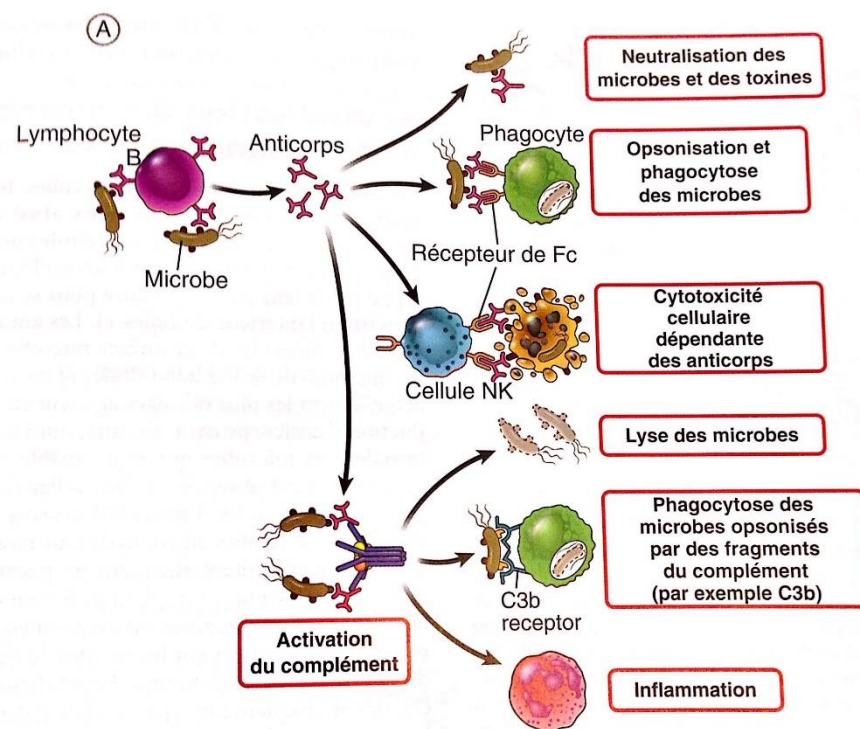
➤ Opsonisation et phagocytose

En formant un complexe avec l'antigène, l'anticorps favorise et stimule l'activité des phagocytes. L'isotype capable d'assurer cette fonction est l'immunoglobuline G. L'opsonisation est le pouvoir d'accélérer la phagocytose. Ce processus est possible car le phagocyte exprime des récepteurs appelés Fc, qui se lient aux régions Fc de l'anticorps. Les signaux cellulaires déclenchent la phagocytose des microbes et favorisent l'activité destructrice des phagocytes.

➤ Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)

Lorsque des cellules expriment à leur surface des antigènes, des anticorps viennent recouvrir ces cellules. Le récepteur Fc des cellules *natural killer* (NK) peut se lier aux anticorps, ce qui active des signaux cellulaires, libère les granules des cellules NK qui contiennent des protéines capables de tuer les cibles.

Figure 6. Mécanismes d'élimination des microbes par les anticorps



Source : Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique(16)

Après administration d'un vaccin prophylactique, les réponses de l'immunité adaptative, cellulaire et humorale, se mettent en place. L'un des grands enjeux de la vaccination est de réussir à activer la réponse de l'immunité cellulaire (antigènes intracellulaire) pour garantir une réponse rapide et efficace. Les antigènes injectés lors de la vaccination sont le plus souvent des antigènes extracellulaires qui induisent donc la production d'anticorps via l'activation de la réponse humorale.

2.2 Mécanisme d'action de la vaccination et composition des vaccins

Après l'administration du vaccin, le microbe atténué/inactivé ou ses composants sont captés par des cellules du système immunitaire, les cellules présentatrices d'antigène, directement sur le site d'injection. Ces cellules migrent ensuite vers le ganglion lymphatique le plus proche pour présenter les antigènes aux lymphocytes T *helper* CD4. Dans les heures qui suivent, ces derniers activent les lymphocytes T CD8 "tueurs" et les lymphocytes B producteurs d'anticorps. Les voies humorales et cellulaires sont alors mises en place.

Les LB activés se multiplient et se différencient d'une part en plasmocytes et d'autre part en cellules mémoires. Les LT activés se multiplient et se différencient d'une part en cellules tueuses et d'autre part en cellules mémoires. La cellule cible exprime l'antigène à sa surface : les LT tueurs activés se fixent sur les cellules cibles, ce qui conduit à la lyse de la cellule. En parallèle, les anticorps s'associent aux antigènes libres et se fixent sur les cellules infectées pour faciliter leur phagocytose (opsonisation). Quelques lymphocytes T et B mémoires et des anticorps spécifiques persistent plusieurs années dans l'organisme : ils vont le protéger contre une éventuelle future infection impliquant le même pathogène. Cet arsenal permet d'éliminer spécifiquement les antigènes microbiens en 3 à 5 jours.

Quand le pathogène présentant ces mêmes antigènes infecte l'organisme, les cellules mémoires le reconnaissent rapidement. Les lymphocytes mémoires T et B se transforment respectivement en cellules tueuses et en plasmocytes. La réponse du système immunitaire est immédiate et efficace. Les réponses humorales et cellulaires permettent de contrôler la maladie qui n'a alors pas le temps de se manifester.

Il existe quatre grandes stratégies de vaccination, chacune déclenchant un type de protection qui lui est propre (17) :

a. Les vaccins vivants atténués

Les agents pathogènes qui composent le vaccin sont vivants mais ont été atténués par leur mise en culture dans des conditions particulières. Ce sont des vaccins très efficaces, offrant une protection sur une longue période. Ils se caractérisent par leur pouvoir immunogène (potentiel à provoquer une réponse immunitaire) puisqu'ils reproduisent le mécanisme de l'infection. Cette famille de vaccin stimule la production d'anticorps neutralisants. Toutefois, ces vaccins présentent certains risques, notamment le risque de contamination.

Exemples : tuberculose, varicelle ou rougeole-oreillons-rubéole (ROR). Le vaccin ROR est appelé vaccin combiné, c'est-à-dire qu'il est composé d'antigènes de plusieurs agents infectieux différents.

b. Les vaccins tués ou inactivés

Les agents pathogènes ont été tués par la chaleur ou des traitements chimiques. Contrairement aux vaccins vivants atténués, ils ne présentent pas de risque infectieux. Ces vaccins nécessitent des doses plus importantes et des rappels plus fréquents. Leur pouvoir immunogène est faible car le microbe tué ne peut pas se répliquer. Toutefois, ils sont souvent responsables de réactions inflammatoires importantes.

Exemples : coqueluche, grippe

c. Les vaccins à extraits bactériens et anatoxines

Ces vaccins contiennent des fragments de microbe purifiés composés de protéines et de polysaccharides. Ils ne font appel qu'à des fractions antigéniques et ne présentent donc pas de risques infectieux. Ces substances sont très peu immunogènes et il a fallu ajouter des substances adjuvantes ou stimulantes de l'immunité pour renforcer leur pouvoir immunogène. Les antigènes polysaccharidiques microbiens doivent être couplés à des peptides pour activer la réponse cellulaire (lymphocytes T auxiliaires) et permettre la production d'anticorps à haute affinité par les lymphocytes B. Plusieurs injections et rappels sont nécessaires pour garantir une protection sur le long terme.

Exemples : méningite, tétanos, pneumonie

d. Les vaccins fabriqués par génie génétiques

Leur production repose sur l'expression des gènes qui codent pour les antigènes. Au lieu de purifier les antigènes à partir d'une culture, l'antigène est directement produit en connaissant le génome du microorganisme. Cette technique consiste à utiliser de l'ADN codant un antigène microbien et à l'insérer dans un plasmide bactérien. Le plasmide est ingéré par les CPA et l'antigène se trouve alors à l'intérieur des cellules. Ces vaccins assurent une protection faisant appel aux réponses immunitaires cellulaires et humorales.

Exemple : Engerix®

En plus du principe actif pouvant se trouver sous différentes formes, le vaccin est composé d'adjuvants. Les adjuvants associés aux vaccins stimulent l'immunogénicité mais n'induisent

pas de réponse immunitaire. Ce sont des substances non immunogènes qui, mélangées à un antigène et injectées avec lui augmentent l'immunogénicité de cette substance. Ils stimulent la réponse immunitaire naturelle nécessaire à l'activation de la réponse adaptative. L'adjuvant le plus utilisé est le sel d'aluminium, le squalène, des dérivés bactériens ou des vésicules artificielles. Les adjuvants présentent plusieurs caractéristiques :

- Prolongent la persistance de l'antigène et augmentent la biodisponibilité ;
- Permettent une réponse immune plus intense ;
- Induisent une action inflammatoire qui se traduit souvent par un pic fébrile après une vaccination. Ces adjuvants étant des cristaux (phosphate de calcium, hydroxyde d'alumine), un corps étranger va se former et va induire la formation d'un granulome inflammatoire. Ce granulome inflammatoire facilite la réponse immune et donc augmente l'immunogénicité en donnant des signaux stimulateurs et en facilitant la production de cytokines inflammatoires ;
- Stimulent la prolifération lymphocytaire (cytokine) et l'inflammasome (structure qui permet en particulier à des cytokines de proliférer et la production d'enzymes telles que les caspases).

2.3 Les différents mouvements face à la vaccination en France

D'après une enquête internationale réalisée entre septembre et décembre 2015 par les chercheurs du *Vaccine Confident Project* (« projet confiance dans les vaccins ») dans 67 pays, 41% des français expriment une méfiance vis-à-vis de la vaccination, 17% doutent de leur efficacité et 12% considèrent les vaccins infantiles non importants.(18) Ces chiffres sont supérieurs au reste de l'Europe. Le niveau d'éducation a un impact sur l'importance et l'efficacité des vaccins mais pas sur leur sécurité. Raude *et al* ont publié en 2017 un article dont l'objectif était de comprendre le contexte français concernant la vaccination.(19) Trois phénomènes peuvent expliquer la réticence des français à l'égard des vaccins. Le premier est le développement de médecines alternatives qui ont émis des critiques contre la vaccination. Le second est le résultat d'un manque de confiance de la population envers les institutions, notamment les autorités sanitaires. Le troisième est la transformation de l'accès à l'information sur les réseaux sociaux. La combinaison de ces trois phénomènes favorise la propagation rapide

de fausses informations ou non vérifiées auprès du public, qui peuvent décourager le recours à la vaccination. De plus, certains chercheurs remettent en cause la sécurité de l'adjuvant souvent utilisé dans les vaccins, l'hydroxyde d'aluminium, dont le rôle est de stimuler la réponse immunitaire. Une affirmation démentie par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) qui a estimé en 2013 que "les données scientifiques disponibles à ce jour ne permettent pas de remettre en cause la sécurité des vaccins contenant de l'aluminium».

En 2016, le comité « Concertation citoyenne sur la vaccination » a été chargé d'organiser un débat public pour évaluer l'opinion des français vis-à-vis de la vaccination et comprendre les raisons de la méfiance.(20) L'objectif de cette concertation demandée par Marisole Touraine, était de rétablir la confiance de la population et d'améliorer la couverture vaccinale. Deux enquêtes d'opinion ont permis de « donner une image actuelle et objective des perceptions, attentes et réticences de la population et des professionnels de santé à l'égard des vaccinations ».

Cette méfiance a été renforcée par l'annonce récente de Agnès Buzyn, Ministre de la Santé, qui stipule que 11 vaccins seront désormais obligatoires pour les enfants de moins de 2 ans à partir de 2018.(21) Cette décision suit les recommandations du comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination. Agnès Buzyn dénonce l'insuffisance de la couverture vaccinale qui a conduit au retour de certaines infections invasives évitables, notamment la rougeole ou des nouveaux cas d'hépatite B et de méningite C. Aujourd'hui, 3 vaccins sont obligatoires : diphtérie, tétanos et poliomyélite. Les 8 autres vaccins sont présentés en **Annexe 1**. Ces 11 vaccins seront pris en charge à 100% par l'assurance maladie obligatoire et une négociation sera faite avec les laboratoires pharmaceutiques sur les prix. Ce projet a suscité le mécontentement au sein des associations qui militent pour la liberté de vaccination. Les anti-vaccins multiplient leurs actions sur internet : pétition, témoignages, hashtag sur les réseaux sociaux et théories du complot. Les lobbys pharmaceutiques sont souvent dénoncés sur twitter : « [#vaccins](#) « dis-moi qui te paye, je te dirai qui tu es » !!! [#buzyn](#) [#conflitdinteret](#) [#laboratoirespharmaceutiques](#) [#BigPharma](#) ». Pour de nombreux réfractaires, les profits des laboratoires viennent masquer l'intérêt premier de la vaccination : l'intérêt collectif et la santé pour la société. Dans une interview au LCI en juillet 2017, Madame Guimezanes, immunologiste et chercheur à l'INSERM, répond aux arguments contre l'obligation vaccinale.(22) Elle dément notamment le fait que les vaccins provoquent des maladies graves en s'appuyant sur des

données en vie réelle comparant des groupes de personnes vaccinées et non vaccinées et revient sur la controverse de 1998 mettant en cause le vaccin contre la rougeole dans l'autisme. Dans une publication dans la revue *The Lancet*, le chercheur Andrew Wakefield avait falsifié des résultats. Au vu des inquiétudes concernant les effets indésirables chez les jeunes enfants, elle souligne que la balance bénéfice-risque est positive et que le risque de développer la maladie est beaucoup plus élevé que de se faire vacciner.

L'industrie du vaccin en France est spécifique et se différencie de l'industrie des autres médicaments. Tout d'abord, d'un point de vue médical, le vaccin a pour objectif premier de prévenir les maladies et n'a donc pas, comme les autres médicaments dits « classiques », un caractère curatif. D'un point de vue légal, le vaccin dispose également d'un statut original : il s'agit du seul traitement médical obligatoire et les règles qui régissent la communication autorisent la publicité grand public sous certaines conditions. L'enjeu politique est aussi important et se manifeste par l'élaboration de la Loi de Santé Publique. Cette loi définit les objectifs de couvertures vaccinales dans le but de contrôler la survenue des maladies infectieuses et donc d'assurer la sécurité sanitaire du pays. Au niveau économique, le marché de l'industrie du vaccin est très concentré du fait des exigences requises pour assurer sa production. Dans le monde, cinq groupes pharmaceutiques représentent 95% du marché mondial. La France abrite trois centres de recherche et développement (R&D) et deux centres de production, ainsi qu'un pôle de compétitivité mondial « Lyon Biopôle ».(23) La France est le premier pays producteur de vaccins au monde et exporte 85% de sa production. Le financement des programmes de vaccination s'organise autour d'acteurs du secteur public (Organisation Mondiale de la Santé, Fonds Monétaire Internationale ou encore banque mondiale) et du secteur privé (fondations, mutuelles ou industrie pharmaceutique). Des modes de financement innovants reposent sur des partenariats public-privée. Enfin, alors que les génériques se sont fortement développés en France ces dernières années, le marché des vaccins se caractérise par l'absence (ou presque) de génériques. L'industrie du vaccin est donc un secteur stratégique d'activité où la France joue un rôle important. Sa double nature, à la fois médicament et outil de santé publique, en fait un enjeu économique et politique.

II. Quelle est la place de l'évaluation médico-économique dans le processus de décision des politiques vaccinales en France ? Comparaison internationale

1. En France, comment comprendre les changements récents ?

1.1 La politique de vaccination jusqu'à mars 2017

Une procédure spécifique avec des institutions indépendantes

En France, la politique de vaccination dépend du ministère de la Santé et s'organise autour de plusieurs institutions qui travaillent à l'élaboration de stratégies vaccinales dans le but de répondre aux enjeux de santé publique. Chaque étape du processus de décision, de l'évaluation clinique au remboursement du vaccin, est assurée par une institution spécifique, certaines étant communes à tous les médicaments et d'autres étant propres aux vaccins. La structure d'expertise qui assure la coordination entre tous les acteurs est le ministère de la Santé. Du fait de leurs spécificités, les vaccins connaissent une double régulation. Depuis 1964, aucun vaccin n'a été rendu obligatoire.

La Direction Générale de la Santé (DGS) est l'autorité représentant le ministère de la Santé en matière de santé nationale. D'après la loi de 2004 (24), les recommandations de vaccination relèvent de la responsabilité du gouvernement, qui consulte le HCSP, un comité consultatif en santé publique faisant autorité. La DGS a le pouvoir de saisine auprès du Comité technique des vaccinations (CTV) concernant tout problème en lien avec les maladies infectieuses. Jusqu'en mars 2017, le CTV faisait partie du HCSP et est aujourd'hui une Commission de la HAS. Il existe trois types de saisine, celles-ci pouvant être des saisines dites « normale », « urgente », c'est-à-dire s'inscrivant dans le contexte d'une crise sanitaire, de rupture d'approvisionnement du vaccin ou de polémique sur un vaccin, ou encore des « auto-saisines », cette dernière forme n'étant pas une saisine venant de la DGS mais du CTV lui-même.(25) Si le Ministère de la Santé donne son approbation pour appliquer la stratégie vaccinale recommandée par le CTV au sein du calendrier vaccinal, un arrêté fixe le prix, et le nouveau vaccin est ajouté au calendrier vaccinal publié au Bulletin officiel du ministre chargé de la Santé.(26)

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a été créé par la loi du 9 août 2004. C'est une structure en lien avec le ministère de la santé. La loi du 26 janvier 2016 (27) actualise les missions du HCSP dont les responsabilités sont alors : d'établir la loi quinquennale de santé

publique, de rendre des avis sur des questions relatives aux maladies transmissibles et la santé environnementale, de fournir aux pouvoirs publics des réflexions prospectives et des conseils sur les questions de santé publique ainsi que de participer à l'évaluation des politiques et stratégies de prévention. Le HCSP est organisé en commissions spécialisées, dont les membres doivent répondre aux activités qui leur sont attribuées. La coordination de ces six commissions est assurée par un collège. La commission des maladies transmissibles en charge des questions liées aux pathologies infectieuses, dépend de deux comités permanents : le Comité technique de vaccination (CTV) et le Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation. Ces comités sont régulièrement saisis sur des questions ponctuelles par la Direction Générale de la Santé (DGS), souvent à caractère urgent en rapport avec la vaccination.

Le Comité technique de vaccination (CTV), créé en 1985 est une structure d'expertise du ministère de la Santé et est rattaché au Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) depuis 2004. L'arrêté du 1^{er} février 2011 (28), confirmant celui de du 18 septembre 2007, définit ses missions comme suit :

- Assurer la veille scientifique sur les avancées et les perspectives en matière de vaccination ;
- Elaborer les stratégies vaccinales en s'appuyant sur des données épidémiologiques, des bénéfices/risques individuelles et collectives et des études médico-économiques.
- Le CTV est également en charge de la mise à jour du calendrier vaccinal et encadre la communication que les laboratoires peuvent entreprendre auprès du grand public.

La composition du CTV est fixée par l'arrêté du 1^{er} février 2011. Le président du CTV, élu pour trois ans sans limite de mandat. Le CTV est constitué de 20 experts ayant un droit de vote, parmi lesquels figure un économiste de la santé. Ils ne perçoivent aucune rémunération pour leur participation au Comité. Le CTV comporte également 11 membres de droit, représentant les agences sanitaires du ministère de la Santé, notamment le Directeur générale de la DGS, de l'Institut de veille Sanitaire (InVS), aujourd'hui intégré à l'Agence Santé Publique France et de l'ANSM. Ces membres ne disposent pas du droit de vote mais influent de manière significative sur la prise de décisions et offrent leur soutien en fonction de leurs compétences respective aux groupes de travail d'experts.(29) En effet, le Directeur général de l'ANSM sera consulté pour des questions relatives à l'efficacité et la sécurité du vaccin, le Directeur général de l'Institut

National de Prévention et d'éducation pour la Santé (INPES) apportera son expertise pour toutes questions concernant la politique de communication et l'InVS est l'instance de référence pour les questions épidémiologiques. Comme l'InVS, l'INPES a été intégré à l'Agence Santé Publique France en mai 2016 lors de sa création par l'ordonnance n° 2016-462 et le décret 2016-523.

Pour la préparation et la rédaction de ses recommandations, le CTV s'organise en groupe de travail *ad-hoc* composé de membres du CTV mais aussi de personnalités extérieures pouvant apporter leur expertise. Le groupe de travail rédige l'avis dont les conclusions sont ensuite soumises à l'ensemble des membres du CTV pour validation en session plénière. Si l'avis est voté, il sera transmis à la CSMT qui devra à son tour valider la recommandation et la publier sur le site internet du HCSP dans un délai d'un mois. La décision d'intégrer le vaccin au calendrier vaccinal revient au ministère de la Santé (29) (**Figure 7**). En effet, d'après la loi de santé publique de 2004(24), « *la politique de vaccination est élaborée par le ministre chargé de la Santé qui fixe les conditions d'immunisation, énonce les recommandations nécessaires et rend public le calendrier vaccinal après avis du Haut Conseil de la santé publique* ».

Le CTV élabore des recommandations dans trois grandes situations.(25, 29) Tout d'abord, la réception d'une saisine normale émanant de la DGS ou autres entités donne lieu à la rédaction de recommandations et le délai à respecter pour effectuer le travail est précisé. Lorsque la saisine est dite urgente, une prise de décision immédiate est nécessaire. Le CTV peut également se saisir d'un sujet spécifique qui lui semble important, et doit, après avoir obtenu l'autorisation du HCSP, présenter des recommandations à l'ensemble du comité.

Lorsque l'industriel informe le CTV de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un nouveau vaccin ou lorsqu'une homologation déjà octroyée fait l'objet d'une modification, le CTV élabore des recommandations dans le contexte de l'auto-saisine. Le comité doit mettre en place un groupe de travail d'experts dont les responsabilités et la procédure à suivre sont définies dans la lettre de mission. La lettre de mission spécifie s'il est nécessaire de conduire une évaluation médico-économique. L'auto-saisine peut également répondre aux questions suivantes : simplification du calendrier vaccinal ou stratégie de vaccination des patients immunodéprimés. Les recommandations définissent la stratégie vaccinale en précisant la population cible, l'âge de la vaccination, le nombre de doses et les rappels, le statut légal du

vaccin, c'est-à-dire si celui-ci est obligatoire ou pas et le suivi épidémiologique de la maladie. Les critères sur lesquels le CTV s'appuie pour formuler ses avis sont détaillés dans la *partie 1.2*.

L'Institut de Veille Sanitaire (InVS) est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé. L'InVS travaille en collaboration avec le CTV et permet l'accès aux données épidémiologiques nationales et internationales pour la surveillance des maladies transmissibles. L'Institut est en charge de coordonner des études de modélisation et médico-économiques des vaccins et peut décider d'effectuer lui-même ces études ou bien de les externaliser à une équipe de recherche de santé publique.

Les vaccins étant des médicaments biologiques, ils suivent la même réglementation que pour les autres médicaments concernant l'autorisation de mise sur le marché. En effet, l'AMM des vaccins est délivrée au niveau européen par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) sur la base de l'avis du Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) qui évalue l'efficacité et l'innocuité du produit. Un vaccin peut être commercialisé dès lors que l'AMM est obtenue, même s'il n'est pas recommandé (exemple : le vaccin contre le Rotavirus).

La Haute Autorité de Santé (HAS) intervient également dans la procédure d'évaluation des vaccins, notamment :

- La Commission de Transparence (CT) est en charge d'évaluer le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) sur la base du profil clinique du vaccin. Ces deux critères seront pris en compte lors de la négociation du prix entre le CEPS et l'industriel ;
- La Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) ;

Le Comité économique des produits de santé (CEPS) est en charge de fixer le prix du vaccin après négociation avec l'industriel.

En conclusion, la politique de vaccination en France fait intervenir de nombreux acteurs et répond à une procédure particulière, notamment avec l'existence d'un comité indépendant chargé de leur évaluation. Ce statut particulier est justifié par les spécificités des vaccins telles que leurs bénéfices pour la collectivité et leur action préventive (*voir partie II*).

Processus de décision pour les recommandations vaccinales

Les laboratoires qui veulent demander le remboursement d'un vaccin déposent à la HAS un dossier de demande d'inscription au remboursement destiné à la commission de la transparence (CT). La procédure d'évaluation des vaccins par la Commission de transparence est la même que pour les autres médicaments et la CT doit rendre son avis dans les 90 jours suivant le dépôt de la demande d'inscription. Les études réalisées par le CTV et l'avis rendu sont pris en considération par la Commission de la transparence pour déterminer si un vaccin doit bénéficier d'un remboursement par l'assurance maladie et à quel taux.(30)

Une étape importante dans le processus de décision conduisant à l'adoption de nouveaux vaccins est l'évaluation médico-économique. Les vaccins sont les premiers médicaments à avoir bénéficié d'une évaluation médico-économique en France et l'arrêté du 12 novembre 1997 informe que le CTV « *élabore la stratégie vaccinale en fonction des données épidémiologiques et d'études sur le rapport bénéfice-risque et le rapport coût-efficacité des mesures envisagées* ».(31) En effet, la stratégie inscrite dans le calendrier vaccinal est établie sur la base de l'efficacité du vaccin mais aussi sur les ressources consommées. Depuis 2012, l'évaluation de l'efficience peut être menée par deux institutions de façon indépendante, le CTV et la HAS par le biais de la CEESP. D'un point de vue juridique et d'après le décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012, l'évaluation médico-économique des vaccins fait partie des missions et des compétences de la HAS. La CEESP ne réalise pas elle-même les évaluations médico-économiques pour les vaccins mais étudie celles menées directement par l'industriel. Les conditions précisant qu'une évaluation par la CEESP est nécessaire sont les suivantes (32):

- Lorsque le laboratoire fait une demande d'ASMR I, II ou III ;
- Impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie, soit un chiffre d'affaires supérieur à 20 millions d'euros annuel

Au sein du CTV, l'institution en charge de mener ces évaluations est l'Institut de Veille Sanitaire. Le CTV n'ayant pas de guide méthodologique spécifique, il s'appuie sur celui publié en 2012 par la HAS.(9) Les analyses d'autres pays peuvent être prises en compte et adaptées au contexte français en y intégrant des données épidémiologiques et des données de coûts nationales. Cependant, ces analyses et celles de l'industriel sont souvent considérées comme des preuves insuffisantes, ce qui conduit le CTV à élaborer son propre modèle. La CEESP, qui rend son avis

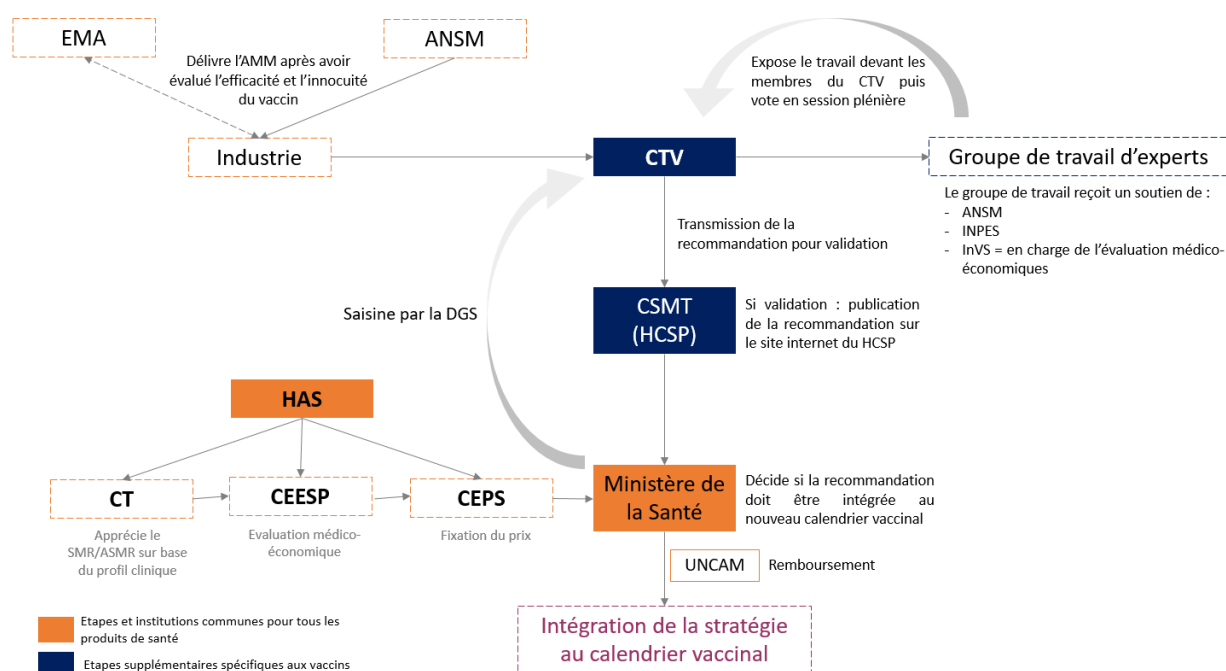
sur la base de l'évaluation élaborée par l'industriel peut reprendre les résultats du travail du CTV dans son avis comme éléments de discussion.

Ainsi, le même vaccin est évalué par deux acteurs qui sont le CTV et la HAS, ce qui pose la question de leur coordination.

Pour être admis au remboursement, la commission de la transparence rédige un avis dans lequel elle évalue le Service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). C'est ensuite l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) qui décide du taux de remboursement du vaccin, sauf pour les vaccins non obligatoires tels que ceux recommandés en cas de voyage à l'étranger.

Le prix du vaccin est fixé après négociation entre l'industriel et le Comité économique des produits de santé et est basé à la fois sur l'évaluation rendue par la CT et sur l'impact prédictif du vaccin sur la santé publique. Le CTV n'est pas impliqué dans la détermination du prix.

Figure 7. Processus de décision et coopération des différentes instances



EMA : European Medicines Agency ; **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament ; **CTV** : Comité technique de vaccination ; **CSMT** : Commission des maladies transmissibles ; **HCSP** : Haut Conseil de la Santé Publique ; **HAS** : Haute autorité de Santé ; **CT** : Commission de transparence ; **CEESP** : Commission d'évaluation économique et de Santé Publique ; **CEPS** : Comité économique des produits de santé

La complexité du système, notamment concernant la double évaluation économique effectuée par le CTV et la CEESP depuis 2012 conduit à une redondance et à une délimitation incertaine

des missions conférées à chaque instance. L'articulation entre le CTV et les commissions de la HAS n'est pas toujours évidente dans sa mise en œuvre et pose la question de son optimisation.

Les raisons qui ont conduit à une réorganisation du système

La pluridisciplinarité du CTV fait du Comité une structure clé de la politique de vaccination, assurant à la fois une expertise médicale et économique. Toutefois, la régulation étant aussi assurée par la Haute Autorité de Santé, il est parfois difficile de coordonner les liens entre toutes les instances et donc d'assurer une cohérence entre les décisions des différentes commissions. La complexité du processus entraîne des difficultés telles que le manque de transparence, des éventuelles contradictions entre les avis rendus par le CTV et par la Commission de transparence ou encore des délais importants entre la réception de l'avis d'autorisation de mise sur le marché et le remboursement du vaccin.(33)

Tout d'abord, l'ex-organisation faisait face à des difficultés économiques. D'après le rapport de l'IGAS publié en 2014 (33), le budget nécessaire à l'InVS pour réaliser les études médico-économiques variait entre 30 000€ pour une adaptation de modèle à 50 000€ pour la construction d'un nouveau modèle. Alors que l'Institut de Veille Sanitaire est en grande partie financé par l'Etat et que ses subventions ont baissé de 10% en 5 ans (64,5 vs 57,5 millions d'euros en 2010 et 2015 respectivement) (34), la pérennité de ce système était compromise. De plus, les missions des deux principales institutions (la HAS et le CTV) étaient parfois communes et entraînaient une redondance du travail effectué, notamment concernant les évaluations médico-économiques, conduites à la fois par la CEESP et par le CTV. Ce fonctionnement induisait une consommation de ressources évitable.

Au-delà des contraintes budgétaires, la place de l'évaluation médico-économique manquait de clarté. Ces analyses étaient conduites séparément par le CTV et par la CEESP et les objectifs de chacune de ces instances pour la réalisation de ce travail n'étaient pas clairement établis. Cette double évaluation, compliquée dans sa mise en œuvre, ne permettait pas de tirer pleinement profit de l'intérêt d'étudier l'efficacité du vaccin. De plus, la discussion de ces avis pour la fixation du prix ne semblait alors pas ou peu prise en compte par le CEPS.

Les délais pour revenir vers l'industriel devraient être les mêmes que pour les autres médicaments.(30, 33) Toutefois, l'intervention d'une institution supplémentaire et spécifique aux vaccins (HCSP/CTV) pour l'élaboration des recommandations rend le respect des

contraintes de temps plus difficile, en particulier lorsqu'une évaluation médico-économique est réalisée. Dans un contexte concurrentiel, la mise sur le marché d'un médicament est en levier important pour les industriels. Il est nécessaire que cette étape soit bien menée et la plus rapide possible pour que les patients puissent avoir accès au traitement le plus rapidement possible et que le laboratoire puisse être le premier à commercialiser le produit et profiter du brevet et donc du monopole le plus longtemps possible.

D'autre part, il est déjà arrivé que les avis rendus par le CTV et par la CT présentent des divergences, ce qui remettait en question l'avis des experts. Cette situation de contradiction entre les deux instances a notamment été observée pour le vaccin contre l'hépatite A. En effet, les populations cibles recommandées par la CT et par le CTV n'étaient pas les mêmes : la Commission de transparence définissait une population plus restreinte que celle de la recommandation du CTV.

Enfin, le manque de transparence de la précédente organisation a également été soulevé. Tout d'abord, la négociation du prix entre le CEPS et l'industriel n'était pas rendue publique. De plus, le HCSP souligne dans son avis publié en novembre 2016 que la présence d'un citoyen français (notamment un représentant des usagers) au sein du CTV apparaît indispensable pour améliorer la transparence.(25)

La segmentation de la HAS et du CTV a effectivement conduit à la réorganisation de la politique vaccinale en vue d'améliorer les délais de mise sur le marché, d'obtenir une plus grande cohérence quant à l'évaluation médico-économique des vaccins, de limiter les redondances en définissant mieux l'organisation et les missions de chaque instance, d'optimiser la consommation de ressources publiques et de garantir la transparence.

1.2 L'intégration du CTV au sein de la HAS : présentation de la nouvelle organisation

À la demande de la ministre des affaires sociales et de la santé, la Haute Autorité de santé (HAS) est désormais chargée de participer à l'élaboration de la politique de vaccination et d'émettre des recommandations vaccinales. L'article 4 de la loi n°2017-220 du 23 février stipule que la HAS doit « participer à l'élaboration de la politique de vaccination et émettre des recommandations vaccinales, y compris, dans des situations d'urgence, à la demande du

ministre chargé de la santé, en fonction des données épidémiologiques, d'études sur les bénéfices et risques de la vaccination et de l'absence de vaccination aux niveaux individuel et collectif et d'études médico-économiques ».(35)

Le comité technique de vaccination a été remplacé par la commission technique de vaccination. La nouvelle commission a été créée le 22 mars 2017 par la décision n° 2017.0040/DC/SJ publiée sur le site *Legifrance* qui indique les modifications du règlement intérieur du collège de la HAS.(36) Les membres sont nommés pour un mandat de trois ans, et la décision détaille les nouvelles missions en matière de vaccination de la HAS. Les missions restent les mêmes que précédemment, lorsque le comité technique de vaccination était alors rattaché au HCSP. La nouvelle commission collabore à la préparation des avis de la commission de la transparence et la commission évaluation économique et de santé publique portant sur des vaccins. Elle propose également au collège son expertise pour l'élaboration des recommandations. Comme précédemment, il y aura la formation de groupes de travail thématiques pour répondre spécifiquement aux questions adressées à la Commission. La régulation des vaccins reste inchangée (CT, CEESP pour déterminer un niveau de SMR, d'ASMR pour négocier un remboursement et un prix).

Le 20 avril 2017, la composition de la commission a été publiée sur le site de la HAS et la première réunion d'installation de la CTV s'est tenue le 25 avril 2017. Agnès Buzyn a été nommée par intérim et a été remplacée en mai 2017 par Elisabeth Bouvet, infectiologue, jusqu'à la nomination du prochain président du collège de la HAS. La présence de l'ancien président du CTV, Monsieur Floret au sein de la Commission permet de garantir une intégration homogène en termes de recommandations vaccinales et d'éviter toutes dissonances avec les avis rendus par la Commission de la Transparence.

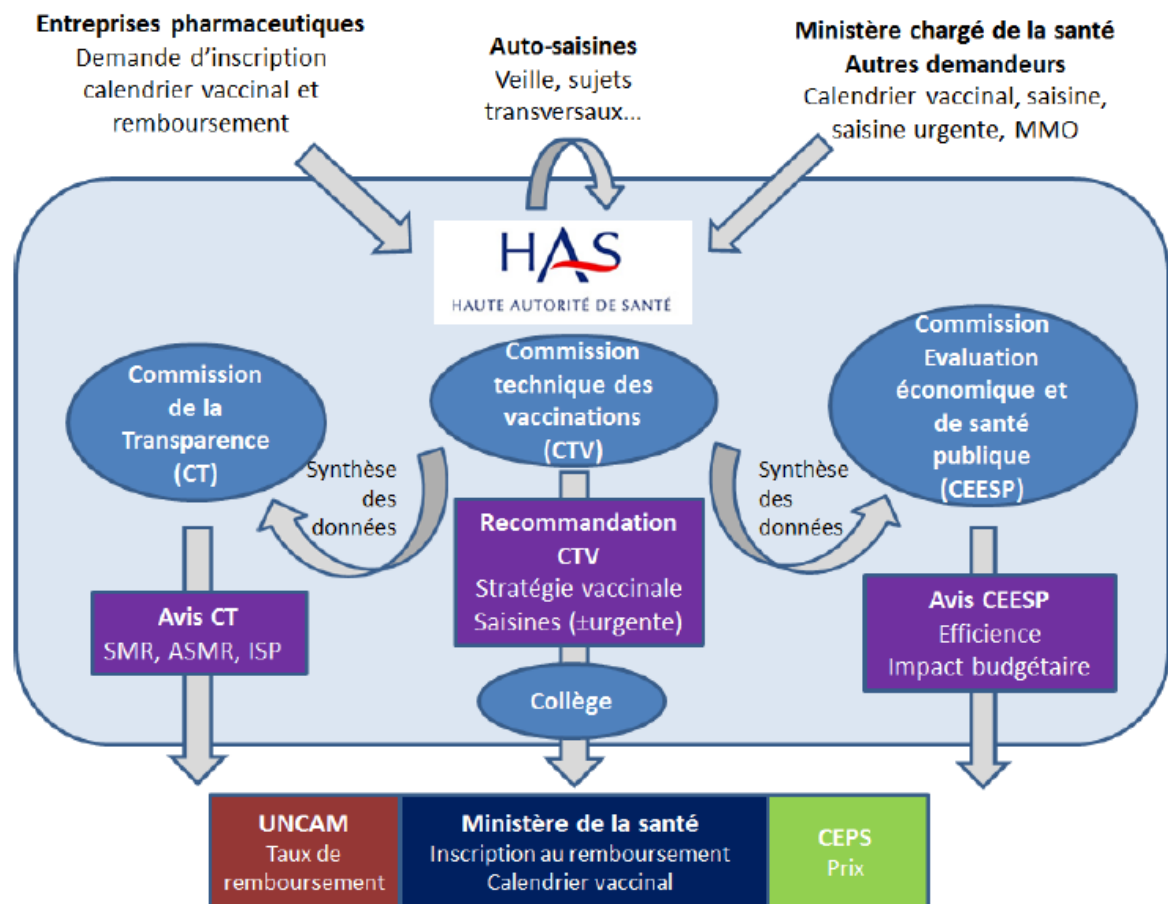
En mai 2017, la procédure à suivre pour le dépôt d'un dossier à la CTV en vue d'une recommandation vaccinale a été publiée sur le site de la HAS. Le rôle des différentes instances impliquées dans l'évaluation des vaccins est présenté **Figure 8**. Une nouvelle composante de l'activité de la HAS est la notion d'urgence potentielle pouvant être due à différentes situations liées à l'activité vaccinale (crise épidémique, ruptures d'approvisionnement...). Pour renforcer la transparence, les recommandations vaccinales seront systématiquement publiées sur le site du collège de la HAS, ainsi que les comptes rendus, procès-verbaux et la transcription des débats.

Il existe deux types de recommandations différentes(37) :

- ◀ RECOVAC : établir ou modifier une stratégie vaccinale
- ◀ AVIVAC : définir les conditions d'intégration d'un vaccin à une stratégie vaccinale établie

Le CTV a la mission de définir la stratégie vaccinale recommandée et chaque vaccin passe ensuite devant la CT pour que celle-ci détermine le SMR et ASMR. Il n'y a alors pas de redondance entre les deux instances.

Figure 8. Nouvelle organisation de l'évaluation des vaccins au sein de la HAS



Source : HAS (37)

2. Ce changement institutionnel français est-il original : une comparaison internationale ?

2.1 Fonctionnement et organisation des Groupes Techniques Consultatifs sur la Vaccination

a. Définition

Pour élaborer la politique vaccinale, la majorité des pays développés s'appuient sur un comité de vaccination, aussi appelé Groupe Technique Consultatif pour la Vaccination (GTCV) ou National Immunization Technical Advisory Group (NITAG) en anglais. Un GTCV est un comité technique consultatif et indépendant dont le rôle est d'éclairer le ministère de la Santé sur toutes questions relatives aux politiques vaccinales.(38, 39) Les recommandations élaborées par les GTCV peuvent concerner le calendrier vaccinal, le financement des programmes, l'approvisionnement des vaccins, les stratégies de vaccination ou encore les maladies nouvelles et émergentes évitables par la vaccination. L'orientation du décideur politique est importante car c'est à lui que revient la décision finale d'intégrer ou non la nouvelle stratégie de vaccination au calendrier. Pour l'élaboration des recommandations, chaque comité se base sur des données factuelles et probantes telles que des données épidémiologiques, des études d'efficacité ou encore des données économiques. L'intérêt d'un comité national de vaccination, à la différence de plusieurs groupes d'experts travaillant de façon indépendante sur une maladie spécifique, est de faciliter l'adoption d'une approche globale du programme de vaccination et de promouvoir la transparence en luttant contre les conflits d'intérêts. Ce comité travaille généralement en collaboration avec des institutions dont les domaines d'expertises sont variés, ce qui garantit la prise en compte de données factuelles de qualité ainsi qu'une plus forte crédibilité des programmes de vaccination.

L'OMS définit six critères pour assurer le bon fonctionnement d'un GTCV : (40)

1. Le groupe consultatif est investi d'un mandat officiel et écrit dont les missions sont définies par des termes de référence. Les termes de références sont adaptés en fonction de chaque pays ;
2. Il repose sur une assise législative ou administrative ;
3. L'ordre du jour et les documents de référence sont distribués au moins une semaine avant les réunions ;

4. Le nombre de réunion minimum est fixé à une fois par an ;
5. Les membres doivent révéler tout conflit d'intérêts ;
6. Il doit être composé d'une équipe multidisciplinaire représentant au moins cinq domaines de compétences (pédiatrie, santé publique, maladies infectieuses, épidémiologie, immunologie).

b. Travaux des GTCV depuis 2010 et élaboration des recommandations

Depuis 2010, de nombreuses actions et manifestations sont organisées dans le monde pour améliorer et renforcer le fonctionnement des GTCV. Ces travaux s'organisent autour de trois axes principaux :

1. Le fonctionnement de chaque comité (missions et rôle dans le processus de décision) ;
2. La coopération entre les GTCV : mise en place et challenges ;
3. Le développement d'une méthodologie sur laquelle chaque comité peut s'appuyer pour élaborer les recommandations : outils pour évaluer la qualité des données, critères à prendre en compte.

Le premier congrès visant à développer des recommandations s'appuyant sur des données probantes (« evidence-based ») a eu lieu à Berlin en 2010.⁽⁴¹⁾ Le groupe de travail a soulevé le besoin d'une coopération internationale et a discuté comment celle-ci pourrait se mettre en place. Les participants ont conclu qu'une collaboration entre les GTCV semblait possible pour partager les données non spécifiques à un pays telles que les caractéristiques cliniques du produit, en particulier l'intérêt de mutualiser et de rendre publique les revues systématiques de la littérature. En revanche, les critères pays dépendants tels que les données d'épidémiologie de la maladie sont plus difficiles à partager, bien qu'intéressant et utile pour le renforcement de l'expertise de chaque GTCV. Le modèle de la transmission de la maladie ou le modèle économique peuvent être adaptés aux autres pays en renseignant les données spécifiques du pays concerné. Toutefois, des différences au niveau du fonctionnement, du rôle et du processus de décisions de chaque GTCV ont été identifiées comme des sources potentielles de limites. Le manque de ressources financières a aussi été discuté.

Lors d'un deuxième congrès en 2011, d'autres objectifs ont été dressés notamment le partage de la méthode sur laquelle s'appuient les pays pour développer leurs recommandations, en

particulier les critères considérés et l'utilisation de l'approche « Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation » (GRADE) pour évaluer la qualité des données.

Les critères pris en compte pour élaborer les recommandations

Au niveau mondial, le développement et la création de comité national de vaccination est une priorité de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Le groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) a été créé en 1999 par le Directeur Général de l'OMS.(42) Les états membres du groupe SAGE doivent partager les bonnes pratiques qui leur permettent d'atteindre les objectifs du plan d'action national pour les vaccins et conseiller l'OMS sur les politiques à mettre en œuvre au niveau mondial. L'organisation a notamment établi un guide définissant les critères à prendre en compte pour établir les recommandations, dont la dernière version date de janvier 2017.(43) Les recommandations sont élaborées par des groupes de travail spécialisés et sont ensuite présentées au comité. Les facteurs pris en compte pour le développement des recommandations peuvent être regroupés en grandes catégories. Pour élaborer des recommandations, une approche systématique a été définie.(43)

- ◀ Epidémiologie de la maladie (fardeau de la maladie, distribution du séro groupe...)
- ◀ Caractéristiques cliniques de la maladie
- ◀ Caractéristiques du vaccin (innocuité, effets indirects, durée de protection...)
- ◀ Faisabilité du programme
- ◀ Evaluation médico-économique
- ◀ Impact social
- ◀ Aspect légal et éthique

D'après les guidelines internationales, l'évaluation économique fait donc partie des critères pris en compte pour élaborer les recommandations. Les spécificités et le choix des paramètres d'entrée du modèle médico-économique pour les vaccins sont discutées dans la **Partie III**.

De nombreuses sources d'informations renseignent sur le rôle, le fonctionnement et la place des GTCV dans le processus de décision des politiques de vaccination. En 2013, Nohynek *et al.*(44) a réalisé une étude sur 27 pays européens en envoyant un questionnaire au président de chaque GTCV. L'objectif était dans un premier temps de définir les caractéristiques des comités de vaccination lorsque le pays avait déclaré en avoir un, puis de comprendre les raisons pouvant expliquer les variations qui existent entre les programmes de vaccination d'un pays à

l'autre. Le mode de financement des systèmes de vaccination a également été évalué et selon le pays, il peut s'agir de l'assurance maladie ou l'impôt via les taxes ou les cotisations. Les auteurs reportent que 85% des pays disposent d'un comité de vaccination et que parmi ceux-là, 10 pays suivent une procédure bien définie pour formuler leurs recommandations. L'étude confirme les conclusions du groupe de travail s'étant réuni à Berlin en 2010 concernant la coopération entre les GTCV. Ricciardi *et al.*(45) compare et analyse la politique de vaccination de 13 pays développés (11 pays européens, le Canada et les Etats-Unis). Les disparités d'accès à la vaccination en Europe mises en avant dans l'article peuvent être expliquées en partie par des différences importantes au niveau du processus décisionnel et des critères pris en compte pour évaluer les stratégies vaccinales. Une étude menée par Takla *et al.*(38) analysant les pratiques de 30 pays européens propose également des suggestions pour renforcer la collaboration entre les comités nationaux de vaccination.

Le programme « Vaccine European New Integrated Collaboration Effort » (VENICE) réunit 27 pays de l'union européenne et travaille en collaboration avec le Centre Européen pour le Contrôle et la Prévention des Maladies (ECDC).(46) Depuis février 2014, VENICE développe son troisième projet, dans la continuation des deux premiers projets ayant eu lieu en 2006-2008 et 2009-2013 respectivement. Des résultats concrets sont observables à la suite de VENICE I et II, notamment la création d'un groupe de travail d'experts travaillant sur les programmes d'immunisation, la création d'outils et méthodes pour faciliter les échanges entre GCTV, la mise en place de systèmes de surveillance des effets indésirables, la définition de modalités pratiques pour évaluer le niveau de couverture de vaccination ou encore le développement réussi d'un système informatique de collection de données au niveau européen sur la vaccination (EVACO). Pour consolider les travaux des deux premiers projets, l'ECDC finance un troisième projet appelé VENICE III ayant pour objectif de développer un cadre méthodologique, notamment des guidelines pour améliorer la performance des comités de vaccination. Le programme VENICE est soutenu par des partenaires, à savoir des instituts nationaux de santé publique et une université italienne (CINECA) dont la mission est le soutien technologique et informatique.

Au vu de la complexité et des enjeux de la politique vaccinale, de nombreux regroupements d'experts ont eu lieu depuis 2010. Dans un premier temps, l'objectif était de comprendre le fonctionnement des groupes consultatifs de chaque pays en termes

d'organisation, de processus de décision et de méthodologie adoptée pour ensuite pouvoir proposer des actions concrètes permettant d'améliorer et de renforcer les programmes d'immunisation. Ces propositions soulignaient l'importance d'une collaboration entre les comités techniques de vaccination, d'une évaluation de la qualité des données utilisées et de développer des outils de surveillance à l'échelle internationale. En France, la récente réorganisation du comité technique de vaccination au sein de la HAS atteste d'une vraie volonté d'améliorer et de renforcer la politique de vaccination. De plus, la participation de la France aux réunions d'experts témoigne de son engagement dans les questions concernant les enjeux de la vaccination. La collaboration européenne est un enjeu de taille comme le montre la création du programme VENICE. Il est donc intéressant de se demander comment se positionne la CTV par rapport à l'Allemagne, au Royaume-Uni et au Canada en termes de processus de décision et de la place de l'évaluation médico-économique pour la prise de décision.

2.2 Comparaison internationale des Groupes Techniques Consultatifs pour la Vaccination

D'après l'OMS, 26 pays de l'Union européenne (UE) déclarent avoir un groupe consultatif en 2014.(47) Depuis mai 2016, la Suède a également un comité de vaccination opérationnel. Les informations des GTCV de chaque pays sont disponibles sur le Centre de Ressources des GTCV et sur le site internet du groupe consultatif concerné. Certains sites internet ne sont pas traduits en anglais et il n'est donc pas possible d'accéder à l'information (Finlande) et certains pays n'ont pas de site internet (Autriche).

Dans cette partie, les comités de vaccination en France, en Allemagne, au Royaume-Uni et au Canada sont comparés en termes de :

- ◀ Processus de décision
- ◀ La place qu'occupe l'évaluation médico-économique.
- ◀ Critères pris en compte pour élaborer les recommandations.

Certains critères pris en compte pour élaborer les recommandations sont communs avec les paramètres d'entrée du modèle médico-économique, notamment les données d'efficacité et les données épidémiologiques. Il est donc intéressant de savoir si les pays recensent ces informations en s'appuyant sur une procédure systématique qui pourrait garantir une meilleure qualité des données. Pour chaque pays, l'exemple du vaccin Bexsero® illustrera les différents thèmes discutés. Le Bexsero® est un vaccin indiqué dans la prévention des cas de méningites dues à une infection invasive méningococcique causée par *Neisseria Meningitidis* et a obtenu l'autorisation de mise sur le marché via une procédure centralisée le 14 janvier 2013. La stratégie de vaccination décrite dans l'AMM est présentée en **Annexe 1**. La stratégie recommandée selon l'autorisation de mise sur le marché est la même pour tous les pays. Seules les populations recommandées par les GTCV sont différentes d'un pays à l'autre. Notamment, depuis 2015, le Royaume-Uni recommande le vaccin dans la population générale pour tous les nouveau-nés (deux injections à 2 et 4 mois et un rappel à 12 mois) alors que les autres pays ne le recommandent que pour les populations à haut risque de contracter la maladie. La décision du HCSP et des autres comités de vaccination de ne pas recommander la vaccination dans la population générale est notamment appuyée par des données cliniques ne permettant pas la

démonstration d'une séroprotection supérieure à 12 mois après vaccination complète chez le nourrisson et les résultats des études médico-économiques.(48)

L'évaluation médico-économique vient soutenir les données scientifiques pour décider de la stratégie la plus efficiente. Une stratégie est considérée coût-efficace si les bénéfices en santé sont supérieurs aux coûts d'opportunité mesurés en termes de bénéfices en santé associés à un programme qui pourrait être remplacé pour financer le nouveau programme de vaccination. Jusqu'à l'arrivée des nouveaux vaccins tels que ceux protégeant contre le méningocoque, la majorité des vaccins permettaient de faire des économies de coût. Néanmoins, l'utilisation de nouvelles technologies innovantes plus coûteuses permettant de développer de nouveaux produits pose la question de la valeur devant être attribuée aux vaccins. Les décideurs politiques s'appuient donc de plus en plus sur des évaluations médico-économiques pour éclairer leur décision. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande l'utilisation systématique de l'évaluation médico-économique pour décider des programmes de vaccination au sein de chaque GTCV.(49)

Les pays présentés dans ce rapport ont été sélectionnés sur la base des critères suivants : l'existence d'un comité depuis de nombreuses années, l'accessibilité à l'information et l'utilisation d'analyse de coût-efficacité pour prioriser une stratégie par rapport aux autres.

a. Allemagne

Organisation du processus de décision

En Allemagne, le comité de vaccination est le Ständigen Impfkommision (STIKO) et a été établi en 1972. Les membres sont désignés par le ministère de la santé pour une durée de trois ans et ne sont pas rémunérés. Le STIKO est un groupe consultatif indépendant et est en charge de toutes les questions relatives à la vaccination. Le comité définit les stratégies de vaccination pour la population générale et les populations à risque au niveau national. Le STIKO est une commission du Robert Koch Institute (RKI), comité national de santé publique dépendant du ministère de la Santé en charge de publier les recommandations du STIKO. Le RKI a pour missions de collecter les données d'immunisation et de mesurer le niveau de couverture vaccinale.

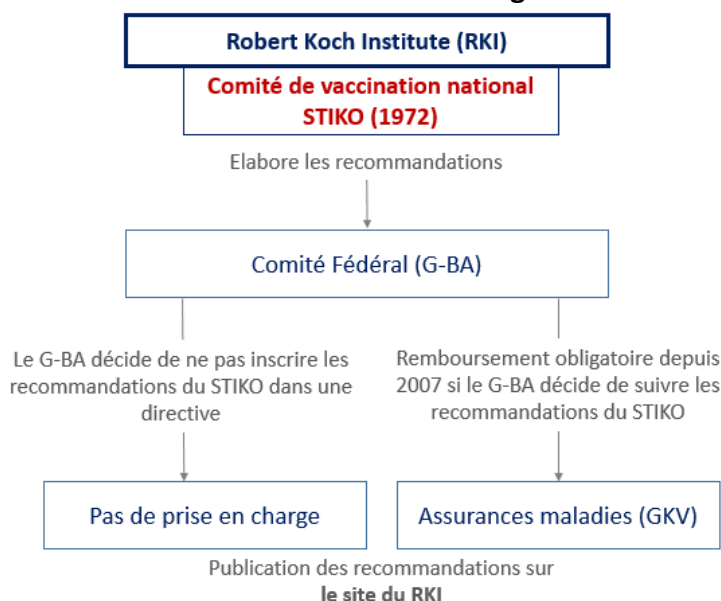
Le Gemeinsamer Bundesausschuss, Comité Fédéral allemand (G-BA)¹, le ministère de la Santé et les représentants de chaque état (Länder) participent en tant que consultants à l'élaboration des recommandations mais n'ont pas le droit de vote. Une fois que les recommandations nationales établies par le STIKO sont publiées, ce sont les états fédéraux qui décident des recommandations officielles pour leur zone géographique, celles-ci étant généralement les mêmes que celles du STIKO. En effet, il existe un plan national de vaccination développé par le STIKO mais chaque région peut décider librement d'inclure en plus certains vaccins dans le calendrier vaccinal selon les données épidémiologiques locales. La vaccination n'est pas obligatoire en Allemagne. De plus, le G-BA doit décider dans un délai de trois mois après publication de la recommandation du STIKO de suivre ou non la recommandation. Cette décision définit le statut du remboursement : si le G-BA décide de suivre les recommandations du STIKO, les assurances maladies (GKV)² doivent obligatoirement rembourser et couvrir les coûts pour cette vaccination. Le processus de décision en Allemagne est décrit en **Figure 9**. Depuis le 1er avril 2007, la vaccination fait partie des services devant être pris en charge par les GKV si le vaccin figure sur la directive du G-BA. Sur la base des recommandations du STIKO, le G-BA précise les détails de l'obligation de la GKV de rembourser le vaccin. Si désiré et justifié, le G-BA peut s'écarter des recommandations du STIKO. Les caisses d'assurance maladie ont le droit d'offrir en option des prestations de vaccination supplémentaires non spécifiées par le G-BA et les assurances privées peuvent également décider volontairement de prendre en charge les vaccins recommandés par le STIKO.(50)

Le STIKO est un comité indépendant et il n'y a pas d'autres institutions qui puissent approuver ses recommandations. Le processus de décision suit une procédure standardisée (SOP) qui définit les différentes étapes et la méthodologie à suivre. Le **Tableau 4** présente un résumé du processus de décision dans les 4 pays comparés.

¹ **G-BA** : Le Comité Fédéral est placé sous la tutelle légale du Ministère fédéral de la santé. Le G-BA est le plus haut organe décisionnel commun aux professionnels de santé et aux caisses d'assurance maladie en Allemagne (GKV) qui précise quels services de soins médicaux sont remboursés par les caisses d'assurance maladie publiques.

² Il existe plus de 120 assurances maladies couvrant environ 90% de la population allemande

Figure 9. Processus de décision en Allemagne



◀ Critères pris en compte pour élaborer les recommandations

Pour l'élaboration de ses recommandations vaccinales, l'Allemagne s'appuie sur la procédure opératoire standardisée du STIKO. Ce guide méthodologique a été conçu en novembre 2011 et est régulièrement mis à jour. La dernière version date de mars 2016.(51)

Une liste de questions, regroupées en cinq grandes catégories, a été développée pour l'élaboration des recommandations. Les cinq catégories concernent les données relatives au pathogène, à la maladie, aux caractéristiques du vaccin, à la stratégie d'immunisation et à la mise en place de la recommandation vaccinale. Le STIKO suit la même méthodologie que le groupe SAGE pour collecter les données d'efficacité et d'innocuité. Pour les autres critères dont la procédure d'évaluation ne repose pas nécessairement sur une revue systématique de la littérature, le STIKO détaille la méthode à suivre. L'évaluation médico-économique figure dans la liste des critères à prendre en compte pour élaborer les recommandations.

Parmi les paramètres d'entrées d'un modèle médico-économique, il faut renseigner les données épidémiologiques qui serviront de base au modèle mathématique (modèle de transmission de la maladie). La collecte et l'analyse des données d'épidémiologie est du ressort du département d'épidémiologie des maladies infectieuses du RKI. Le RKI est en charge de la gestion de la base de données SurvStat, qui recense tous les cas de maladies à déclaration obligatoire dans le cadre de la loi sur la prévention et le contrôle des maladies infectieuses.(52) Un colloque pour améliorer le recensement et l'exploitation des données épidémiologiques, appelé « Digital Epidemiology » se tiendra en Allemagne au mois de mai 2017 et rassemblera

les six acteurs internationaux ayant apporté une contribution importante dans le domaine de l'épidémiologie digitale (USA, Grande Bretagne, Suisse, Italie, Danemark et Allemagne).(53)



Place de l'évaluation médico-économique

L'Allemagne a développé une méthodologie pour conduire l'évaluation économique des vaccins (STEErING). Ce projet de deux ans a été financé par le ministère de la Santé et a été dirigé par Bernhard Ultsch. En 2015, Ultsch *et al* a publié une proposition méthodologique d'évaluation médico-économique qui pourrait être utilisée pour les analyses coût-efficacité des vaccins en Europe.(13) En Allemagne, les analyses coût-efficacité n'étaient pas systématiquement considérées mais pouvaient être prises en compte dans le processus de décision. Les modèles doivent être spécifiques au système de santé allemand et peuvent être effectués par le laboratoire. Il arrive que l'Allemagne adopte un modèle déjà existant en renseignant les données nationales.(54) Il existe depuis mars 2016 un guide méthodologique définissant les exigences du comité de vaccination en matière d'évaluation économique et sur la façon dont les résultats devraient être interprétés. En effet, il n'y a pas de seuil de disposition à payer en Allemagne et le guide donne des éléments sur la façon dont doivent être évalués les résultats. L'ICER permet de mettre en évidence la stratégie de vaccination la plus efficiente. Cependant, les décisions du STIKO veulent prioriser un certains nombres de facteurs clés tels que le nombre de personnes à vacciner ou le nombre d'effets indésirables évités. Cette analyse a été réalisée en collaboration avec un économiste de la santé travaillant au RKI et au G-BA, à l'initiative du projet STEErING.

Ce projet a donc permis de développer un guide méthodologique national (55) : « Méthodes de modélisation pour prédire les effets épidémiologiques et économiques de la vaccination. Directives pour la présentation des analyses au STIKO ». Ce guide diffère du guide standard pour les autres médicaments et des méthodes générales de l'« Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) » (Institut pour la qualité et l'efficacité des soins de santé). Sur la base des évaluations réalisées pour les vaccins, le STIKO pourra alors proposer des stratégies de vaccination efficaces. Le **Tableau 5** résume les caractéristiques de l'évaluation médico-économique en Allemagne et dans les autres pays comparés.



L'exemple du Bexsero®

L'évaluation du Bexsero® a été réalisée en août 2015 par le STIKO et est disponible sur internet. Tous les critères pris en compte ainsi que la méthodologie suivie pour développer les

recommandations y sont détaillés. Le détail de la population recommandée, l'évaluation médico-économique et la décision relative au remboursement est présenté dans le **Tableau 3**.

b. Royaume-Uni

◀ Organisation du processus de décision

Le Comité de vaccination au Royaume-Uni est le Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) et a été créé en 1963. Le National Health Service (NHS) a défini, via l'ordonnance de 1981, le JCVI comme un comité consultatif indépendant et permanent. Depuis 2013, le JCVI est rattaché à l'Agence de santé Publique (Public Health England, PHE). Le Comité est soutenu par le Secrétariat, le Directeur de l'Immunisation du ministère de la Santé et des représentants de différentes institutions telles que le NHS ou le Centre National de Santé Voyage. Les représentants ont un rôle consultatif et n'ont pas le droit de vote.

Dans un intérêt de transparence, le JCVI oblige tous les membres à remplir un document pour renseigner d'éventuels conflits d'intérêts et publie le compte-rendu des réunions sur son site internet. Il y a plusieurs sous-comités au sein du JCVI dont les membres sont désignés en fonction de leur domaine d'expertise pour travailler sur un sujet spécifique. Parmi les membres d'un sous-comité, seul le président est membre du JCVI. Le JCVI n'a pas de budget alloué et les membres ne sont pas rémunérés.

Le JCVI développe des recommandations en vue de conseiller le Secrétaire d'Etat de la Santé³ et le ministre gallois sur toutes questions relatives à la vaccination. En revanche, le Comité n'a pas de statut légal pour conseiller les ministères de l'Ecosse et de l'Irlande du Nord, mais les départements de santé de ces deux pays peuvent librement décider de suivre les conseils ou recommandations du JCVI. Les recommandations du JCVI peuvent être regroupées en trois grandes catégories :

- Evaluation d'un nouveau programme de vaccination, ou changement majeur d'un programme déjà existant ;
- Evaluation d'un changement mineur d'un programme déjà existant ;
- Evaluation d'une question relative à la vaccination (niveau de couverture vaccinale, efficacité d'un programme de vaccination, problème de sécurité d'un vaccin ou encore

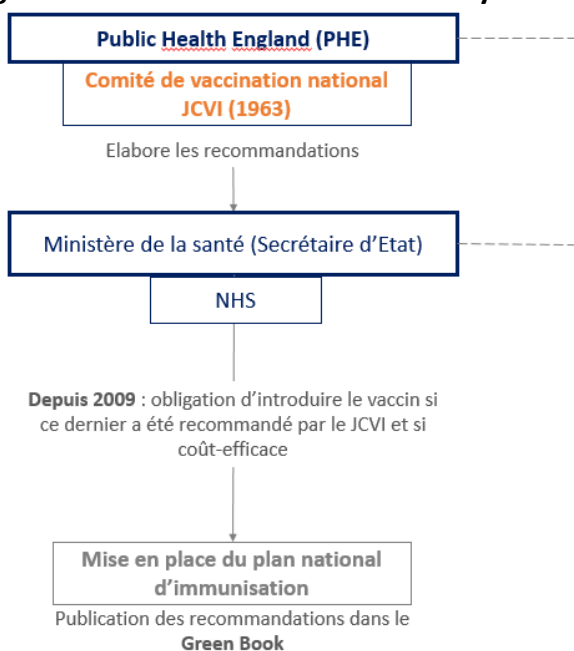
³ Le Secrétaire d'Etat est responsable du fonctionnement du ministère de la Santé. Le ministère de la Santé est un département ministériel et est soutenu par 23 agences et organismes publics dont le NHS et le PHE.

identification des facteurs clés de réussite pour la mise en place d'une stratégie vaccinale).

Les recommandations élaborées par le JCVI sont utilisées par le Gouvernement pour développer les politiques vaccinales. Depuis le 1^{er} avril 2009, le National Health Service (NHS), donc le ministère de la Santé est obligé d'introduire le vaccin si ce dernier a été recommandé par le JCVI et si l'évaluation médico-économique montre que la stratégie est coût-efficace. Une fois qu'une nouvelle politique de vaccination a été acceptée par le gouvernement, le ministère de la Santé organise un plan stratégique précisant les délais à respecter et les actions à mettre en place pour garantir l'efficacité du nouveau programme. Si les recommandations concernent les vaccins pour les voyages à l'étranger ou certaines populations à risque, le Secrétaire d'Etat n'est pas tenu de respecter le Règlement sur la protection de la santé (vaccination) de 2009 mais peut décider d'accepter et de suivre ou non la recommandation. Le processus de décision est décrit en **Figure 10**.

C'est le gouvernement qui achète les vaccins et les délivre gratuitement à la population. L'intervention de l'Etat et la mise en concurrence par le système d'appel d'offre, lorsque cela est possible, permet de faire d'importantes économies en obligeant les laboratoires à réduire considérablement leur prix. Le **Tableau 4** présente un résumé du processus de décision dans les 4 pays comparés.

Figure 10. Processus de décision au Royaume-Uni



◀ Critères pris en compte pour élaborer les recommandations

Le Royaume-Uni suit une procédure systématique pour développer ses recommandations et s'appuie sur une revue systématique de la littérature. Une liste de questions structurée en cinq catégories est utilisée, dont l'évaluation économique. L'efficacité et l'innocuité sont également des éléments faisant partis de l'approche systématique, ainsi que l'évaluation du besoin vis-à-vis du vaccin (données épidémiologiques). Il n'y a cependant pas une liste de critères comme cela est le cas en Allemagne et chaque groupe de travail adapte la méthode pour élaborer les recommandations en fonction du vaccin concerné.

◀ Place de l'évaluation médico-économique

Pour évaluer le caractère coût-efficace d'un vaccin, le JCVI s'appuie sur le guide méthodologique développé par le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) dans l'objectif de garantir une cohérence entre les technologies évaluées sur le budget du National Health Service (NHS). L'évaluation médico-économique n'est pas systématiquement conduite pour les vaccins. En plus de l'analyse médico-économique effectuée par le JCVI, d'autres études de coût-efficacité pourront être prises en compte, notamment l'analyse transmise par l'industriel pour confronter et challenger les résultats du JCVI. Cependant, la décision finale sera basée sur l'étude réalisée par le JCVI.(56)

Lors de l'évaluation économique, le JCVI travaille en collaboration avec un groupe de travail spécialisé sur les questions d'incertitude liées aux vaccins (Working Group on Uncertainty in Vaccine Evaluation and Procurement). Le fonctionnement de ce groupe de travail est présenté en annexe 5 du Code of Practice du JCVI. Les objectifs du groupe de travail sont :

1. D'éclairer le JCVI sur la manière dont ils devraient déterminer si un programme de vaccination est coût-efficace, en tenant compte de l'incertitude ;
2. De proposer une méthode au ministère de la Santé concernant le processus d'approvisionnement des vaccins. Cette stratégie doit être cohérente avec les résultats du JCVI.

Les modèles épidémiologique et mathématique sont élaborés par le PHE et éventuellement par des programmes académiques ou institutions indépendantes. Pour interpréter les résultats, le Royaume-Uni a des règles strictes. Le JCVI se base sur un seuil de £20,000/QALY et non pas un intervalle comme le NICE. Le niveau de risque que le JCVI est prêt à prendre est identifié par les analyses de sensibilité probabilistes de Monte Carlo. Le JCVI réalise une analyse de sensibilité

au prix, qui sera ensuite utilisée par les autorités sanitaires pour la négociation du prix. Le ministère de la Santé peut faire des appels d'offre dans le cadre des campagnes de vaccination pour bénéficier de prix compétitifs. Les prix proposés sont confidentiels et ne sont partagés qu'avec un nombre très restreint de personnes du ministère de la Santé. L'évaluation de l'appel d'offre se fait sur la base de critères permettant de définir, via un système de points, l'offre la plus intéressante. L'objectif est de maximiser le bénéfice net en santé (BNS)⁴ en tenant compte des coûts des solutions alternatives qui pourraient être financées par le NHS (coûts d'opportunité). Si le vaccin n'est proposé que par un seul laboratoire, le contrat lui sera attribué si le score est positif, c'est-à-dire si le bénéfice en santé est positif. Si plusieurs industriels répondent à l'appel d'offre, c'est la proposition avec le plus grand BNS qui remportera le contrat.

Les recommandations du comité, qui incluent l'évaluation médico-économique, sont publiées avant la négociation du prix entre l'industriel et le JCVI. Toutefois il ne figure en général pas de mention explicite du prix : c'est un avis conditionnel où l'analyse a été menée selon un prix supposé qui rend le vaccin efficace. Il est possible que malgré une recommandation positive, le NHS ne prenne pas en charge le vaccin si la négociation ne permet pas d'aboutir à un prix qui rend le vaccin coût-efficace ou si d'autres vaccins plus sont en compétition avec le vaccin évalué.

En conclusion, le groupe de travail sur l'incertitude a tenté de définir une structure méthodologique qui, tout en tenant compte de la spécificité des vaccins, est en ligne avec les guidelines du NICE. Le **Tableau 5** résume les caractéristiques de l'évaluation médico-économique en Angleterre et dans les autres pays comparés

◀ L'exemple du Bexsero®

Le détail de la population recommandée, l'évaluation médico-économique et la décision relative au remboursement est présenté dans le Tableau 3.

En 2016, une pétition demandant au NHS de reconsidérer les conditions de remboursement du Bexsero® a été votée par plus de 800 000 personnes. Cela a fait suite au décès de plusieurs enfants âgés d'environ 2 ans et n'ayant pas bénéficié de la gratuité du vaccin (car nés avant le

⁴ Le bénéfice net en santé est le surplus de santé que permet d'obtenir la stratégie A par rapport à la stratégie B. La valeur du seuil est fixe (\$20 000/QALY). Formule : $BNS = \Delta E - (\text{seuil}/\Delta C)$

1^{er} mai 2015). Le NHS s'est justifié en avançant l'argument du caractère non coût-efficace de l'introduction de la vaccination pour tous les enfants.

Evaluation médico-économique : plusieurs analyses médico-économiques ont été réalisées au Royaume-Uni entre 2011 et 2014. Les évolutions des modèles ont suivi les exigences du JCVI.(57) Par exemple, le modèle de Christensen et al publié en 2014 intègre un facteur d'ajustement de la qualité de vie, ce qui n'était pas le cas dans les deux précédents modèles. Le seuil d'acceptabilité est également passé de £30,000/QALY en 2011 à £20,000/QALY en 2013 et 2014. Le choix du taux d'actualisation a également évolué. La perte de qualité de vie pour les aidants est prise en compte dans le modèle de 2014.

c. Canada

En mars 2017, Farge a envoyé un questionnaire au Comité de vaccination canadien (CCNI).(58) La directrice de la division des programmes d'immunisation et de la préparation aux pandémies, a répondu aux questions et a renvoyé le document en mai 2017.(58) Les éléments de réponse sont présentées dans cette partie et le mail d'accord du CCNI est reporté en **Annexe 3**.

Organisation du processus de décision

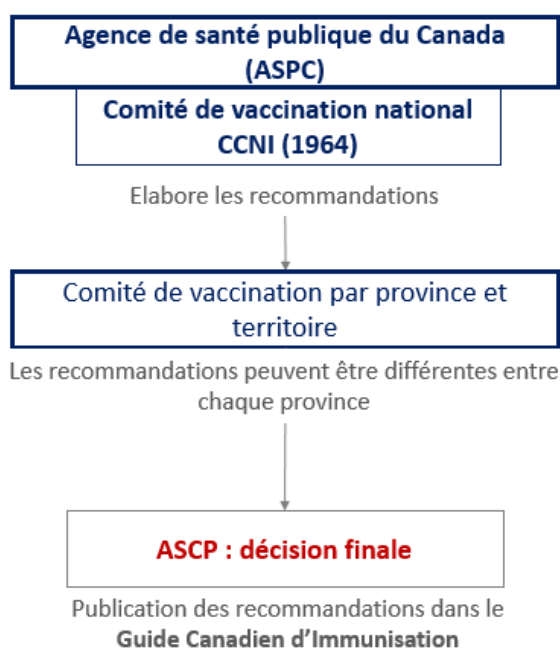
Le système de santé du Canada étant décentralisé, il n'existe pas un programme de vaccination national. L'autorisation de mise sur le marché des vaccins est octroyée par la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG), qui est l'autorité fédérale de santé qui règlemente les médicaments biologiques.(59) Au Canada, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a été créé en 1964 par le ministère de la santé. C'est un organisme consultatif externe (OCE) de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) dont le rôle est notamment de promouvoir la santé et de contrôler les maladies infectieuses. Chaque province et territoire (n=13) dispose de son propre comité de vaccination (CIC) et se sont eux qui prennent les décisions finales concernant les programmes de vaccination dans leur région.

Le Comité est constitué de 13 membres ayant le droit de vote et le président qui lui n'a pas le droit de vote, sauf en cas d'égalité des voix. Le Comité reçoit également le soutien du secrétariat du Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses (CIMRI). Les domaines d'expertise variés permettent de répondre au critère de l'OMS concernant la variété de spécialités devant être représentées. Le président ne doit pas faire partie du gouvernement fédéral et est nommé par l'ASCP.

Le CCNI est chargé de formuler les recommandations pour les vaccins déjà autorisés ou nouvellement approuvés sur la base du profil de tolérance et de l'efficacité du produit. Le comité doit aussi étudier les besoins de nouvelles stratégies vaccinales en fonction des données épidémiologiques. Le secrétariat constitue un dossier présentant les recommandations à destination de l'ASCP en précisant la nature confidentielle du document. Le CCNI ne peut fournir des recommandations ou des conseils uniquement si l'Agence de la santé publique du Canada a fait part d'une demande sur le sujet. Les recommandations sont publiées dans le Guide canadien d'immunisation et dans le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC) lorsqu'il y a des mises à jour ou des déclarations relatives à la vaccination. L'implémentation du programme de vaccination est sous la responsabilité des provinces et des territoires. Cela signifie que le nombre de vaccins recommandés et la stratégie décidée peut être différente à travers les juridictions.⁽⁶⁰⁾ L'autorité décisionnelle finale revient à l'Agence de santé publique. Dans l'objectif de renforcer la collaboration entre les différentes juridictions et l'efficacité des programmes de vaccination, l'ASCP a mis en place en 2003 la Stratégie Nationale d'Immunisation (SNI). Ce programme a pour missions « d'offrir une couverture vaccinale élevée, atteignable et mesurable à tous les Canadiens grâce à des programmes d'immunisation subventionnés par l'Etat, d'assurer à tous les enfants une couverture vaccinale complète et d'assurer un accès équitable aux vaccins systématiques recommandés ».⁽⁶¹⁾

Le CCNI a mis en place des mesures pour l'amélioration de la transparence avec l'obligation des membres de remplir un formulaire de déclaration des conflits d'intérêts ou encore un processus standardisé relatif à la méthodologie utilisée pour formuler les recommandations. Le **Tableau 4** présente un résumé du processus de décision dans les 4 pays comparés.

Figure 11. Processus de décision au Canada



◀ Critères pris en compte pour élaborer les recommandations

En 2005, Erickson *et al.* a proposé une méthode pour élaborer les programmes de vaccination au Canada, définissant 13 grandes catégories dont l'évaluation médico-économique.(62) D'après les résultats du questionnaire : (58)

Depuis juin 2016, des éléments supplémentaires sont inclus dans l'évaluation des vaccins par le CCNI. Actuellement, les recommandations du CCNI sont formulées en fonction d'un cadre qui tient compte de l'efficacité, de l'immunogénicité, de la sécurité, de l'économie, de la faisabilité, de l'acceptabilité, de l'équité et de l'éthique. Les renseignements économiques forment un élément du nouveau cadre de directives et seront examinés au cours du processus d'élaboration des recommandations.

◀ Place de l'évaluation médico-économique

Alors que le Canada a mis en place le « pan-Canadian Oncology Drug Review » (pCODR) visant à évaluer spécifiquement les molécules en oncologie(63), l'évaluation médico-économique n'est pas systématiquement conduite pour décider des programmes de vaccination. A l'inverse des autres médicaments, l'analyse coût-efficacité ne respecte pas un cadre méthodologique précis. En effet, aucun chapitre sur l'évaluation médico-économique n'est présent dans le guide d'immunisation du Canada. L'instance en charge d'effectuer ces analyses économiques est le

CCNI. La conduite systématique d'analyse médico-économique a fait l'objet d'une question au CCNI : (58)

Les analyses coût-efficacité sont-elles systématiquement conduites pour les vaccins ?

« Le mandat du CCNI a récemment été élargi pour inclure les évaluations économiques. Plusieurs projets pilotes sont en cours; ils comprendront des évaluations économiques. Ces projets seront utilisés afin de contribuer à l'élaboration de méthodes et de processus pour le CCNI [...]. Plusieurs approches sont envisagées, y compris les évaluations coût-efficacité. Dans les cas où ces évaluations ne sont pas nécessaires, d'autres sortes d'analyses économiques sont prises en compte, comme les études de coûts ou les analyses d'impact budgétaire. »

Le CCNI s'appuie sur des publications disponibles dans la littérature ou sur les documents présentés par l'industriel ou les universitaires.

Le Canada n'a pas de seuil d'interprétation explicite des résultats qui permettrait au gouvernement d'accepter ou de rejeter le vaccin, mais utilise un seuil implicite compris entre \$20,000 et \$100,000/QALY. Un vaccin considéré comme coût-efficace et sans danger par le CCNI peut être recommandé mais non remboursé.

En 2014, l'Agence de santé du Canada, le Comité de l'industrie des vaccins (BIOTECanada), des chercheurs académiques, économistes et modélisateurs se sont réunis pour travailler autour des challenges et opportunités concernant l'évaluation économique dans la prise de décision des programmes de vaccination au Canada.(64) Les participants devaient donner leur avis sur la pertinence de l'application des guidelines actuelles d'évaluation économiques aux vaccins et de quelle instance devrait s'occuper de mener ces analyses. Au vu des faibles ressources engagées, les auteurs ont soulevé la nécessité de renforcer le nombre de spécialistes dans le domaine, d'établir une base de données pour recenser les informations relatives à l'efficacité, à la couverture vaccinale et les données épidémiologiques nationales. La difficulté principale est la décentralisation du système, ce qui signifie qu'une évaluation économique différente serait exigée pour chaque territoire et province.

Existe-t-il un guide méthodologique sur lequel s'appuyer pour conduire l'évaluation médico-économique des vaccins ?

« Aucun guide méthodologique sur la façon de mener des évaluations économiques sur la vaccination au Canada n'est actuellement disponible pour le CCNI. [...] une fois les projets pilotes réalisés, on s'attend à ce qu'un guide méthodologique soit rédigé. En ce qui concerne les évaluations pendant les années pilotes, les méthodes utilisées sont basées sur les méthodes économiques établies qui sont couramment utilisées dans la documentation. Les résultats économiques seront pris en compte lors de l'élaboration des recommandations sur la vaccination à l'avenir. Les points à considérer quant aux seuils de rapport coût/efficacité différentiel, leur applicabilité au contexte canadien et la formulation de conclusions d'ordre économique seront examinées en respectant le cadre du CCNI, au moment de la formulation de recommandations sur la vaccination. Aucun seuil de rapport coût/efficacité différentiel officiel n'est utilisé au Canada. »

En 2016, une revue systématique de la littérature sur l'évaluation médico-économique au Canada a été réalisée.(65) Au total, 42 articles ont été identifiés entre 1993 et 2012. Cette publication discute de la qualité des évaluations médico-économiques en utilisant une échelle de Likert (1-7) reprenant les critères de l'ISPOR pour évaluer les données cliniques et épidémiologiques, le modèle mathématique et l'analyse économique. Le type d'analyse a également été reporté (coût-utilité, coût-efficacité et coût bénéfice). Les perspectives les plus souvent choisies par les auteurs sont la perspective nationale (60% des études) et la perspective provinciales (35% des études). Les provinces considérées pour cette perspective sont les trois provinces les plus importantes au Canada : Québec, Colombie Britannique et Ontario. La population la plus souvent étudiée est la population pédiatrique (67% des études) et seulement 8% mène leur analyse économique sur une population tout âge.

◀ **L'exemple du Bexsero®**

D'après le rapport d'évaluation du vaccin Bexsero®, le développement des recommandations est basé sur le cadre d'analyse établi par Erickson et al.(62) Les différentes catégories de critères sont prises en compte par le CCNI, notamment les données relatives à l'efficacité et l'innocuité du vaccin, la faisabilité du programme et l'évaluation économique. L'infection invasive à méningocoque est à déclaration obligatoire au Canada et s'inscrit dans le programme national de surveillance permettant une collecte des données épidémiologiques.(48) Le détail de la

population recommandée, l'évaluation médico-économique et la décision relative au remboursement est présenté dans le Tableau 3.

d. France

L'organisation du processus de décision et la place de l'évaluation médico-économique sont expliquées en **Partie 1**. Le **Tableau 4** présente un résumé du processus de décision dans les 4 pays comparés.



Critères pris en compte pour élaborer les recommandations

D'après l'étude réalisée par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) en 2014 sur les pratiques en matière de politique de vaccination dans les pays européens, la France ne suivait ni une approche systématique pour le développement des recommandations vaccinales, ni une approche systématique pour la réalisation de revue de la littérature. La qualité des données était évaluée par la méthode GRADE.⁽⁵⁴⁾ Lors d'un entretien téléphonique, le vice-président de la nouvelle Commission de vaccination a confirmé l'absence de guide permettant de systématiser le développement des recommandations, mais la méthode et les critères pris en compte sont les mêmes d'une évaluation à l'autre.

En janvier 2016, le HCSP a publié un rapport sur la méthodologie à suivre pour la gradation des recommandations vaccinale.⁽⁶⁶⁾ Le CTV suit la même méthodologie que le groupe SAGE pour collecter les données d'efficacité et d'innocuité (critères PICO et méthode GRADE).

La France est un des pays de référence concernant la gestion des données épidémiologiques. Ces données sont utilisées comme paramètre d'entrée dans le modèle médico-économique et il est donc important d'assurer une bonne qualité des données nationales. Il existe une liste des maladies à déclaration obligatoire (DO) qui doivent être reportées aux Agences Régionales de la Santé (ARS). Les DO sont regroupées et analysées par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et sont disponibles sur internet. Depuis 2016, l'InVS s'est uni avec deux autres instituts pour créer Santé Publique France. Il y a également un système qui permet de mesurer la couverture vaccinale en France.

◁ L'exemple du Bexsero®

Le Bexsero® a été évalué par la Commission de Transparence le 25 juin 2014. Le vaccin est inscrit sur les listes des collectivités et de l'assurance maladie. Il a obtenu un SMR important uniquement dans les populations recommandées⁵ par le HCSP et une ASMR du niveau II.(67, 68). La méningite fait partie des maladies à déclaration obligatoire (DO) selon la procédure expliquée ci-dessus. Le détail de la population recommandée, l'évaluation médico-économique et la décision relative au remboursement est présenté dans le Tableau 3.

⁵ Les personnes à risque élevé de contracter une infection telles que les personnes immunodéprimées, le personnel de laboratoire ou l'entourage des patients atteints de MenB et les populations ciblées dans le cadre d'épidémies ou de grappes de cas.

Tableau 3 Comparaison de l'évaluation du Bexsero®

	Allemagne	Royaume-Uni	Canada	France (HCSP)
Population recommandée	Recommandé uniquement pour les personnes à risque élevé de contracter la maladie(69)	Depuis septembre 2015, le vaccin est recommandé pour tous les nouveau-nés jusqu'à l'âge de 6 mois	Non recommandé dans la population générale (uniquement pour les personnes à risque élevé de contracter la maladie)	Dans son avis du 25 octobre 2013, le HCSP ne recommande pas la vaccination dans la population générale (uniquement pour les personnes à risque élevé de contracter la maladie)
Evaluation médico-économique	- Adaptation du modèle anglais - Résultat du modèle : ICER > 500 000€/QALY gagnés pour toutes les stratégies envisagées. Le vaccin n'est pas considéré coût-efficace(70)	- 3 analyses médico-économiques ont été réalisées au Royaume-Uni entre 2011 et 2014 - Dans le dernier modèle publié, le vaccin pourrait être coût-efficace pour la stratégie des nourrissons à un prix de £3 la dose	- Le CCNI s'appuie sur le modèle de Novartis adapté au contexte canadien et sur celui développé par Tu <i>et al</i> (71) représentatif de la province Ontario. - Aucun des deux modèles n'a conclu au caractère coût-efficace du vaccin , avec des ICER largement supérieurs au seuil d'interprétation implicite utilisé par le système canadien	- Etude faite par le HCSP : Lecocq <i>et al</i> - Pas d'analyse faite par la CEESP - ICER entre 222 641€/QALY à 380 973€/QALY selon si l'analyse tient compte de l'immunité de groupe (72)
Statut et remboursement	- Recommandé et remboursé uniquement dans la population recommandée. - Certaines assurances privées ont choisi de rembourser volontairement le Bexsero® pour tous les enfants entre 2 mois et 18 ans.	- Le vaccin est remboursé par le NHS pour tous les nourrissons nés après le 1 ^{er} juillet 2015 (injections à 2, 4 et 12 mois). - Les nourrissons nés entre le 1 ^{er} mai et le 30 juin 2015 peuvent bénéficier de doses de rattrapage. - Le vaccin n'est cependant pas remboursé pour les enfants et adolescents nés avant le 1 ^{er} mai 2015. - Le vaccin est pris en charge pour toutes les personnes à haut risque de contracter la maladie. - Les personnes n'étant pas éligibles peuvent se procurer le vaccin, mais ce dernier ne sera pas remboursé.(73)	Il n'est pas recommandé d'inclure le vaccin Bexsero® dans les programmes d'immunisation systématique des nouveau-nés, des enfants et des adultes au Canada. Le remboursement dépend de chaque province et territoire : - Québec : remboursé pour les personnes à risque élevé de contracter la maladie - Ontario : idem - Alberta : idem	Recommandé et remboursé à 65% dans les populations recommandées par le HCSP : - Les personnels de laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque, les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, porteuses d'un déficit en properdine, ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ou ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques. - Les populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques comme les épidémies ou grappes de cas.

Avec la réorganisation du CTV au sein de la Haute Autorité de Santé, la France vise à simplifier les procédures d'évaluation cliniques (CT) et économiques (CEESP). La création de cette nouvelle commission le 22 mars 2017 va permettre d'assurer une cohérence entre les décisions prises en matière de politique vaccinale et d'éviter les redondances ou les divergences observées auparavant. La France suit le même guide méthodologique que celui utilisé pour les autres médicaments pour évaluer le caractère coût-efficace des vaccins.

L'Allemagne et le Royaume-Uni semblent être relativement avancés en matière de politique vaccinale. Tout d'abord, les comités s'appuient sur des guidelines spécifiques aux vaccins pour développer les recommandations, notamment concernant l'évaluation médico-économique (*note : le JCVI suit les mêmes guidelines que le NICE mais le comité collabore avec un groupe de travail spécialisé sur l'incertitude*). De plus, le rôle du STIKO n'est pas de conseiller le ministre de la Santé mais de décider des politiques de vaccination. Enfin, le NHS est, depuis le 1^{er} avril 2009, obligé d'introduire le vaccin si ce dernier a été recommandé par le JCVI et si l'évaluation médico-économique montre que la stratégie est coût-efficace. Le STIKO et le JCVI jouent donc un rôle décisif dans la politique de vaccination.

Avec un système décentralisé, le Canada est comparable à l'Allemagne et a la particularité de ne pas avoir un programme de vaccination national mais des recommandations pouvant varier d'une juridiction à l'autre. Toutefois, le processus de décision n'est pas aussi abouti que les trois pays européens comparés et il n'existe pas à ce jour de guide méthodologique d'évaluation médico-économique sur lequel s'appuyer.

Comme illustré dans l'exemple du Bexsero®, selon le modèle choisi et les hypothèses faites pour mener l'analyse de coût-efficacité, les résultats varient fortement d'une étude à l'autre. Toutefois, les conclusions sont cohérentes d'un pays à l'autre : le vaccin n'est recommandé et remboursé uniquement chez les populations présentant un risque élevé de contracter la maladie. Seul le Royaume-Uni recommande le Bexsero® pour tous les nourrissons depuis 2015.

Les différences observées entre chacun des pays comparés concernant la place de l'évaluation médico-économique et la façon dont les analyses sont menées, notamment en Allemagne où il existe depuis 2016 un guide méthodologique spécifique à la vaccination, conduisent à s'interroger sur l'intérêt d'évaluer les vaccins différemment des autres médicaments en France.

Tableau 4. Comparaison internationale de l'organisation du processus de décision

	Canada (NNCI)	France (CTV)	UK (JCVI)	Allemagne (STIKO)
Nature du système	Décentralisé	Centralisé	Centralisé	Décentralisé
Le GTCV conseille	ASPC	Ministère de la Santé	Ministère de la Santé	Ø (pas de fonction de conseil)
Décideur final	ASPC	Ministère de la Santé	JCVI**	STIKO
Structure qui intègre le GTCV	ASPC	HAS*	PHE	RKI
GTCV reçoit un support de...	ASPC	ANSM & InVS (ASPF)	PHE & groupes académiques	RKI
Droit de vote du ministère de la santé	Non	Non	Non	Non
Publication des recommandations	Guide canadien d'immunisation et RMTC	HCSP	Green Book	RKI
Remboursement via	Dépend de la province	Mixte (assurance maladie + impôts)	NHS	Assurance maladie (GKV)

ASPC : Agence de santé publique du Canada ; HAS : Haute autorité de santé ; ANSM : Agence National de Sécurité du médicament ; InVS : Institut de Veille Sanitaire ; ASPF : agence santé publique France RKI : Robert Koch Institute ; RMTC : Relevé des maladies transmissibles au Canada ; PHE : Public Health England ; NHS : National Health Institute

*Depuis 2017 (avant : HCSP)

** Le ministère de la Santé est obligé d'introduire le vaccin s'il a été recommandé par le JCVI et s'il est coût-efficace.

Tableau 5. Comparaison internationale de la place de l'évaluation médico-économique des vaccins

	Canada	France	UK	Allemagne
Instance en charge de l'évaluation	Aucune	HAS (CEESP)	Groupes académiques	STIKO
Guide méthodologique pour conduire une évaluation médico-économique	En cours de développement (projets pilotes)	HAS (pas spécifique des vaccins)	NICE*	Guide spécifique au vaccin depuis 2016 (projet STEErING)
Publication des résultats	Oui	Oui	Oui	Oui
Prise en compte des résultats	En cours de développement	Peu transparent	Oui	Oui
Interprétation des résultats	Seuil implicite \$20,000-\$100,000/QALY	Pas de seuil d'interprétation	Seuil 20 000 à 30 000€/QALY	Pas de seuil d'interprétation

* Le JCVI fait appel à un groupe de travail spécialisé sur les questions d'incertitude des vaccins.

III. En France, les spécificités des vaccins devraient-elles impliquer des méthodes d'évaluation particulières ?

Introduction

Les spécificités des vaccins

Les vaccins se différencient des autres médicaments sur plusieurs points et il est intéressant de se demander si leurs spécificités justifient des méthodes d'évaluation économique particulières.

Tout d'abord, le vaccin a pour objectif premier de prévenir les maladies et n'a donc pas, comme les autres médicaments dits « classiques », un caractère curatif. Il est destiné à des individus sains pour diminuer le risque de survenue de maladies infectieuses. Au vu des bénéfices que présente la prévention des maladies infectieuses, la vaccination constitue un intérêt de santé publique important. En effet, en plus de participer à la baisse de mortalité, la vaccination permet de maintenir la qualité de vie des patients et d'éviter les complications liées aux maladies concernées. La vaccination a donc aussi un intérêt sur le plan économique, notamment en diminuant les coûts liés aux complications. La vaccination a donc un effet socio-économique positif.

Le caractère transmissible et donc dynamique des maladies infectieuses explique que le bénéfice individuel d'un programme de vaccination soit inférieur au bénéfice collectif. En effet, le contrôle de la prévalence voire l'élimination des maladies infectieuses n'est possible que si une proportion suffisamment importante de la population se fait vacciner. Cette protection visant à stopper la propagation de l'infection en diminuant la probabilité de contact entre les individus s'appelle l'immunité de groupe. Les personnes non-immunisées profitent de la protection de personnes immunisées. Le vaccin a donc un effet direct au niveau individuel (protection de chaque personne vaccinée) mais aussi et surtout un effet indirect (immunité de groupe). Par exemple, le vaccin pédiatrique contre la grippe est efficace pour la cohorte vaccinée mais aussi pour ceux qui n'ont pas été vaccinés.

Une autre spécificité des vaccins est son caractère inter-temporel avec une durée souvent longue entre les effets attendus et l'administration du vaccin. Alors que le vaccin représente un investissement financier sur le court terme, son efficacité est souvent observée plusieurs

années après le lancement du programme de vaccination. Par exemple, le vaccin contre le papillomavirus (HPV) a pour but de prévenir le développement de cancer cervical. Le vaccin est administré à des adolescents. Les bénéfices sont faibles au moment de la vaccination pour cette population mais importants dans un horizon temporel long-terme pour cette même population. Jit *et al* s'appuie sur quatre exemples concrets pour illustrer l'effet inter-temporel et le caractère dynamique des vaccins.(74)

De plus, le vaccin se différencie des autres médicaments en termes d'efficacité, notamment concernant la durée de la protection, l'impact éventuel sur d'autres sérogroupes et l'impact éventuel sur le portage, en lien avec le caractère dynamique de la maladie. On parle d'externalités positives ou négatives (effets indirects) de la vaccination. Ces caractéristiques peuvent avoir un impact important sur le choix du modèle et les résultats. D'un point de vue clinique, contrairement aux médicaments dits curatifs, il est difficile de mesurer dans les essais cliniques des critères intermédiaires, qui sont des facteurs prédictifs d'un objectif thérapeutique. Seules les données immunologiques sont disponibles et sont observables sur une courte période. Il y a donc une incertitude importante sur les critères d'efficacité lors de la modélisation.

Le succès d'un programme de vaccination dépend de la perception du vaccin par la population générale, notamment concernant son profil de tolérance et les éventuels effets indésirables. Tout d'abord, les inquiétudes des patients peuvent s'expliquer par la composition des vaccins. En effet, la présence d'adjuvants tels que le sel d'aluminium sont la source de nombreuses polémiques et sont suspectés de provoquer des effets indésirables graves. Certains vaccins sont des vaccins vivants atténués, c'est-à-dire qu'ils contiennent des agents pathogènes dont la virulence a été atténuée. Cette idée peut rendre certaines personnes réfractaires à se faire vacciner. De plus, le fait que la vaccination s'adresse à des personnes non-malades et dont le but n'est pas de soigner mais de prévenir signifie que le patient ne perçoit pas d'effet thérapeutique. Il y a donc un questionnement concernant l'intérêt de la vaccination, notamment pour les vaccins visant les maladies déjà éliminées. Récemment, le débat *Concertation citoyen sur la vaccination* a été organisé pour évaluer la perception de la vaccination au sein de la population générale.(75)

La situation économique et l'évaluation des vaccins

En 2015, la consommation de vaccins est estimée à 547 millions d'euros soit 0,3% des dépenses de santé et 13% des dépenses de médicaments à visée préventive. La vaccination constitue le deuxième poste de dépense après les antihypertenseurs et hypolipémiants (60%) pour les patients ne présentant pas de complications et avant les contraceptifs hormonaux (8%). Entre 2012 et 2014, les dépenses de prévention au sein de la consommation de soins et de biens médicaux (CSBM) ont diminué de 5,1 % et les dépenses de vaccins contribuent à cette baisse à hauteur de 0,2 point.(1)

Le coût des vaccins augmente avec des techniques de fabrication de plus en plus innovantes telles que les vaccins bactériens conjugués ou les technologies de production de vaccins combinés. D'après Sanofi Pasteur, « *le processus de développement d'un nouveau vaccin nécessite entre 14 et 25 ans et représente un coût global de 300 millions à 1 milliard de dollars* ». (76) De plus, les nouveaux vaccins ne visent plus la population générale mais des groupes de population à risque élevé de contracter la maladie, comme montré précédemment avec le vaccin Bexsero®.

La valeur des bénéfices à attribuer aux vaccins et le choix concernant les méthodes d'évaluation sont des questions ayant fait l'objet de nombreuses publications ces dernières années. Plusieurs auteurs ont conclu que du fait des spécificités des vaccins, une évaluation économique particulière pour les évaluer est justifiée. L'OMS a notamment rédigé un guide d'évaluation propre aux vaccins.(10, 77-79) Un groupe de travail ISPOR conduit un projet dont l'objectif est d'établir et partager les bonnes pratiques pour l'évaluation des vaccins dans le cas des maladies infectieuses.

1. Objectifs

Au vu des spécificités des vaccins, il est intéressant de se demander si les guidelines actuelles françaises pour l'évaluation médico économique sont adaptées aux vaccins. Permettent-elles une valorisation économique appropriée ? L'objectif de ce travail est de proposer, sur la base des caractéristiques du modèle économique (paramètres d'entrée, perspective, choix du modèle) des suggestions qui semblent adapter à l'évaluation des vaccins et qui permettent de tenir compte de tous les bénéfices sociétaux et économiques associés à cette intervention. Les résultats seront mis en perspective avec le guide méthodologique de la HAS. Les avis

d'efficacité publiés pour Rotarix®, Rotateq® et Zostavax® permettront d'illustrer comment l'évaluation des vaccins est conduite en France par la CEESP.

2. Méthodes

2.1 Définition de la question d'étude

Les caractéristiques du modèle qui seront discutées sont :

- ◀ La structure du modèle
- ◀ La perspective
- ◀ Le choix de l'horizon temporel
- ◀ La méthode d'actualisation
- ◀ La qualité de vie
- ◀ La population cible

Les vaccins présentent des spécificités et se distinguent des autres médicaments sur plusieurs points. Chacune de ces caractéristiques fait l'objet de débat dans la littérature concernant la définition des recommandations. Par exemple, l'efficacité des vaccins est souvent observée plusieurs années après le lancement du programme de vaccination, ce qui conduit à un étalement des effets sur le long terme. Cela justifie le choix de la question du taux d'actualisation. De plus, lors d'une conférence à la matinée du Collège des Economistes de la Santé (CES) sur la vaccination, un économiste de la santé chargé de Recherche au Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) et spécialisé dans les maladies infectieuses, a soulevé la question de la qualité de vie au sein de la population pédiatrique et du choix de la structure du modèle, ce qui renforce l'intérêt de ces deux caractéristiques. Enfin, il s'agit des choix structurants du guide de la HAS et il est intéressant, pour chacun d'eux, de conclure quant à l'adéquation des recommandations.

Sur la base de publications qui proposent un cadre méthodologique d'évaluation des vaccins et discutent des caractéristiques concernées, le but est d'évaluer l'intérêt d'une éventuelle adaptation des guidelines françaises aux vaccins, qui permettrait de mesurer la vraie valeur des vaccins. L'analyse de référence recommandée par la HAS est présentée en **Annexe 4**.

2.2 Stratégie de recherche

Une recherche ad-hoc a été menée pour chaque question d'étude. Les bases de données interrogées sont présentées dans le **Tableau 6**. A partir des articles retenus, la technique du

« cross-referencing » et du « targeted review » ont été utilisées. La stratégie de recherche utilisée et les critères d'inclusion et d'exclusion sont détaillés **Annexe 5**. Des modèles économiques publiés récemment serviront d'exemple pour discuter et illustrer l'impact des différentes caractéristiques. Pour répondre à la question d'étude, nous ne nous intéressons uniquement aux pays développés, dont le système de santé est proche de celui de la France et aux articles en français et en anglais.

Tableau 6. Sites de recherche

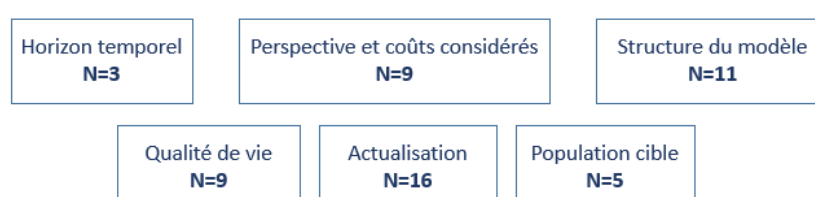
Base de données	Significations
IHEA	International Health Economics Association
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
GTCV	Le site des comités de vaccination + guide de l'OMS
PubMed	PubMed
CEA Registry	Cost effectiveness analysis Registry

2.3 Screening

Les articles d'intérêts ont été sélectionnés non pas selon la méthode Cochrane permettant de réaliser une revue systématique de la littérature(80), mais de façon à pouvoir répondre à la question d'étude. Les publications qui illustrent le mieux chacun des cinq sujets ont été retenues selon les critères d'inclusion et d'exclusion (**Annexe 5**). Les publications récentes, notamment pour les modèles médico-économiques, ont été privilégiées.

Par exemple, pour la question sur l'actualisation, 94 publications PubMed ont été identifiées avec la stratégie de recherche (après avoir restreint aux publications en anglais seulement et publiées après 2010). Parmi celles-ci, 12 ont été sélectionnées sur la base de leur titre et 5 après lecture du résumé. La **Figure 12** détaille le nombre de publications pour chacun des sujets discutés.

Figure 12. Nombre de publications d'intérêt identifiées pour chacun des sujets



3. Résultats

3.1 Choix de la perspective et détails des coûts pris en compte

En France, il existe 3 perspectives différentes : payeur, collective et sociétale. En économie, la perspective adoptée est le point de vue selon lequel l'analyse est réalisée. Le **Tableau 7** présente les caractéristiques des différentes perspectives. La définition du périmètre des coûts devant être pris en compte et de leur valorisation est fonction de la perspective.

Tableau 7. Définition des perspectives et coûts considérés pour chaque perspective

Perspective	Définition	Coûts
Payeur	La perspective payeur (le plus souvent assurance maladie) exclut tous les financeurs autre que l'assurance maladie	Coûts directs médicaux et non médicaux remboursés par l'AM, liés à la prise en charge du patient et à la production des soins
Collective	Tient compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par la décision : soit affectées par l'une des conséquences des interventions sur la santé soit qui participent à leur financement	Ce que paye la société pour la production des soins mais se limite aux coûts directs (médicaux et non médicaux)
Sociétale	Même définition que la perspective collective mais prend en compte les coûts indirects	Coûts directs médicaux et non médicaux Coûts indirects : perte de productivité

Rappel du périmètre des coûts :

Les coûts directs sont des coûts directement liés à la production du soin. On distingue les coûts directs médicaux, qui sont par exemple les coûts d'hospitalisation ou le recours aux soins, des coûts directs non médicaux tels que le transport, l'aménagement du logement ou les prestations sociales. Le temps des aidants fait partie des coûts directs non médicaux. Les coûts indirects correspondent aux pertes de productivité : les parents dont les enfants sont victimes de séquelles liées à la maladie ne peuvent plus se rendre au travail et les personnes malades doivent poser des jours de congés maladies.

La HAS recommande d'adopter une perspective collective, perspective propre à la France. Pour la perspective sociétale, il est précisé qu'en « *cas de valorisation des coûts indirects, le*

choix de la méthode de valorisation est laissé à l'appréciation de l'auteur de l'étude mais sera argumenté ».(9)

Les coûts pris en compte et leur valorisation n'est pas la même selon la perspective étudiée. Par exemple, les coûts directs médicaux non pris en charge par l'assurance maladie peuvent être pris en compte dans la perspective collective, comme illustré dans le **Tableau 8**.

Tableau 8. Exemples de valorisation de coûts selon la perspective étudiée

	Perspective payeur	Perspective collective
Situation 1 : un vaccin coûte 50€ et est remboursé à 65% par l'assurance maladie	$50€ \times 0,65 = 32,5€$	- Acteurs : assurance maladie et patient/mutuelle - $32,5€ + \text{le reste à charge} = 50€$
Situation 2 : les soins d'un enfant handicapé coûtent 300€ par mois et l'assurance maladie ne rembourse que 65%	$300€ \times 0,65 = 195€$	- Acteurs : assurance maladie et Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) - $195€ + \text{AEEH} = 300€$

AEEH : allocation d'éducation de l'enfant handicapé

Perspective collective :

Lorsque la maladie infectieuse conduit à des séquelles graves sur le long terme, parfois considérées comme handicapantes, la perspective collective permet de tenir compte d'un coût direct non médical des aidants pour les parents devant interrompre leur activité pour s'occuper de leur enfant malade. En France, un système s'organisant autour de l'assurance maladie, de la Caisse d'assurance familiale (CAF) et d'organismes publics tels que la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) permet d'aider les familles dont l'un des membres est gravement malade. Les différentes allocations, leur couverture, leur financement sont détaillées dans le **Tableau 9**. L'inclusion des allocations dans la perspective collective dépend de ce que couvre l'allocation. La valorisation des allocations est illustrée par la modélisation du vaccin contre la méningite C dans la partie IV.

En France, les coûts de la stratégie d'implémentation du programme de vaccination ne sont pas intégrés dans le calcul économique de l'évaluation de la stratégie vaccinale. Pourtant, ce sont grâce à ces interventions (e.g. campagne publicitaire) que l'objectif de couverture vaccinale est atteint. Ces coûts peuvent être supportés par l'industriel et/ou l'Etat. Dans la perspective collective, aucune recommandation n'est établie concernant la valorisation de

ces coûts. La question se pose de savoir si les coûts supportés par l'industriel doivent être pris en compte et le cas échéant, de quelle façon.

Tableau 9. Définition des différentes allocations et perspective associée

Allocation	Patients concernés	Couverture	Type de coûts et perspective
Prestation de compensation du handicap (PCH)	Adultes et enfants	- 5 formes d'aide - Versé en nature ou en espèce	Coût direct non médical Perspective collective
Allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH)	Enfants (<20 ans) mais versée à la personne qui en assume la charge	- Destinée à compenser les frais d'éducation et de soins - Cumul avec intégralité de la PCH ou avec le complément AEEH + 3 ^{ème} élément de la PCH	Coût direct non médical Perspective collective
Allocation journalière de présence parentale (AJPP)	Enfants (<20 ans)	- Temps des aidants : congés de présence parentale - Durée max : 310 jours ouvrés sur une période de 3 ans	Coût direct non médical Perspective collective
Allocation adultes handicapés (AAH)	Adultes (> 20ans)	- Permet d'assurer un minimum de ressources	Coût indirect Perspective sociétale

Perspective sociétale :

L'intérêt de considérer une perspective sociétale, donc de prendre en compte les coûts indirects dépend de plusieurs paramètres, notamment de l'âge de la population à vacciner et des éventuelles séquelles liées à la maladie associée. En effet, lorsque le vaccin s'adresse à une population pédiatrique ou active et lorsque l'infection cause des séquelles graves à long terme obligeant l'entourage ou la personne atteinte à arrêter de travailler, il est pertinent de considérer la perspective sociétale afin de valoriser la perte de productivité. Lorsqu'une stratégie de vaccination est comparée à « absence d'intervention », cette perspective conduit le plus souvent à des ratios coûts-efficacité incrémentaux (RDCR) plus favorables que la perspective collective ou payeur. Cela s'explique par le fait que la vaccination permet une épargne des coûts relatifs à la productivité importante. Cette perspective n'est cependant pas recommandée par la HAS.

Perspective payeur :

Pour la perspective payeur, les revenus dits de transfert (indemnité journalière), bien que représentant une dépense pour le payeur, ne sont pas pris en compte car ce sont des coûts indirects et donc non considérés dans le guide de la HAS. Cette question a été discutée avec un Maître de conférences en sciences économiques. En Allemagne, les coûts liés aux arrêts de travail de la personne malade sont considérés.(55) D'un point de vue sociétale, ces dépenses ne sont pas comptabilisées car les personnes en bonne santé participent, via les impôts et cotisations, à les financer pour que les personnes malades puissent en bénéficier : la balance est donc nulle.

Avis d'efficience Zostavax®

Les auteurs ont choisi de mener l'analyse de base selon une perspective sociétale. Cependant, comme la stratégie vaccinale concerne les 65 -74 ans, il n'y a pas de perte de productivité donc les coûts indirects ne sont pas pris en compte et la HAS parle alors de perspective collective. Le ratio coût-efficacité incrémental (ICER) est égal à 26 053€/QALY. Les auteurs précisent que la perspective « assurance maladie » a également été étudiée en termes de coût. Il est considéré que l'assurance maladie ne prend en charge qu'un pourcentage des coûts directs médicaux selon le taux de remboursement considéré. A la différence de la perspective assurance maladie, la perspective collective prend en compte la part non remboursée des médicaments et des dépassements d'honoraires. L'analyse menée selon la perspective payeur conduit à un ICER égal à 17 006€/QALY. Cela s'explique par le fait que le point de vue collectif supporte plus de coûts que l'assurance maladie et que la valorisation des bénéfices reste la même.(81)

Evaluation de Zostavax® en Allemagne(82) : la cohorte entre dans le modèle à 50 ans, se fait vacciner à 60 ans et est suivie sur un horizon vie entière. Les perspectives sociétales et payeurs ont été étudiées. La perspective payeur (point de vue SHI) ne prend en compte que les coûts directs (ICER = 30 212€/QALY) alors que la perspective sociétale inclut en plus des coûts directs, les coûts indirects (arrêt maladie et participation financière du patient), conduisant à un ICER égal à 28 148€/QALY. Dans un scénario alternatif où l'âge de la vaccination est repoussé à 60 ans, les coûts indirects diminuent et l'ICER augmente.

Les acteurs concernés par les effets d'un programme de vaccination sont nombreux et ne se limitent pas à l'assurance maladie. De plus, lorsque l'âge de la population et la sévérité de la maladie ou des séquelles le justifient, les coûts indirects devraient être pris en compte dans l'analyse. La majorité des recommandations internationales recommandent de privilégier la perspective sociétale. En Allemagne, un guide méthodologique spécifique à l'évaluation des vaccins a été publié en mars 2016 et recommande de mener l'analyse selon la perspective sociétale. Toutefois, du fait des données parfois limitées et de la complexité des calculs, il n'est pas toujours possible de valoriser les coûts indirects.

Sans les coûts de la stratégie d'implémentation du programme de vaccination, l'objectif de couverture vaccinale ne pourrait être atteint. Ces coûts mériteraient une note de la HAS pour spécifier leur intégration dans le calcul économique. La valorisation de ces coûts selon la perspective collective n'est pas évidente, notamment concernant les coûts supportés par l'industriel. Lors de la matinée du Collège des Economistes de la Santé (CES) de juin 2017 sur la vaccination en France, Benoît Dervaux, économiste de la santé, a évoqué cette question et souligné la nécessité de développer des recommandations à ce sujet. De plus, lorsque le patient développe des séquelles graves sur le long terme, parfois considérées comme handicapantes, de nombreux coûts doivent être considérés et la valorisation peut être complexe, notamment concernant la prise en compte du temps des aidants. Le cas pratique modélisant différentes stratégies du vaccin contre la méningite C détaille et illustre la méthode utilisée pour tenir compte du « coût du handicap ».

La question des perspectives se pose pour les vaccins mais aussi pour d'autres interventions et les recommandations de la HAS doivent être les mêmes pour tous les médicaments. D'autres traitements que les vaccins justifieraient aussi le choix d'une perspective sociétale (maladie d'Alzheimer notamment).

3.2 La qualité de vie

La question de la mesure de qualité de vie en pédiatrie peut se poser pour toutes les interventions de santé mais est particulièrement vraie pour les vaccins, ces derniers s'adressant le plus souvent aux jeunes enfants de moins de 6 ans.

La notion de qualité de vie intervient dans le cadre des analyses coût-utilité, où le critère de résultat est le QALY. Les QALY sont calculés à partir de données de qualité de vie. Il existe plusieurs outils pour mesurer la qualité de vie des patients. Les différents instruments produisent des valeurs absolues, mais aussi incrémentales différentes. Le choix de l'instrument à inclure dans les analyses coût-utilité est important.(83) En France, les deux instruments recommandés sont des questionnaires standardisés, non spécifiques d'une pathologie particulière : les échelles EQ-5D et HUI (Health Utilities Index).(9) Ces échelles comprennent plusieurs dimensions, chacune décrite par plusieurs niveaux. Les valeurs données aux états de santé varient en fonction de l'expérience de la maladie, de l'âge ou encore du niveau d'éducation.

Pour les très jeunes enfants ne comprenant pas le fonctionnement des échelles de notation, les questions posées, l'étiologie de leur maladie et leur traitement, ces outils ne sont pas adaptés et les données utilisées dans les modèles ne sont pas représentatives de cette population. En 2006, un groupe de travail de l'EuroQol groupe a développé un guide EQ-5D facile à utiliser pour les enfants. Ce guide s'appelle le « EQ-5D-Y ». Le guide suit la même structure que le guide EQ-5D mais utilise un vocabulaire plus accessible.(84, 85) L'âge minimum pour répondre à l'EQ-5D-Y est 8 ans. D'autres instruments (générique ou spécifique à une maladie) permettant de mesurer la qualité de vie chez les enfants ont été identifiés. En 2001, Varni *et al* a développé un outil appelé PedsQL™ pour mesurer la qualité de vie chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans.(86) Cette échelle comprenant 23 items est rapide à compléter, comprend 4 dimensions, peut-être remplie par les parents ou l'enfant lui-même si ce dernier est âgé de plus de 5 ans et est fiable (le score total reporté par les enfants est de 0,88 vs 0,90 pour celui rempli par les parents). Le PedsQL distingue les enfants en bonne santé des enfants souffrant d'une maladie aiguë ou chronique. Une revue de la littérature ayant pour objectif de recenser tous les outils utilisés pour mesurer la qualité de vie chez les enfants de moins de 18 ans atteints d'une maladie chronique a été identifiée.(87) Parmi les mesures

génériques, neuf ont été élaborées pour que l'évaluation puisse être faite par les enfants et les parents, deux pour les parents seulement et huit pour les enfants seulement. Trois outils s'adressant aux nourrissons ont été identifiés et tous doivent être remplis par les parents : Functional Status (II) R (0-16 ans) ; The Warwick Child Health and Morbidity Profile (0-5 ans) et Quality of Well Being (0-18 ans). Cependant, il existe une différence entre l'état de santé perçu par le malade et par le parent. Ce caractère subjectif de la qualité de vie a été documenté dans la littérature chez les enfants malades chroniques et en bonne santé.(88) Cette variance indique un vrai besoin de recherche d'instruments d'auto-déclaration fiables et valides que les enfants puissent utiliser dès le plus jeune âge. De plus, la perception des parents sur la qualité de vie liée à la santé de leurs enfants a un impact sur le recours aux soins de santé.(89)

Les très jeunes enfants ne peuvent pas répondre aux différents questionnaires permettant de mesurer la qualité de vie. D'après les données de la littérature, l'instrument PedsQL a été élaboré pour pouvoir être complété par un enfant de 5 ans. Toutefois, les enfants ayant moins de 5 ans ne sont pas capables de répondre eux-mêmes aux questionnaires. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre la relation entre les évaluations faites par les enfants et celles des parents. De plus, les échelles sont essentiellement développées aux USA et au Royaume-Uni et doivent donc être validées au niveau international. Des solutions devraient être apportées dans le guide de la HAS pour pallier au manque d'outils disponibles pour l'évaluation de la qualité de vie chez les nouveau-nés.

3.3 Choix de l'horizon temporel

La HAS recommande que l'horizon temporel choisit soit suffisamment long pour capturer l'ensemble des coûts et des effets attendus.(9)

Ultsch *et al* (13) distingue plusieurs phases dans le temps selon le type de modèle (statique vs dynamique) sélectionné. Dans un modèle dynamique, la population entière est modélisée et il y a alors trois phases différentes :

- ◀ **Phase de démarrage.** Cette phase modélise l'épidémiologie de la maladie avant l'introduction du vaccin. La durée de cette phase doit être suffisamment importante pour capturer l'évolution et l'histoire naturelle de la maladie au cours du temps. La durée de cette phase impact les résultats du modèle.
- ◀ **Phase d'évaluation.** Cette phase commence avec la mise en place du programme de vaccination. Elle doit être suffisamment longue pour capturer tous les effets (directs et indirects) de la vaccination.
- ◀ **Phase d'équilibre.** Après un certain temps d'évaluation du programme, un équilibre épidémiologique est atteint. L'horizon temporel d'un modèle économique devrait être fixé jusqu'à temps que la phase d'équilibre soit atteinte.

Les modèles dynamiques devraient être évalués sur la population entière, sur un horizon temporel fixe et démarrer dès la mise en place du programme de vaccination (non à partir de l'état d'équilibre).(90)

Les avis d'efficience :

Dans l'avis d'efficience de Zostavax®, la HAS n'émet aucune critique sur le choix de l'horizon temporel (vie entière avec âge minimum de 65 ans pour la population cible). En revanche, pour l'avis du Rotarix®, la HAS trouve le choix discutable et recommande un horizon temporel plus court que l'horizon « vie entière » (5 ans ou 3 ans) pour l'analyse de référence puisqu'aucun événement ni aucun coût n'est observable au-delà de 5 ans.

Les recommandations de la HAS semblent en ligne avec les spécificités des vaccins et permettent de capturer les effets sur la période voulue.

3.4 Actualisation

L'actualisation est une méthode de calcul économique qui consiste à ramener la valeur future d'un bien à sa valeur présente. Cela permet de comparer des flux financiers qui ont des échéances différentes. Le calcul économique repose sur le taux (ou coefficient) d'actualisation, celui-ci étant défini dans le guide de la HAS selon une méthode complexe détaillée dans le rapport Lebègue (91) et qui tient compte des grandeurs suivantes :

- ◀ La préférence pour le présent : les individus préfèrent consommer immédiatement plutôt que dans le futur. Le taux d'actualisation renvoie donc au « prix » que les individus accordent au temps ; il traduit leur impatience et l'incertitude liée au futur, le risque éventuel qui pourrait modifier leur comportement de consommation initial. Il est estimé que le taux d'intérêt qui serait exigé par les ménages pour différer leur consommation est autour de 1 à 2 % par an.
- ◀ L'effet richesse qui se décompose en deux grandeurs qui sont détaillées dans le rapport Lebègue. (91)

Exemple :

Avec un taux d'actualisation de 4%, 1000€ l'année prochaine serait égal aujourd'hui à :

$$1000 / (1 + 4\%)^1 = 962\text{€}$$

Pour l'évaluation médico-économique, les ressources consommées et coûts évités (flux monétaires) sont actualisés ainsi que les bénéfices en santé, souvent exprimés en QALY (année de vie pondérée par la qualité de vie). De nombreuses publications s'interrogent et tentent d'éclaircir quelle méthode d'actualisation serait la plus adaptée pour mener l'évaluation médico-économique. Trois méthodes différentes sont aujourd'hui utilisées et les recommandations varient d'un pays à l'autre. Le **Tableau 10** reporte les pratiques observées dans la littérature. La majorité des pays recommande d'actualiser les coûts et bénéfices au même taux, avec un taux constant dans le temps. En France, le guide méthodologique de la HAS repose sur le rapport Lebègue 2005 et recommande d'actualiser les coûts et bénéfices au taux de 4% les 30 premières années, avec une décroissance de 2% au-delà. Toutefois, un rapport plus récent (Quinet 2013) propose une révision du taux d'actualisation.(92) Les recommandations françaises actuelles sont en ligne avec celles de l'OMS(49) et du Royaume-Uni(93) qui a modifié son guide méthodologique en 2004. En revanche, la Belgique et les Pays-

Bas utilisent des taux différents pour actualiser les coûts et les bénéfices, avec un taux plus faible pour les bénéfices.

L'impact de l'actualisation pour les programmes de prévention, notamment les vaccins, est important compte tenu de l'horizon temporel parfois très long pour observer les effets. Pour les effets ou coûts éloignés dans le futur, leur valorisation est d'autant plus faible que le taux est élevé (effet d'écrasement). Par exemple, à un taux d'actualisation de 5%, les effets sont dévalorisés de 5% en année 1, de 40% en année 10 et de 80% en année 30. Ce caractère inter temporel des vaccins fait l'objet de nombreux débats. Paulden *et al* (94) discute de ce sujet de controverse en avançant les avantages et inconvénients de chaque méthode.

Tableau 10. Les différentes méthodes d'actualisation en évaluation médico-économique

Type	Identique pour les coûts et bénéfices	Différent pour les coûts et bénéfices
Constant : le taux d'actualisation est le même au cours du temps Avantage : mathématiquement facile à utiliser et il n'est pas la peine de prédire la valeur future du taux d'actualisation	Le plus souvent	Le taux d'actualisation est inférieur pour les bénéfices en santé que pour les coûts <i>Belgique et Pays-Bas</i>
Evolutif à travers le temps : le taux décroît (exponentiel, par palier ou linéaire)	Parfois <i>France</i>	A étudier

Discussion, avantages et inconvénients de chaque méthode

Taux d'actualisation identique pour les coûts et bénéfices :

Cette pratique est supportée par plusieurs arguments. Le premier est le paradoxe de Keeler and Cretin(95) qui conduit le décideur à repousser indéfiniment la mise en place d'un programme dans le cas où le taux d'actualisation des bénéfices est inférieur à celui des coûts. En effet, le ratio coût-efficacité est plus avantageux car les coûts diminuent plus rapidement que les effets. Toutefois, en pratique, les autorités doivent allouer les ressources en hiérarchisant les projets et ne veulent pas toujours repousser à plus tard les investissements. Cet argument est donc vrai d'un point de vue théorique mais n'a pas vraiment de sens en pratique.

Illustration du paradoxe de Keeler and Cretin

Le programme A coûte 30 000€ et permet d'obtenir 1 QALY. Le ratio est alors égal à 30 000€/QALY en année 1.

En année 2, avec un taux d'actualisation de 4% pour les coûts et de 1% pour les effets, le ratio serait alors égal à : 28 294€/QALY. En année 3 : 27 478€/QALY

Le deuxième argument est défendu par Weinstein and Stason(96) qui repose sur le « principe de cohérence inter temporelle ». Dans le cas de l'évaluation de deux programmes A et B ayant les mêmes coûts et mêmes effets et qui sont évalués pendant une même période de temps mais initiés à des périodes différentes, le fait d'avoir le même taux d'actualisation assure une priorité égale pour les deux programmes. Cela est vrai lorsque la valeur accordée à la santé est constante au cours du temps.

Taux d'actualisation qui diminue au cours du temps :

Pour les programmes de vaccination, les coûts sont encourus au début et les bénéfices en santé et coûts évités sont observés sur le long terme, dans le futur. Diminuer le taux d'actualisation permet alors une valorisation plus juste des effets. Cette méthode repose sur l'idée que la préférence temporelle est forte dans un avenir proche et diminue avec le temps. Lipscomb *et al* et Bos *et al* défendent cette approche mais n'avancent pas les mêmes arguments.(97, 98) Le déclin peut être exponentiel, linéaire ou par palier.

Taux différent pour les coûts et bénéfices :

Le fait que le taux d'actualisation pour les effets soit plus faible que pour les coûts conduira à une valorisation des effets plus importante. Le plus souvent, cela favorise le ratio coût-efficacité, mais il existe des situations où ce n'est pas le cas (vaccin contre la varicelle car le vaccin bénéficie à la cohorte vaccinée mais résulte en une augmentation de l'incidence du zona chez les adultes).(99) La préférence des individus pour le présent est différente pour la richesse ou pour la santé. Cette méthode est soutenue par Gravelle and Smith(100) qui stipulent que la valeur accordée par les individus pour la santé augmente au cours du temps du fait de l'effet de richesse (augmentation des revenus). Le taux pour les effets devrait alors être égal au taux d'actualisation des coûts moins le taux de croissance pour la valeur de la santé, ce qui équivaut à un taux d'actualisation inférieur de 1 à 3,5% à celui appliqué aux coûts.

Claxton *et al* justifie cette approche en anticipant un changement du niveau de seuil de décision où le seuil dépend de la valeur de consommation pour la santé et/ou du budget que le gouvernement alloue à la santé.

Cas particulier de la non-actualisation des effets (101, 102) :

L'intérêt de ne pas actualiser les bénéfices en santé repose sur la possibilité d'une double actualisation des effets. Dans certains cas, les bénéfices en santé tels que la qualité de vie, peuvent être estimés en tenant compte de la préférence temporelle d'un individu, en particulier lorsque l'utilité est mesurée à l'aide de la méthode « standard gamble » ou « time trade off ». Si les effets observés dans le futur sont actualisés, la valeur actuelle de ces bénéfices est alors sous-estimée.

Avis d'efficience Zostavax® :

L'horizon temporel choisi suit les recommandations de la HAS. Du fait de l'âge minimum des patients inclus (65 ans), le taux d'actualisation de 4% a été maintenu sur l'ensemble de l'horizon temporel (pas de décroissance avant 30 ans).(81)

Rapport HCSP du vaccin contre la méningite C :

Pour l'analyse de référence, les auteurs ont choisi de retenir un taux d'actualisation différent pour les effets de santé (2%) et pour les coûts (4%). Le choix du taux d'actualisation pour les conséquences de santé faisant l'objet de nombreux débats, ce paramètre a été testé en analyse de sensibilité, avec un taux identique pour les bénéfices et les coûts.

Le choix du taux d'actualisation est un sujet de controverse, notamment concernant la question du taux différentiel pour les effets et les coûts et de la décroissance du taux au cours du temps.

Ce n'est pas une question spécifique à la vaccination. Pour modifier le taux d'actualisation de façon à être spécifique aux vaccins, il faudrait pouvoir justifier le fait que la valeur du QALY généré par la prévention aurait une évolution différente de la valeur du QALY généré par le soin curatif. Toutefois, l'impact est plus important pour les vaccins car les coûts (dépense) surviennent rapidement et les effets et coûts évités (épargne) s'étalent sur un horizon temporel long et sont donc dévalorisés par l'actualisation. Par exemple, en cancérologie, si l'horizon temporel du modèle est de 10 ans, les analyses de sensibilité ne

mettront pas en évidence un impact important sur les résultats de la variation du taux d'actualisation.

Le rapport de la HAS date de 2012 et se réfère au rapport Lebègue pour la définition du taux d'actualisation. Il serait alors intéressant de mettre à jour le rapport, en s'appuyant notamment sur le dernier rapport Quinet (2013) qui estime le taux à 2,5%.

3.5 Choix de la structure du modèle : histoire naturelle de la maladie et caractéristiques du vaccin

Les recommandations du guide de la HAS concernant le choix du type de modèle et de sa structure ne détaillent pas le processus à suivre pour décider du type de modèle dans le cas de la vaccination. Toutefois, il est précisé qu'en cas d'interactions directes entre les individus, un modèle simulant la transmission de la maladie doit être présenté. Les autres caractéristiques dictant le choix du modèle sont également détaillées, mais sont générales à tous les types d'intervention. Brennan *et al* dresse une typologie des modèles existants.(103) Kim *et al* a adapté cette classification à l'évaluation économique des vaccins.(104)

Les critères qui permettent de classer les différents modèles sont :

1. Cohorte vs individus
2. Prise en compte de **l'interaction** (entre les patients ou contrainte qui affecte l'individu) vs pas d'interaction
3. Méthode de prise en compte du temps : **temps discret** (approximation de l'occurrence des événements, la longueur du cycle est fixée ex ante et doit être la plus courte possible pour faire l'approximation la plus juste) vs **temps continu** (les individus peuvent changer d'état à tout moment)
4. **Déterministe** (valeurs des paramètres fixées, ICER ponctuel) vs **stochastique** (incertitude liée aux paramètres)
5. Etats vs événements

Du fait des spécificités des vaccins et des caractéristiques des maladies concernées, la modélisation de l'histoire naturelle de la maladie et l'évaluation économique est souvent plus complexe que pour les autres médicaments. L'OMS a construit un diagramme permettant de savoir quel modèle utiliser selon la situation concernée.(49) En particulier, l'OMS stipule que si la maladie est transmissible, que le vaccin réduit le risque de transmission de l'infection et que la population cible inclut un groupe ayant un impact sur l'épidémiologie, alors le recours à un modèle dynamique est recommandé. Ce diagramme a été repris par l'Allemagne dans le guide spécifique aux vaccins et est présenté en **Annexe 6**.(55) De plus, depuis 2015, un groupe

de travail de l'ISPOR propose des recommandations de bonnes pratiques pour l'évaluation économique des vaccins, notamment sur les questions de modélisation.(105)

Le choix du modèle (statique vs dynamique) dépend de l'histoire naturelle de la maladie et des caractéristiques du vaccin. Un modèle dynamique est approprié lorsque : 1) l'intervention influe sur la transmission des maladies 2) la vaccination entraîne des externalités négatives (remplacement de souche ou transfert de la maladie à un autre sous-groupe de la population) et 3) l'intervention est susceptible de modifier la force de l'infection. Les résultats du modèle peuvent varier fortement selon les hypothèses faites sur chacun des différents paramètres liés à l'efficacité du vaccin. Des analyses de sensibilité doivent être conduites pour tenir compte de l'incertitude liée aux paramètres, à la structure du modèle et à la méthodologie. Les méthodes utilisées sont présentées par de nombreux auteurs.(106-109)

Lorsqu'un programme de vaccination est comparé à l'absence d'intervention, le recours à un modèle dynamique par rapport à un modèle statique conduit le plus souvent à un résultat en faveur du ratio coût-efficacité. Cela s'explique par deux phénomènes : 1) le modèle dynamique prédit qu'un nombre plus important d'infections est évité par la vaccination et 2) le modèle dynamique prédit une réduction plus rapide du nombre d'infections, ce qui valorise la préférence pour le présent.(106)

Le modèle dynamique présente plusieurs avantages et met notamment en avant :

- ◁ L'évolution de l'incidence de la maladie au cours du temps de façon plus réaliste que le modèle statique. Il est alors possible d'anticiper une augmentation de l'incidence et de mettre en place les mesures nécessaires ;
- ◁ Un transfert de l'incidence de la maladie à un autre sous-groupe de la population suite à une variation de la force de l'infection après vaccination ;
- ◁ La sensibilité du ratio coût-efficacité à certains paramètres, non détectables avec un modèle statique ;

L'histoire naturelle de la maladie façonne directement le choix de la structure du modèle épidémiologique. Ce dernier doit tenir compte de la complexité des maladies infectieuses, telle que la transmission de la maladie, l'immunité naturelle ou le portage. Le risque d'infection dépend non seulement des caractéristiques individuelles d'un hôte potentiel (âge ou administration d'un traitement prophylactique) mais aussi de la prévalence de l'infection

au sein de la population générale, avec laquelle un individu infecté peut rentrer en contact. Un modèle dynamique est recommandé pour tenir compte de l'immunité de groupe, mais il est possible de faire une approximation avec un modèle statique. Par exemple, le modèle du Bexsero® de Lecocq *et al* repose sur un modèle de cohorte markovien qui intègre un facteur permettant de reproduire l'existence d'une immunité de groupe.(72)

Il existe quatre typologies différentes pour modéliser l'histoire naturelle de la maladie :

- ◁ Susceptible-infectieux-susceptible (SIS)
- ◁ Susceptible-infectieux-immunisé (SII)
- ◁ Susceptible-infectieux-immunisé-susceptible (SIIS)
- ◁ Susceptible-exposé- infectieux - immunisé -susceptible (SEIIS)

Le choix de l'un de ces quatre modèles a un impact sur les résultats de l'analyse économique. En effet, l'effet de la vaccination sur une infection aura un impact plus important (ICER plus favorable) lorsque l'immunité naturelle est modélisée suivant le modèle SIS plutôt que SII.

Trois éléments liés aux caractéristiques du vaccin sont sources d'incertitude et peuvent avoir un impact sur les résultats du modèle. La question de la calibration, qui consiste à conduire une analyse de sensibilité en introduisant de la corrélation entre les paramètres, est ici essentielle.

a. Durée de la protection

La durée de protection du vaccin joue un rôle clef sur les résultats du modèle. Toutefois, il est rare d'avoir des données long-terme sur ce critère d'efficacité au moment de l'octroi de l'autorisation de la mise sur le marché. En effet, les essais cliniques menés sur les vaccins ne sont pas conduits sur une période suffisamment importante pour capturer la durée de protection du vaccin. Des hypothèses sont donc faites dans le modèle et considèrent soit une protection stable soit une diminution de la protection au cours du temps. La décroissance de la protection (linéaire ou par palier) se traduit par la définition d'un taux et il est nécessaire de préciser si la protection diminue directement après l'administration du vaccin ou après une période t . Scherer *et al* distingue le nombre d'individus à vacciner dans le cas où : 1) la protection du vaccin reste la même au cours du temps et 2) s'il y a un déclin de l'immunité.(110)

b. Effets indirects du vaccin

En plus des effets positifs induits par la vaccination tels que l'immunité de groupe ou le contrôle de la résistance aux antibiotiques, il existe également des effets indirects négatifs tels que le transfert de l'incidence de la maladie à un autre groupe de la population (effet inter-génération de la vaccination) ou le remplacement d'un sérotype. Lorsque des enfants se font vacciner contre la varicelle, l'incidence du zona augmente chez les adultes.(99) Si le taux de couverture du vaccin contre la rubéole n'est pas suffisant, l'âge de l'infection se décale et passe de l'enfant à trente ans (âge de procréation), augmentant le risque de syndrome de la rubéole congénitale causée par la naissance d'un enfant dont la mère avait la rubéole pendant la grossesse.(111) Si pertinent, ces effets devraient être pris en compte dans le modèle.

c. Efficacité du vaccin ou protection induite par le vaccin

Le vaccin peut protéger contre l'infection, contrôler la transmission de l'agent pathogène ou prévenir les complications liées à la maladie.

Certains essais cliniques ne mesurent pas l'efficacité sur la base de critères cliniques mais sur des critères d'évaluation de substitution tels que l'immunogénicité. Cependant, le lien entre ces critères de substitution et l'efficacité réelle du vaccin n'est pas toujours évident. Une corrélation doit alors être établie entre l'effet du critère utilisé et l'effet réel du vaccin sur le patient.

Les modèles doivent aussi décrire :

- ◀ Le niveau de protection induit par le vaccin : chez les personnes ayant reçus toutes les doses du schéma vaccinal, quel est le niveau de protection ?
- ◀ Le pourcentage de personnes vaccinées ayant une protection complète : 60% des personnes vaccinées sont protégées à 100%.

Avis d'efficience Rotateq® :

Il y a deux modèles différents :

1. Modèle épidémiologique de transmission dynamique (SIIS) : permet de prendre en compte l'externalité positive de la vaccination sur les individus non vaccinés et la variation du risque en fonction de la saison, de l'âge et du nombre d'individus infectés.
2. Modèle économique de type arbre de décision

Les modèles mathématiques permettent de mettre en avant les changements épidémiologiques post-vaccination tels que le recul de l'âge de l'infection ou l'augmentation des intervalles entre les épidémies. Il est possible que les modèles statiques et dynamiques conduisent aux mêmes conclusions concernant le rapport coût-efficacité, mais les modèles dynamiques offrent une représentation plus réaliste et plus précise de l'impact de la vaccination. Ils devraient donc être recommandés dans certaines situations, notamment lorsque la vaccination est susceptible de :

- 1) Entraîner un remplacement de souche ;
- 2) Modifier la transmission des maladies ;
- 3) Modifier la force de l'infection.

Au-delà des avantages que présentent les modèles dynamiques, il faut également tenir compte des difficultés pouvant être rencontrées : complexité pour calibrer le modèle, disponibilité des données et réalisation des analyses de sensibilité sur des modèles stochastiques. Pour tenir compte de l'incertitude liée à l'efficacité des vaccins et au choix du modèle épidémiologique, le cas particulier des vaccins oblige à adopter des méthodes particulières. Il y a peut-être des exigences particulières à développer dans le guide méthodologique.

Les recommandations de la HAS sont générales à tous types d'intervention et peuvent donc être appliquées aux programmes de vaccination. Cependant, il existe aujourd'hui des recommandations qui tiennent compte des spécificités des vaccins et de nombreux auteurs se sont intéressés à la modélisation des maladies infectieuses. Depuis 2015, un groupe de travail de l'ISPOR propose des recommandations de bonnes pratiques pour l'évaluation économique des vaccins, notamment sur les questions de modélisation. Les recommandations de l'OMS ont été reprises par l'Allemagne. En France, il pourrait donc être intéressant d'actualiser les recommandations actuelles en vue d'éclairer l'industriel.

3.6 Définition de la population cible

La HAS recommande de tenir compte de l'ensemble des individus directement ou indirectement concernés par la maladie.(9) En France, les recommandations relatives à la stratégie de vaccination (population cible) sont définies par la Commission technique de vaccination (CTV), publiées par le HCSP.

La population à vacciner peut être soit la population générale soit un sous-groupe de la population, définit en fonction de l'âge, du sexe ou encore du niveau de risque. Pour garantir le succès d'un programme de vaccination il est nécessaire de définir la participation attendue, c'est-à-dire la proportion de personnes parmi la population cible à qui le vaccin serait effectivement administré pour atteindre les objectifs de couverture vaccinale fixés. Il y a un lien étroit entre la stratégie vaccinale recommandée (rappel et/ou rattrapage) et la population cible.

Pour définir le nombre de personnes à vacciner, il est nécessaire de s'interroger sur les interactions entre individus et sur le caractère transmissible de la maladie. L'immunité de groupe est une diminution de l'incidence de l'infection dans une population dans laquelle un nombre suffisamment important de personnes est immunisé, réduisant ainsi la probabilité qu'un individu infecté soit en contact avec un individu susceptible. Les personnes non-immunisées (échec de la vaccination ou non-vaccination) profitent de la protection de personnes immunisées. Il est possible de calculer le nombre de personnes devant se faire vacciner pour éliminer la maladie en s'appuyant sur des modèles mathématiques. On parle du seuil d'immunité de groupe et ce dernier dépend notamment de la prévalence de la maladie, de l'efficacité du vaccin et des interactions entre individus. Fine *et al* et Scherer *et al* définissent la proportion de la population devant être vaccinée pour atteindre le seuil d'immunité de groupe, noté V_c .(110, 112)

$V_c = 1 - \frac{1}{R_0}$ avec R_0 le nombre d'infections secondaires causées par un individu malade en contact avec une population dont tous les individus sont susceptibles, c'est-à-dire sans programme de vaccination.

Pour que l'incidence d'une maladie diminue, il faut que la personne infectée contamine en moyenne moins d'un individu ($R_0 < 1$).

Récemment, une enquête a été menée en France (Béraud 2015) pour décrire la structure et la répartition des contacts et identifier les facteurs ayant un impact significatif sur les interactions (âge, genre, activité professionnelle, vacances scolaires...).(113) Les résultats ont permis de construire une matrice de contact spécifique à la France : Comes-F. Le type d'interaction (distance, contact avec la peau ou contact respiratoire) joue un rôle important dans la transmission, selon la maladie concernée.

Avis d'efficience Rotateq® :

« L'analyse économique porte sur la population des enfants de moins de 5 ans.

Les populations touchées de manière induite par la vaccination du fait de la prise en compte de la protection indirecte de certains individus [...] sont incluses dans l'évaluation [...]. L'impact de l'immunité de groupe au-delà de cet âge chez les adultes et en particulier chez les sujets âgés à risque de gastro-entérites à rotavirus n'est pas considéré. »

4. Discussion

Le guide méthodologique d'évaluation économique de la HAS publié en 2012 détaille tous les choix structurants qu'un industriel doit suivre pour la réalisation d'une analyse médico-économique. La HAS distingue les choix structurants à respecter (le taux d'actualisation notamment) des choix à privilégier (le critère de résultats pour les analyses de coût-efficacité : la durée de vie).(9) Ce guide a été élaboré pour tous les médicaments, y compris les vaccins.

La majorité des choix structurants d'un modèle tels que définis dans les recommandations de la HAS semblent adaptés au cas spécifique des vaccins. Toutefois, les sections concernant la structure du modèle, les méthodes utilisées pour mesurer la qualité de vie et les méthodes de calibration justifient une attention particulière.

La question de la perspective se pose, notamment entre la perspective sociétale et collective, mais n'est pas spécifique aux vaccins. Cela est également vrai pour d'autres interventions, dès lors que des coûts indirects sont à valoriser. Pour être plus spécifique au cas des vaccins, la HAS pourrait stipuler dans son guide l'importance de considérer certains coûts spécifiques aux programmes de vaccination tels que les coûts relatifs à la stratégie d'implémentation du programme de vaccination. De plus, certaines maladies infectieuses telles que la méningite sont à l'origine de séquelles graves à long terme. Selon la nature et la sévérité de ces séquelles, un coût appelé « coût du handicap » est à considérer. La définition exacte et la méthode de valorisation de ce coût pourrait également être expliquée dans le guide de la HAS, notamment concernant la prise en compte du temps des aidants d'un point de vue collectif.

La méthode d'actualisation est un sujet de controverse pour toutes les stratégies de santé et a un impact particulièrement important pour les programmes de prévention du fait de l'étalement dans le temps des effets de santé et des coûts évités. Les arguments sur lesquels repose l'utilisation d'un taux différentiel ne sont pas spécifiques à la vaccination. La HAS ne recommande pas cette méthode dans son guide. En revanche, en appliquant un taux décroissant dans le temps après les 30 premières années, la HAS tient compte de la dévalorisation des effets éloignés dans le futur. Cette méthode profite effectivement aux vaccins mais aussi à d'autres traitements dont les bénéfices en santé apparaissent sur un horizon temporel long tels que les traitements contre les maladies chroniques (hépatite ou encore polyarthrite rhumatoïde). Les vaccins ne semblent donc pas justifier de

recommandations particulières pour la méthode d'actualisation et celui-ci devrait donc être homogène entre toutes les interventions. Cependant, une mise à jour de la valeur du taux semble être nécessaire, celui utilisé actuellement étant basé sur le rapport Lebègue 2005.(91) Le dernier rapport est le rapport Quinet 2013 qui définit un taux d'actualisation égal à 2,5%.(92) Les différentes évaluations menées en France pour un même vaccin devraient être cohérentes entre elles, notamment celles publiées par la HAS (avis d'efficience) et celles réalisées par le CTV. Comme montré précédemment, le CTV ne suit pas nécessairement les recommandations de la HAS et a déjà eu recours à un taux différentiel.

Concernant la structure du modèle, un arbre de décision comme celui proposé par l'OMS pourrait être intégré dans le guide d'évaluation économique. Cela permettrait d'éclairer le modelleur sur le choix du modèle le plus adapté selon la maladie concernée et l'efficacité du vaccin. Enfin, pour les utilités, un travail pourrait être mené par la HAS chez les données de qualité de vie dans la population pédiatrique afin de trouver des alternatives aux échelles utilisées aujourd'hui.

Ainsi, l'évaluation économique des vaccins semble s'inscrire dans le cadre de référence proposé par la HAS et aucune modification majeure ne semble nécessaire. Toutefois, un guide plus spécifique adapté au cas particulier des vaccins pourrait aider l'industriel à tenir compte de la vraie valeur des vaccins. La modélisation du vaccin contre la méningite C (MenTec®) avec un modèle dynamique illustre les différentes spécifications discutées dans cette partie. La perspective, l'actualisation des coûts et des effets et l'horizon temporel ont été testés pour mettre en avant l'impact de ces choix sur les résultats d'un modèle.

IV. Cas pratique : impact des différentes hypothèses dans le cas de la méningite

1. Introduction

La méningite à méningocoque est une infection grave, parfois fatale (15% des cas), causée par la bactérie *Neisseria meningitidis*, provoquant une inflammation des membranes qui enveloppent le cerveau et la moelle épinière. La méningite à méningocoque fait partie des infections invasives à méningocoque (IIM). En France, les IIM sont rares, touchent essentiellement les enfants et les adolescents et surviennent, en général, du début de l'hiver au printemps.

Les méningocoques se transmettent par contact étroit (moins d'un mètre), direct et prolongé (plus d'une heure) avec les sécrétions naso-pharyngées.

Les syndromes sont infectieux (fièvre, maux de tête violents, vomissements) et méningés (raideur de la nuque, léthargie, troubles de la conscience, voire coma). L'apparition de purpura (tâches hémorragiques sous la peau) est une menace de choc septique, imposant le traitement antibiotique et l'hospitalisation d'urgence. Le diagnostic se fait par prélèvement de liquide céphalo-rachidien et par l'analyse des bactéries présentes dans le sang.

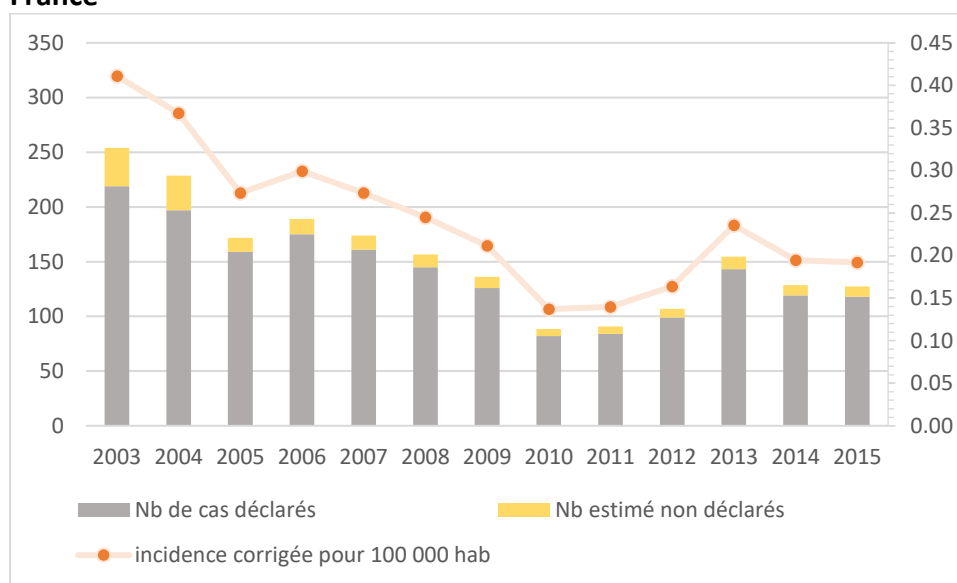
Les complications les plus fréquentes chez les survivants de la méningite cérébro-spinale sont des atteintes neurologiques, en particulier la surdité, le déficit cognitif ou encore l'épilepsie. L'incubation dure généralement de trois à quatre jours, mais peut être prolongée jusqu'à une dizaine de jours.

Douze sérogroupes de *Neisseria meningitidis* existent, mais les sérogroupes A, B, C, Y et W135 sont à l'origine de 99% des cas d'IIM. Dans le monde, l'épidémiologie des IIM varie selon les périodes et les zones géographiques.

En France, l'incidence des IIM est calculée à partir des données de la Déclaration Obligatoire (DO). La surveillance des IIM repose sur la DO aux Agences Régionales de la Santé (ARS). Les données de la DO sont regroupées et analysées par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) accessible sur le site de Santé Publique France. Le Centre National de Référence (CNR) des méningocoques contribue à la confirmation du sérogroupe. En France, l'incidence globale des IIM a diminué cette dernière décennie. La **Figure 13** présente l'évolution de l'incidence des

IIM C depuis 2003. En 2015, le sérotype C représente 26% des cas. Au cours de cette même année, le taux de notification était de 0,18 pour 100 000 habitants pour les IIM C.(114) Les données d'incidence de 2015 ont été corrigées pour tenir compte de la sous notification des cas. Après correction, le taux d'incidence estimé en France métropolitaine était de 0,20 pour 100 000 habitants. Le taux d'exhaustivité par classe d'âge avait été évalué grâce à la méthode de capture recapture à trois sources sur les données de la DO de 2000 et de 2005. Le taux d'exhaustivité, tous âges confondus était de 92% en 2005.(115)

Figure 13. Evolution de l'incidence des IIM C après correction pour la sous-notification, en France



Source : base de données InVS(114)

Après comparaison avec d'autres vaccins disponibles contre la méningite C, le prix d'une dose de MenTec® a été fixé à **22€**.

2. Objectif

L'objectif de ce projet est d'évaluer l'impact des spécifications d'un modèle, notamment le taux d'actualisation et la perspective étudiée, sur les résultats d'un modèle médico-économique. Le modèle utilisé est un modèle dynamique développé par Amaris pour le Canada dont le but était d'évaluer l'efficacité de différentes stratégies vaccinales contre le méningocoque.(116) Ce modèle a été adapté à la France et évalue l'efficacité du MenTec®. Le choix de modéliser différentes stratégies du vaccin MenTec® repose sur plusieurs éléments. La méningite C fait partie des infections invasives à méningocoque (IIM) et est responsable d'infections graves, parfois fatales. Les patients ayant contracté une méningite peuvent

développer des séquelles au long terme et certaines de ces séquelles sont considérées comme handicapantes. La méthode de valorisation du coût du handicap associé à ces séquelles n'étant pas définie dans le guide de la HAS, une proposition est présentée ici. De plus, la méningite C est une maladie permettant de mettre en évidence l'impact des autres spécifications discutées telles que le taux d'actualisation.

3. Méthodes

3.1 Adaptation du modèle

➤ Collecte des données

Afin de collecter les données nécessaires, une revue de la littérature a été menée. Cette revue de la littérature est une recherche *ad-hoc*, aussi appelé « targeted review ». L'avis du HCSP sur le vaccin contre la méningite C a été identifié et a servi de référence pour la valorisation des coûts. Les données recherchées sont des données relatives :

- ◁ A la population d'analyse : une recherche sur les sites d'études statistiques français a été conduite afin de décrire la population d'analyse du modèle (INSEE et INED)
- ◁ Au méningocoque, notamment l'incidence des séquelles. Cette recherche a été conduite via PubMed.
- ◁ Aux données économiques, pour lesquelles les coûts suivants ont été recherchés : coût de la vaccination, de la prise en charge de l'épisode aigu de méningite et le coût des séquelles (coût de suivi médical long terme, coût des allocations et cout de l'éducation). Les sites consultés pour la recherche des données économiques sont présentés dans le **Tableau 11**.
- ◁ Aux données de qualité de vie

Cette recherche permet d'implémenter les données spécifiques à la France dans la partie économique du modèle.

Tableau 11. Sites consultés pour la recherche des données économiques

Poste de coûts	Sites consultés
Coût de la vaccination	Ameli
Prise en charge de l'épisode aiguë de méningite	ENC et résultats des coûts reportés dans le rapport HCSP
Coût des séquelles	
<i>Suivi médical long terme</i>	PubMed (recherche de publications d'études de macro-costing pour chaque séquelle lorsque disponible)
<i>Coût des allocations</i>	CAF data Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) Statistiques et indicateurs de la santé et du social (STATISS) Service Public
<i>Coût de l'éducation</i>	Education nationale Compte de la santé

➤ Structure du modèle

Le modèle développé par Amaris est structuré en deux parties distinctes(116) :

- ◀ **Un modèle épidémiologique dynamique** permettant de modéliser les dynamiques de transmission et d'évolution de la maladie au sein de la population. Ce modèle stochastique est de type SIIS (susceptible – infectieux – immunisé – susceptible) et estime l'impact de la vaccination sur l'incidence des infections invasives à méningocoques (IIM) de sérogroupe C. Les données d'entrée de ce modèle sont des données relatives au taux de portage, à la matrice de contact et aux données d'efficacité du vaccin (durée de protection, impact sur d'autres sérogroupe, etc...) du sérogroupe C.
- ◀ **Un modèle économique** basé sur les résultats du modèle dynamique. Le modèle permet notamment de prendre en compte les pertes de productivité, le coût des séquelles et la qualité de vie des patients.

Le modèle prévoit une section pour renseigner le coût de suivi médical des séquelles au long terme en année 1 et pour les années suivantes. Pour l'analyse concernée, le coût des allocations et d'éducation seront additionnés aux coûts de suivi médical.

3.2 Choix structurants de l'analyse de référence

➤ **Horizon temporel**

La HAS recommande que l'horizon temporel choisit soit suffisamment long pour capturer l'ensemble des coûts et des effets attendus. Un horizon temporel « vie entière » (100 ans) a été sélectionné. Des horizons temporels plus courts ont été testés en analyse de sensibilité. L'horizon temporel vie entière est justifié par la nécessité d'intégrer l'ensemble des différentiels de coût et de résultat attendus, compte tenu de l'impact de la méningite sur la qualité de vie.

➤ **Population d'analyse**

La population d'analyse correspond à la totalité de la population française. Une recherche sur les sites d'études statistiques français a été conduite afin de décrire la population d'analyse du modèle. Le site de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) ainsi que le site de l'Institut national d'études démographiques (INED) ont permis d'identifier les données relatives à la description de la population générale en France. Les données suivantes ont été identifiées :

- ◁ Description générale de la population française
- ◁ Pyramide des âges au 1er janvier 2016 en France métropolitaine
- ◁ Taux de mortalité en 2014 en France métropolitaine

Ces données pourront directement être renseignées dans les onglets correspondant du modèle.

➤ **Perspective**

La perspective collective sera étudiée en analyse de référence, comme recommandé dans le guide méthodologique de la HAS.(9) Pour rappel, la perspective collective tient compte des coûts directs médicaux et non médicaux. Il s'agit de tous les coûts participant à la production du soin. Un travail a été mené concernant la prise en compte des allocations, selon l'objectif de couverture. Dès lors que la prestation sociale permet d'assurer le soin, celle-ci doit être considérée. Le temps des aidants, sans lequel le soin ne pourrait avoir lieu, doit également être valorisé. La méthode de valorisation du temps des aidants est détaillée dans les résultats de la revue de littérature. Les résultats présenteront un scénario avec et sans le coût des allocations, pour discuter de leur impact.

La perspective sociétale sera testée en analyse de sensibilité. Cette dernière tiendra compte des pertes de productivité.

➤ Taux d'actualisation

Conformément aux recommandations du guide méthodologique, un taux d'actualisation de 4% a été appliqué aux coûts et aux effets de santé pour les 30 premières années. Au-delà, un taux d'actualisation décroissant et continu a été considéré selon la fonction mentionnée dans le rapport Lebègue 2005.

Décroissance du taux d'actualisation : d'après le rapport Lebègue 2005, la décroissance du taux d'actualisation est continue pour éviter les effets de seuil. La décroissance du taux d'actualisation est limitée par un plancher fixé à 2 %. La formule d'approximation du taux est :

$$a_t = \begin{cases} 0.04 & \text{si } t \leq 30 \\ \sqrt[t]{1.04^{30} \cdot 1.02^{t-30}} - 1 & \text{si } t > 30 \end{cases}$$

Où a_t est le taux d'actualisation

$$\text{En pratique : } \tau = [(1 + 4\%)^{30} \times (1 + 2\%)^{t-30}]^{\frac{1}{t}} - 1$$

Une fonction plus complexe est présentée dans le rapport Lebègue et permet de faire différentes simulations selon les valeurs retenues pour les variables de la fonction :

$$f_t = e^{-a_t t} = \sum_{i=1}^n p_i e^{-(\delta + \mu_i)t} \quad , \quad a_t = -\frac{1}{t} \ln \left[\sum_{i=1}^n p_i e^{-(\delta + \mu_i)t} \right]$$

Où δ est appelé le taux d'impatience ou le taux pur de préférence, γ l'élasticité de l'utilité marginale de la consommation (constante), μ le taux moyen de croissance de la consommation sur la période $[1, n]$. On suppose que le taux de croissance de l'économie à long terme est inconnu aujourd'hui et, en outre, que celui-ci peut prendre une des n valeurs $\mu_1, \dots, \mu_n$ avec les probabilités $(P_1, \dots, P_n)$ et telles que $\sum_i^n P_i = 1$.

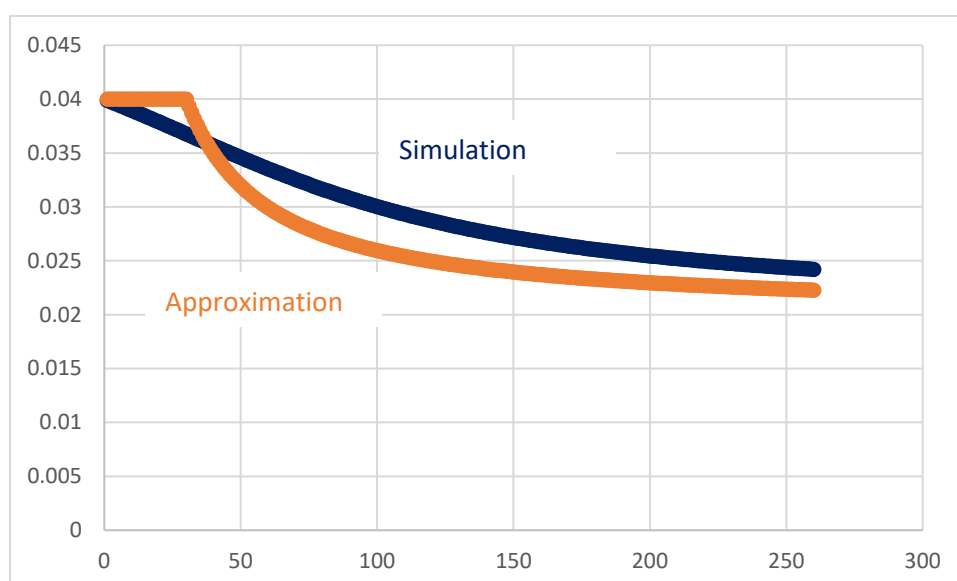
Lebègue définit un scénario acceptable « où l'on suppose que la croissance économique par tête peut varier entre deux extrêmes, 2% avec une probabilité de 2/3 et 0,5% avec une probabilité de 1/3 ». Le taux de préférence pour le présent est égal à 1 et l'élasticité marginale de la consommation est de 2. Ce scénario est testé en analyse de sensibilité déterministe.

$$f_t = \frac{2}{3} e^{-0,05t} + \frac{1}{3} e^{-0,02t}$$

Le taux de décroissance dans le temps selon les différents scénarios de Lebègue est présenté

Figure 14.

Figure 14. Décroissance du taux d'actualisation dans le temps (Lebègue 2005)



Les différentes méthodes d'actualisation discutées précédemment sont testées en analyse de sensibilité.

➤ **Stratégies comparées**

Les stratégies comparées ici sont :

- ◁ **Stratégie #1** : « vaccination des enfants âgés de 1 an avec le vaccin monovalent contre la méningite C » ;
- ◁ **Stratégie #2** : « vaccination des enfants âgés de 1 an avec un rappel à 12 ans avec le vaccin monovalent contre la méningite C »

Le taux de couverture est de 90% chez les enfants et de 80% chez les adolescents. L'efficacité du vaccin est estimée à 41,6%.

Les choix structurants de l'analyse de référence sont récapitulés dans le **Tableau 12**.

Tableau 12. Synthèse des choix structurants

Choix structurants envisagés	Description
Type d'analyse économique	Analyse coût-utilité (ACU)
Perspective	Collective tout financeur
Horizon temporel	Vie entière (100 ans)
Actualisation	Taux annuel de 4% appliqué aux coûts et aux résultats Après 30 ans, taux d'actualisation décroissant
Stratégies comparées	#1 Vaccin MenTec® contre la méningite C à 1 an #2 Vaccin MenTec® contre la méningite C à 1 et 12 ans

4. Résultats

4.1 Résultats de la revue de la littérature

Afin d'adapter le modèle développé par Amaris au contexte français, une revue de la littérature épidémiologique a été menée. Les résultats de cette recherche ont permis d'implémenter les données spécifiques à la France dans la partie économique du modèle.

Dans un premier temps, ces recherches ont concerné la population, afin de décrire la population d'analyse. Dans un second temps, des recherches concernant l'épidémiologie des infections invasives à méningocoque C ont été conduites.

4.1.1 Collecte de données françaises : revue de la littérature des données épidémiologiques

a. La population d'analyse

La population d'analyse correspond à la totalité de la population française. Une recherche sur les sites d'études statistiques français a été conduite afin de décrire la population d'analyse du modèle. Le site de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) ainsi que le site de l'Institut national d'études démographiques (INED) ont permis d'identifier les données relatives à la description de la population générale en France. Les données suivantes ont été identifiées :

- ◀ Description générale de la population française
- ◀ Pyramide des âges au 1er janvier 2016 en France métropolitaine
- ◀ Taux de mortalité en 2014 en France métropolitaine

Ces données pourront directement être renseignées dans les onglets correspondant du modèle. Le **Tableau 13** présente les résultats de la population d'analyse.

Tableau 13. Résultats de la population d'analyse en France (INSEE)

Groupe d'âge	Nombre
Naissance	785,000
0-19	14,990,908
20-29	7,699,813
30-39	8,280,506
40-49	8,859,841
50-59	8,821,950
60+	16,918,125

b. Épidémiologie des IIM C : incidence des séquelles

Les séquelles connues au moment de la déclaration du cas sont renseignées dans la DO. Mais, les séquelles les plus graves, comme les troubles intellectuels ou cognitifs, sont diagnostiquées ou évaluées plus tardivement et de ce fait, échappent à la déclaration. Les données de L'InVS sous-estiment donc l'incidence des séquelles.

D'après les données de la littérature, les séquelles retenues pour le modèle ainsi que l'incidence associée à chaque séquelle sont présentées dans le **Tableau 14.**(117, 118)

Tableau 14. Séquelles retenues et incidence associée

Séquelles	Incidence	Sources
Déficit auditif sévère	2,45%	Viner 2012
Déficit auditif modéré	3,80%	Viner 2012
Déficit auditif léger	5,21%	Viner 2012
Amputation	1,26%	Viner 2012
Cicatrices / nécroses	6,39%	Bettinger 2013
Epilepsie/convulsions	1,78%	Viner 2012
Insuffisance rénale	2,05%	Bettinger 2013
Cécité	0,42%	Viner 2012
Troubles neurologiques sévères	1,79%	Bettinger 2013
ADHD	9,66%	Viner 2012
Anxiété	2,25%	Viner 2012
Anxiété due à la séparation	5,96%	Viner 2012
QI global < 85	0,50%	Viner 2012

4.1.2 Collecte de données françaises : revue de la littérature des données économiques

La revue de la littérature a permis d'identifier le rapport du HCSP de 2009 évaluant l'efficience du vaccin contre la méningite C.(119)

a. Coût de la vaccination par MenTec®

Le coût de la vaccination dépend de la stratégie vaccinale retenue et du nombre de doses administrées. La stratégie vaccinale envisagée concerne les enfants âgés de 1 an et ne comprend qu'une seule injection. Cette stratégie permettrait d'effectuer des co-administrations avec d'autres vaccins sans augmenter le nombre de visites chez le pédiatre (ou médecin) par rapport au suivi actuel des nourrissons. **Ainsi, il ne serait pas nécessaire d'appliquer un coût supplémentaire pour l'administration.** Le coût d'une dose de vaccin s'élève à 22€.(120)

b. Coût de la prise en charge de l'épisode de méningite aigue

Le coût de la prise en charge de l'épisode aigue de méningite avait été repris du rapport de l'HCSP sur la méningite C de 2009.(119) Il s'agissait d'une extraction spécifique sur les bases de données individuelles de l'ENC sur les années 2004, 2005 et 2006 réalisée par le service Valorisation et synthèse de l'ATIH, afin d'évaluer le coût des séjours hospitaliers pour méningite (code A390) et septicémie (codes A391, A392 ou A394). La proportion de patients déclarant une méningite ou une septicémie était, elle, issue de la déclaration obligatoire. Les résultats ainsi obtenus étaient spécifiques à chaque classe d'âge. **Les coûts moyens obtenus varient entre 5 522€ et 11 538€.**

c. Coût des séquelles

Certaines séquelles liées à la méningite entraînent un coût appelé « coût du handicap ». Ce coût concerne les séquelles suivantes : déficit auditif, déficit visuel, déficit cognitif (quotient intellectuel global [QI] < 85) et amputation associée à une invalidité sévère.

Le coût du handicap prenait en compte les postes de coût suivant :

- ◀ Coût de l'éducation pour les enfants et adolescents de moins de 20 ans
- ◀ Coût des instituts ou foyers spécialisés pour adulte à partir de 20 ans

- ◀ Coût des allocations : allocation d'éducation de l'enfant handicapé, prestation de compensation handicap, allocation compensatrice pour tierce personne

Dans le rapport du HCSP, le coût du handicap obtenu variait en fonction de l'âge, avec 22 500€ annuel pour les enfants et adolescents de moins de 20 ans, et 8 000€ par an à partir de 20 ans. Aucun coût médical de prise en charge du handicap n'était considéré dans le modèle.(119)

Le manque de détail concernant le calcul de ce coût du handicap ne permet pas de mettre à jour le coût annuel par patient pour le modèle de cette thèse. De ce fait, des recherches complémentaires ont été réalisées, d'une part concernant le coût de prise en charge médical de chaque séquelle et d'autre part concernant le « coût du handicap » avec notamment la prise en compte des différentes allocations et le coût de prise en charge dans les établissements spécialisés pour enfants et adultes.

Coût de prise en charge médicale des séquelles sur le long terme

Le modèle d'Amaris permet d'appliquer un coût « direct médical » spécifique à chaque séquelle, ce coût pouvant être défini pour l'année du diagnostic puis pour les années suivantes séparément. Au vu du nombre de séquelles, il n'a pas été réalisé de micro-costing, préférant l'approche du macro-costing. Une recherche dans la littérature a été menée afin d'identifier des publications sur le coût de prise en charge des séquelles incluses dans le modèle. Pour ce faire, l'objectif était d'identifier des modèles coût-efficacités ou des études de coûts des séquelles suivantes, sans qu'il y ait nécessairement de lien direct avec la méningite.

Le résultat de ces études devait prendre en compte les postes de coûts suivants (liste non exhaustive) afin d'obtenir un coût de prise en charge le plus précis possible : consultations médicales (médecin généraliste et/ou spécialiste) ; traitements médicamenteux ; tests biologiques et/ou radiologiques ; équipement spécialisé ; hospitalisation et transport domicile-hôpital.

Les résultats des recherches pour chaque séquelle ne sont pas détaillés. Le **Tableau 15** présente le bilan des coûts renseignés dans le modèle.

Tableau 15. Bilan des coûts de prise en charge médicaux pour chaque séquelle

Séquelles	Coût annuel
Epilepsie	3 850€ (121)
Déficit auditif	◀ Implant cochléaire : - Coût année 1 : 34 686€ (enfant) et 31 946€ (adulte) (122) - Coût année n+1 : 1 918€ Car tous les 5 ans : [6 590,13€ ; 12 590,13€] selon si implantation uni- ou bilatéral (123) ◀ Appareil auditif : 1 550 à 1 600€ par oreille sur une durée de 5 ans (124)
Déficit visuel	1 617€ (125)
Insuffisance rénale	23 444€ (126)

Pour le coût de l'amputation, aucune publication d'intérêt n'a été identifiée. Cette thèse reprend donc le résultat retenu dans le modèle d'Amaris, issu de la publication de Rancourt *et al.*(127) Ce coût n'étant pas représentatif de la pratique en France, il s'agit d'une limite de cette analyse. Il aurait fallu, pour être plus précis, envoyer un questionnaire de micro-costing à un comité scientifique pour pouvoir estimer le coût de l'amputation en France, ou mener une analyse SNIIRAM.

Coût des allocations

Les patients atteints de séquelles peuvent bénéficier de prestations sociales de type allocations handicaps ou allocations parentales. Les conditions d'attribution de ces aides dépendent de l'âge et de la nature et de la sévérité de la séquelle, comme présenté dans le **Tableau 16**. Les différentes allocations et leur valorisation sont détaillées dans le **Tableau 9**.

Aucune publication n'a été identifiée dans la littérature concernant la prise en compte du coût des allocations, en particulier la valorisation du temps des aidants dans la perspective collective en France. Cette question a donc été discutée avec un économiste de la santé travaillant chez Amaris et ayant une forte expérience en modélisation.

Tableau 16. Allocations perçues selon l'âge et le type de séquelles

Séquelles	Enfants	Adultes
Epilepsie	A confirmer (AJPP)	A confirmer
Déficit visuel	AEEH et PCH / (AJPP)	PCH/ACTP
Déficit auditif	AEEH et PCH / (AJPP)	PCH/ACTP
Amputation	AEEH et PCH / (AJPP)	PCH/ACTP
Insuffisance rénale	A confirmer (AJPP)	A confirmer
Cicatrices cutanées	Pas d'allocation	Pas d'allocation
Déficit cognitif	AEEH et PCH / (AJPP)	PCH/ACTP

AEEH : Allocation d'éducation de l'enfant handicap / PCH : prestation de compensation du handicap / AJPP : allocation journalière de présence parentale / ACTP : allocation compensatrice pour tierce personne

➤ **L'allocation d'éducation de l'enfant handicap (AEEH) :**

◀ Fonctionnement de l'allocation

Cette allocation est versée à la famille d'un enfant en situation de handicap de moins de 20 ans. Elle n'est pas soumise à condition de ressources et son montant dépend du taux d'incapacité de l'enfant. C'est la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) qui détermine l'état de santé de l'enfant et décide de l'attribution de l'AEEH et éventuellement d'un complément. Les compléments sont accordés en fonction des dépenses liées au handicap, de la réduction ou cessation d'activité professionnelle d'un des parents ou de l'embauche d'un tiers. Le montant de l'AEEH de base s'élève à 130,51€. Par ailleurs, une majoration est accordée au parent isolé bénéficiaire d'un complément de l'AEEH lorsque celui-ci est attribué pour recours à une tierce personne, que ce recours soit le parent lui-même ou une tierce personne rémunérée à cet effet.(128)

L'AEEH est accordée pour une durée allant de 1 à 5 ans selon l'état de santé de l'enfant. Cette durée peut être prolongée si le handicap n'est pas susceptible d'évoluer favorablement. L'AEEH de base peut être cumulée soit avec : 1) l'intégralité de la PCH, soit 2) avec le complément de l'AEEH et le troisième élément de la PCH (aménagement du logement ou du véhicule ou surcoûts liés au transport).

Cette allocation est destinée à compenser les frais d'éducation et de soins. Elle est financée par la sécurité sociale.(128, 129)

Cette allocation est un coût direct non médical et rentre donc dans la perspective collective.

◀ Valorisation du coût de l'AAEH

Pour valoriser le coût de l'AAEH, nous avons fait l'hypothèse d'une répartition uniforme de l'allocation selon la nature du handicap. Nous avons donc calculé un coût moyen par patient annuel.

Le dénombrement des familles et enfants bénéficiaires de l'AAEH est centralisé par la Caisse Nationale des allocations familiales (CNAF). Les données sont disponibles dans le cahier des données sociales de la CNAF.(130) Les données les plus récentes datent de 2014. Le **Tableau 17** présente les résultats trouvés en 2009, 2011, 2012 et 2014.

Tableau 17. Résultats du coût moyen annuel par bénéficiaire de l'AAEH

Année	Nombre de familles bénéficiaires	Dépenses annuelles	Dépenses annuelles / patient
2009	160 300	645 millions	4 023€
2011	191 437	691 millions	3 607€
2012	204 000	726 millions	3 558€
2014	232 485	791 millions	3 402€

➤ Allocation journalière de présence parentale (AJPP) :

◀ Fonctionnement de l'allocation

Cette allocation est attribuée sous conditions relatives à la situation médicale de l'enfant, ce dernier devant être âgé de moins de 20 ans. Le montant journalier dépend si le parent vit seul (51,25€) ou en couple (43,14€). Un complément mensuel de 110,34€ peut-être attribué si des dépenses mensuelles exigées par l'état de santé de l'enfant (non remboursées par la Sécurité sociale ou par la mutuelle) sont engagées par la famille. Le droit à l'AJPP est ouvert pour une période maximale de 3 ans, période durant laquelle le parent a droit à un maximum de 310 jours d'allocations journalières. Le nombre maximum d'allocations journalières par mois est de 22 jours.

L'allocation n'est pas cumulable avec : l'allocation adultes handicapés (AAH) et le complément de l'AAEH perçu pour le même enfant.(131)

Cette allocation est financée par la Caisse d'Assurance Familiale (CAF). Comme cela a été confirmé par l'économiste de la santé travaillant chez Amaris, il s'agit d'un coût direct non médical et rentre donc dans la perspective collective. Cette allocation permet de valoriser le temps des aidants.

◀ Valorisation du coût de l’AJPP : coût moyen annuel par patient

Comme l’AEEH, avec la même méthode de valorisation, nous faisons l’hypothèse d’une répartition uniforme de l’allocation selon la nature du handicap.

D’après le cahier des données sociales, 5 437 familles bénéficiaient de l’AJPP et 1 712 familles bénéficiaient du complément AJPP en décembre 2012. Le montant mensuel moyen par famille était de 817€ (ce montant inclut le montant du complément). La dépense annuelle totale relative à l’AJPP s’élève à plus de 59 millions d’euros en 2012.(132, 133) Cela correspond à une dépense annuelle moyenne par bénéficiaire égale à 10 851€.

D’après les données de la CAF, 6 000 familles ont touché l’AJPP ou son complément en 2014. Cela correspond à une dépense totale moyenne annuelle égale à 66 millions d’euros et a une dépense annuelle moyenne par bénéficiaire égale à **11 000€**.(133)

➤ **Prestation de compensation du handicap (PCH) :**

◀ Fonctionnement de l’allocation

La PCH a été introduite en 2006 pour remplacer progressivement l’allocation compensatrice pour tierce personne (ACTP).

Elle est destinée à rembourser les dépenses liées à la perte d'autonomie. Son attribution dépend du degré d'autonomie, des ressources et de l’âge. Les adultes doivent avoir moins de 60 ans et depuis 2008, l’allocation est ouverte aux enfants de moins de 20 ans. La PCH est une prestation permettant la prise en charge de certaines dépenses liées au handicap, c’est une aide personnalisée, modulable en fonction des besoins. C’est la CDAPH qui évalue les besoins et qui élabore un plan personnalisé de compensation. La PCH comprend 5 formes d’aides.(134)

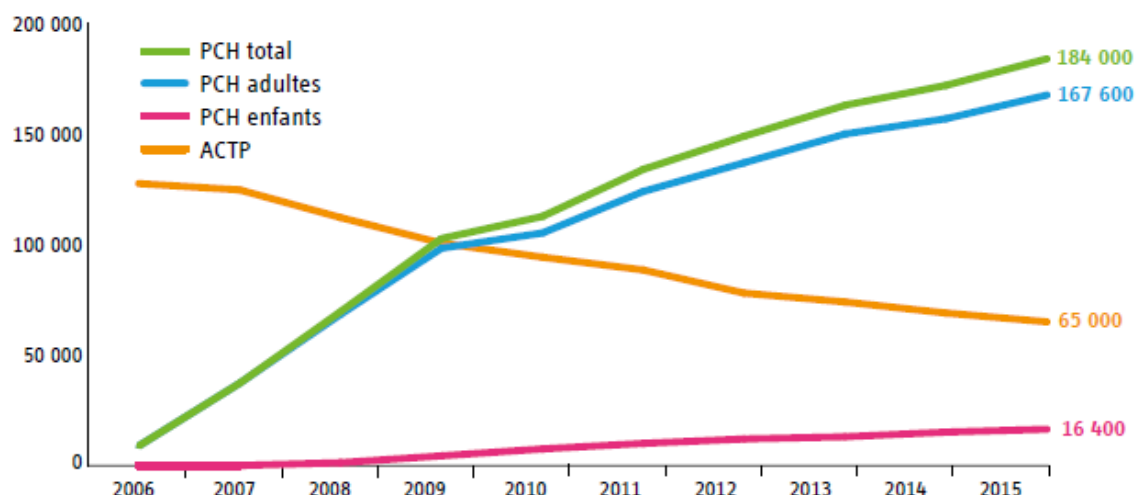
◀ Valorisation du coût de la PCH

Comme l’AEEH, nous faisons l’hypothèse d’une répartition uniforme de la PCH selon la nature du handicap.

En décembre 2015, les enfants de moins de 20 ans représentent 9% des personnes payées au titre de la PCH, soit environ 16 400 personnes.(135) Les enfants remplissant les conditions qui ouvrent droit au complément de l’Allocation d’éducation de l’enfant handicapé (AEEH) peuvent soit opter pour la PCH dans l’ensemble de ses éléments soit conserver le bénéfice du complément AEEH. Par ailleurs les enfants bénéficiaires d’une AEEH de base n’ayant pas opté

pour la PCH, peuvent bénéficier de l'élément 3 de la PCH (aménagement du logement et du véhicule, surcoûts résultant du transport). La **Figure 15** présente l'évolution du nombre d'allocataires pour les prestations de compensations.

Figure 15. Evolution 2006-2015 du nombre d'allocataires de la PCH et de l'ACTP



Source : Enquêtes trimestrielles sur la PCH auprès des conseils départementaux, DREES 2016.

La Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) réalise une estimation du nombre de bénéficiaires et de personnes payées pour la France entière et calcule le coût moyen de la PCH.

D'après la DREES, 184 000 personnes ont été payées au titre de la PCH par les conseils départementaux et 65 000 ont bénéficié de l'ACTP en décembre 2015. Au total, 249 000 personnes recevaient une prestation de compensation (PCH ou ACTP). (135, 136) **La dépense mensuelle moyenne de PCH par allocataire s'est élevée à 745€ (soit une dépense annuelle pour la PCH de 1,645 milliard d'euros).**

Les **Tableau 18** et **Tableau 19** présentent le coût total des allocations pour chaque séquelle en fonction de l'âge. Les proportions sont des hypothèses. Pour la PCH, les enfants de moins de 20 ans représentent 9% des bénéficiaires, soit environ 16 400 personnes (6% des enfants handicapés). Ces coûts sont implémentés dans le modèle.

Tableau 18. Bilan du coût des allocations pour les enfants (moins de 20 ans)

Séquelles	Proportion AEEH (3 402€)	Proportion AJPP (11 000€)	Proportion PCH (8 940€)	Total allocation
Amputation sévère	100%	5%	6%	4 488€
Insuffisance rénale	0%	40%	0%	4 400€
Cicatrices cutanées	0%	0%	0%	0€
Déficit auditif sévère	60%	5%	4%	2 950€
Epilepsie	40%	40%	0%	5 760€

Tableau 19. Bilan du coût des allocations pour les adultes

Séquelles	Proportion AEEH (3 402€)	Proportion AJPP (11 000€)	Proportion PCH (8 940€)	Total allocation
Amputation sévère	0%	0%	100%	8 940€
Insuffisance rénale	0%	0%	0%	0€
Cicatrices cutanées	0%	0%	0%	0€
Déficit auditif sévère	0%	0%	60%	5 364€
Epilepsie	0%	0%	20%	1 788€

Les hypothèses faites pour le calcul du coût des allocations ne sont pas nécessairement représentatives de la réalité. Pour valoriser avec plus de précision le coût de l’AJPP, il faudrait connaître le nombre de jours exacts non travaillés par maladie. Un questionnaire envoyé à un comité scientifique aurait été demandée dans le cas d’une soumission.

Coût de l’éducation pour les enfants de moins de 20 ans

La scolarisation des enfants handicapés peut se dérouler en milieu ordinaire (dans une école ou un établissement scolaire du second degré) ou dans un établissement spécialisé (hospitalier ou médico-social), à temps complet ou temps partiel. Elle peut également être partagée entre ces deux milieux. D’après le dernier rapport de l’éducation nationale, 80% des enfants handicapés sont scolarisés en milieu ordinaire et 20% en établissements spécialisés.(137) Le **Tableau 20** présente la proportion de patients en milieu ordinaire et spécialisé par type de séquelle.

Tableau 20. Proportion d'élèves handicapés en milieu ordinaire et spécialisé par type de séquelle en 2015

Déficiences	Milieu ordinaire		Etablissements spécialisés		Total
	Nombre	%	Nombre	%	
Troubles intellectuels et cognitifs	111 735	75,2%	36 796	24,7%	148 531
Troubles du langage et de la parole	46 612	96,7%	1 570	3,3%	48 182
Troubles auditifs	7 586	73,6%	2 721	26,4%	10 307
Troubles visuels	5 066	91,2%	488	8,8%	5 554
Troubles moteurs	22 567	87,3%	3 270	12,7%	25 837

Source : rapport de l'Education Nationale 2016 (137)

◀ Coût en établissement médico-éducatif

Les instituts médico-éducatifs (IME) sont financés par l'Assurance maladie en tenant compte du prix de journée. Le financement du transport de l'enfant handicapé entre son domicile et les établissements d'éducation spécialisée ne donne pas lieu à une prise en charge individuelle par l'assurance maladie étant donné qu'il est inclus dans le prix de journée de l'établissement.

Les données de la DREES, notamment celles des comptes de la santé 2016 et des statistiques et indicateurs de la santé et du social (STATISS) ont permis de calculer un coût moyen par patient. Ce même coût pourra être appliqué à toutes les séquelles. Le **Tableau 21** présente le nombre de places installées par type d'institut et les dépenses associées.

Tableau 21. Coût de prise en charge des enfants et adolescents handicapés en établissements spécialisés en 2015

	Dépenses (million d'€) (1)	Nombre de places installées (138-140)
Instituts médico-éducatifs (IME)	2,926	68,788
Instituts thérapeutiques éducatifs et pédagogiques (ITEP)	630	14,998
Etablissement pour enfants polyhandicapés	542	5,603
Service d'éducation spécialisée et soins à domicile (SESSAD)	918	49,113
Autres*	1,137	15,355
Total	6,331	153,857

Note (1) : y compris les IME belges (des enfants handicapés sont accueillis dans des IME en Belgique faute de places disponibles en France). Cela pourrait expliquer la différence du nombre de places installées en France métropolitaine pour les IME (66,585). (139)

Pour les enfants, les dépenses relatives à la prise en charge dans les établissements et services médico-sociaux (ESMS) s'élèvent à 6,3 milliards d'euros en 2015. Les ESMS pour enfants et adolescents handicapés offrent en 2015 près de 154 000 places.

Le coût moyen par patient pondéré par le nombre de places est égal à 39 999€ par an. Ce coût est relativement élevé car ne tient compte que de l'éducation en milieu spécialisé et non de la scolarisation en milieu ordinaire.

◀ Coût de la scolarisation en milieu ordinaire

La scolarisation en milieu ordinaire peut être « individuelle » (l'élève fréquente une classe ordinaire) ou « collective ». Ces classes accueillent des élèves présentant un handicap physique, sensoriel, ou mental, mais pouvant tirer profit, en milieu scolaire ordinaire, d'une scolarité adaptée à leur âge, à leurs capacités, à la nature et à l'importance de leur handicap. Lorsque l'exigence d'une scolarité dans une classe ordinaire est incompatible avec la situation ou l'état de santé du jeune, il peut être scolarisé dans une unité localisée pour l'inclusion scolaire (ULIS) où l'élève est encadré par un enseignant spécialisé. L'enseignement relevant de l'adaptation scolaire et de la scolarisation des enfants handicapés dans le premier degré est en partie sous tutelle du ministère en charge de la santé. (137) Le **Tableau 22** présente le nombre de places pour les enfants et adolescents handicapés scolarisés en milieu ordinaire en 2015-2016.

Tableau 22. Nombre de places pour les enfants et adolescents handicapés scolarisés en milieu ordinaire en 2015-2016 (137)

Niveau d'enseignement	Individuelle	Collective (ULIS)	Ensemble
Premier degré	111 682	48 361	160 043
Second degré	82 875	36 060	118 935
Total	194 557	84 421	278 978

Le budget consacré par l'éducation nationale aux enfants handicapés atteint 1 700 millions d'euros pour l'année scolaire 2015-2016 (rémunération des auxiliaires de vie scolaire, des enseignants spécialisés et des personnels d'animation et d'encadrement).(141)

Calcul : 1 700 millions / 278 978 élèves en situation de handicap = **6 094€/élève/an**

Coût de l'éducation pour les enfants de moins de 20 ans :

- ◀ Etablissement spécialisé : 39 999€ par élève par an
- ◀ Scolarisation en milieu normal : 6 094€ par élève par an : Ce coût ne prend pas en compte un éventuel surcoût du transport domicile-établissement scolaire.

Le Tableau 23 présente un bilan du coût de l'éducation pour les enfants de moins de 20 ans par type de séquelles.

Tableau 23. Bilan du coût de l'éducation pour les enfants de moins de 20 ans

Déficiences (% représenté)	Proportion en établissement spécialisé	Proportion en milieu normal	Coût annuel (par élève)
Troubles intellectuels et cognitifs (15%)	24,7%	75,2%	14 462€
Troubles auditifs (74%)	26,4%	73,6%	15 045€
Troubles visuels (3%)	8,8%	91,2%	9 078€
Troubles moteurs (8 %)	12,7%	87,3%	10 400€
TOTAL pondéré			14 417€

Sources : Rapport de l'éducation nationale 2016, DREES

Coût de la prise en charge des adultes de plus de 20 ans

Les coûts à considérer pour les adultes de plus de 20 ans sont les coûts de prise en charge spécialisée. À l'inverse des ESMS pour enfants handicapés, il existe, pour les adultes, des ESMS intégralement financés par d'autres sources que la Sécurité sociale (conseils départementaux, État) ; ces établissements proposent en particulier de l'hébergement et de l'accompagnement social et professionnel. Ces dépenses, qui ne constituent pas du soin, ne sont pas prises en compte ici. De ce fait le coût de la prise en charge en établissement adaptés des adultes

handicapés ne présente que les coûts supportés par l'assurance maladie et sont alors probablement sous-estimés.

Le **Tableau 24** présente le nombre de places installées par type d'institut et les dépenses associées.

Tableau 24. Dépenses et nombres de places installées par types d'établissement pour les adultes handicapés

	Dépenses (million d'€) (1)	Nombre de places installées (140)
Maisons d'accueil spécialisé (MAS)	1,808	27,274
Foyers d'accueil médicalisé (FAM)	625	26,665
Autres*	379	15,161
Services d'accompagnement médico-social pour adulte handicapé (SAMSAH)	99	8,443
Services de soins infirmiers à domicile pour personnes handicapées	78	6,267
Total	2,989	83,810

Près d'un tiers (3,0 milliards d'euros) des dépenses médico-sociales pour personnes handicapées sont consacrées aux adultes : 94 % aux établissements, 6 % aux services. En 2015, les ESMS pour adultes handicapés offrent près de 84 000 places.(1)

Comme pour le coût des enfants et adolescents handicapés, un coût moyen par patient pondéré par le nombre de places a été calculé : **35 664€ par an**.

d. Perte de productivité

La méthode utilisée pour le calcul des coûts liés à la perte de productivité est la méthode du capital humain qui consiste à multiplier le nombre d'heures de travail perdues pour cause de maladie par le salaire brut augmenté des cotisations sociales employeur.(142) En 2015, le salaire annuel brut moyen en France était de **36 492€**.(143) Ce salaire a été utilisé pour valoriser le coût d'une année de perte de productivité.

Le modèle d'Amaris a fait l'hypothèse que les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal cesseraient complètement de travailler. Pour l'amputation, la surdité et autres séquelles neurologiques, les proportions d'arrêt de travail par an ont été recherchées dans la littérature et viennent de Rancourt (2003) et Shepard (2005).(127, 144) Ces proportions ont été

appliquées pour toutes les années après l'événement de méningite, jusqu'à la mort. Le **Tableau 25** présente les résultats pour chaque séquelle du temps de travail perdu annuel.

Tableau 25. Temps non travaillé par an pour le calcul de la perte de productivité

Séquelles	Temps de travail perdu annuel	Référence
Méningite aigue	4.5%	Hypothèse
Amputation	20%	Rancourt (2003) (127)
Insuffisance rénale	100%	Hypothèse
Cicatrices cutanées	0%	Shepard (2005) (144)
Déficiences auditives	33%	Shepard (2005) (144)
Autres séquelles neurologiques	100%	Shepard (2005) (144)

4.1.3 Collecte des données d'utilité

Les données d'utilité associées à l'épisode aigue de méningite ou de septicémie ont été reprises de l'étude néerlandaise de Stouthard et al. (1997),(145) décrivant le poids d'invalidité associés à la maladie et où les résultats du questionnaire EQ-5D + 1 dimension sont décrits. Ces résultats ont donc pu être pondérés avec les poids français pour pouvoir être utilisés dans le modèle.

Pour les valeurs d'utilité associées aux séquelles au long terme, les scores EQ-5D utilisés dans la publication de Lecocq proviennent à la fois de la publication de Oostenbrink et al (146) et de celle de Stouthard (1997).

L'étude de Oostenbrink (146) avait pour objectif de déterminer les valeurs d'utilité associées aux séquelles permanentes apparues après un épisode de méningite. Afin d'obtenir des valeurs d'utilité, un panel de pédiatres a répondu aux questionnaires EQ-5D et HUI. Les résultats obtenus grâce aux questionnaires EQ-5D ont été pondérés avec les poids français et sont présentés dans le modèle de Lecocq.(72) Les séquelles prises en compte dans le modèle de Lecocq ne couvrent pas entièrement celles sélectionnées dans le modèle d'Amaris. Les résultats de la recherche des données d'utilité sont présentés dans le Tableau 26.

Tableau 26. Scores d'utilité associés aux séquelles

Séquelles du modèle	Score d'utilité	Sources
Amputation avec incapacité sévère	0.69	Erickson 2001
Perte d'audition	Léger à modéré: 0.82 Sévère à profond: 0.67	Oostenbrink 2002 Stouthard 1997
Epilepsie/convulsions	0.82	Oostenbrink 2002
Nécrose, cicatrice	1	Blackeney 1998
Insuffisance rénale	0.82	Wyld 2012
Perte de la vue	0.34	Stouthard 1997
Problème neurologique sévère*	0.84	Stouthard 1997
ADHD/anxiété/ dépression	0.84	Stouthard 1997

** sévères problèmes de communication, déficit moteur, retard mental/QI bas, autre incapacité neurologique sévère*

4.2 Analyse de référence

L'analyse de référence a été conduite selon les recommandations de la HAS. La perspective sélectionnée est la perspective collective où le coût des allocations et d'éducation ont été considérés. Un taux d'actualisation de 4% a été appliqué aux coûts et aux effets de santé pour les 30 premières années.

Les résultats actualisés sont présentés en **Tableau 27**. Les résultats sont présentés en termes de QALYs gagnés et sont désagrégés par poste de coûts.

La stratégie [#2] est plus efficace et plus coûteuse que la stratégie [#1]. Le nombre de méningites et de décès évités avec la stratégie [#2] s'élève respectivement à 4 865 et 1 014 sur un horizon temporel de 100 ans. Le nombre de QALYs perdus du fait de la méningite et des séquelles long terme est moins important avec la stratégie [#2] qu'avec la stratégie [#1]. Passer de la stratégie [#1] à la stratégie monovalente avec un rappel à 12 ans [#2] est associé à un coût total supplémentaire égal à 240,1 millions d'euros.

Tableau 27. Résultats incrémentaux de l'analyse de référence

	Actualisé	Non actualisés
QALYs gagnés	11 791	67 940
Coûts incrémentaux	240 147 549	407 230 286
Coûts épargnés : coûts de prophylaxie des IIM	843 342	3 361 756
Coûts épargnés : coûts des IIM	161 994 797	970 783 030
Coûts épargnés : productivité	0	0
Coûts additionnels : vaccination	402 985 688	1 381 375 072
RDCR	20 368 €/QALY	5 994 €/QALY

4.3 Exploration de l'incertitude

Analyse de l'impact du taux d'actualisation

Ce scénario ne modifie pas la perspective. Différentes méthodes d'actualisation ont été testées et les résultats pour chacune des analyses sont présentés en **Tableau 28**.

La méthode d'actualisation a un impact important sur les résultats. Selon la méthode choisie, les résultats varient jusqu'à 56% par rapport à l'analyse de référence. Le résultat le plus favorable est obtenu avec la méthode du taux différentiel (8 869€/QALY). Alors que l'approximation de la décroissance du taux d'actualisation décrite dans le rapport Lebègue

devrait être proche de la simulation, les résultats obtenus avec les deux formules présentent un écart de 17% (20 368€/QALY *versus* 23 907€/QALY).

Pour les stratégies de prévention telles que la vaccination, la définition de la valeur du taux d'actualisation, notamment sur des horizons temporels longs a un impact non négligeable sur les résultats.

Tableau 28. Résultats de la modification du taux d'actualisation

	Scénario décrit dans Lebègue Simulation du taux*	Constant au cours du temps (4%)	Différentiel Effets (1,5%) Coûts (4%)
QALYs gagnés	10 288	7 740	26 995
Coûts incrémentaux	245 944 819	239 414 560	239 414 560
Coûts épargnés : coûts de prophylaxie des IIM	799 339	687 691	687 691
Coûts épargnés : coûts des IIM	139 609 412	103 211 297	103 211 297
Coûts épargnés : productivité	0	0	0
Coûts additionnels : vaccination	386 353 570	343 313 549	343 313 549
RDCR	23 907 €/QALY	30 933 €/QALY	8 869€/QALY

* Ce scénario n'est pas l'analyse de référence (approximation du taux), mais la simulation du taux comme décrit dans le rapport Lebègue et représenté sur la Figure 14

Analyse de l'impact de l'horizon temporel

Ce scénario ne modifie pas la perspective. Différents horizons temporels ont été testés et les résultats sont rapportés en **Tableau 29**. L'impact de la variation de l'horizon temporel est directement proportionnel à la variation du RDCR. L'horizon temporel à 10 ans ne permet pas de capturer tous les effets du MenTec® qui s'étalent dans le temps (162 QALY gagnés *versus* 11 791 sur un horizon vie entière) ce qui conduit à un RDCR très élevé (705 465€/QALY). A 70 ans, l'écart avec les résultats de l'analyse de référence diminue. Il est donc important de choisir un horizon temporel assez long pour tenir compte de tous les effets de santé et des coûts engagés et être le plus représentatif possible de la réalité.

Tableau 29. Résultats de la modification de l'horizon temporel

	Horizon temporel : 70 ans	Horizon temporel : 50 ans	Horizon temporel : 10 ans
QALYs gagnés	8 465	5 426	162
Coûts incrémentaux	248 593 675	243 834 947	114 637 309
Coûts épargnés : coûts de prophylaxie des IIM	729 596	609 464	95 212
Coûts épargnés : coûts des IIM	110 748 465	69 071 021	2 352 752
Coûts épargnés : productivité	0	0	0
Coûts additionnels : vaccination	360 071 735	313 515 432	117 085 273
RDCR	29 369 €/QALY	44 939 €/QALY	705 465 €/QALY

Analyse de l'impact de la perspective

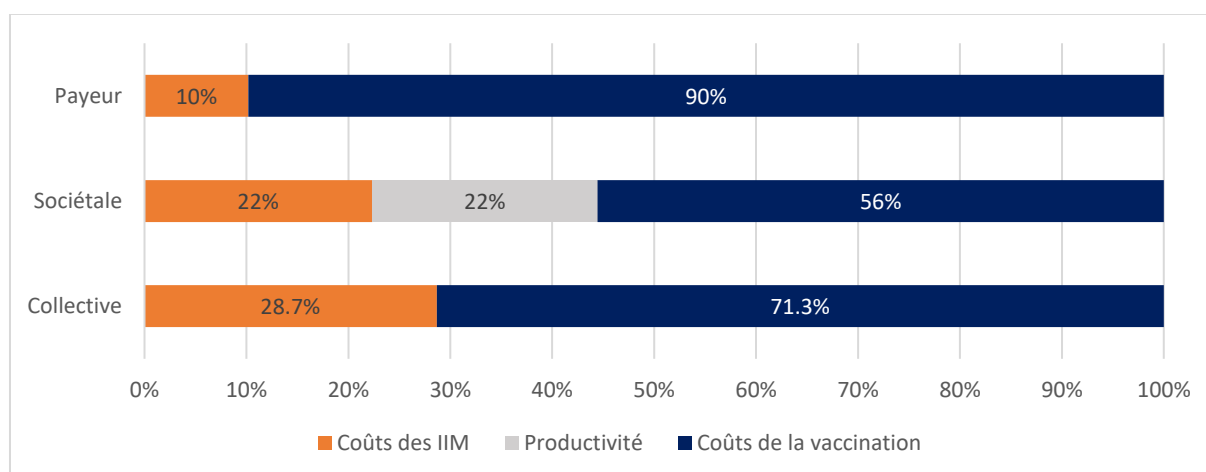
Les perspectives sociétale et payeur ont également été étudiées. Pour la perspective sociétale, les pertes de productivité sont considérées. La méthode utilisée ici est la méthode du capital humain. D'après l'OCDE, le salaire annuel moyen en France en 2015 est égal à 36 492€.(143) Pour la perspective payeur, le coût des allocations et d'éducation ne sont pas considérés. La stratégie [#2] est plus efficiente selon la perspective sociétale que collective (6 755€/QALY *versus* 20 368€/QALY). Les résultats sont rapportés dans le **Tableau 30**. Les résultats varient fortement selon la perspective étudiée, avec un écart de 67% entre la perspective sociétale et collective. Pour la perspective payeur, les coûts de prophylaxie et d'une dose de vaccin ont été valorisés selon la part remboursée par la Sécurité Sociale, soit 65%. Le prix du vaccin est alors de 14€ (au lieu de 22€ pour les perspectives collective et sociétale).

Tableau 30. Résultats de la modification de la perspective

	Collective	Sociétale	Payeur
QALYs gagnés	11 791	11 791	11 791
Coûts incrémentaux	240 147 549	79 648 617	231 676 399
Coûts épargnés : coûts de prophylaxie des IIM	843 342	843 342	548 172
Coûts épargnés : coûts des IIM	161 994 797	161 994 797	29 716 126
Coûts épargnés : productivité	0	160 498 932	0
Coûts additionnels : vaccination	402 985 688	402 985 688	261 940 697
RDCR	20 368 €/QALY	6 755 €/QALY	19 649 €/QALY

La répartition des coûts selon chaque perspective est présentée **Figure 16**. Le coût de la prophylaxie n'apparaît pas sur le graphique car représente entre 0,12% et 0,20% selon la perspective et est donc négligeable. Le coût de la méningite et des séquelles long terme sont les plus faibles pour la perspective payeur. En effet, le coût des allocations et d'éducation n'étant pas inclus dans cette perspective, les coûts épargnés avec la stratégie #2 (avec rappel) sont moins importants (écart de plus de 80%). Le faible écart de RDCR entre la perspective payeur et collective s'explique par le fait que la perspective collective supporte plus de coûts pour la vaccination que la perspective payeur, mais cette dépense est compensée par une épargne plus faible du payeur au niveau des coûts directs liés à la méningite et aux séquelles au long terme. Les pertes de productivité représentent 22% de la perspective sociétale et participent fortement à l'économie de coûts, ce qui conduit à un coût incrémental plus faible que pour les deux autres perspectives, donc un RDCR plus efficient.

Figure 16. Répartition des coûts selon la perspective étudiée



5. Discussion

Les résultats du modèle montrent que sur un horizon temporel « vie entière », avec un taux d'actualisation de 4% pour les coûts et les résultats, et sur la base des hypothèses posées dans l'analyse de référence, la stratégie de vaccination par MenTec® à 1 an avec un rappel à 12 ans est plus efficace et plus coûteuse que la stratégie avec une dose à 1 an (RDCR = 20 368 €/QALY).

L'impact de l'horizon temporel est directement proportionnel à la variation du RDCR. Un horizon temporel trop court ne permet pas de valoriser tous les effets de santé du vaccin, d'autant qu'ils sont étalés dans le temps. Il est donc important de choisir un horizon temporel assez long pour tenir compte de tous les effets de santé et des coûts engagés et être le plus représentatif possible de la réalité.

Le taux d'actualisation a un impact important sur les résultats. Avec la même méthode d'actualisation, une approximation légèrement différente de la décroissance du taux dans le temps conduit à un écart sur les résultats de 17%. Le RDCR est le plus élevé en appliquant un taux constant égal à 4%. Dans une évaluation similaire publiée par Christensen *et al* (2014), évaluant le rapport coût-efficacité du vaccin Bexsero® au Royaume-Uni, une variation du taux d'actualisation de 3,5% à 1,5% pour les coûts et effets améliorait le ratio coût-efficacité du vaccin.(147) Dans un autre article, Christensen *et al* (2013) testait différentes méthodes d'actualisation.(148) Dans son analyse de référence, Christensen *et al* (2013) utilisait le même taux d'actualisation pour les coûts et les effets, avec une décroissance du taux au cours du temps (ICER= 96 000€/QALY). Une deuxième analyse avait été conduite avec le même taux pour les coûts et les effets, constant au cours du temps (pour un taux égal à 3,5% : ICER=116 200€/QALY et pour un taux égal à 5% : ICER=158 000€/QALY). Enfin, un taux différent pour les coûts (6%) et les effets (1,5%) a été testé et conduit à un ICER égal à 27 900€/QALY.

Concernant l'impact de la structure du modèle sur le résultat, il n'a pas été possible ici de mener l'analyse sur un modèle de cohorte (non dynamique) et donc d'évaluer l'impact du choix du modèle sur les résultats mais ce travail est disponible dans la littérature. Christensen *et al* (2013) a évalué l'impact du Bexsero® en comparant les résultats d'un modèle de cohorte et d'un modèle dynamique.(148) Le modèle de cohorte suppose que le vaccin protège contre la maladie uniquement. Le modèle dynamique suppose que le vaccin a un effet sur le portage, en tenant compte de l'immunité de groupe. Ces deux modèles, supportés par un modèle

économique, ont été utilisés pour estimer la réduction des cas et l'efficacité d'un certain nombre de stratégies différentes. Pour l'évaluation de la même stratégie, à un coût de 40£ la dose de vaccin, le modèle de cohorte conduit à un ICER égal à 162 800€/QALY et le modèle dynamique à un ICER égal à 96 000€/QALY. Les recommandations de l'OMS stipulent que si la maladie est transmissible, que le vaccin réduit le risque de transmission de l'infection et que la population cible inclut un groupe ayant un impact sur l'épidémiologie, alors le recours à un modèle dynamique est préféré. Le choix du modèle a un impact important sur les résultats et conduit à une différence de plus de 40%.

Dans notre analyse, le RDCR varie entre 6 755€/QALY et 20 368€/QALY selon la perspective. La perspective payeur et collective conduisent à des résultats relativement proches, ce qui s'explique par le fait que les coûts supplémentaires supportés par la perspective collective (coûts de la vaccination) sont compensés par une économie plus importante au niveau des coûts directs liés à la méningite (allocations et éducation qui ne sont pas pris en compte dans la perspective payeur). Cela conduit à une différence de coût incrémental entre les deux perspectives de moins de 5%. En revanche, la perspective sociétale est plus efficace du fait de la prise en compte des pertes de productivité, qui résulte en une épargne non négligeable des coûts. La question de la perspective n'est pas spécifique aux vaccins et se pose aussi pour d'autres interventions, dès lors que des coûts indirects sont à valoriser.

Avec l'utilisation d'un modèle dynamique, cette analyse répond aux critères de l'OMS quant aux choix de la structure du modèle. De plus, grâce aux nombreux paramètres testés, la discussion précédemment menée sur l'adéquation des recommandations du guide de la HAS au cas des vaccins est renforcée et les résultats obtenus sont cohérents. La collecte de données a été conduite selon une méthodologie rigoureuse et s'est appuyée sur des modèles déjà existants. Afin de prendre en compte tous les coûts d'intérêts pour la perspective collective, une réflexion sur la valorisation du coût du handicap, notamment avec la prise en compte des allocations (temps des aidants), a permis de rendre compte de la vraie valeur du vaccin MenTec®. Toutefois, cette étude présente des limites, principalement liées à l'incertitude sur certaines données. En particulier, l'absence de valorisation des utilités selon les préférences de la population française pour certaines séquelles. Les algorithmes disponibles ne permettaient d'obtenir que des valeurs d'utilité selon un index EQ-5D valorisés à partir des préférences du Royaume-Uni. De plus, du fait de l'absence de données dans la

littérature, des hypothèses ont été faites pour permettre la valorisation du coût de certaines séquelles telles que l'amputation ou la valorisation de l'allocation journalière de présence parentale. L'interrogation d'experts cliniques aurait pu permettre de valider les hypothèses retenues et d'obtenir une valeur plus représentative de la réalité.

Perspectives

Les études coût-efficacité sont un élément de prise de décision publique et permettent d'identifier les stratégies les plus efficaces, d'aider à la décision de l'intégration d'un vaccin (oui/non) et de supporter la négociation de prix avec le laboratoire. Il est intéressant de se poser la question de l'interprétation des résultats, celle-ci pouvant reposer sur la fixation d'une valeur seuil, l'analyse de décision multi-critères ou l'appréciation du résultat par les décideurs politiques. En France, il n'existe pas de valeur seuil permettant de rejeter le financement d'une intervention en santé. Pour autant, un groupe de travail s'est réuni en 2012 et a recommandé la définition de valeurs de référence à titre indicatif, susceptibles d'évoluer dans le temps. Ces valeurs de référence pourraient varier d'un domaine thérapeutique à l'autre.(33) De plus, la question de la propension à payer pour les stratégies de prévention *versus* les traitements curatifs se pose et a été soulevée dans la littérature.(149-155) Comprendre les préférences de la population pour les traitements curatifs *versus* les programmes de prévention peut aider les décideurs politiques à l'allocation des ressources. La plupart des études comparant les préférences en matière de prévention ou de traitement utilisent des paradigmes économiques dans lesquels, la propension à payer est évaluée via des questions de compromis ou la méthode des choix discrets. Dans la majorité de ces études, il est demandé aux participants de comparer directement la prévention aux programmes de traitement. Pour révéler cette préférence, Corso *et al* ont demandé à des individus de choisir directement entre une intervention préventive ou de traitement, toutes deux égales en termes de coûts et de vies sauvées. Plus de 70% des participants ont opté pour le programme préventif.(151) Alors que les études montrent que la population semble être prête à dépenser plus pour la prévention que pour les traitements curatifs, cela justifie-t-il la fixation d'un seuil d'acceptabilité plus élevé pour les stratégies de prévention ?

En conclusion, les résultats sont cohérents avec les résultats d'autres études disponibles dans la littérature. Seul le choix de la structure du modèle est une question spécifique au cas des vaccins et mériterait une attention particulière pour la formulation de nouvelles recommandations. Les autres choix structurants, notamment la perspective et le taux d'actualisation, sont des questions partagées avec d'autres interventions de santé. Toutefois, des recommandations pourraient être développées pour orienter l'industriel concernant la valorisation du coût du handicap, notamment concernant les allocations et le temps des aidants. Les études coût-efficacité doivent prendre en compte de façon la plus fidèle possible les conséquences à long terme des séquelles et des cas évités. Dans le cas des infections à méningocoques, les coûts peuvent être importants sur le long terme et largement dépasser les coûts de la phase aiguë. De ce fait, ils engagent non seulement l'Assurance Maladie mais aussi d'autres acteurs tels que des payeurs publics, mutuelles et familles.

Conclusion

Thèse soutenue par Gaëlle FARGE

Une comparaison internationale entre l'Allemagne, le Royaume-Uni, le Canada a été réalisée dans le but d'identifier d'éventuelles différences concernant la place de l'évaluation médico-économique au sein du processus de décision des stratégies vaccinales. L'Allemagne et le Royaume-Uni semblent être les pays les plus avancés en matière d'évaluation médico-économique. Alors que l'Allemagne a développé un guide méthodologique spécifique aux vaccins en 2016 et que le Royaume-Uni collabore avec un groupe de travail spécialisé sur l'incertitude pour tenir compte des spécificités des vaccins, il n'existe pas de guide méthodologique d'évaluation médico-économique sur lequel s'appuyer au Canada. Toutefois, un questionnaire a été envoyé au Comité Technique de Vaccination canadien et les réponses ont permis de collecter des informations sur les pratiques actuelles et à venir : des projets pilotes sur l'évaluation économique des vaccins sont actuellement menés et un guide méthodologique spécifique est en cours de rédaction.

Une analyse a été menée sur la base d'une revue de la littérature, dans le but d'évaluer l'intérêt d'avoir recours à des recommandations particulières pour évaluer les vaccins en France. Les méthodes d'évaluation présentées dans la littérature ont été mises en perspective avec celles recommandées dans le guide de la HAS. Les résultats de cette recherche ont montré que la majorité des spécifications d'un modèle telles que définies dans les recommandations de la HAS semblent adaptées au cas spécifique des vaccins. Cependant, elles mériteraient d'être actualisées et de répondre de façon plus ciblée aux problématiques de la vaccination :

- ◀ Des recommandations pourraient être développées pour orienter l'industriel concernant la valorisation du coût du handicap et du coût relatif à l'implémentation des programmes de vaccination ;
- ◀ Une mise à jour de la valeur du taux d'actualisation et de l'approximation utilisée après les 30 premières années semble être nécessaire ;
- ◀ Concernant la structure du modèle, un arbre de décision comme celui proposé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pourrait être intégré dans le guide d'évaluation économique ;

Dans le but d'illustrer l'impact des spécifications discutées précédemment, un modèle médico-économique évaluant deux stratégies de vaccination contre la méningite C a été utilisé. Cette analyse

a permis de présenter une méthode de valorisation du coût du handicap, notamment en tenant compte du temps des aidants dans la perspective collective. La sensibilité des résultats à la variation du taux d'actualisation renforce l'importance de redéfinir la valeur du taux au cours du temps.

Les études coût-efficacité sont un élément de prise de décision publique et permettent d'identifier les stratégies les plus efficaces, d'aider à la décision de l'intégration d'un vaccin (oui/non) et de supporter la négociation de prix avec le laboratoire. Il est intéressant de se poser la question de l'interprétation des résultats. En France, il n'existe pas de valeur seuil permettant de rejeter le financement d'une intervention en santé. Pour autant, un groupe de travail s'est réuni en 2012 et a recommandé la définition de valeurs de référence à titre indicatif, susceptibles d'évoluer dans le temps. Ces valeurs de référence pourraient varier d'un domaine thérapeutique à l'autre. De plus, la question de la propension à payer pour les stratégies de prévention *versus* les traitements curatifs a été soulevée dans la littérature. La majorité des études montrent que la population semble être prête à dépenser plus pour la prévention que pour les traitements curatifs.

D'autre part, l'intérêt de mettre en place ces recommandations et donc de valoriser le plus justement possible les programmes de vaccination est de permettre aux nouveaux vaccins plus coûteux à produire d'être coût-efficaces et donc d'assurer une meilleure prise en charge par l'assurance maladie. Ainsi, si les vaccins sont remboursés, la couverture vaccinale est plus élevée et les épidémies sont alors contrôlées.

Enfin, la question de l'adéquation des recommandations de la HAS au cas des vaccins pourrait aussi se poser pour d'autres interventions de santé, notamment l'oncologie. En effet, les traitements contre le cancer présentent également des spécificités et le Canada s'appuie sur un guide spécifique pour l'évaluation médico-économique de ces produits.

Le Président de la thèse,

Nom : **AOUANIS NOUA**

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le

Signature: **14/03/2017**

Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,
Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeure C. VINCIGUERRA

Annexe 1 : Projet des 8 nouveaux vaccins obligatoires en France à partir de 2018

Projet des 8 vaccins obligatoires + DTP		Evolution de la couverture vaccinale à 24 mois en France (%) ¹				
		2000	2005	2010	2014	2015
Haemophilus influenzae B	Primovaccination	86.1	96.6	97.3	97.3	98
	Rappel	NA	87.5	89.2	NA	95.7
Coqueluche	Primovaccination	97.4	98.2	98.2	98	98.6
	Rappel	87.2	89	90.8	NA	96.3
Hépatite B 3 doses		26	35.1	64.6	83.1	88.1
Rougeole		84.1	87.2	89.2	90.6	90.5
Oreillons						
Rubéole						
Méningocoque C		NA	NA	NA	64	69.8
Pneumocoque conjugué 3 doses		NA	NA	88.6	89.3	91.4
DT primovaccination		98.1	98.4	98.5	98.4	98.9

1. Institut de Veille Sanitaire (couverture en 2015) Source : DREES Remontées des services de PMI – Certificat de santé du 24ème mois ; Echantillon généraliste des bénéficiaires Cnam-TS(156)
DTP : diphtérie, tétanos et poliomyélite

Annexe 2 : Stratégie de vaccination du Bexsero®

Âge	Primo-vaccination	Intervalle minimum entre les doses	Rappel
Nourrissons 2 à 5 mois	3 doses avec une 1 ^{ère} dose à 2 mois	1 mois	Oui, une dose entre 12 et 23 mois
Nourrissons non vaccinés de 6 à 11 mois	2 doses	2 mois	Oui, une dose au cours de la 2 ^{ème} année avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primovaccination et la dose de rappel
Enfants non vaccinés de 12 à 23 mois	2 doses	2 mois	Oui, une dose avec un intervalle de 12 à 23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel
Enfants de 2 à 10 ans	2 doses	2 mois	NA
Adolescents (>11 ans) et adultes	2 doses	1 mois	NA

Source : European Medicines Agency (157)

Annexe 3 : Mail d'échange avec le CCNI

Bonjour Mme. Farge

Merci d'avoir écrit à l'Agence de la santé publique du Canada, en ce qui concerne vos questions sur le processus de décision du programme de vaccination du Canada et la place de l'évaluation médico-économique pour la prise de décision de notre pays.

Donc un spécialiste ici au Secrétariat du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) est prêt à répondre à vos questions mais afin de mieux se préparer il serait préférable que vous nous envoyiez vos questions via courriel à notre adresse générique au : NACI-CCNI@hc-sc.gc.ca et il nous fera un plaisir de répondre.

Aussi s'il vous plaît nous confirmer votre préférence de correspondance soit un appel téléphonique en anglais avec un spécialiste du CCNI (si vous choisissez cet option, s'il vous plaît nous confirmer vos coordonnées et votre disponibilité pour un appel) ou il nous fera aussi un plaisir de répondre à vos questions en français par courriel.

Merci encore de nous avoir écrit.

National Advisory Committee on Immunization (NACI) Secretariat/
Secrétariat du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)
Public Health Agency of Canada / Agence de la santé publique du Canada
Web: www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni

Bonjour Gaëlle,

Nous avons complété votre guide de questions du CCNI et vous trouverez nos réponses dans la pièce jointe.

(See attached file: Reponse FINALE du CCNI 24 mai 2017 - Guide de questions pour le CCNI-rl.docx)

De plus, on vous souhaite bon succès dans vos études et merci d'avoir écrit à l'Agence de la santé publique du Canada.

National Advisory Committee on Immunization (NACI) Secretariat/
Secrétariat du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)
Public Health Agency of Canada / Agence de la santé publique du Canada
Web: www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni

Annexe 4 : Analyse de référence recommandée par la HAS

	Analyse de référence	Statut
La méthode d'évaluation économique	Analyse coût-utilité ou coût-efficacité en fonction de la nature des effets des interventions sur la santé	Référence à respecter
	- Si la qualité de vie est une conséquence importante, l'ACU est privilégiée. - Si la qualité de vie n'est pas une conséquence importante, l'ACE est privilégiée.	Références à privilégier
La perspective - Sur les coûts - Sur les résultats	Perspective collective - Tous financeurs - Population dont la santé est affectée (identification et mesure) et population générale (scores de préférence)	Référence à respecter
La population d'analyse	Ensemble des individus concernés directement ou de manière induite	Référence à privilégier
Les interventions à comparer	Toutes les interventions en concurrence avec l'intervention étudiée sont identifiées. La sélection des interventions comparées est de la responsabilité de l'auteur, qui argumente son choix.	Référence à respecter
L'horizon temporel	Horizon temporel suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coût et de résultat attendus	Référence à respecter
L'actualisation	L'actualisation adopte le taux d'actualisation public fixé à 4 % au moment de l'édition de ce guide et considère que le prix relatif du résultat de santé pour la collectivité est invariant au cours du temps. Le taux d'actualisation décroît après 30 ans jusqu'à 2%.	Référence à respecter
Synthèse des données	- Basée sur une revue systématique et critique des études cliniques et économiques	Référence à respecter
	- Tous types d'études, sous réserve de leur pertinence, de leur capacité à limiter les biais et à rendre compte de la réalité des pratiques	Référence à respecter
	- Données françaises	Référence à privilégier
Critère de résultat	- Le QALY dans les ACU	Référence à respecter
	- La durée de vie dans les ACE	Référence à privilégier
Critère de coût	Coûts de production	Référence à respecter
Conclusion de l'évaluation	- Calcul d'un ratio différentiel coût-résultat sur les interventions non dominées	Référence à respecter
	- Analyse des transferts de dépenses entre financeurs	Référence à privilégier
Analyse critique de l'évaluation	- Analyse de la variabilité et de l'incertitude, quelle qu'en soit la source	Référence à respecter
	- Discussion des conclusions et des limites de l'évaluation	Référence à respecter

Source : HAS(9)

Annexe 5 : Stratégie de recherche

PubMed

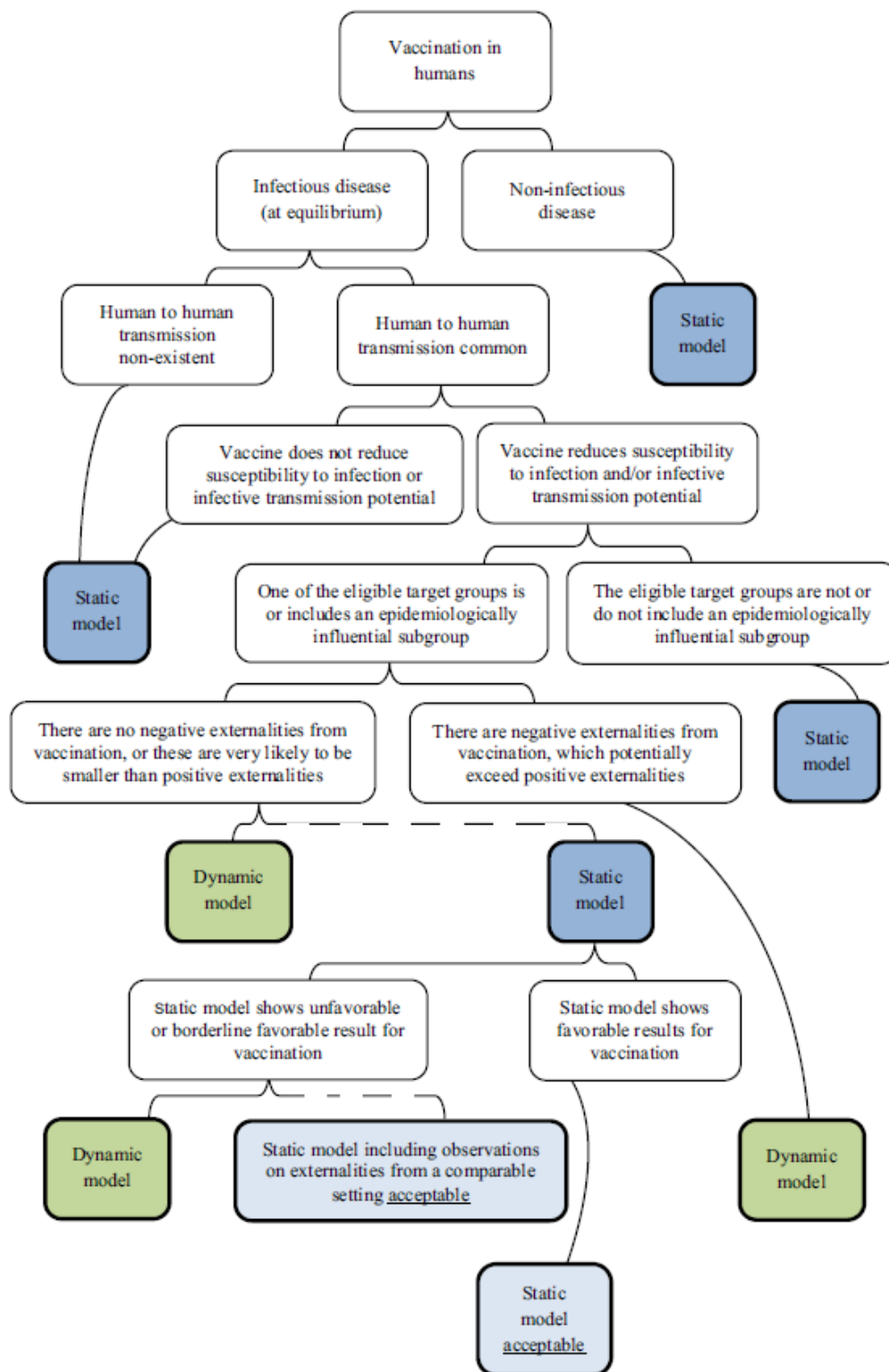
Exemple avec le taux d'actualisation.

Recherche mise à jour le 11 juillet 2017

Question d'étude	#	Stratégie	Nombre de hits
Vaccines and infectious diseases	#1	(vaccine OR vaccines OR infectious disease)	476 432
	#2	(immunization OR immunisation)	258 261
	#3	(preventable disease OR communicable disease)	70 524
	#4	#1 OR #2 OR #3	606 028
Economic evaluation	#5	Models, economic [MeSH Terms]	12 267
	#6	Economic evaluation [TIAB]	68 401
	#7	Health care programs [TIAB]	832
	#8	Vaccine program evaluation [TIAB]	3
	#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	76 142
Guidelines	#10	Guideline or guide [TIAB]	165 134
	#11	Good-practice [TIAB]	2 776
	#12	Recommendation [TIAB]	31 728
	#13	Framework [TIAB]	184 717
	#14	Consensus [TIAB]	129 215
	#15	(Method OR Methodological) [TIAB]	34
	#16	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	634 857
Discount rate	#17	Discounting [TIAB]	3 184
	#18	Discount rate [TIAB]	978
	#19	Actualisation rate [TIAB]	4
	#20	Time preference [TIAB]	192
	#21	#17 OR #18 OR #19 OR #20	4 146
TOTAL	#22	#4 AND #9 AND #16 AND #21	94

	Critères d'inclusions	Critères d'exclusion
Population	NA	NA
Intervention	Stratégies de prévention	Traitements curatifs
Comparators	NA	NA
Outcomes	Horizon temporel Qualité de vie Actualisation Perspective Structure du modèle Population cible	
Study	Guide méthodologique, débat sur un des outcomes	
Language	Anglais et français	Autres
Zones géographiques	Pays développés (Europe et Amérique du Nord)	Autres

Annexe 6 : Diagramme pour le choix de la structure du modèle selon les recommandations de l'OMS



Source : OMS(49)

Références

1. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques (DREES). Les dépenses de santé en 2015 : résultats des comptes de la santé. 2016.
2. Largeron N, Lévy P, Wasem J, Bresse X. Role of vaccination in the sustainability of healthcare systems. *Journal of market access & health policy*. 2015;3(1):27043.
3. Bloom DE, Canning D, Weston M. The value of vaccination. *WORLD ECONOMICS-HENLEY ON THAMES-*. 2005;6(3):15.
4. Loeppke R, Nicholson S, Taitel M, Sweeney M, Haufle V, Kessler RC. The impact of an integrated population health enhancement and disease management program on employee health risk, health conditions, and productivity. *Population health management*. 2008;11(6):287-96.
5. Suhrcke M, McKee M, Mortensen J, Arce RS, Tsovala S. The contribution of health to the economy in the European Union: Office for Official Publications of the European Communities Luxembourg; 2005.
6. Quilici S, Smith R, Signorelli C. Role of vaccination in economic growth. *Journal of market access & health policy*. 2015;3(1):27044.
7. Legifrance. Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé 2012 [Septembre 2017]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026453514&categorieLien=id>.
8. Haute Autorité de Santé. L'évaluation médico-économique [Septembre 2017]. Available from: <https://www.has-sante.fr/portail/jcms/1250026/fr/evaluation-medico-economique>.
9. Haute Autorité de Santé. Guide Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS 2012. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1499251/fr/choix-methodologiques-pour-l-evaluation-economique-a-la-has.
10. Drummond M, Chevat C, Lothgren M. Do we fully understand the economic value of vaccines? *Vaccine*. 2007;25(32):5945-57.
11. Barnighausen T, Bloom DE, Cafiero-Fonseca ET, O'Brien JC. Valuing vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(34):12313-9.
12. Postma MJ, Westra TA, Quilici S, Largeron N. Economic evaluation of vaccines: specificities and future challenges illustrated by recent European examples. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(5):555-65.
13. Ulsch B, Damm O, Beutels P, Bilcke J, Bruggenjurgen B, Gerber-Grote A, et al. Methods for Health Economic Evaluation of Vaccines and Immunization Decision Frameworks: A Consensus Framework from a European Vaccine Economics Community. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(3):227-44.
14. Janeway Jr CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. The components of the immune system. 2001.
15. Golshayan D, Buhler L, Lechler RI, Pascual M. From current immunosuppressive strategies to clinical tolerance of allografts. *Transplant International*. 2007;20(1):12-24.
16. Abbas AK, Lichtman AH, Benihoud K, Bobé P, Baker DL. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Campus référence. 2009.
17. Institut National de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Vaccins et vaccinations [Juin 2017]. Available from: <https://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/vaccins-et-vaccination>.
18. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiaohong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine*. 2016;12:295-301.
19. Raude J, Mueller J. Les attitudes des Français face à la vaccination: une évolution préoccupante. *Médecine*. 2017;13(4):171-4.

20. Concertation Citoyenne sur la Vaccination 2016 [Aout 2017]. Available from: <http://concertation-vaccination.fr/>.
21. Ministère des Solidarités et de la Santé. A partir de 2018, les enfants de moins de deux ans devront être vaccinés contre 11 maladies 2017 [Aout 2017]. Available from: <http://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/a-partir-de-2018-les-enfants-de-moins-de-deux-ans-devront-etre-vaccines-contre>.
22. LCI. 5 arguments des anti-vaccins passés au crible 2017 [Aout 2017]. Available from: <http://www.lci.fr/sante/5-arguments-des-anti-vaccins-effets-secondaires-aluminum-laboratoires-passes-au-crible-2058323.html>.
23. Les entreprises du médicament (LEEM). Quel est le poids de l'industrie du vaccin ? 2015 [Septembre 2017]. Available from: <http://www.leem.org/quel-est-poids-de-l-industrie-du-vaccin-0>.
24. Loi 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.
25. HCSP. Avis relatif au transfert du Comité Technique des vaccinations à la HAS. 2016.
26. Ministère des Affaires sociales et de la santé : La fixation des prix et du taux de remboursement. 2016.
27. Loi 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé.
28. Arrêté du 1er février relatif au comité technique des vaccinations.
29. Floret D. Le Comité Technique des vaccinations (CTV) en France. Elsevier. 2010.
30. Hurel. Rapport sur la politique vaccinale. 2016.
31. Journal Officiel. Arrêté du 12 novembre 1997 relatif au comité technique des vaccinations 1997 [cited Juin 2017]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000202993&dateTexte=>.
32. HAS. La Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP). 2012.
33. IGAS. Evaluation médico-économique en santé, rapport n°2014-066R. 2014.
34. Projet de loi de finances pour 2016 : santé 2015. Available from: http://www.senat.fr/rap/a15-167-6/a15-167-6_mono.html#toc10.
35. Legifrance. LOI n° 2017-220 du 23 février 2017 [cited Juin 2017]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=AB823A63E77A7D2FFCA3EBDBCE0D468C.tpdila07v_2?idArticle=JORFARTI000034078427&cidTexte=JORFTEXT000034078423&dateTexte=29990101&categorieLien=id.
36. Legifrance. Décision n° 2017.0040/DC/SJ du 22 mars 2017 du collège de la Haute Autorité de santé portant modification du règlement intérieur du collège 2017 [cited Juin 2017]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=6C4260460EA95BEE7EF5828FA75B4D19.tpdila21v_2?cidTexte=JORFTEXT000034308279&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&JO=JORFCONT000034307228.
37. HAS. Recommandations de la Commission technique des vaccinations : procédure d'élaboration. Mai 2017.
38. Takla A, Wichmann O, Carrillo-Santistevé P, Cotter S, Levy-Bruhl D, Paradowska-Stankiewicz I, et al. Characteristics and practices of National Immunisation Technical Advisory Groups in Europe and potential for collaboration, April 2014. Euro Surveill. 2015;20(9).
39. Duclos P. National Immunization Technical Advisory Groups (NITAGs): guidance for their establishment and strengthening. Vaccine. 2010;28 Suppl 1:A18-25.
40. OMS. Groupes Techniques Consultatifs nationaux sur la Vaccination (GTCV) : Orientations pour leur mise en place et leur renforcement. 2010.
41. Matysiak-Klose D, Ahmed F, Duclos P, Falck-Ytter Y, Forland F, Houweling H, et al. Report on the 1st international workshop on procedures for the development of evidence-based vaccination recommendations, Berlin, Germany, 22-23 November 2010. Vaccine. 2012;30(14):2399-404.
42. OMS. Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination 2016 [cited Juin 2017]. Available from: <http://www.who.int/immunization/policy/sage/fr/>.
43. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE). Guidance for the development of evidence-based vaccination-related recommendations OMS: 2017.

44. Nohynek H, Wichmann O, D'Ancona F, Gatekeepers VN. National Advisory Groups and their role in immunization policy-making processes in European countries. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19(12):1096-105.
 45. Ricciardi GW, Toumi M, Weil-Olivier C, Ruitenberg EJ, Danko D, Duru G, et al. Comparison of NITAG policies and working processes in selected developed countries. *Vaccine*. 2015;33(1):3-11.
 46. VENICE. Vaccine European New Integrated Collaboration Effort [cited 2017]. Available from: http://venice.cineca.org/the_project.html.
 47. Centre de ressources des GTCV [cited 2017]. Available from: <http://www.nitag-resource.org/fr/qui-sommes-nous#nrc-map>.
 48. Groupe de travail sur le projet pilote lié au vaccin contre le méningocoque de séro groupe B. Recommandations concernant l'utilisation du vaccin multicomposant contre le méningocoque de séro groupe B (4CMenB) au Canada : Déclaration d'orientation commune. 2014.
 49. WHO. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programs. 2008.
 50. Gemeinsamer Bundesausschuss. Vaccinations [cited 2017]. Available from: <http://www.english.g-ba.de/special-topics/vaccinations/>.
 51. STIKO. Procédure opératoire normalisée du Comité permanent d'Allemagne sur la vaccination (STIKO) pour l'élaboration systématique de recommandations vaccinales. 2016.
 52. Robert Koch Institute. Infectious Disease Epidemiology [cited 2017]. Available from: http://www.rki.de/EN/Content/infections/epidemiology/epidemiology_node.html.
 53. Robert Koch Institute. Meet the Pioneers of "Digital Epidemiology": New Robert Koch Colloquium Starts This May [cited 2017]. Available from: http://www.rki.de/EN/Home/homepage_node.html;jsessionid=F2DC9439EC786E938B3EC437896F192D.1_cid372.
 54. ECDC. Current practices in immunisation policymaking in european countries. European Center for Disease Prevention and Control, 2015.
 55. Robert Koch Institute. Modelling methods for predicting epidemiological and health economic effects of vaccinations
- Guidance for analyses to be presented to the German Standing Committee on Vaccination (STIKO). 2016.
56. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Code of Practice. 2013.
 57. Christensen H, Trotter CL, Hickman M, Edmunds WJ. Re-evaluating cost effectiveness of universal meningitis vaccination (Bexsero) in England: modelling study. *BMJ*. 2014;349:g5725.
 58. G. Charos. Questions pour le Comité de vaccination du Canada (CCNI) : processus de décision et place de l'évaluation médico-économique. In: Gaëlle Farge, editor. Not published, 2017.
 59. Santé Canada. Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques [cited 2017]. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirigen/hpfb-dgpsa/bgtd-dpbtg/index-fra.php>.
 60. BIOTECCanada. Injecting success: The future of vaccines in Canada.
 61. Stratégie nationale d'immunisation. Objectifs de la Stratégie nationale d'immunisation 2010. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/nis-sni/goals-obj-fra.php>.
 62. Erickson LJ, De Wals P, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine*. 2005;23(19):2470-6.
 63. Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH). pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) [Aout 2017]. Available from: <https://cadth.ca/pcodr>.
 64. Langley JM, Krahn M, Husereau D, Spika J, Fisman DN, Chit A, et al. Incorporating economic evaluation into immunization decision making in Canada: a workshop. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(11):1291-6.
 65. Chit A, Lee JKH, Shim M, Nguyen VH, Grootendorst P, Wu J, et al. Economic evaluation of vaccines in Canada: A systematic review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016;12(5):1257-64.

66. Haut Conseil de la Santé Publique. Méthodologie de gradation des recommandations en pratique vaccinale. 2016.
67. Ministère de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016. 2016.
68. Commission de la Transparence. Avis de la Commission de la Transparence. 2014.
69. W.Hellenbrand et al. Background Paper for the update of meningococcal vaccination recommendations in Germany: use of the serogroup B vaccine in persons at increased risk for meningococcal disease. 2015.
70. Christensen H, Irving T, Koch J, Trotter CL, Ultsch B, Weidemann F, et al. Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero((R)) to reduce meningococcal group B disease in Germany. *Vaccine*. 2016;34(29):3412-9.
71. Tu HA, Deeks SL, Morris SK, Strifler L, Crowcroft N, Jamieson FB, et al. Economic evaluation of meningococcal serogroup B childhood vaccination in Ontario, Canada. *Vaccine*. 2014;32(42):5436-46.
72. Lecocq H, Parent du Chatelet I, Taha MK, Levy-Bruhl D, Dervaux B. Epidemiological impact and cost-effectiveness of introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease in France. *Vaccine*. 2016;34(19):2240-50.
73. Meningitis Research Foundation. MenB (meningococcal B) vaccine 2016 [cited 2017 April]. Available from: <http://www.meningitis.org/menb-vaccine>.
74. Jit M, Mibei W. Discounting in the evaluation of the cost-effectiveness of a vaccination programme: A critical review. *Vaccine*. 2015;33(32):3788-94.
75. Concertation citoyenne sur la vaccination [Juin 2017]. Available from: <http://concertation-vaccination.fr/>.
76. Sanofi Pasteur. Créer les solutions de demain grâce à la recherche et au développement [Juin 2017]. Available from: http://www.sanofipasteur.com/fr/notre_engagement/r-d/.
77. Beutels P, Scuffham PA, MacIntyre CR. Funding of drugs: do vaccines warrant a different approach? *Lancet Infect Dis*. 2008;8(11):727-33.
78. Walker DG, Hutubessy R, Beutels P. WHO Guide for standardisation of economic evaluations of immunization programmes. *Vaccine*. 2010;28(11):2356-9.
79. Szucs TD. Health economic research on vaccinations and immunisation practices--an introductory primer. *Vaccine*. 2005;23(17-18):2095-103.
80. Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*: John Wiley & Sons; 2011.
81. HAS. Avis d'efficience Zostavax. 2014.
82. Ultsch B, Weidemann F, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Wichmann O. Health economic evaluation of vaccination strategies for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *BMC Health Services Research*. 2013;13:359-.
83. Chevalier J. Mesure de l'utilité attachée aux états de santé: valorisation de l'index d'utilité EQ-5D et évolution de l'échelle actuelle en France. Economics Thesis from University Paris Dauphine. 2010.
84. Wille N, Badia X, Bonsel G, Burström K, Cavrini G, Devlin N, et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. *Quality of Life Research*. 2010;19(6):875-86.
85. Van Reenen M, Janssen B, Oppe M, Kreimeier S, Greiner W. EQ-5D-Y user guide: basic information on how to use the EQ-5D-Y instrument. Heruntergeladen von http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyer_s/EQ-5D-Y_User_Guide_v1_0_2014.pdf am 24. 2014;4.
86. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL™ 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in healthy and patient populations. *Medical care*. 2001;39(8):800-12.
87. Eiser C, Morse R. A review of measures of quality of life for children with chronic illness. *Archives of Disease in Childhood*. 2001;84(3):205-11.

88. Koot H. Quality of life in child and adolescent illness: Concepts, methods and findings: Routledge; 2014.
89. Janicke DM, Finney JW, Riley AW. Children's health care use: a prospective investigation of factors related to care-seeking. *Med Care*. 2001;39(9):990-1001.
90. Mauskopf J, Talbird S, Standaert B. Categorization of methods used in cost-effectiveness analyses of vaccination programs based on outcomes from dynamic transmission models. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012;12(3):357-71.
91. D. Lebègue. Révision du taux d'actualisation des investissements publics. 2005.
92. Quinet E. L'évaluation socio-économique des investissements publics, rapport du Commissariat Général à la Stratégie et à la Prospective. La Documentation Française, Paris. 2013.
93. NICE National Institute for health and care excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2013.
94. Paulden M, O'Mahony JF, McCabe C. Discounting the Recommendations of the Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *Pharmacoeconomics*. 2017;35(1):5-13.
95. Keeler EB, Cretin S. Discounting of life-saving and other nonmonetary effects. *Management science*. 1983;29(3):300-6.
96. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *New England journal of medicine*. 1977;296(13):716-21.
97. Bos JM, Postma MJ, Annemans L. Discounting health effects in pharmacoeconomic evaluations: current controversies. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(7):639-49.
98. Lipscomb J. Time preference for health in cost-effectiveness analysis. *Med Care*. 1989;27(3 Suppl):S233-53.
99. Edmunds WJ, Brisson M. The effect of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus. *J Infect*. 2002;44(4):211-9.
100. Gravelle H, Smith D. Discounting for health effects in cost-benefit and cost-effectiveness analysis. *Health economics*. 2001;10(7):587-99.
101. Hillman AL, Kim MS. Economic decision making in healthcare. *Pharmacoeconomics*. 1995;7(3):198-205.
102. MURRAY KRAHN M, Gafni A. Discounting in the economic evaluation of health care interventions. *Medical care*. 1993;31(5):403-18.
103. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ*. 2006;15(12):1295-310.
104. Kim SY, Goldie SJ. Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes : a focused review of modelling approaches. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(3):191-215.
105. ISPOR. Economic evaluation of vaccines designed to prevent infectious disease : good practices task force [Juin 2017]. Available from: <https://www.ispor.org/TaskForces/Vaccines-Economic-Evaluation.asp>.
106. Jit M, Brisson M. Modelling the epidemiology of infectious diseases for decision analysis: a primer. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(5):371-86.
107. Brisson M, Edmunds WJ. Impact of model, methodological, and parameter uncertainty in the economic analysis of vaccination programs. *Med Decis Making*. 2006;26(5):434-46.
108. Duintjer Tebbens RJ, Thompson KM, Hunink MG, Mazzuchi TA, Lewandowski D, Kurowicka D, et al. Uncertainty and sensitivity analyses of a dynamic economic evaluation model for vaccination programs. *Med Decis Making*. 2008;28(2):182-200.
109. Pitman R, Fisman D, Zaric GS, Postma M, Kretzschmar M, Edmunds J, et al. Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-5. *Med Decis Making*. 2012;32(5):712-21.
110. Scherer A, McLean A. Mathematical models of vaccination. *Br Med Bull*. 2002;62:187-99.
111. Panagiotopoulos T, Antoniadou I, Valassi-Adam E. Increase in congenital rubella occurrence after immunisation in Greece: retrospective survey and systematic review. *BMJ*. 1999;319(7223):1462-7.

112. Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd immunity": a rough guide. *Clin Infect Dis*. 2011;52(7):911-6.
113. Beraud G, Kazmerczak S, Beutels P, Levy-Bruhl D, Lenne X, Mielcarek N, et al. The French connection: the first large population-based contact survey in France relevant for the spread of infectious diseases. *PloS one*. 2015;10(7):e0133203.
114. Institut de Veille Sanitaire. Base de données des infections invasives à méningocoques [Juin 2017]. Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/surveillance/iim/web_meni.htm.
115. Berger F, Bernillon P, Gallay A. Surveillance des infections invasives à méningocoque en France métropolitaine en 2005. Évaluation quantitative par la méthode de capture-recapture à trois sources. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice (France). 2010.
116. Cognet M, Jiang Y, Parker M, Demartean N, Bauch C. PIN39 A Cost Consequence Analysis of a Quadrivalent Meningococcal Vaccine (MenACWY-TT) in Canada. *Value in Health*. 2012;15(7):A392.
117. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *The Lancet Neurology*. 2012;11(9):774-83.
118. Bettinger JA, Scheifele DW, Le Saux N, Halperin SA, Vaudry W, Tsang R. The disease burden of invasive meningococcal serogroup B disease in Canada. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013;32(1):e20-e5.
119. HCSP. Vaccination par le vaccin conjugué contre le méningococque de sérotype C. 2009.
120. Ameli. Base des médicaments et informations tarifaires : Menjugate. Available from: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/fiche/index_fic_medisoc.php?p_code_cip=3400930017609&p_site=AMELI.
121. de Zelicourt M, de Toffol B, Vespignani H, Laurendeau C, Levy-Bachelot L, Murat C, et al. Management of focal epilepsy in adults treated with polytherapy in France: the direct cost of drug resistance (ESPERA study). *Seizure*. 2014;23(5):349-56.
122. Molinier L, Bocquet H, Bongard V, Fraysse B. The economics of cochlear implant management in France: a multicentre analysis. *The European Journal of Health Economics*. 2009;10(3):347-55.
123. Steve Consultant. La méningite à quel coût ? Etude du coût de la prise en charge de deux cas graves d'infections invasives à méningocoques en France. 2013.
124. Alcimed pour la Direction de la Sécurité Sociale. Analyse économique du secteur des appareils optiques et auditifs. 2011.
125. Cruess AF, Zlateva G, Xu X, Soubrane G, Pauleikhoff D, Lotery A, et al. Economic Burden of Bilateral Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(1):57-73.
126. Haute Autorité de Santé. Évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France : synthèse et conclusions. 2014.
127. Rancourt C, Gregoire JP, Simons W, Dostie A. Cost-benefit model comparing two alternative immunisation programmes against serogroup C meningococcal disease: for Quebec residents aged 2 months to 20 years. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(6):429-42.
128. Service Public. Allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) 2017 [Juin 2017]. Available from: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F14809>.
129. CAF. L'allocation d'éducation de l'enfant handicapé (Aeeh) 2017. Available from: <http://www.caf.fr/allocataires/droits-et-prestations/s-informer-sur-les-aides/petite-enfance/l-allocation-d-education-de-l-enfant-handicape-aeeh>.
130. CAF data. Allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) [Juin 2017]. Available from: <http://data.caf.fr/dataset/foyers-allocataires-percevant-l-allocation-d-education-de-l-enfant-handicape-aeeh-par-caf>.
131. Service Public. Allocation journalière de présence parentale (AJPP) 2017 [Juin 2017]. Available from: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F15132>.
132. CAF. Cahier des données sociales 2012. 2015.

133. Data.gouv. Dépenses par prestation - National 2015 [Juin 2017]. Available from: <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/r/ec3af4a0-00db-4166-915b-406d14a9587e>.
134. Service Public. Prestation de compensation du handicap (PCH) 2017 [Juin 2017]. Available from: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F14202>.
135. DREES. Enquête sur la prestation de compensation du handicap réalisée par la DREES auprès des conseils généraux. 2016.
136. Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA). La prestation de compensation du handicap 2015 [Juin 2017]. Available from: <http://www.cnsa.fr/compensation-de-la-perse-dautonomie-du-projet-de-vie-a-la-compensation/quelles-reponses/la-prestation-de-compensation-du-handicap>.
137. Education Nationale. Repères et références statistiques 2016 2016.
138. Statistiques et indicateurs de la santé et du social (STATISS). Capacité d'accueil des enfants et adolescents handicapés selon la catégorie d'établissement 2015 [Juin 2017]. Available from: http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/apps/statiss/tableau/acc_enf1/acc_enf1.asp-prov=B-depar=H.htm.
139. Statistiques et indicateurs de la santé et du social (STATISS). Tableau excel des statistiques : capacité d'accueil des enfants et adolescents et des adultes handicapés 2015 [Juin 2017]. Available from: https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0ahUK Ewi5_8-qw9PUAhVFmBoKHc8eCFYQFggoMAE&url=http%3A%2F%2Fdrees.social-sante.gouv.fr%2FIMG%2Fapps%2Fstatiss%2Fstatiss2015%2Fdocu%2Fmaqfranc2015_nouvelles_regions_et_departements.xls&usg=AFQjCNFZ_vRUoEB64i8_GczKqMP3hmleAw.
140. Direction de la recherche dé, de l'évaluation et des statistiques (DREES),. Montant de la dépense et capacité d'accueil par type d'établissements pour enfants et adolescents handicapés et pour adultes handicapés en 2015 - F33 Graphique. 2015 Contract No.: Juin 2017.
141. Ministère de l'éducation nationale (MEN). La scolarisation des élèves en situation de handicap. 2016.
142. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.
143. OCDE Données. Salaires moyens [Juillet 2017]. Available from: <https://data.oecd.org/fr/earnwage/salaires-moyens.htm>.
144. Shepard CW, Ortega-Sanchez IR, Scott RD, 2nd, Rosenstein NE. Cost-effectiveness of conjugate meningococcal vaccination strategies in the United States. *Pediatrics*. 2005;115(5):1220-32.
145. Stouthard ME, Essink-Bot M, Bonsel G, Barendregt J, Kramers P, Van de Water H, et al. Disability weights for diseases in the Netherlands. 1997.
146. Oostenbrink R, Moll HA, Essink-Bot M-L. The EQ-5D and the Health Utilities Index for permanent sequelae after meningitis: a head-to-head comparison. *Journal of clinical epidemiology*. 2002;55(8):791-9.
147. Christensen H, Trotter CL, Hickman M, Edmunds WJ. Re-evaluating cost effectiveness of universal meningitis vaccination (Bexsero) in England: modelling study. *BMJ : British Medical Journal*. 2014;349.
148. Christensen H, Hickman M, Edmunds WJ, Trotter CL. Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: an economic and mathematical modelling study of potential impact. *Vaccine*. 2013;31(23):2638-46.
149. Corso PS, Hammitt JK, Graham JD, Dicker RC, Goldie SJ. Assessing preferences for prevention versus treatment using willingness to pay. *Med Decis Making*. 2002;22(5 Suppl):S92-101.
150. Meertens RM, Van de Gaar VMJ, Spronken M, de Vries NK. Prevention praised, cure preferred: results of between-subjects experimental studies comparing (monetary) appreciation for preventive and curative interventions. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2013;13:136-.

151. Corso PS. Prevention just in case or treatment just because: measuring societal preferences. *Harvard Health Policy Rev.* 2006;7:32-41.
152. Ubel PA, Spranca MD, Dekay ML, Hershey JC, Asch DA. Public preferences for prevention versus cure: what if an ounce of prevention is worth only an ounce of cure? *Med Decis Making.* 1998;18(2):141-8.
153. Bosworth R, Cameron TA, DeShazo JR. Is an ounce of prevention worth a pound of cure? Comparing demand for public prevention and treatment policies. *Med Decis Making.* 2010;30(4):E40-56.
154. Luyten J, Kessels R, Goos P, Beutels P. Public Preferences for Prioritizing Preventive and Curative Health Care Interventions: A Discrete Choice Experiment. *Value in Health.* 2015;18(2):224-33.
155. Breban R. Prevention versus treatment: A game-theoretic approach. *arXiv preprint arXiv:160302264.* 2016.
156. Institut de Veille Sanitaire. Synthèse des couvertures vaccinales chez l'enfant de 2 ans Santé Publique France 2017 [Aout 2017]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Synthese-des-couvertures-vaccinales-chez-l-enfant-de-2-ans>.
157. European Medicines Agency (EMA). Bexsero : EPAR - Product Information. 2012.

FARGE Gaëlle

Les recommandations des évaluations médico-économiques permettent-elles une valorisation appropriée des programmes de vaccination en France ? Analyse des choix méthodologiques et modélisation dans le cas de la Méningite C

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2017, 142 p.

RESUME

En France, l'évaluation médico-économique des vaccins repose sur le même guide méthodologique que celui utilisé pour les autres médicaments. Toutefois, les méthodes actuellement utilisées pour évaluer les vaccins font l'objet de nombreux débats, en particulier concernant la valorisation des coûts et des bénéfices sociétaux.

L'objectif de cette thèse a donc été d'évaluer si le guide méthodologique d'évaluation médico-économique de la Haute Autorité de Santé permettait une valorisation économique appropriée des vaccins.

Pour répondre à la question posée, une analyse en trois temps a été conduite. Tout d'abord, une comparaison internationale entre l'Allemagne, le Royaume-Uni, le Canada et la France été réalisée dans le but d'identifier d'éventuelles différences concernant la place de l'évaluation médico-économique au sein du processus de décision des stratégies vaccinales. Ensuite, sur la base d'une revue de la littérature, une analyse a été menée dans le but d'évaluer l'intérêt et la pertinence d'avoir recours à des recommandations particulières pour évaluer les vaccins. Les méthodes d'évaluation présentées dans la littérature ont été mises en perspective avec celles recommandées dans le guide de la HAS. Enfin, pour étayer et renforcer cette analyse, un modèle médico-économique évaluant le vaccin contre la méningite C a été utilisé. Le modèle utilisé est un modèle dynamique développé par Amaris pour le Canada et a été adapté au contexte français.

La majorité des spécifications d'un modèle telles que définies dans les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) semblent adaptées au cas spécifique des vaccins. Cependant, des recommandations pourraient être développées pour orienter l'industriel, notamment concernant : la valorisation du coût du handicap et du coût relatif à l'implémentation des programmes de vaccination ; le choix de la structure du modèle et la méthode d'actualisation.

L'intérêt de mettre en place ces recommandations et donc de valoriser le plus justement possible les programmes de vaccinations est de permettre aux nouveaux vaccins plus coûteux à produire d'être coût-efficaces et donc d'assurer une meilleure prise en charge par l'assurance maladie. Ainsi, si les vaccins sont remboursés, la couverture vaccinale est plus élevée et les épidémies sont alors contrôlées.

MOTS CLES

Vaccin

Médico-économie

Recommandations

Modélisation

JURY

Mme MOUMJID Nora Maître de Conférences

M. SPATH Hans-Martin, Maître de Conférences

Mme BREGMAN Caroline, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

Vendredi 20 octobre 2017

ADRESSE DE L'AUTEUR

4 rue Dulong – 75017 PARIS