

Une déclaration du comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)

Recommandations sur l'utilisation du vaccin conjugué 15-valent (PNEU-C-15) contre le pneumocoque et 20-valent (PNEU-C-20) contre le pneumocoque chez les adultes : Annexe de données économiques supplémentaires

PROTÉGER LES CANADIENS ET LES AIDER À AMÉLIORER LEUR SANTÉ



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

Canada

**PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP,
AUX PARTENARIATS, À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE
SANTÉ PUBLIQUE.**

– Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:

*Recommendations on the Use of Conjugate Pneumococcal Vaccine – 15-Valent (PNEU-C-15)
and 20-Valent (PNEU-C-20) in Adults: Economic Evidence Supplementary Appendix*

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Agence de la santé publique du Canada

Indice de l'adresse 0900C2

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Tél. : 613-957-2991

Sans frais : 1-866-225-0709

Télec. : 613-941-5366

ATS : 1-800-465-7735

Courriel : publications-publications@hc-sc.gc.ca

© Sa Majesté le Roi du chef du Canada, représenté par le ministre de la Santé, 2023

Date de publication : février 2023

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat.: HP5-154/2023F-PDF

ISBN : 978-0-660-47234-8

Pub. : 220715

PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) et un organisme consultatif externe qui donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) des conseils indépendants, continus et à jour dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique liés aux questions de l'ASPC concernant l'immunisation.

En plus de la prise en compte du fardeau associé aux maladies et des caractéristiques vaccinales, l'ASPC a élargi le mandat du CCNI de façon à lui permettre d'inclure l'étude systématique des facteurs liés aux programmes dans la formulation de ses recommandations axées sur des données probantes. Cette initiative devrait aider le CCNI à prendre des décisions en temps opportun en ce qui a trait aux programmes de vaccination à fonds publics à échelle provinciale et territoriale.

Les nouveaux facteurs que le CCNI devra examiner de façon systématique sont les suivants : économie, équité, éthique, acceptabilité et faisabilité. Les déclarations du CCNI ne nécessiteront pas toutes une analyse approfondie de l'ensemble des facteurs programmatiques. Même si l'étude systématique des facteurs liés aux programmes sera effectuée à l'aide d'outils fondés sur des données probantes afin de cerner les problèmes distincts susceptibles d'avoir une incidence sur la prise de décision pour l'élaboration des recommandations, seuls les problèmes distincts considérés comme étant propres au vaccin ou à la maladie évitable par la vaccination seront inclus.

Cette déclaration contient les conseils et recommandations indépendants du CCNI, qui reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes, et diffuse ce document aux fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin devraient également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par le fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité potentielle lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit uniquement. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'ASPC régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

Un examen systématique, une évaluation économique fondée sur un modèle *de novo* et une comparaison à modèles multiples ont été utilisés comme données économiques pour soutenir la prise de décision concernant l'utilisation du vaccin conjugué 15-valent (PNEU-C-15) et 20-valent (PNEU-C-20). Chaque composant est décrit ci-dessous.

TABLE DES MATIÈRES

I. Examen Systématique	5
I.1 Description des études incluses	6
I.2 Résultats des stratégies fondées sur l'âge.....	6
I.3 Résultats des stratégies fondées sur le risque.....	8
I.4 Résultats des stratégies combinées fondées sur l'âge et le risque	10
I.5 Généralisabilité.....	11
I.6 Paramètres et hypothèses influents.....	11
I.7 Conclusions.....	11
II. Analyse coût/utilité	12
II.1 Description du modèle économique.....	12
II.2 Paramètres du modèle	14
II.3 Scénario de référence	21
II.4 Analyse de sensibilité	28
II.5 Analyses de scénarios.....	30
II.6 Limites de l'étude.....	34
II.7 Conclusions.....	35
III. Comparaison à modèles multiples	36
III.1 Approche.....	36
III.2 Résultats des comparaisons à modèles multiples.....	37
III.3 Conclusions.....	37
Liste des abréviations	38
Références	39

I. EXAMEN SYSTÉMATIQUE

Un examen systématique du rapport coût/efficacité des vaccins PNEU-C-15 et PNEU-C-20 pour prévenir l'infection à pneumocoques (IP) a été effectué. L'examen a porté sur des évaluations économiques réalisées chez des adultes de 18 ans ou plus, comparant les vaccins actuellement utilisés pour prévenir l'IP avec le PNEU-C-15 ou le PNEU-C-20. Les éléments de la question de recherche sont les suivants :

- **Population** : Adultes de 18 ans ou plus
- **Intervention** : PNEU-C-15 ou PNEU-C-20 (seul ou en série avec d'autres vaccins contre le pneumocoque)
- **Comparateur** : Vaccins actuels contre l'IP (vaccin conjugué 7-valent, vaccin conjugué 10-valent, PNEU-C-13, PNEU-P-23 [polysaccharidique 23-valent])
- **Résultats** : Mesures du rapport coût/efficacité (coût différentiel par année de vie ajustée par la qualité [AVAQ], coût par année de vie, etc.)

Une recherche systématique de la littérature dans Embase, International Pharmaceutical Abstracts, Ovid Medline, EBM Reviews et Econlit a été réalisée du 1^{er} janvier 2018 au 30 septembre 2021. La recherche a été limitée aux études publiées en langue anglaise ou française. Les mots-clés utilisés comprenaient : vaccin antipneumococcique, vaccin conjugué, IP, PNEU-C-15, PNEU-C-20, évaluation économique, répercussions économiques et effet financier. La stratégie de recherche a été élaborée en consultation avec un bibliothécaire et validée par celui-ci. Une recherche de littérature grise a également été effectuée, guidée par les recommandations formulées par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé dans son outil Grey Matters, qui est une liste de vérification des sources de littérature grise, y compris les organismes canadiens et internationaux d'évaluation des technologies de la santé¹.

Les titres et les résumés des références extraites ont été examinés à l'aide du logiciel d'analyse systématique de la littérature DistillerSR² par 2 examinateurs. Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été discutés avant la sélection pour s'assurer que les critères seraient appliqués de manière cohérente, et toute divergence a été résolue par la discussion. Les textes complets des références pouvant être inclus après la sélection du titre et du résumé ont été récupérés et évalués par les 2 mêmes examinateurs pour déterminer l'inclusion/exclusion finale. Un outil standardisé d'extraction des données a été utilisé pour enregistrer les caractéristiques, les méthodes et les résultats des études incluses. Les rapports coût/efficacité différentiels (RCED) sont présentés en dollars américains de 2021 et ont été gonflés par le recours à la composante de soins de santé des dépenses de consommation personnelle lorsque cela était nécessaire³. L'outil « Critical Appraisal Checklist for Economic Evaluations » du Joanna Briggs Institute⁴ a été utilisé pour évaluer la qualité globale des études incluses. L'applicabilité ou la transférabilité des études incluses a été évaluée à l'aide des critères de généralisabilité de Heyland⁵. Aucune étude n'a été exclue sur la base de ces évaluations.

I.1 Description des études incluses

Quatre (4) analyses coût/utilité basées sur des modèles ont été répertoriées, toutes réalisées aux États-Unis. Une (1) seule a été publiée dans la littérature évaluée par les pairs au moment de la recherche⁶, les autres études ont été répertoriées lors d'une recherche dans la littérature grise. Les résultats de 3 de ces évaluations économiques ont été inclus dans 1 seul rapport destiné à l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)⁷. Pour distinguer ces études, les 3 évaluations économiques de ce rapport unique sont désignées par les noms des auteurs des différentes études⁸⁻¹⁰. Une version de l'une (1) des études incluses dans le rapport de l'ACIP a également été décrite de manière plus détaillée dans un rapport distinct¹¹. Deux (2) des 4 études incluses étaient parrainées par l'industrie^{8, 9}. Deux (2) études ont utilisé une perspective du système de santé^{6, 9} et 2 ont utilisé une perspective sociétale^{8, 10}. Toutes les études ont utilisé un taux d'actualisation de 3 % pour les coûts et les résultats, comme il est recommandé aux États-Unis. Les résultats du rapport coût/efficacité ont été produits sous forme de RCED, présentés comme le coût différentiel par AVAQ gagnée. Toutes les études ont utilisé un horizon temporel à vie.

Deux (2) études ont utilisé des modèles de Markov qui ont suivi une seule cohorte d'âges dans le temps^{6, 10}, et les 2 autres ont utilisé des modèles à cohortes multiples de Markov qui ont suivi une population composée de plusieurs cohortes d'âges dans le temps^{8, 9}. Bien que les structures des modèles varient, tous ont utilisé une approche similaire pour modéliser le risque d'IP, généralement conceptualisé comme une infection invasive à pneumocoques (IIP) ou une pneumonie non bactériémique à pneumocoques (PNBP), et le potentiel de séquelles à long terme après une IIP. Le risque d'IP dépendait de l'âge, du statut vaccinal et, pour certains modèles, de la présence d'immunodépression (ID) ou de maladie chronique (MC). Aucun des modèles utilisés n'était dynamique, mais certains ont évalué les effets indirects en supposant une réduction de l'incidence de l'IP de type vaccinal (TV) au fil du temps en raison de l'utilisation potentielle du PNEU-C-15 ou du PNEU-C-20 dans les populations pédiatriques^{9, 10}.

Les évaluations fondées sur des modèles ont comparé les résultats, notamment les coûts et les AVAQ, des stratégies de vaccination utilisant le PNEU-C-15 ou le PNEU-C-20 aux recommandations américaines actuelles. Au moment où les études ont été menées, ces recommandations en matière de vaccination contre le pneumocoque pour les adultes de 19 ans ou plus comprenaient les recommandations suivantes, fondées sur l'âge et le risque : le PNEU-P-23 plus le PNEU-C-13 facultatif dans le cadre d'une prise de décision clinique partagée pour les adultes de 65 ans ou plus; le PNEU-P-23 au moment du diagnostic de MC si l'on a moins de 65 ans; et le PNEU-C-13 en série avec le PNEU-P-23 au moment du diagnostic d'ID si l'on a moins de 65 ans¹². Différentes stratégies de vaccination basées sur l'âge, le risque ou la combinaison des deux ont été évaluées, qui sont abordées successivement ci-dessous. Les résultats sont présentés à la fois pour la perspective du système de santé et sociétale, la perspective utilisée étant indiquée dans les tableaux.

I.2 Résultats des stratégies fondées sur l'âge

Les 4 évaluations économiques fondées sur des modèles ont examiné le rapport coût/efficacité de stratégies fondées sur l'âge, consistant en différentes approches pour l'utilisation du PNEU-C-15 ou du PNEU-C-20, seul ou en série avec le PNEU-P-23, dans la population de 50 ou de 65 ans ou plus (Tableau 1).

L'utilisation du PNEU-C-15 seul dans la population de 65 ans a été évaluée dans une (1) seule étude et a donné lieu à un RCED compris entre 250 434 \$ et 479 494 \$ par AVAQ gagnée par rapport aux recommandations actuelles en matière de vaccination dans ce groupe d'âge⁶. Le RCED était plus élevé lorsqu'étaient inclus les effets indirects d'un éventuel programme de vaccination pédiatrique pour réduire l'IP chez l'adulte. Les 3 études qui ont présenté des résultats concernant l'utilisation du PNEU-C-15 en série avec le PNEU-P-23 à l'âge de 65 ans étaient variables. Une (1) étude a estimé que l'utilisation du PNEU-C-15 plus le PNEU-P-23 entraînerait des coûts moindres et de meilleurs résultats pour la santé par rapport aux recommandations actuelles (c.-à-d. qu'il s'agissait de la stratégie dominante)¹⁰. Les 2 autres études ont estimé des RCED compris entre 237 000 \$ et 611 169 \$ par AVAQ gagnée^{6, 8}, ce qui donne à penser qu'il est peu probable que cette stratégie soit considérée comme rentable selon les seuils couramment utilisés.

Trois (3) études ont évalué l'utilisation du PNEU-C-20 seul à l'âge de 50 ans par rapport aux recommandations actuelles fondées sur l'âge. Une (1) étude a fait état d'estimations variables de la valeur potentielle, selon les hypothèses, allant de la domination des recommandations actuelles par le PNEU-C-20 lorsque les effets indirects étaient inclus, à l'utilisation du PNEU-C-20 entraînant des coûts inférieurs et des résultats de santé moins bons lorsque les effets indirects étaient ignorés¹⁰. Une deuxième étude a estimé des RCED allant de 174 000 \$ à 514 000 \$ par AVAQ gagnée⁸, et la troisième étude a rapporté un RCED de 18 000 \$ par AVAQ gagnée⁹.

Quatre (4) études ont évalué l'utilisation du PNEU-C-20 seul à l'âge de 65 ans par rapport aux recommandations actuelles fondées sur l'âge. Deux (2) d'entre elles ont indiqué que le PNEU-C-20 était la stratégie dominante, entraînant des coûts moindres et de meilleurs résultats par rapport aux recommandations actuelles^{9, 10}. Dans une (1) étude comprenant 4 analyses de scénarios, les RCED variaient de dominant à 39 000 \$ par AVAQ gagnée⁸. Dans une autre étude, les estimations du RCED varient de 187 761 \$ à 410 900 \$ par AVAQ gagnée⁶.

La seule étude évaluant le PNEU-C-20 en série avec le PNEU-P-23 à l'âge de 65 ans a révélé qu'il était peu probable que cette stratégie soit rentable, les RCED variant de 488 716 \$ à 704 702 \$ par AVAQ gagnée⁶.

Tableau 1. Rapports coût/efficacité différentiels pour les stratégies de vaccination selon l'âge utilisant le PNEU-C-15 ou le PNEU-C-20 par rapport aux recommandations actuelles

Vaccin	Stratégie	Âge	Effets indirects inclus	RCED (\$/AVAQ)			
				Smith et al. ⁶ , perspective du système de santé	Stoecker et al. ¹⁰ , perspective sociétale	Owusu-Edusei et al. ⁸ , perspective sociétale	Weycker et al. ⁹ , perspective du système de santé
PNEU-C-15	Seul	65	Non	250 434 ^b	--	--	--
			Oui	479 492 ^b	--	--	--
PNEU-C-15	En série avec PNEU-P-23	65	Non	490 302 ^b	Dominant	De 237 000 à 282 000	--
			Oui	611 169 ^b	Dominant	--	--
PNEU-C-20	Seul	50	Non	--	Coûts inférieurs et AVAQ inférieures (5 300 000)	De 174 000 à 514 000	18 000
			Oui	--	Dominant	--	--
PNEU-C-20	Seul	65	Non	187 761	Dominant	Dominant à 39 000	Dominant
			Oui	410 900	Dominant	--	--
PNEU-C-20	En série avec PNEU-P-23	65	Non	488 716	--	--	--
			Oui	704 702	--	--	--

^a Le scénario de référence comprenait 4 scénarios différents.

^b L'analyse suppose que le PNEU-C-13 et le PNEU-C-20 sont inefficaces contre l'IP causée par le sérotype 3; le PNEU-C-15 a été dominé dans une analyse supposant une efficacité réelle égale du vaccin contre le sérotype 3 pour le PNEU-C-15 et le PNEU-C-13/PNEU-C-20.

1.3 Résultats des stratégies fondées sur le risque

Trois (3) études ont évalué le rapport coût/efficacité des stratégies fondées sur le risque chez les personnes de 19 à 49 ans ou de 19 à 64 ans atteintes d'ID ou de MC, groupes de population pour lesquels différentes recommandations de vaccination contre le pneumocoque s'appliquent aux États-Unis, où les études ont été menées (Tableau 2).

Les 2 études qui ont évalué l'utilisation du PNEU-C-15 en fonction du risque en série avec le PNEU-P-23 dans la population de 19 à 64 ans ont conclu qu'il était peu probable que cette stratégie soit rentable selon les seuils couramment utilisés, les RCED variant de 250 000 \$ à 656 000 \$ par AVAQ gagnée^{8, 10}.

Il y avait une variabilité entre les 3 études qui ont évalué l'utilisation du PNEU-C-20 seul pour la population de 19 à 49 ans. Dans les analyses de scénarios, une étude a rapporté que l'utilisation

du PNEU-C-20 irait de la domination des recommandations actuelles à un RCED de 25 000 \$ par AVAQ gagnée⁸. Les 2 autres études font état d'une fourchette de 94 000 \$ à 483 000 \$ par AVAQ gagnée^{9, 10}.

L'utilisation du PNEU-C-20 en fonction du risque dans la population de 19 à 64 ans a également donné des résultats variables d'une étude à l'autre, une (1) étude suggérant que la stratégie pourrait être rentable ou dominer les recommandations actuelles⁹, les 2 autres études ont estimé que les RCED étaient compris entre 58 999 \$ et 292 000 \$ par AVAQ gagnée^{8, 10}. Dans l'ensemble, on a estimé que l'utilisation du PNEU-C-20 en fonction du risque entraînait des RCED inférieurs lorsque la stratégie était utilisée dans la population de 19 à 64 ans par rapport à son utilisation dans la population de 19 à 49 ans.

Tableau 2. Rapports coût/efficacité différentiels des stratégies de vaccination fondées sur le risque utilisant le PNEU-C-15 ou le PNEU-C-20*

Vaccin	Stratégie	Âge	Effets indirects inclus	RCED (\$/AVAQ)		
				Stoecker et al. ¹⁰ , perspective sociétale	Owusu-Edusei et al. ⁸ , perspective sociétale	Weycker et al. ⁹ , perspective du système de santé
PNEU-C-15	En série avec PNEU-P-23	De 19 à 64	Non	656 000 ^b	De 250 000 à 312 000	--
PNEU-C-20	Seul	De 19 à 49	Non	483 000 ^c	De 94 000 à 273 000	Dominant
			Oui	--	--	25 000
PNEU-C-20	Seul	De 19 à 64	Non	292 000 ^d	De 58 000 à 183 000	Dominant
			Oui	--	--	11 000

*Sauf indication contraire, le comparateur est constitué des recommandations actuelles pour les personnes souffrant d'ID ou de MC.

^a La fourchette représente les résultats de 4 scénarios différents.

^b Le comparateur est le PNEU-C-15 en série avec le PNEU-P-23 à l'âge de 65 ans; le RCED représente l'effet différentiel de l'expansion du programme pour inclure la vaccination de la population de 19 à 64 ans lors du diagnostic d'ID ou de MC.

^c Le comparateur est le PNEU-C-20 à l'âge de 50 ans; le RCED représente l'effet différentiel de l'expansion du programme pour inclure la vaccination de la population de 19 à 49 ans lors du diagnostic d'ID ou de MC.

^d Le comparateur est le PNEU-C-20 à l'âge de 65 ans; le RCED représente l'effet différentiel de l'expansion du programme pour inclure la vaccination de la population de 19 à 64 ans lors du diagnostic d'ID ou de MC.

I.4 Résultats des stratégies combinées fondées sur l'âge et le risque

Deux (2) études ont évalué des stratégies combinées fondées sur l'âge et le risque ([Tableau 3](#)). Dans l'ensemble, les évaluations qui combinaient des stratégies fondées sur l'âge et le risque tendaient à donner des estimations de RCED plus favorables que les stratégies fondées sur le risque uniquement.

L'utilisation du PNEU-C-15 en série avec le PNEU-P-23 chez les personnes atteintes d'ID ou de MC de 19 à 64 ans et à 65 ans pour la population générale n'était probablement pas rentable selon les seuils couramment utilisés dans l'unique étude ayant évalué cette stratégie (RCED de 338 000 \$ par AVAQ gagnée)¹⁰.

L'utilisation du PNEU-C-20 seul chez les personnes de 19 à 49 ans atteintes d'ID ou de MC et dans la population générale de 50 ans a donné lieu à des estimations allant de dominant à 11 000 \$ par AVAQ gagnée^{9, 10}. Dans les 2 études, on a estimé que l'utilisation du PNEU-C-20 seul pour les personnes de 19 à 64 ans atteintes d'ID ou de MC et pour la population générale de 65 ans dominait les recommandations actuelles^{9, 10}. Ce résultat est cohérent avec les comparaisons fondées sur l'âge uniquement et sur le risque uniquement, où les interventions sont apparues plus rentables à 65 ans qu'à 50 ans.

Tableau 3. Rapports coût/efficacité différentiels pour les stratégies de vaccination combinées en fonction de l'âge et du risque utilisant le PNEU-C-15 ou le PNEU-C-20 par rapport aux recommandations actuelles

Vaccin	Stratégie	Âge	Effets indirects inclus	RCED (\$/AVAQ)	
				Stoecker et al. ¹⁰ , perspective sociétale	Weycker et al. ⁹ , perspective du système de santé
PNEU-C-15	En série avec PNEU-P-23	De 19 à 64 ans pour personnes atteintes de MC/ID; 65 ans pour la population générale	Non	338 000	--
PNEU-C-20	Seul	De 19 à 49 ans pour personnes atteintes de MC/ID; 50 pour la population générale	Non	Dominant	11 000
PNEU-C-20	Seul	De 19 à 64 ans pour personnes atteintes de MC/ID; 65 ans pour la population générale	Non	Dominant	Dominant

I.5 Généralisabilité

Étant donné que toutes les études ont été menées aux États-Unis, la transférabilité des estimations du rapport coût/efficacité a été évaluée. La généralisabilité clinique, le type d'analyse, la méthode de calcul des coûts, la méthode de mesure des résultats et l'utilisation d'un instrument de mesure fondé sur les préférences pour obtenir les valeurs d'utilité étaient conformes aux lignes directrices du CCNI pour la réalisation d'évaluations économiques dans le contexte canadien¹³. Le taux d'actualisation (3 %) était supérieur à celui recommandé de 1,5 %. Les recommandations des États-Unis en matière de vaccination au moment des analyses différaient de celles du Canada contre le pneumocoque, de sorte que le comparateur utilisé dans les analyses incluses peut ne pas refléter le contexte canadien. Par exemple, aux États-Unis, le PNEU-P-23 plus le PNEU-C-13 facultatif dans le cadre d'une prise de décision clinique partagée a été recommandé pour les adultes de 65 ans ou plus, alors qu'au Canada, les recommandations au niveau de la population pour ce groupe d'âge visaient le PNEU-P-23.

I.6 Paramètres et hypothèses influents

Les paramètres du modèle qui ont été signalés comme influençant le rapport coût/efficacité estimé sont les suivants : l'efficacité réelle (ER) globale des vaccins conjugués, l'ER des vaccins conjugués contre la maladie de sérotype 3 (ST3), le déclin de l'ER du vaccin, l'incidence de la pneumonie d'origine communautaire à pneumocoques (POCP) et le prix du vaccin. L'hypothèse d'une diminution des maladies de TV dans la population adulte associée à un futur programme de vaccination des nourrissons a généralement donné lieu à des RCED plus élevés que les scénarios qui ne tenaient pas compte de ces effets indirects potentiels.

Les estimations du RCED de Smith *et al.*⁶ avaient tendance à être plus élevées que dans les autres modèles, les résultats étant généralement moins favorables à l'utilisation du PNEU-C-15 ou du PNEU-C-20 par rapport aux recommandations actuelles en matière de vaccination. Bien que les raisons de cette différence soient incertaines, l'étude de Smith *et al.* était différente des autres en ne modélisant pas les personnes atteintes d'ID. Elle a également utilisé des données moins récentes concernant la couverture par les sérotypes de vaccins et l'incidence des IP⁷. Ce modèle, ainsi que celui de Weycker *et al.*⁹, a utilisé la perspective du système de santé; l'utilisation d'une perspective plus étroite (par rapport à la perspective sociétale) qui ne tient pas compte de l'ensemble des avantages associés aux programmes de vaccination peut également avoir contribué à des estimations de coût/efficacité moins favorables.

I.7 Conclusions

Un examen de la littérature évalué par des pairs et de la littérature grise a permis de recenser 4 études coût/utilité du PNEU-C-15 et du PNEU-C-20 par rapport aux recommandations actuelles en matière de vaccination. Ces études ont généralement révélé que l'utilisation du PNEU-C-20 chez les adultes plus âgés était associée à une augmentation des AVAQ, avec des RCED inférieurs lorsque le vaccin était utilisé chez les adultes de 65 ans ou plus par rapport aux programmes destinés aux adultes de 50 ans ou plus. Les estimations du RCED quant à l'utilisation du PNEU-C-15 en série avec le PNEU-P-23 à l'âge de 65 ans ont montré une variabilité entre les études. L'incidence estimée de l'ajout de programmes fondés sur le risque pour les jeunes adultes atteints d'ID ou de MC à une stratégie fondée sur l'âge dépendait du produit vaccinal, avec des estimations de coût/efficacité plus favorables pour le PNEU-C-20 que pour le PNEU-C-15 dans la série avec le PNEU-P-23.

II. ANALYSE COÛT/UTILITÉ

II.1 Description du modèle économique

Un modèle coût/utilité a été élaboré pour évaluer le rapport coût/efficacité des vaccins PNEU-C-15 et PNEU-C-20 dans la population canadienne. Le modèle a comparé les résultats en matière de santé et d'économie de différentes stratégies de vaccination. Des résumés des méthodes et des résultats sont fournis ci-dessous.

L'analyse économique a intégré les considérations suivantes : l'âge recommandé pour la vaccination et la question de savoir si le PNEU-C-15 ou le PNEU-C-20 doit être utilisé seul ou en série avec le PNEU-P-23. Étant donné que les taux d'IP sont plus élevés dans les régions circumpolaires du Canada, des analyses distinctes ont été effectuées pour les Territoires du Nord (Territoires du Nord-Ouest, Yukon et Nunavut) et les provinces, appelées respectivement « Nord du Canada » (NdC) et « Reste du Canada » (RdC). En raison des limites des données, le modèle n'a évalué que les stratégies de vaccination en fonction de l'âge et n'a pas modélisé séparément le risque dans les groupes de population connus pour présenter un risque plus élevé d'IP, notamment les personnes souffrant d'ID ou de MC.

Le modèle a suivi une cohorte unique de personnes de 50, de 65 ou de 75 ans sans antécédents de vaccination contre le pneumocoque au cours de leur vie. L'âge au moment de l'entrée dans le modèle a été modifié afin d'évaluer les différentes recommandations possibles concernant l'âge de vaccination. La recommandation actuelle de l'utilisation du PNEU-P-23 pour adultes plus âgés au niveau de la population canadienne a été comparée au PNEU-C-15 ou au PNEU-C-20 seuls ou en série avec le PNEU-P-23. Lorsqu'il est utilisé en série, on suppose que le vaccin conjugué est administré en premier, suivi du PNEU-P-23 un an plus tard. On a également supposé que le vaccin était administré à l'entrée dans le modèle.

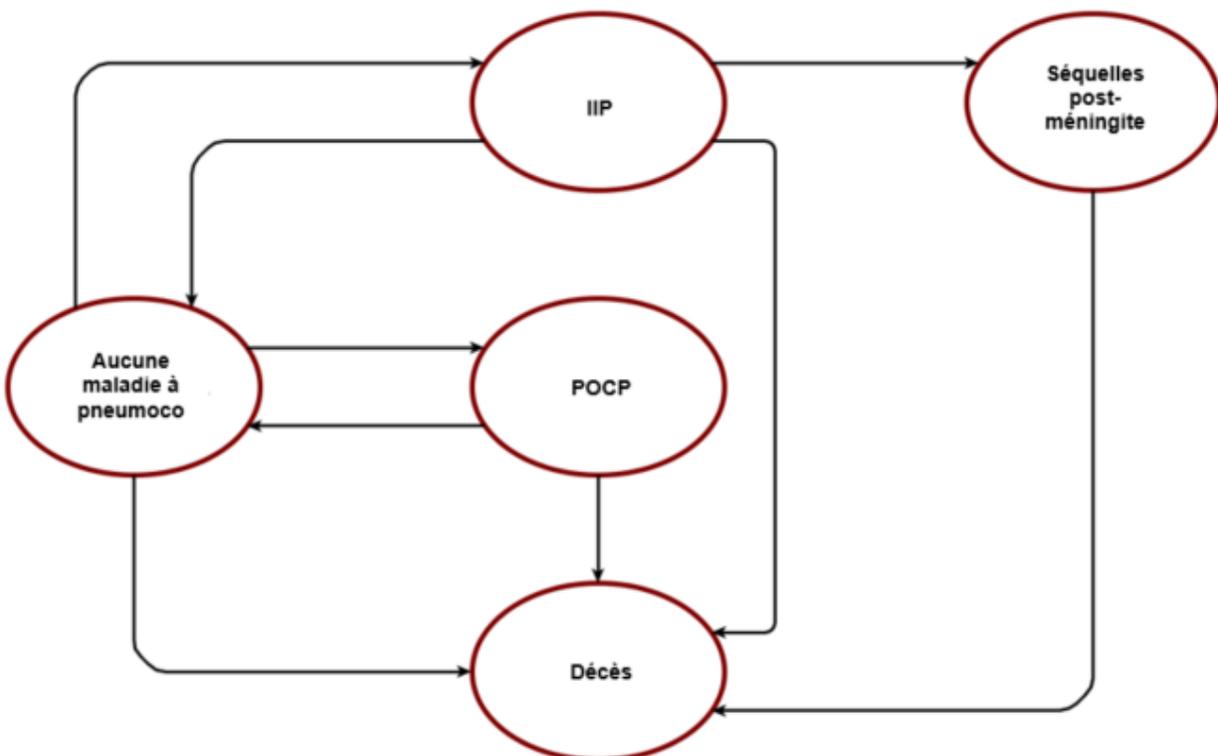
Les personnes n'avaient pas d'IP à l'entrée dans le modèle, mais pouvaient développer une IIP ou une POCP au cours de leur vie ([Figure 1](#)). La POCP pouvait être traitée hors de l'hôpital (en consultation externe) ou nécessiter une hospitalisation (en milieu hospitalier). Il existait un risque de décès associé à l'IP et la mortalité attribuable à d'autres causes a également été modélisée¹⁴. Les personnes se remettant d'une IIP (toutes supposées nécessiter une hospitalisation) pourraient subir des conséquences à long terme liées à leur infection (séquelles neurologiques ou auditives). On a supposé que la vaccination réduisait le risque d'IP due aux sérotypes inclus dans le vaccin. Le modèle de cohorte était statique et n'incorporait aucune rétroaction dynamique. Il a utilisé un horizon temporel à vie, un taux d'actualisation de 1,5 % pour les coûts et les résultats, et a évalué le rapport coût/efficacité selon les perspectives du système de santé et sociétale. Le modèle a été programmé à l'aide du logiciel R 4.0 et du paquet *data.table*, et a utilisé l'approche décrite par Krijkamp *et al.* (2020)¹⁵⁻¹⁷.

Les résultats du modèle comprenaient les cas d'IIP et de POCP, les décès dus à l'IP, les années de vie, les AVAQ et les coûts. Les AVAQ et les coûts ont été utilisés pour estimer les RCED. Les estimations du modèle étaient basées sur 2 000 simulations avec des paramètres tirés de distributions. Des distributions de probabilité conventionnelles ont été utilisées : des distributions bêta ont été utilisées pour les paramètres contraints entre 0 et 1, comme les probabilités et les utilités en santé; des distributions de Dirichlet l'ont été pour les probabilités multivariées, comme la proportion de cas d'IP attribuables aux groupes de sérotypes; des distributions gamma et log-

normales ont été utilisées pour les paramètres contraints à des valeurs positives, comme les coûts et les rapports de taux.

Étant donné que plusieurs produits et stratégies de vaccination ont été évalués, des analyses séquentielles ont été effectuées afin de déterminer si certaines stratégies permettraient une utilisation plus efficace des ressources. Pour un groupe d'âge et une région géographique donnés, les RCED séquentiels ont été calculés en classant les stratégies du coût le plus faible au coût le plus élevé et en comparant les coûts différentiels et les AVAQ gagnées pour une stratégie donnée à la stratégie suivante moins coûteuse. Dans l'analyse séquentielle, les stratégies pouvaient être éliminées parce qu'il y en avait d'autres qui, selon les projections, permettaient d'obtenir plus d'AVAQ gagnées à des coûts moindres (c.-à-d. que la stratégie était dominée) ou qu'il y avait une combinaison d'autres stratégies qui permettaient d'obtenir plus d'AVAQ gagnées à des coûts moindres, de sorte que la stratégie exclue ne serait jamais l'intervention optimale, quel que soit le seuil de rentabilité utilisé (c.-à-d. que la stratégie était soumise à une dominance étendue).

Figure 1. Aperçu des états de santé inclus dans le modèle et des transitions possibles entre les états de santé*



*IIP=infection invasive à pneumocoques; POCP=pneumonie d'origine communautaire à pneumocoques

II.2 Paramètres du modèle

Les paramètres du modèle décrivant l'épidémiologie de l'IP ([Tableau 4](#)), les caractéristiques du vaccin ([Tableau 5](#)), les coûts ([Tableaux 6 et 7](#)) et l'utilité en santé ([Tableau 8](#)) ont été dérivés des données et de la littérature disponibles, dans la mesure du possible, et par hypothèse dans le cas contraire. Les données canadiennes ont été utilisées de préférence, lorsqu'elles étaient disponibles. En l'absence de données sur l'ER pour le PNEU-C-15 et le PNEU-C-20, on a supposé que l'ER vaccinale était égale à celle signalée pour le PNEU-C-13, mais étendue pour couvrir des sérotypes supplémentaires non inclus dans le PNEU-C-13. On a supposé que l'ER vaccinale pour la prévention de l'IP causée par le ST3 était inférieure à celle des autres sérotypes pour les vaccins conjugués et polysaccharidiques^{11, 18}. On a également supposé que la protection était plus durable pour les vaccins conjugués que pour le PNEU-P-23¹⁰.

Les données sur l'incidence de l'IIP par âge et par région proviennent du Programme de surveillance circumpolaire internationale (SCI) et du Système canadien de surveillance des maladies à déclaration obligatoire (SCSMDO)¹⁹. L'incidence de la pneumonie d'origine communautaire (POC) a été estimée à l'aide des dossiers d'hospitalisations pour pneumonie extraits des bases de données sur les congés des patients (BDPC) de 2018 à 2019. Les données du réseau de surveillance des cas graves (SOS) ont été utilisées pour estimer la proportion de cas de POC hospitalisés dus à *S. pneumoniae*²⁰. L'incidence des cas de POCP en consultation externe a été estimée à partir des études rapportant la proportion de cas de POC hospitalisés²¹⁻²⁴. La proportion de cas d'IP attribuables aux sérotypes contenus dans les vaccins a été obtenue à partir des données de surveillance canadiennes^{19, 20}. Les estimations de la létalité^{20, 25} et du risque de séquelles à long terme²⁶⁻³⁵ ont été obtenues à partir de la littérature.

Les coûts des IIP et des hospitalisations pour pneumonie ont été estimés à l'aide de pondérations du volume des ressources obtenues à partir des BDPC (de 2015 à 2019)³⁶⁻³⁹ et du coût d'un séjour hospitalier standard⁴⁰. On a supposé que les coûts de la pneumonie en consultation externe comprenaient soit une visite au cabinet du médecin, soit une visite au service des urgences. Les coûts des séquelles à long terme étaient basés sur les coûts des complications sur le plan auditif ou neurologique de la méningite bactérienne⁴¹. Les coûts de la vaccination comprenaient les frais administratifs⁴² et le prix du vaccin.

Les prix du PNEU-P-23 et du PNEU-C-13 ont été calculés sur la base des prix contractuels communiqués à titre confidentiel par le service Approvisionnement en vaccins et assurance de l'ASPC. Les prix du PNEU-C-15 et du PNEU-C-20 ont été calculés sur la base des prix différentiels américains relatifs de ces vaccins par rapport au PNEU-C-13⁴³. Sur la base des données américaines, le prix différentiel du PNEU-C-20 était plus élevé que celui du PNEU-C-15. Pour la perspective sociétale, les coûts comprenaient la perte de productivité due à la maladie, les coûts des soignants et les frais médicaux à la charge du patient. La perte de productivité a été estimée en utilisant l'approche du capital humain.

Les utilités spécifiques à l'âge pour la population générale canadienne ont été basées sur les scores de l'indice EQ-5D-5L des résidents de l'Alberta, au Canada⁴⁴. Les utilités de l'IIP, du POCP et des séquelles à long terme ont été dérivées en appliquant des multiplicateurs d'utilité pour chaque état⁴⁵⁻⁵⁰ par rapport aux normes d'utilité de la population générale.

Tableau 4. Paramètres épidémiologiques

Paramètre	Base	Fourchette	Référence	
Incidence de l'IIP (par 100 000 habitants)				
De 50 à 64 ans				
NdC	38,97	De 23,10 à 58,93	SCSMDO 2018-2019 SCI 2018-2019 ¹⁹	
RdC	14,45	De 13,83 à 15,09		
De 65 à 74 ans				
NdC	71,30	De 34,20 à 121,79		
RdC	20,61	De 19,52 à 21,72		
75 ans ou +				
NdC	105,01	De 38,55 à 204,12		
RdC	31,06	De 29,51 à 32,65		
Incidence de la POC (patients hospitalisés) (par 100 000 hab.)				
De 50 à 64 ans				
Nord du Canada	568,81	De 502,43 à 639,22	BDC 2018-2019 ³⁹	
RdC	347,81	De 344,46 à 351,17		
De 65 à 74 ans				
NdC	1 777,32	De 1 568,36 à 1 998,91		
RdC	871,48	De 863,81 à 879,20		
75 ans ou +				
NdC	5 104,13	De 4 555,27 à 5 682,02		
RdC	2 845,89	De 2 829,84 à 2 861,97		
Proportion de cas de POC attribuables à <i>S. pneumoniae</i> (%)				
De 50 à 64 ans	19,4	De 17,4 à 21,6	LeBlanc <i>et al.</i> 2022 ²⁰	
De 65 à 74 ans	13,9	De 12,1 à 15,8		
75 ans ou +	9,5	De 8,3 à 10,7		

Paramètre	Base	Fourchette	Référence	
Probabilité que le cas de POC soit géré en consultation externe plutôt qu'en tant que patient hospitalisé				
De 50 à 64 ans	2,6	De 0,8 à 6,5	Jokinen <i>et al.</i> 1993	
De 65 à 74 ans	1,2	De 0,5 à 2,5	Nelson <i>et al.</i> 2008	
75 ans ou +	1,0	De 0,4 à 2,1	Mathijssen et Ignacio 2022 Averin <i>et al.</i> 2022 ²¹⁻²⁴	
Distribution des sérotypes de vaccins (%)				
De 50 à 64 ans				
ST3	11,5	De 9,6 à 13,5	LNM 2019 ¹⁹	
PNEU-C-13/non-ST3	21,3	De 18,8 à 23,8		
PNEU-C-15/non-PNEU-C-13	12,2	De 10,3 à 14,3		
PNEU-C-20/non-PNEU-C-15	19,2	De 16,9 à 21,7		
PNEU-P-23/non-PNEU-C-20	15,7	De 13,5 à 18,0		
TNV	20,1	De 17,7 à 22,6		
65 ans ou +				
ST3	13,2	De 11,6 à 15,0		
PNEU-C-13/non-ST3	16,0	De 14,2 à 17,9		
PNEU-C-15/non-PNEU-C-13	15,4	De 13,6 à 17,3		
PNEU-C-20/non-PNEU-C-15	13,5	De 11,8 à 15,3		
PNEU-P-23/non-PNEU-C-20	10,1	De 8,6 à 11,7		
TNV	31,7	De 29,3 à 34,1		
Proportion de survivants d'IIP ayant des séquelles à long terme (%)				
Séquelles auditives	2,1	De 1,8 à 2,5	Schut <i>et al.</i> 2011 Ostergaard <i>et al.</i> 2005 Hoogman <i>et al.</i> 2007 Brouwer <i>et al.</i> 2010 Système de surveillance active des noyaux bactériens 2019	
Séquelles neurologiques	1,9	De 1,6 à 2,2	Wijayasri 2019 Heckenberg <i>et al.</i> 2012 Worsoe <i>et al.</i> 2010 ^{25, 27, 29-31, 33, 34}	
Mortalité (%)				
IIP				
De 50 à 64 ans	10,9	De 9,9 à 12,0	Wijayasri 2019 ²⁵	

17 | Recommandations sur l'utilisation du vaccin conjugué 15-valent (PNEU-C-15) contre le pneumocoque et 20-valent (PNEU-C-20) contre le pneumocoque chez les adultes : Annexe de données économiques supplémentaires

Paramètre	Base	Fourchette	Référence
65 ans ou +	17,2	De 16,2 à 18,3	
POCP (patients hospitalisés)			
De 50 à 64 ans	4,8	De 2,9 à 7,1	LeBlanc <i>et al.</i> 2022 ²⁰
65 ans ou +	9,9	De 7,7 à 12,3	

IIP = infection invasive à pneumocoques; POC = pneumonie d'origine communautaire; POCP = pneumonie d'origine communautaire à pneumocoques; ST3 = sérotype 3; TNV = type non vaccinal; RdC = Reste du Canada; NdC = Nord du Canada

Tableau 5. Caractéristiques du vaccin

Paramètre	Base	Fourchette	Référence
Couverture vaccinale (%)			
De 50 à 64 ans	48,3	De 43,7 à 53,0	Même valeur utilisée que les 65 à 74 ans
De 65 à 74 ans	48,3	De 43,7 à 53,0	Enquête sur la grippe saisonnière 2021 ⁵¹
75 ans ou +	65,4	De 59,6 à 71,2	Enquête sur la grippe saisonnière 2021 ⁵¹
ER du PNEU-C à l'âge de 65 ans (%)			
TV-IIP	60,0	De 34,0 à 76,0	Hypothèse basée sur Farrar <i>et al.</i> 2021 et Bonten <i>et al.</i> 2015 ^{52, 53}
ST3-IIP	26,0	De 0 à 53,4	Stoecker 2020 ¹¹
TV-POC	45,0	De 14,0 à 65,0	Hypothèse basée sur Childs <i>et al.</i> 2021 et Bonten <i>et al.</i> 2015 ^{53, 54}
ST3-POC	15,6	De 0 à 22,7	Stoecker 2020 ¹¹
ER du PNEU-P-23 à l'âge de 65 ans (%)			
TV-IIP	47,0	De 32,0 à 63,0	Djennad <i>et al.</i> 2018 ¹⁸
ST3-IIP	2,0	De 0 à 21,0	Djennad <i>et al.</i> 2018 ¹⁸
TV-POC	20,0	De 0 à 40,0	Lawrence <i>et al.</i> 2020 ⁵⁵
ST3-POC	2,0	De 0 à 21,0	Hypothèse d'effet similaire utilisée pour ST3-IIP
ER du vaccin à l'âge de 50 ans	1,1 x ER à l'âge de 65 ans		Hypothèse
ER du vaccin à l'âge de 75 ans	0,9 x ER à l'âge de 65 ans		Hypothèse
Durée de la protection			
PNEU-C	15 ans : stable pendant 5 ans, déclin linéaire	12 ans : stable pendant 5 ans,	Stoecker 2020 ¹⁰

Paramètre	Base	Fourchette	Référence
	jusqu'à 0 sur 10 ans	déclin linéaire jusqu'à 0 sur 7 ans	
PNEU-P-23	15 ans : déclin linéaire jusqu'à 0 sur 15 ans	7 ans : baisse linéaire jusqu'à 0 sur 7 ans	

TV = type vaccinal; ST3 = Sérotype 3

Tableau 6. Paramètres des coûts directs

Paramètre	Base	Fourchette	Référence	
Coût de l'administration du vaccin	16,77	De 12,58 à 20,96	CCNI 2018 ⁴²	
Coût par cas d'IIP				
De 50 à 64 ans	29 146	De 27 363 à 30 984	BDCP 2015-2019 ³⁶⁻³⁹	
De 65 à 74 ans	28 955	De 26 727 à 31 271		
75 ans ou +	21 501	De 20 001 à 23 054		
Coût par cas de POC en milieu hospitalier				
De 50 à 64 ans				
NdC	11 725	De 10 575 à 12 933	BDCP 2015-2019 ³⁶⁻³⁹	
RdC	9 813	De 9 730 à 9 897		
De 65 à 74 ans				
NdC	10 297	De 9 466 à 11 163		
RdC	9 992	De 9 910 à 10 074		
75 ans ou +				
NdC	12 200	De 11 143 à 13 304		
RdC	10 043	De 9 997 à 10 089		
Coût par cas de POC en consultation externe				
De 50 à 64 ans	109,58	De 82,19 à 136,98*		ICIS 2007 Gouvernement de l'Alberta 2019 Barème des prestations de l'Ontario Yan <i>et al.</i> 2017 ⁵⁶⁻⁵⁹ Excluant les coûts des médicaments
65 ans ou +	125,84	De 94,38 à 157,30	ICIS 2007 Gouvernement de l'Alberta 2019 Barème des prestations de l'Ontario	

19 | Recommandations sur l'utilisation du vaccin conjugué 15-valent (PNEU-C-15) contre le pneumocoque et 20-valent (PNEU-C-20) contre le pneumocoque chez les adultes : Annexe de données économiques supplémentaires

Paramètre	Base	Fourchette	Référence
			Yan <i>et al.</i> 2017 ⁵⁶⁻⁵⁹ Y compris les coûts des médicaments
Frais de médicaments à la charge du patient (<65 ans)	18,06	De 13,55 à 22,58*	Programme de médicaments de l'Ontario ⁶⁰
Coût annuel des soins pour les personnes présentant des séquelles auditives	2 783,33	De 2 087,50 à 3 479,16*	Christensen 2014 ⁴¹
Coût annuel des soins pour les personnes présentant des séquelles neurologiques	9 262,42	De 6 946,82 à 11 578,03*	
Coût du transport vers les soins hospitaliers			
NdC	7 573	De 3 001 à 12 189*	BDCP 2015-2019 Glauser 2015 Gouvernement des Territoires du Nord-Ouest, 2018 Gouvernement du Nunavut Rendell 2016 Tam 2009 ^{36-39, 61-65}
RdC	396	De 199 à 592*	BDCP 2015-2019 Agence du revenu du Canada 2022 Colbert 2020 Gouvernement de l'Île-du-Prince-Édouard, 2021 Gouvernement de la Saskatchewan Pong et Pitblado 2005 ^{36-39, 66-70}
Coût du transport vers les soins en consultation externe			
NdC	122	De 91 à 152*	Gouvernement du Yukon; Pong et Pitblado 2005 ^{70, 71}
RdC	0		On suppose que c'est à la charge du patient
Coût quotidien de l'aide aux frais de déplacement pour un séjour à l'hôpital			
NdC	155	De 78 à 310*	Gouvernement du Yukon ⁷¹
RdC	0		

*Fourchette définie comme étant $\pm 25\%$ de la valeur du scénario de référence

Tableau 7. Paramètres des coûts indirects

Paramètre	Base	Fourchette	Référence
Perte de productivité			
Hospitalisation			
De 50 à 64 ans	3 237	De 2 427 à 4 046*	Pasquale <i>et al.</i> 2019 Statistique Canada 2020 ^{72, 73}
65 ans ou plus	338	De 254 à 423*	
En consultation externe (POC)			
De 50 à 64 ans	965	De 724 à 1 206*	Pasquale <i>et al.</i> 2019; Statistique Canada 2020 ^{72, 73}
65 ans ou plus	101	De 76 à 126*	
Séquelles auditives (annuelles)			
De 50 à 64 ans	19 004	De 14 253 à 23 755*	Hypothèse basée sur Bizier <i>et al.</i> 2016 Statistique Canada 2020 ^{73, 74}
65 ans ou plus	1 983	De 1 487 à 2 479*	
Séquelles neurologiques (annuelles)			
De 50 à 64 ans	54 228	De 40 671 à 67 785*	Basé sur l'hypothèse d'une perte de productivité de 100 % Statistique Canada 2020 ⁷³
65 ans ou plus	5 660	De 4 245 à 7 075*	
Coût du soutien aux aidants			
Patient hospitalisé en voie de guérison	1 233	De 925 à 1 541*	Hollander <i>et al.</i> 2019 Wyrwich <i>et al.</i> 2015 ^{75, 76}
Patient externe en voie de guérison	0		Hypothèse
Séquelles neurologiques	60 048	De 45 036 à 75 060*	Ganapathy <i>et al.</i> 2015 Hollander <i>et al.</i> 2019 ^{75, 77}

*Fourchette définie comme étant de ± 25 % de la valeur du scénario de référence.

Tableau 8. Multiplicateurs de l'utilité de la santé

Paramètre	Base	Fourchette	Référence
Hospitalisation	0,8659	De 0,8323 à 0,8963	Mangen <i>et al.</i> 2017 ⁴⁵
Consultation externe POCP	0,9938	De 0,9917 à 0,9956	Oppong <i>et al.</i> 2013a Oppong <i>et al.</i> 2 013b ^{46, 47}
Séquelles auditives	0,6850	De 0,6214 à 0,7451	Galante <i>et al.</i> 2011 ⁵⁰
Séquelles neurologiques	0,3441	De 0,2725 à 0,4164	Galante <i>et al.</i> 2011 ⁵⁰

II.3 Scénario de référence

Les résultats en matière de santé, comparés aux résultats prévus avec l'utilisation du PNEU-P-23 dans la population, sont présentés graphiquement dans la [Figure 2](#) par âge de cohorte et par région. Pour toutes les cohortes d'âges et régions géographiques, l'utilisation du PNEU-C-20, seul ou en série avec le PNEU-P-23, et l'utilisation du PNEU-C-15 en série avec le PNEU-P-23, devait éviter des cas d'IIP, de POCP, ainsi que des hospitalisations et des décès attribuables au pneumocoque, comparativement à l'utilisation continue du PNEU-P-23. Dans la cohorte des 50 ans, l'utilisation du PNEU-C-15 seul devait entraîner un plus grand nombre de cas d'IIP que l'utilisation du PNEU-P-23. Pour tous les autres âges et résultats, on a prévu que le PNEU-C-15 entraînerait moins de cas d'IIP, de POCP, d'hospitalisations et de décès que le PNEU-P-23.

Figure 2. Résultats de santé évités avec différentes stratégies de vaccination par rapport à l'utilisation du PNEU-P-23.



Les résultats sont additionnés sur la durée de vie des personnes de la cohorte d'âges indiquée pour les différentes stratégies de vaccination et comparés aux taux d'une cohorte vaccinée avec le PNEU-P-23. Les résultats sont présentés séparément pour le NdC et le RdC. Pour la stratégie de vaccination à l'âge de 50 ans, l'utilisation du PNEU-C-15 devait entraîner un plus grand nombre de cas d'IIP que les recommandations actuelles (en rouge). À noter que les axes x varient d'un graphique à l'autre.

Sauf indication contraire, les résultats sont présentés dans la perspective du système de santé. Les coûts moyens, les AVAQ et les RCED de la perspective du système de santé dans le scénario de référence sont présentés dans le [Tableau 9](#). Les rapports coût/efficacité différentiels montrent les coûts par AVAQ gagnée en comparant chaque stratégie de vaccination directement aux recommandations actuelles (PNEU-P-23). Les RCED séquentiels comparent toutes les différentes stratégies de vaccination possibles pour une cohorte d'âges et une région géographique données, en excluant celles qui sont dominées ou soumises à une domination étendue.

Dans l'analyse séquentielle, les stratégies qui, comparées à la seule recommandation actuelle, peuvent avoir des RCED considérés comme rentables par les seuils couramment utilisés, mais peuvent être exclues parce qu'il existe d'autres stratégies représentant un meilleur rapport qualité/prix, quel que soit le seuil de rentabilité utilisé. Par exemple, pour le RdC, le RCED de la vaccination à 65 ans avec le PNEU-C-15 par rapport au PNEU-P-23 est de 34 852 \$ par AVAQ gagnée. Cependant, par rapport à l'utilisation du PNEU-C-20 au sein de la même population, le PNEU-C-15 est dominé, car il est plus coûteux et donne lieu à moins d'AVAQ gagnées que le PNEU-C-20. Si le PNEU-C-20 est disponible, il serait l'option privilégiée en fonction des paramètres et hypothèses utilisés pour cette analyse.

Les coûts moyens et les AVAQ sont également représentés graphiquement dans la [Figure 3](#) par âge de la cohorte, région et perspective. Pour tous les âges de la cohorte, toutes les régions et toutes les perspectives, la frontière d'efficacité était constituée du PNEU-P-23 et du PNEU-C-20 (seuls ou en série avec le PNEU-P-23). Des RCED variaient de 6 529 \$ à 113 514 \$ par AVAQ selon la perspective du système de santé. Les RCED étaient plus élevés dans les cohortes d'âges plus jeunes en raison d'un risque de maladie plus faible et d'une protection vaccinale qui s'affaiblit à mesure que le risque augmente avec l'âge. Les RCED étaient généralement plus faibles dans le NdC en raison du fardeau de morbidité plus élevée et des coûts plus importants associés à la maladie. Les RCED plus élevés dans la cohorte des 75 ans du NdC étaient probablement attribuables à une espérance de vie plus faible dans cette région.

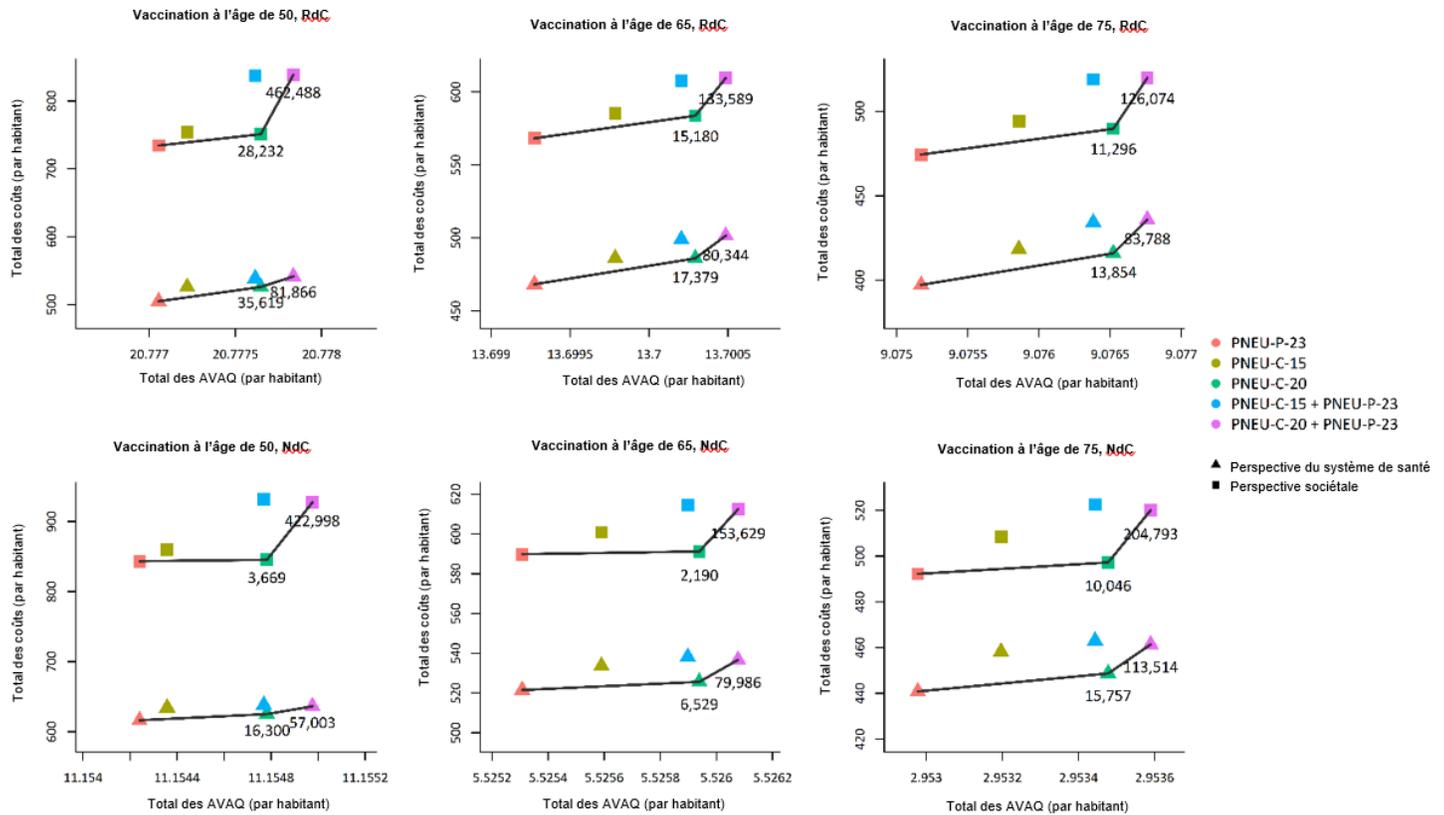
Tableau 9. Scénario de référence, perspective du système de santé : coûts moyens, années de vie ajustées par la qualité et rapports coût/efficacité différentiels

Stratégie	Coût (par 100 000 hab.) (\$)	AVAQ (pour 100 000 hab.)	RCED séquentiel (\$/AVAQ)	RCED (c. PNEU-P-23) (\$/AVAQ)
Vacciner à l'âge de 50 ans, RdC				
PNEU-P-23	50 484 326	2 077 705		
PNEU-C-20	52 597 378	2 077 765	35 619	35 619
PNEU-C-20 + PNEU-P-23	54 143 528	2 077 784	81 866	46 787
PNEU-C-15	52 591 732	2 077 722	Sous réserve d'une dominance étendue entre le PNEU-P-23 et le PNEU-C-20	127 065
PNEU-C-15 + PNEU-P-23	53 877 523	2 077 762	Dominé par le PNEU-C-20	60 515
Vacciner à l'âge de 50 ans, NdC				
PNEU-P-23	61 632 445	1 115 424		
PNEU-C-20	62 514 745	1 115 478	16 300	16 300
PNEU-C-20 + PNEU-P-23	63 619 038	1 115 498	57 003	27 028
PNEU-C-15	63 439 141	1 115 436	Dominé par le PNEU-C-20	153 970
PNEU-C-15 + PNEU-P-23	63 818 745	1 115 477	Dominé par le PNEU-C-20	41 367
Vacciner à l'âge de 65 ans, RdC				
PNEU-P-23	46 833 041	1 369 927		
PNEU-C-20	48 602 290	1 370 029	17 379	17 379
PNEU-C-20 + PNEU-P-23	50 151 922	1 370 049	80 344	27 409
PNEU-C-15	48 613 991	1 369 979	Dominé par le PNEU-C-20	34 852
PNEU-C-15 + PNEU-P-23	49 909 479	1 370 020	Dominé par le PNEU-C-20	33 077
Vacciner à l'âge de 65 ans, NdC				
PNEU-P-23	52 151 455	552 531		
PNEU-C-20	52 563 675	552 594	6 529	6 529
PNEU-C-20 + PNEU-P-23	53 667 380	552 608	79 986	19 704

25 | Recommandations sur l'utilisation du vaccin conjugué 15-valent (PNEU-C-15) contre le pneumocoque et 20-valent (PNEU-C-20) contre le pneumocoque chez les adultes : Annexe de données économiques supplémentaires

Stratégie	Coût (par 100 000 hab.) (\$)	AVAQ (pour 100 000 hab.)	RCED séquentiel (\$/AVAQ)	RCED (c. PNEU-P-23) (\$/AVAQ)
PNEU-C-15	53 367 564	552 559	Dominé par le PNEU-C-20	43 038
PNEU-C-15 + PNEU-P-23	53 815 043	552 590	Dominé par le PNEU-C-20	28 178
Vacciner à l'âge de 75 ans, RdC				
PNEU-P-23	39 732 906	907 517		
PNEU-C-20	41 603 714	907 652	13 854	13 854
PNEU-C-20 + PNEU-P-23	43 602 551	907 676	83 788	24 353
PNEU-C-15	41 848 301	907 586	Dominé par le PNEU-C-20	30 817
PNEU-C-15 + PNEU-P-23	43 428 274	907 638	Dominé par le PNEU-C-20	30 551
Vacciner à l'âge de 75 ans, NdC				
PNEU-P-23	44 082 577	295 298		
PNEU-C-20	44 871 091	295 348	15 757	15 757
PNEU-C-20 + PNEU-P-23	46 136 622	295 359	113 514	33 567
PNEU-C-15	45 820 090	295 320	Dominé par le PNEU-C-20	79 463
PNEU-C-15 + PNEU-P-23	46 299 566	295 344	Dominé par le PNEU-C-20	47 582

Figure 3. Coûts moyens et AVAQ du scénario de référence sur 2 000 simulations stratifiées par cohorte d'âges et région.



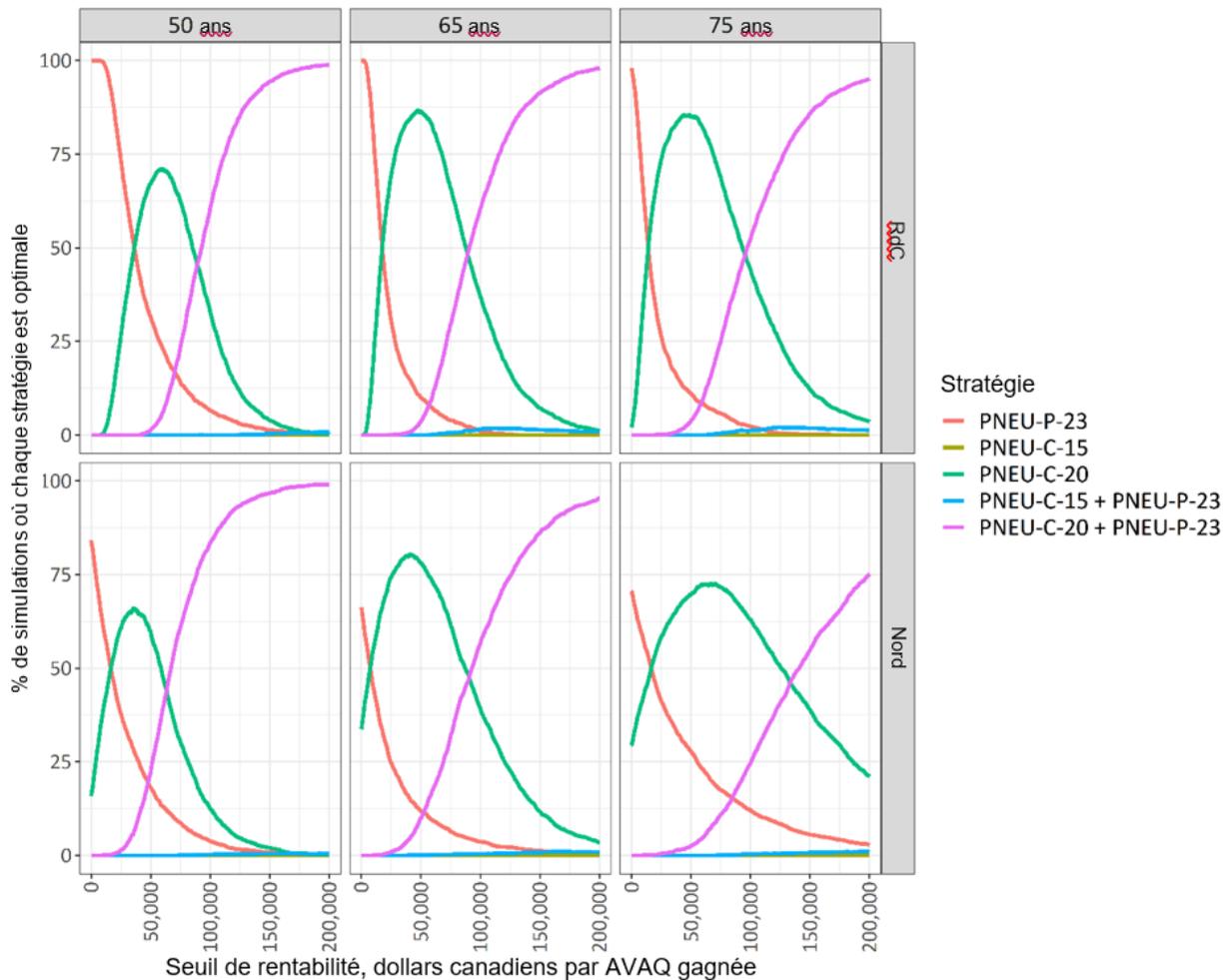
Chaque graphique montre la frontière d'efficacité de la perspective du système de santé (▲) et de la perspective sociétale (■). La frontière d'efficacité est marquée par une ligne continue reliant l'ensemble des stratégies potentiellement rentables, en fonction de la valeur du seuil de rentabilité. Les RCED sont indiqués sous chaque stratégie sur la frontière d'efficacité et sont représentés par la pente de la ligne reliant la stratégie à la stratégie suivante la plus efficace sur la frontière. Les stratégies qui ne se situent pas sur la frontière d'efficacité ne sont pas considérées comme rentables, quelle que soit la valeur seuil, et pour cette raison, les RCED ne sont pas indiqués. À noter que les échelles des axes x et y varient selon les graphiques.

La [Figure 4](#) montre la proportion de simulations pour lesquelles chaque stratégie était la stratégie optimale sur une fourchette de valeurs de seuil de rentabilité. Dans le NdC, le PNEU-C-20 était la stratégie optimale dans plus de 50 % des simulations à des seuils de 16 700 à 58 800 \$, de 7 400 à 87 100 \$ et de 16 600 à 125 600 \$, dans les cohortes d'âges de 50, de 65 et de 75 ans, respectivement. Dans le RdC, le PNEU-C-20 était la stratégie optimale dans plus de 50 % des simulations pour des seuils de 36 000 à 85 100 \$, de 17 400 à 87 900 \$ et de 14 100 à 93 100 \$, dans les cohortes d'âges de 50, de 65 et de 75 ans, respectivement.

Dans le NdC, le PNEU-C-20 en série avec le PNEU-P-23 était la stratégie optimale dans la majorité des simulations aux seuils supérieurs à 67 100 \$ (âge 50 ans), à 92 800 \$ (âge 65 ans) et à 141 000 \$ (âge 75 ans). Dans le RdC, le PNEU-C-20 en série avec le PNEU-P-23 était la stratégie optimale dans la majorité des simulations à des seuils supérieurs à 92 800 \$ (âge

50 ans), à 90 700 \$ (âge 65 ans) et à 97 100 \$ (âge 75 ans). Le PNEU-C-15 n'est apparu comme la stratégie optimale dans aucune des simulations. Le PNEU-C-15 en série avec le PNEU-P-23 était la stratégie optimale dans moins de 1 à 2 % des simulations et à des seuils de plus de 100 000 \$ par AVAQ gagnée.

Figure 4. Pourcentage de simulations où chaque stratégie était la stratégie optimale à un seuil de rentabilité donné.



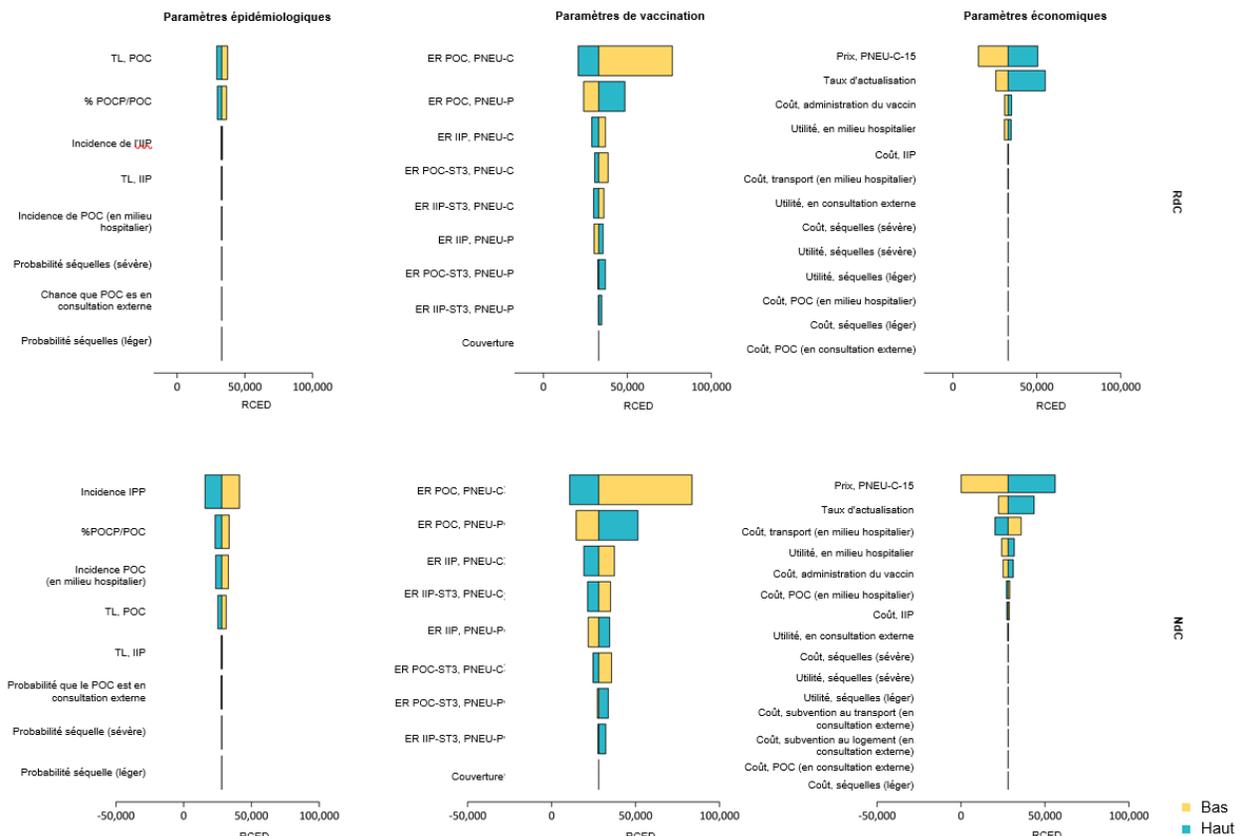
Les résultats sont présentés pour chaque cohorte d'âges et région géographique.

II.4 Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité unidimensionnelle déterministe a été effectuée pour les principaux paramètres du modèle en faisant varier les paramètres du modèle un par un dans les fourchettes énumérées dans les [Tableaux 3 à 8](#), tout en maintenant toutes les autres valeurs de paramètres à leur valeur du scénario de référence ([Figures 5 et 6](#)). Les paramètres d'efficacité vaccinale ont été testés différemment, les valeurs du PNEU-C-15/20 et du PNEU-P-23 étant limitées afin de s'assurer que le PNEU-C-15/20 ne serait pas moins efficace que le PNEU-P-23 au cours de ce test. La valeur d'ER faible du PNEU-C-15/20 était contrainte à ne pas être inférieure à la valeur du scénario de référence du PNEU-P-23, et la valeur d'ER élevée du PNEU-P-23 était contrainte à ne pas être supérieure à la valeur du scénario de référence du PNEU-C-15/20. Les prix des vaccins ont varié de $\pm 50\%$ de la valeur du scénario de référence. Les résultats sont présentés sous forme de RCED du PNEU-C-15 + PNEU-P-23 ou du PNEU-C-20 par rapport au PNEU-P-23.

Le modèle a montré une plus grande sensibilité aux paramètres de la vaccination, en particulier lorsque l'ER vaccinale contre la POC était similaire entre les vaccins polysaccharidiques et conjugués. En outre, le modèle a montré une plus grande sensibilité au prix du vaccin et au taux d'actualisation. Des variations plus importantes du RCED ont été observées dans le NdC par rapport au RdC.

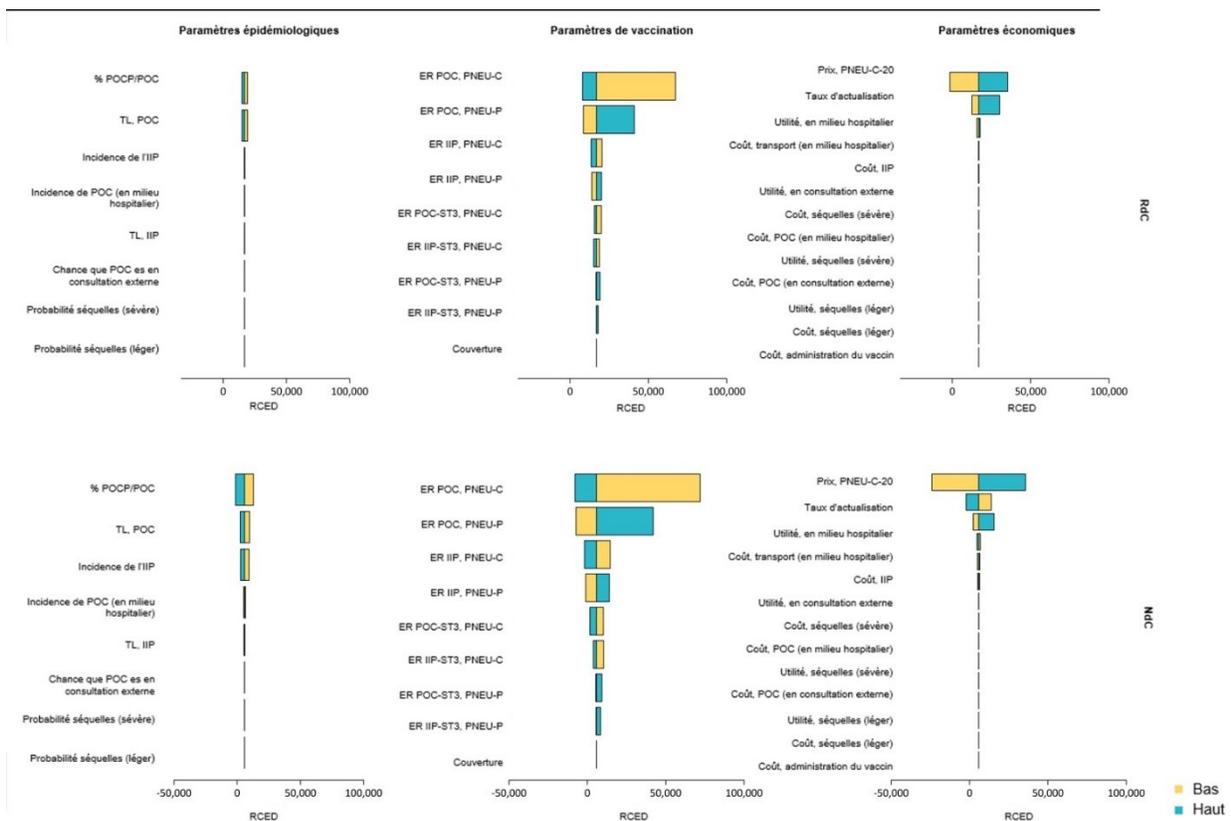
Figure 5. Analyse de sensibilité unidimensionnelle déterministe comparant le PNEU-C-15 + PNEU-P-23 au PNEU-P-23.



On a fait varier la valeur de chaque paramètre entre une valeur basse et une valeur élevée tout en maintenant tous les autres paramètres à leur valeur du scénario de référence. Les différences dans les RCED du scénario de référence par rapport au [Tableau 9](#) sont le résultat d'estimations déterministes (plutôt que probabilistes) dans l'analyse de sensibilité unidimensionnelle.

% POCP/POC = proportion de cas de POC attribuables à *S. pneumoniae*; ER = efficacité réelle du vaccin; IIP = infection invasive à pneumocoques; NdC = ord du Canada; POC = pneumonie d'origine communautaire; RdC = reste du Canada; ST3 = sérotype 3; TL = taux de létalité; VCP = vaccin conjugué contre le pneumocoque; VPP = vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque;

Figure 6. Analyse de sensibilité unidimensionnelle déterministe comparant le PNEU-C-20 au PNEU-P-23.



On a fait varier la valeur de chaque paramètre entre une valeur basse et une valeur élevée tout en maintenant tous les autres paramètres à leur valeur du scénario de référence. Les différences dans les RCED du scénario de référence par rapport au [Tableau 9](#) sont le résultat d'estimations déterministes (plutôt que probabilistes) dans l'analyse de sensibilité unidimensionnelle.

POC = pneumonie d'origine communautaire; TL = taux de létalité; IIP = infection invasive à pneumocoques; % POCP/POC = proportion de cas de POC attribuables à *S. pneumoniae*; ER = efficacité réelle du vaccin; VCP = vaccin conjugué contre le pneumocoque; VPP = vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque; ST3 = sérotype 3

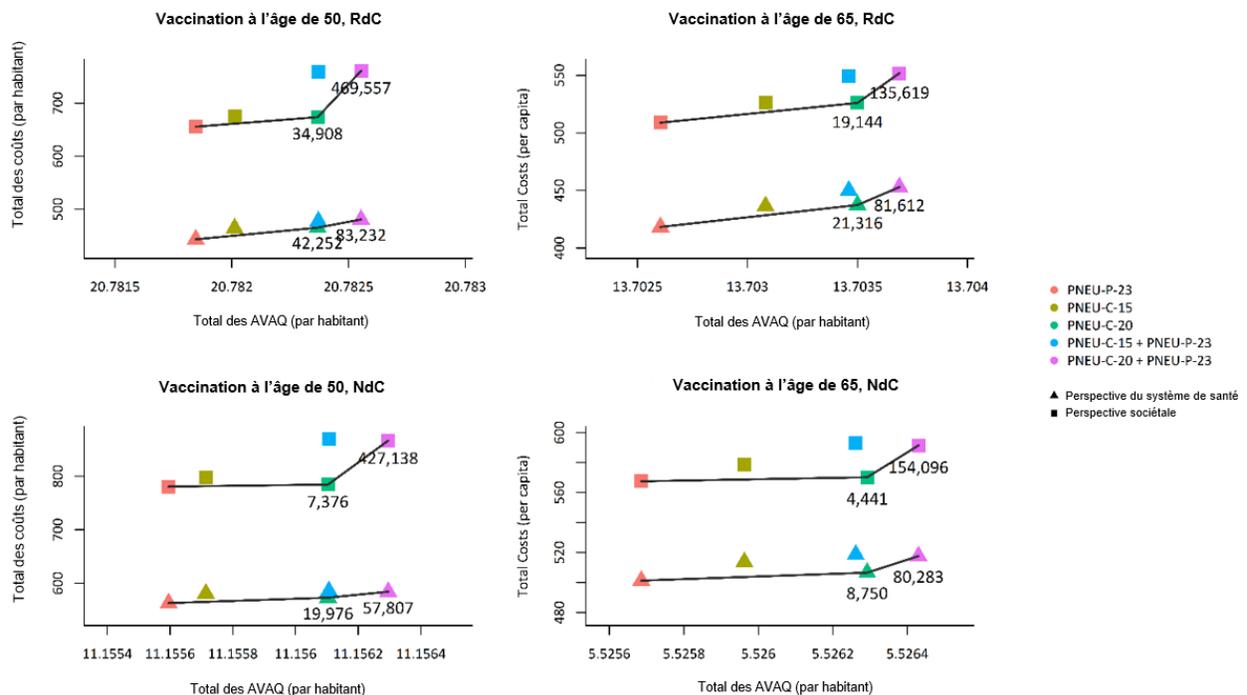
II.5 Analyses de scénarios

Des analyses de scénario approfondies ont été réalisées pour tenir compte de l'incertitude des hypothèses du scénario de référence. Certaines analyses clés sont décrites ci-dessous.

Effets indirects d'un programme de vaccination pédiatrique avec le PNEU-C-15 et/ou le PNEU-C-20

L'incidence de l'IP associée aux sérotypes propres au PNEU-C-15 ou au PNEU-C-20 a été diminuée afin d'estimer les effets indirects d'un éventuel programme de vaccination pédiatrique avec le PNEU-C-15 ou le PNEU-C-20. On a supposé que les effets indirects commençaient 4 ans après la vaccination des adultes pour tenir compte du délai de lancement d'un programme pédiatrique et du temps nécessaire pour observer un effet de réduction du portage. Les effets indirects ont été modélisés comme une simple diminution linéaire de 50 % sur 5 ans de l'incidence de l'IP attribuable aux sérotypes uniques du PNEU-C-15/20. Le remplacement potentiel des sérotypes n'a pas été modélisé. La [Figure 7](#) montre que l'inclusion des effets indirects a donné lieu à des RCED plus élevés que dans le scénario de référence. Aucune modification des stratégies sur la frontière d'efficacité n'a été observée par rapport au scénario de référence.

Figure 7. Analyse de scénario : effets indirects d'un programme de vaccination pédiatrique.

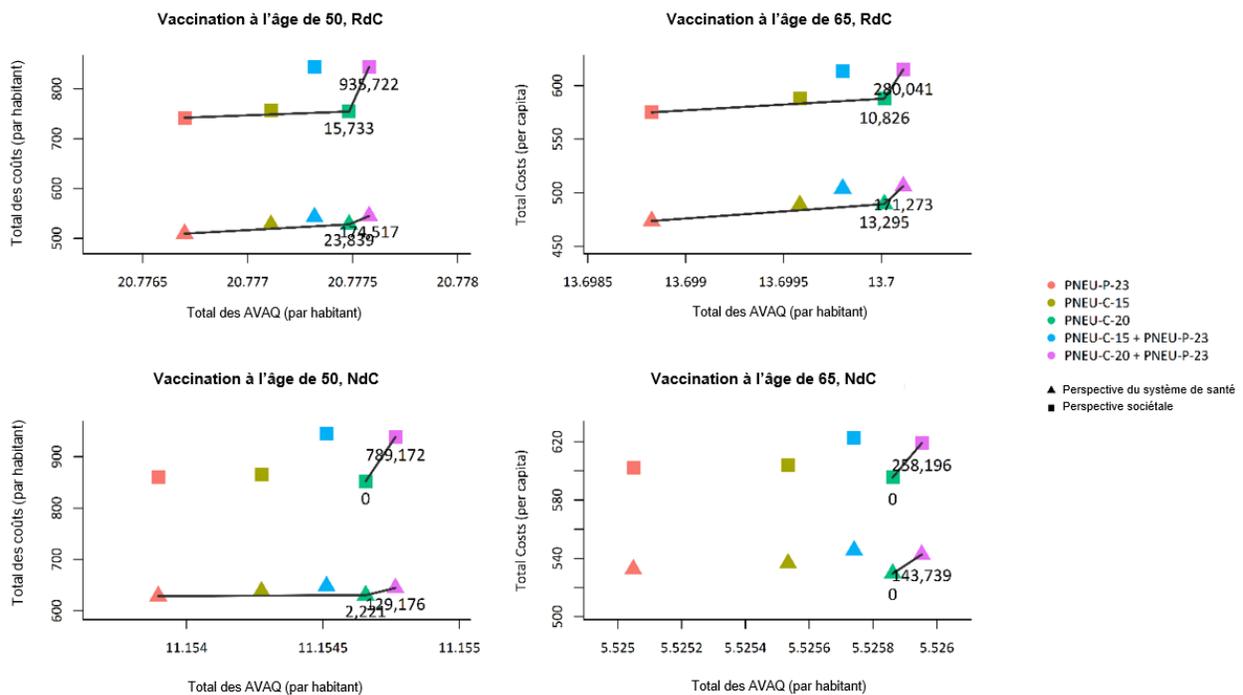


Chaque graphique montre la frontière d'efficacité selon la perspective du système de santé (▲) et la perspective sociétale (■). La frontière d'efficacité est marquée par une ligne continue reliant l'ensemble des stratégies potentiellement rentables, en fonction de la valeur du seuil de rentabilité. Les RCED sont indiqués sous chaque stratégie sur la frontière d'efficacité et sont représentés par la pente de la ligne reliant la stratégie à la stratégie suivante la plus efficace sur la frontière. Les stratégies qui ne se situent pas sur la frontière d'efficacité ne sont pas considérées comme rentables, quelle que soit la valeur seuil.

Affaiblissement plus rapide de la protection vaccinale

Ce scénario a examiné l'impact potentiel d'un affaiblissement plus rapide de la protection par rapport au scénario de référence. Dans ce scénario, la protection conférée par le vaccin polysaccharidique diminuait linéairement pour atteindre 0 % en 7 ans (contre 15 ans dans le scénario de référence). On a supposé que la protection conférée par le vaccin conjugué restait stable pendant les 5 premières années, puis diminuait jusqu'à 0 % au cours des 7 années suivantes (contre 10 ans dans le scénario de référence). Des RCED inférieurs ont été observés par rapport au scénario de référence (Figure 8), et le PNEU-P-23 a été dominé par le PNEU-C-20 à l'âge de 65 ans dans le NdC et à l'âge de 50 ans dans le NdC selon la perspective sociétale.

Figure 8. Analyse des scénarios : un affaiblissement plus rapide de la protection vaccinale.



Chaque graphique montre la frontière d'efficacité selon la perspective du système de santé (▲) et la perspective sociétale (■). La frontière d'efficacité est marquée par une ligne continue reliant l'ensemble des stratégies potentiellement rentables, en fonction de la valeur du seuil de rentabilité. Les RCED sont indiqués sous chaque stratégie sur la frontière d'efficacité et sont représentés par la pente de la ligne reliant la stratégie à la stratégie suivante la plus efficace sur la frontière. Les stratégies qui ne se situent pas sur la frontière d'efficacité ne sont pas considérées comme rentables, quelle que soit la valeur seuil.

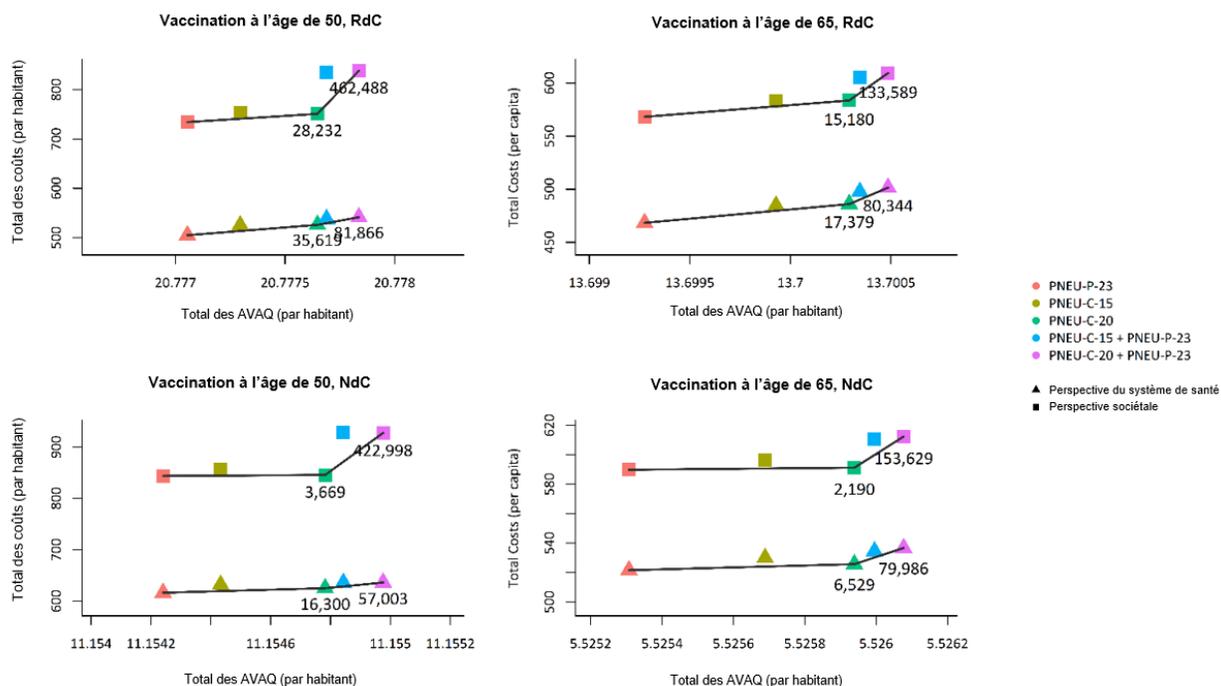
Efficacité réelle du PNEU-C-15 par rapport au sérotype 3

Ce scénario a examiné l'incidence potentielle d'une plus grande ER du PNEU-C-15 pour la prévention de l'IP due au ST3, sur la base des rapports de la moyenne géométrique des titres⁷⁸. Les valeurs d'ER vaccinale pour ce scénario sont indiquées dans le Tableau 10. L'ER accrue du PNEU-C-15 contre l'IP du ST3 a entraîné une baisse des RCED du PNEU-C-15 (seul ou en série avec le PNEU-P-23) par rapport au PNEU-P-23 comparativement à l'analyse du scénario de référence, mais n'a pas permis au PNEU-C-15 d'apparaître sur la frontière d'efficacité (Figure 9). Aucune autre modification des stratégies sur la frontière d'efficacité n'a été observée.

Tableau 10. Valeurs d'efficacité réelle vaccinale pour l'analyse du scénario du PNEU-C-15 contre l'infection à pneumocoques causée par le sérotype

Paramètre	Valeur de base	Fourchette
ER du vaccin contre l'IIP du ST3		
PNEU-P-23	2,0	De 0 à 21,0
PNEU-C-15	46,0	De 18,1 à 75,5
PNEU-C-20	26,0	De 0 à 53,4
ER du vaccin contre la POC du ST3		
PNEU-P-23	2,0	De 0 à 21,0
PNEU-C-15	27,6	De 18,4 à 37,9
PNEU-C-20	15,6	De 0 à 22,7

Figure 9. Analyse des scénarios : ER accrue du vaccin PNEU-C-15 contre l'infection à pneumocoques causée par le ST3.



Chaque graphique montre la frontière d'efficacité selon la perspective du système de santé (▲) et la perspective sociétale (■). La frontière d'efficacité est marquée par une ligne continue reliant l'ensemble des stratégies potentiellement rentables, en fonction de la valeur du seuil de rentabilité. Les RCED sont indiqués sous chaque stratégie sur la frontière d'efficacité et sont représentés par la pente de la ligne reliant la stratégie à la stratégie suivante la plus efficace sur la frontière. Les stratégies qui ne se situent pas sur la frontière d'efficacité ne sont pas considérées comme rentables, quelle que soit la valeur seuil.

Prix des vaccins

Compte tenu de la sensibilité des résultats du modèle aux prix des vaccins et à l'incertitude touchant les prix du PNEU-C-15 et du PNEU-C-20, l'influence des prix des vaccins sur la stratégie de vaccination optimale a été étudiée plus en profondeur dans une analyse de sensibilité à double sens. A été déterminé le point auquel les prix du PNEU-C-15, du PNEU-C-20 et du PNEU-P-23 auraient un rapport coût/efficacité équivalent (c.-à-d. que l'utilisation d'une stratégie de vaccination particulière n'était plus préférable).

Les prix des vaccins PNEU-C-15 et PNEU-C-20 ont été modifiés par rapport au prix supposé du PNEU-P-23. Les stratégies optimales ont été déterminées pour les cohortes de 50 et 65 ans pour des seuils de rentabilité de 30 000 et de 60 000 \$ par AVAQ gagnée. Au seuil de 30 000 \$ par AVAQ gagnée, le PNEU-P-23, le PNEU-C-15 et le PNEU-C-20 seraient des stratégies d'un rapport coût/efficacité équivalent à des prix différentiels (par rapport à un prix fixe supposé pour le PNEU-P-23) du PNEU-C-15 et du PNEU-C-20 de 14 \$ et de 51 \$ par dose, respectivement, dans la cohorte des 50 ans.

Dans la cohorte des 65 ans, les stratégies seraient équivalentes à des prix différentiels de 41 \$ (PNEU-C-15) et de 84 \$ (PNEU-C-20) par dose. À un seuil de 60 000 \$ par AVAQ gagnée, le PNEU-P-23, les PNEU-C-15 + PNEU-P-23 et le PNEU-C-20 seraient des stratégies équivalentes à des prix différentiels de 46 \$ (PNEU-C-15) et de 88 \$ (PNEU-C-20) par dose dans la cohorte des 50 ans. Dans la cohorte des 65 ans, les stratégies seraient équivalentes à des prix différentiels de 99 \$ (PNEU-C-15) et de 148 \$ (PNEU-C-20) par dose. Selon cette analyse, le prix par dose du PNEU-C-15 pourrait devoir être inférieur d'environ 40 à 50 \$ à celui du PNEU-C-20 pour que l'utilisation du PNEU-C-15 soit rentable.

II.6 Limites de l'étude

Cette étude présente un certain nombre de limites. L'absence de données comparatives sur l'ER du PNEU-C-15 et du PNEU-C-20 constitue une limite importante. Par conséquent, la prédominance du PNEU-C-20 est attribuable à la couverture plus large des sérotypes dans l'hypothèse d'une ER équivalente aux sérotypes du PNEU-C-13. De plus, la nature de la protection décroissante avec le PNEU-C-15 et le PNEU-C-20 est inconnue. Bien que les résultats du modèle semblent robustes dans l'analyse du scénario de l'affaiblissement du vaccin, les stratégies sur la frontière d'efficacité peuvent changer si l'affaiblissement est nettement différent entre les 2 vaccins conjugués.

L'effet de la vaccination sur la transmission n'a pas pu être évalué en raison de la conception statique de la cohorte. Une incertitude considérable est associée à l'utilisation future possible de vaccins contre le pneumocoque de valence plus élevée dans les programmes de vaccination pédiatrique, en matière de réduction de l'IP de TV et de remplacement potentiel du sérotype, ce qui pourrait influencer le rapport coût/efficacité d'un programme pour adultes.

Le modèle n'a pas stratifié la population en fonction de l'ID ou de MC en raison des données limitées dans ces groupes au niveau national. Ces groupes peuvent présenter un fardeau de la maladie et des coûts médicaux par cas plus élevés. Le rapport coût/efficacité des vaccins conjugués dans les groupes ne présentant aucune ID ou MC peut être surestimé, car les coûts et les avantages sont agrégés sur l'ensemble de la population.

Certaines données suggèrent que la vaccination peut réduire la survenue de problèmes cardiaques après une pneumonie^{79, 80}. En raison de l'incertitude quant à la nature de cet effet protecteur, ce résultat n'a pas été inclus dans le modèle, et cette exclusion pourrait sous-estimer les avantages de la vaccination avec le PNEU-C-15 ou le PNEU-C-20. Dans ce cas, les résultats de cette étude constitueraient une estimation prudente du rapport coût/efficacité du PNEU-C-15 et du PNEU-C-20.

Les coûts sociétaux ont probablement été sous-estimés, car la consommation non médicale et les coûts des soignants associés aux séquelles auditives n'ont pas été inclus en raison de l'incertitude quant à l'effet de l'IP et des séquelles auditives sur ces coûts. Compte tenu de ces limites, les résultats de l'étude peuvent être considérés comme une estimation prudente du rapport coût/efficacité du PNEU-C-15 et du PNEU-C-20 dans une perspective sociétale.

II.7 Conclusions

Le modèle de scénario de référence et les analyses de scénarios indiquent que le PNEU-C-20 (seul ou en série avec le PNEU-P-23) est probablement une stratégie rentable à 65 ans ou à 75 ans. Dans le scénario de référence, selon la perspective du système de santé, les RCED pour l'utilisation du PNEU-C-20 seul variaient de 6 530 \$ à 17 400 \$ par AVAQ gagnée dans ces cohortes d'âges. Les RCED du scénario de référence pour le PNEU-C-20 à 50 ans variaient de 16 300 \$ à 35 600 \$ par AVAQ gagnée selon la perspective du système de santé. Le PNEU-C-15 a été dominé ou soumis à une domination prolongée dans la plupart des scénarios et ne semble pas être une stratégie rentable tant que le PNEU-P-23 ou le PNEU-C-20 sont disponibles.

III. COMPARAISON À MODÈLES MULTIPLES

III.1 Approche

Pour évaluer la robustesse du modèle coût/utilité décrit dans la [Section 2](#), une comparaison à modèles multiples a été réalisée. Les résultats de différents modèles économiques ont été comparés pour déterminer les domaines de cohérence et de différence entre des modèles ayant des structures et des hypothèses différentes. Deux (2) autres modèles de coût/utilité, financés par l'industrie, ont été établis et adaptés pour évaluer le rapport coût/efficacité des stratégies de vaccination en fonction de l'âge dans la population canadienne. Les versions de Merck⁸ et de Pfizer⁹ ont été décrites dans l'examen systématique ([Section 1](#)) et ont été utilisées dans les évaluations économiques du PNEU-C-15 et/ou du PNEU-C-20 aux États-Unis.

Dans la mesure du possible, ces modèles ont intégré les mêmes paramètres que ceux utilisés dans le modèle canadien coût/utilité décrit précédemment, bien que les différences dans les structures des modèles aient nécessité certaines modifications ou hypothèses de simplification, comme le décrit le [Tableau 11](#). Tous les modèles ont été adaptés pour représenter une population générale et n'ont pas inclus de stratification en fonction d'une ID ou d'une MC.

Tableau 11. Résumé des principales différences entre les modèles utilisés dans la comparaison à modèles multiples

Caractéristiques du modèle	Merck	Pfizer	CCNI
Type de modèle	Cohorte unique	Cohorte à âges multiples	Cohorte unique
ER vaccinale plus faible pour le ST3 que pour les autres sérotypes	Oui	Non	Oui
Coûts et conséquences sur la santé des séquelles post-méningites inclus	Oui	Non	Oui

Pour la comparaison à modèles multiples, les résultats d'un seul scénario de référence ont été générés et aucune analyse de sensibilité n'a été effectuée. Une perspective du système de santé a été adoptée et tous les modèles ont utilisé un horizon temporel à vie. Les effets indirects d'un éventuel programme de vaccination pédiatrique n'ont pas été pris en compte pour cette comparaison. Pour une région et une recommandation d'âge données, des RCED séquentiels ont été calculés afin de permettre une comparaison entre différentes stratégies de vaccination et de cerner les options qui seraient les plus rentables. Les résultats de la comparaison à modèles multiples sont résumés sous forme agrégée ci-dessous afin d'éviter la divulgation éventuelle de renseignements confidentiels.

III.2 Résultats des comparaisons à modèles multiples

Les résultats étaient globalement cohérents entre les différents modèles. Les différences d'estimations entre les modèles reflètent probablement les différences de structure des modèles et les hypothèses de simplification faites pour les besoins de la comparaison à modèles multiples. Malgré la variabilité quantitative des estimations du RCED entre les modèles, les résultats qualitatifs étaient cohérents.

Dans l'analyse séquentielle de toutes les stratégies de vaccination, tous les modèles ont estimé que le PNEU-C-15 ou le PNEU-C-15 en série avec le PNEU-P-23 seraient dominés ou soumis à une domination étendue par le PNEU-C-20. Ce constat est valable pour tous les âges et toutes les régions.

Les 3 modèles indiquent que l'utilisation du PNEU-C-20 est probablement une stratégie rentable à l'âge de 50 ans et de 65 ans, avec des RCED allant de 5 000 à 40 000 \$ par AVAQ selon les modèles et les régions géographiques. À 75 ans, les résultats découlant de l'utilisation du PNEU-C-20 étaient variables, les RCED variant de 11 000 \$ à 105 000 \$ par AVAQ gagnée. Tous les modèles ont placé le PNEU-C-20 en série avec le PNEU-P-23 sur la frontière d'efficacité pour tous les âges et toutes les régions, ce qui suggère que cette stratégie pourrait être considérée comme rentable, selon le seuil utilisé.

III.3 Conclusions

Trois (3) modèles coût/utilité avec des valeurs de paramètres harmonisées ont montré des résultats qualitativement cohérents malgré des structures et des hypothèses de modèles différentes. La comparaison a appuyé la conclusion selon laquelle, d'après les données actuellement disponibles, le PNEU-C-20, utilisé seul ou en série avec le PNEU-P-23, pourrait être une stratégie rentable à utiliser dans la population adulte canadienne.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
AVAQ	Années de vie ajustées par la qualité
BDCP	Base de données sur les congés des patients
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
ER	Efficacité réelle
IC	Intervalle de confiance
ICIS	Institut canadien d'information sur la santé
ID	Immunodépression
IIP	Infection invasive à pneumocoques
IP	Infection à pneumocoques
LNM	Laboratoire national de microbiologie
MC	Maladie chronique
PNEU-C	Vaccin conjugué contre le pneumocoque
PNEU-C-13	Vaccin conjugué 13-valent contre le pneumocoque
PNEU-C-15	Vaccin conjugué 15-valent contre le pneumocoque
PNEU-C-20	Vaccin conjugué 20-valent contre le pneumocoque
PNEU-P	Vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque
PNEU-P-23	Vaccin polysaccharidique 23-valent contre le pneumocoque
POC	Pneumonie d'origine communautaire
POCP	Pneumonie d'origine communautaire à pneumocoques
Pop	Population
PP	Pneumonie à pneumocoques
RC	Rapport des cotes
RCED	Rapport coût/efficacité différentiel
RdC	Reste du Canada
SCI	Surveillance circumpolaire internationale
SCSMDO	Système canadien de surveillance des maladies à déclaration obligatoire
SOS	Surveillance des cas graves
ST3	Sérotype 3
TL	Taux de létalité
TV	Type vaccinal
TNV	Type non vaccinal
VAQ	Vaccin antigrippal quadrivalent

RÉFÉRENCES

1. CADTH Research Information Services. « Grey Matters: a practical tool for searching health-related grey literature » [Internet]. Ottawa (ON); 2022 juin 20 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : <https://www.cadth.ca/grey-matters-practical-tool-searching-health-related-grey-literature>.
2. Evidence Partners « DistillerSR: Literature Review Software - Canada. » [Internet]. Ottawa (ON): DistillerSR; 2022 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : <https://www.evidencepartners.com/products/distillersr-systematic-review-software>.
3. U.S. Bureau of Economic Analysis. « Personal consumption expenditures: Services: Health care (chain-type price index) » [Internet]. St. Louis (MO): Federal Reserve Bank of St. Louis; 2022 mai 26 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : <https://fred.stlouisfed.org/series/DHLCRG3Q086SBEA>.
4. The Joanna Briggs Institute. « The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews: Checklist for Economic Evaluations » [Internet]. Adelaide (SA). 2017 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Economic_Evaluations2017_0.pdf.
5. Heyland DK, Kernerman P, Gafni A, Cook DJ. « Economic evaluations in the critical care literature: do they help us improve the efficiency of our unit? » Crit Care Med. 1996 Sep;24(9):1591,1598. doi: 10.1097/00003246-199609000-00025.
6. Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Lin CJ, et al. « Higher-Valency Pneumococcal Conjugate Vaccines: An Exploratory Cost-Effectiveness Analysis in U.S. Seniors. » Am J Prev Med. 2021 Jul;61(1):28,36. doi: 10.1016/j.amepre.2021.01.023.
7. Leidner AJ. « Summary of three economic models assessing pneumococcal vaccines in US adults » [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2021 sep 29 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-09-29/02-Pneumococcal-Leidner-508.pdf>.
8. Owusu-Edusei K, Deb A, Johnson K, et al. « Summary of three economic models assessing pneumococcal vaccines in US adults » [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2021 sep 29 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-09-29/02-Pneumococcal-Leidner-508.pdf>.
9. Weycker D, Averin A, Atwood M, et al. « Summary of three economic models assessing pneumococcal vaccines in US adults » [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2021 sep 29 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-09-29/02-Pneumococcal-Leidner-508.pdf>.

10. Stoecker C, Kobayashi M, Cho B-H, Pilishvili T. « Summary of three economic models assessing pneumococcal vaccines in US adults » [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2021 sep 29 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-09-29/02-Pneumococcal-Leidner-508.pdf>.
11. Stoecker C. « Economic assessment of PCV15 & PCV20 » [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2021 juin 25 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/109109>.
12. Matanock A, Lee G, Gierke R, et al. « Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. » *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 nov 22;68(46):1069,1075. doi: 10.15585/mmwr.mm6846a5.
13. Comité consultatif national de l'immunisation. Lignes directrices pour l'évaluation économique des programmes de vaccination au Canada. Version préliminaire, 1ère édition. [Non publié]. Ottawa (ON): Agence de la santé publique du Canada; 2022.
14. Statistique Canada. « Life Tables, Canada, Provinces and Territories 1980/1982 to 2018/2020 (three-year estimates), and 1980 to 2020 (single-year estimates) » [Internet]. Ottawa (ON). 2022 Jan 24 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/84-537-x/84-537-x2021001-eng.htm>.
15. R Core Team. R: « A language and environment for statistical computing. 4.0 ed. » [Internet]. Vienna (AT): R Foundation for Statistical Computing; 2020 [cité 2022 Oct 7]. Disponible à : <https://www.r-project.org/foundation/>.
16. Dowle M, Srinivasan A. « data.table: Extension of 'data.frame'. R package version 1.14.2 » [Internet]. Vienna (AT): R Foundation for Statistical Computing; 2021 Sep 27 [cité 2022 Oct 7]. Disponible à : <https://cran.r-project.org/web/packages/data.table/index.html>.
17. Krijkamp EM, Alarid-Escudero F, Enns EA, et al. « A Multidimensional Array Representation of State-Transition Model Dynamics. *Med Decis Making*. » 2020 Feb;40(2):242,248. doi: 10.1177/0272989X19893973.
18. Djennad A, Ramsay ME, Pebody R, Fry NK, Sheppard C, Ladhani SN, et al. « Effectiveness of 23-Valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine and Changes in Invasive Pneumococcal Disease Incidence from 2000 to 2017 in Those Aged 65 and Over in England and Wales. » *EClinicalMedicine*. 2019 Jan 1;6:42,50. doi: 10.1016/j.eclinm.2018.12.007.
19. Le DPI au Canada, 2011-2020. [Non publié]. Ottawa (ON): Agence de la santé publique du Canada; 2022.
20. LeBlanc JJ, ElSherif M, Ye L, et al. « Recalibrated estimates of non-bacteremic and bacteremic pneumococcal community acquired pneumonia in hospitalized Canadian adults from 2010 to 2017 with addition of an extended spectrum serotype-specific urine antigen detection assay. » *Vaccine*. 2022 Apr 20;40(18):2635,2646. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.02.081.

21. Nelson JC, Jackson M, Yu O, et al. « Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccine on rates of community acquired pneumonia in children and adults. » *Vaccine*. 2008 Sep 8;26(38):4947,4954. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.07.016.
22. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. « Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. » *Am J Epidemiol*. 1993 May 1;137(9):977,988. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116770.
23. Mathijssen, Ignacio. « Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccinations among adults in the US. » [Non publié]. Whitehouse Station (NJ): Merck Sharp & Dohme Corp.; 2021.
24. Averin A, Atwood M, Weycker D, et al. « Cost-Effectiveness of 20-Valent Conjugate Vaccine in Canadian Adults: Technical Report Prepared for Pfizer Canada. » [Non publié]. Kirkland (QC): Pfizer Canada; 2021.
25. Wijayasri S, Hillier K, Lim GH, et al. « The shifting epidemiology and serotype distribution of invasive pneumococcal disease in Ontario, Canada, 2007-2017. » *PLoS One*. 2019 Dec 13;14(12):e0226353. doi: 10.1371/journal.pone.0226353.
26. Backhaus E, Berg S, Andersson R, et al. « Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. » *BMC Infect Dis*. 2016 Aug 3;3(16):367. doi: 10.1186/s12879-016-1648-2.
27. Centres for Disease Control and Prevention « Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report Emerging Infections Program Network Streptococcus pneumoniae, 2019 » [Internet]. Atlanta (GA). 2019 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : https://www.cdc.gov/abcs/downloads/SPN_Surveillance_Report_2019.pdf.
28. Helferty M, Rotondo JL, Martin I, Desai S. « The epidemiology of invasive pneumococcal disease in the Canadian North from 1999 to 2010. » *Int J Circumpolar Health*. 2013 Aug 5;72. doi: 10.3402/ijch.v72i0.21606.
29. Brouwer MC, Heckenberg SG, de Gans J, et al. « Nationwide implementation of adjunctive dexamethasone therapy for pneumococcal meningitis. » *Neurology*. 2010 Oct 26;75(17):1533,1539. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f96297.
30. Heckenberg SG, Brouwer MC, van der Ende A, et al. « Hearing loss in adults surviving pneumococcal meningitis is associated with otitis and pneumococcal serotype. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Sep;18(9):849,855. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03668.x.
31. Hoogman M, van de Beek D, Weisfelt M, de Gans J, Schmand B. « Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. » *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Oct;78(10):1092,1096. doi: 10.1136/jnnp.2006.110023.
32. Lucas MJ, Brouwer MC, van de Beek D. « Neurological sequelae of bacterial meningitis. » *J Infect*. 2016 Jul;73(1):18,27. doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.009.

33. Østergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S. « Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. » *BMC Infect Dis*. 2005 Oct 27;5:93. doi: 10.1186/1471-2334-5-93.
34. Schut ES, Lucas MJ, Brouwer MC, et al. « Cerebral infarction in adults with bacterial meningitis. » *Neurocrit Care*. 2012 Jun;16(3):421,427. doi: 10.1007/s12028-011-9634-4.
35. Worsøe L, Cayé-Thomasen P, Brandt CT, et al. « Factors associated with the occurrence of hearing loss after pneumococcal meningitis. » *Clin Infect Dis*. 2010 Oct 15;51(8):917,924. doi: 10.1086/656409.
36. Canadian Institute for Health Information (CIHI). « Data Quality Documentation, Discharge Abstract Database — Current-Year Information, 2015–2016 » [Internet]. Ottawa (ON). 2016 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/dad-data-quality_15-16_en.pdf.
37. Canadian Institute for Health Information (CIHI). « Data Quality Documentation, Discharge Abstract Database - Current-Year Information, 2016–2017 » [Internet]. Ottawa (ON). 2017 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/current-year-information-dad_2016-2017-en-web.pdf.
38. Canadian Institute for Health Information (CIHI). « Data Quality Documentation, Discharge Abstract Database - Current-Year Information, 2017–2018 » [Internet]. Ottawa (ON). 2018 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : <https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/current-year-information-dad-2017-2018-en-web.pdf>.
39. Canadian Institute for Health Information (CIHI). « Data Quality Documentation Discharge Abstract Database - Current-Year Information 2018–2019 » [Internet]. Ottawa (ON). 2019 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : <https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/current-year-information-dad-2018-2019-en-web.pdf>.
40. Canadian Institute for Health Information (CIHI). « Cost of a Standard Hospital Stay » [Internet]. Ottawa (ON). [cité 2022 Mar 4]. Disponible à : <https://yourhealthsystem.cihi.ca/hsp/inbrief?lang=en#!/indicators/015/cost-of-a-standard-hospital-stay-cshs;/mapC1;mapLevel2;provinceC9001;/>.
41. Christensen H, Trotter CL, Hickman M, Edmunds WJ. « Re-evaluating cost effectiveness of universal meningitis vaccination (Bexsero) in England: modelling study. » *BMJ*. 2014 Oct 9;349:g5725. doi: 10.1136/bmj.g5725.
42. Kraicer-Melamed H, Baclic O, De Wals P, Quach C, et al. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI): Mise à jour sur l'utilisation de vaccins contre le pneumocoque chez les adultes de 65 ans et plus – une perspective de santé publique [Internet]. Ottawa (ON): Agence de la santé publique du Canada; 2018 Nov [cité 2022 juin 16]. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/mise-a-jour-sur-l-utilisation-de-vaccins-contre-le-pneumocoque-chez-les-adultes-de-65-ans-et-plus.html>.

43. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. « CDC Vaccine Price List [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2022 may 17 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/awardees/vaccine-management/price-list/index.html>.
44. Alberta PROMs & EQ-5D Research & Support Unit (APERSU). « Alberta Population Norms for EQ-5D-5L » [Internet]. Edmonton (AB): University of Alberta: School of Public Health; 2018 Sep 25 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : https://apersu.ca/wp-content/uploads/2020/10/Alberta-Norms-Report_APERSU-1.pdf.
45. Mangen MJ, Huijts SM, Bonten MJ, de Wit GA. « The impact of community-acquired pneumonia on the health-related quality-of-life in elderly ». *BMC Infect Dis*. 2017 Mar 14;17(1):208. doi: 10.1186/s12879-017-2302-3.
46. Oppong R, Jit M, Smith RD, Butler CC, et al. « Cost-effectiveness of point-of-care C-reactive protein testing to inform antibiotic prescribing decisions. » *Br J Gen Pract*. 2013 Jul;63(612):e465,71. doi: 10.3399/bjgp13X669185.
47. Oppong R, Kaambwa B, Nuttall J, et al. « The impact of using different tariffs to value EQ-5D health state descriptions: an example from a study of acute cough/lower respiratory tract infections in seven countries. » *Eur J Health Econ*. 2013 Apr;14(2):197,209. doi: 10.1007/s10198-011-0360-9.
48. Janssen MF, Szende A, Cabases J, et al. « Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. » *Eur J Health Econ*. 2019 Mar;20(2):205,216. doi: 10.1007/s10198-018-0955-5.
49. Van Wilder L, Charafeddine R, Beutels P, et al. « Belgian population norms for the EQ-5D-5L, 2018. » *Qual Life Res*. 2022 Feb;31(2):527,537. doi: 10.1007/s11136-021-02971-6.
50. Galante J, Augustovski F, Colantonio L, Bardach A, Caporale J, Marti SG, et al. « Estimation and comparison of EQ-5D health states' utility weights for pneumococcal and human papillomavirus diseases in Argentina, Chile, and the United Kingdom. » *Value Health*. 2011 Aug;14(5 Suppl 1):S60,4. doi: 10.1016/j.jval.2011.05.007.
51. Enquête sur la couverture vaccinale contre la grippe saisonnière, Canada, 2020-2021. [Non publié]. Ottawa (ON): Gouvernement du Canada; 2021.
52. Farrar JL, Kobayashi M, Childs L, Pilishvili T. 21. « Systematic Review and Meta-Analysis of Pneumococcal Vaccine Effectiveness against Invasive Pneumococcal Disease among Adults. » *Open Forum Infectious Diseases*. 2021 Dec 4;8(Supp 1):S134,S135. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab466.223>.
53. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. « Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. » *N Engl J Med*. 2015 Mar 19;372(12):1114,1125. doi: 10.1056/NEJMoa1408544.

54. Childs L, Kobayashi M, Farrar JL, Pilishvili T. « The Efficacy and Effectiveness of Pneumococcal Vaccines against Pneumococcal Pneumonia among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. » *Open Forum Infectious Diseases*. 2021 Dec 4;8(Supp 1):S130-S131. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab466.215>.
55. Lawrence H, Pick H, Baskaran V, et al. « Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against vaccine serotype pneumococcal pneumonia in adults: A case-control test-negative design study. » *PLoS Med*. 2020 Oct 23;17(10):e1003326. doi: 10.1371/journal.pmed.1003326.
56. Canadian Institute for Health Information (CIHI). « National Grouping System Categories Report, Canada 2004–2005 » [Internet]. Ottawa (ON). 2007 Aug [cité 2022 juin 16]. Disponible à : https://publications.gc.ca/collections/collection_2012/icis-cihi/H115-11-2005-eng.pdf.
57. Government of Alberta. « Hospital Ambulatory Care Case Costs - CACS - 2019 version » [Internet]. Edmonton (AB). 2019 [cité 2022 Mar 4]. Disponible à : http://www.ahw.gov.ab.ca/IHDA_Retrieval/selectSubCategoryParameters.do.
58. Ministry of Health. « Schedule of Benefits: Physician Services Under the Health Insurance Act » [Internet]. Toronto (ON): Government of Ontario; 2022 Jan 24 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : https://health.gov.on.ca/en/pro/programs/ohip/sob/physserv/sob_master.pdf.
59. Yan S, Weycker D, Sokolowski S. « US healthcare costs attributable to type A and type B influenza. » *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Sep 2;13(9):2041,2047. doi: 10.1080/21645515.2017.1345400.
60. Drug Programs Policy and Strategy Branch OHIP, Pharmaceuticals and Devices Division Ministry of Health. « Ontario Drug Benefit: Formulary/Comparative Drug Index, Edition 43 » [Internet]. Toronto (ON): Government of Ontario; 2022 Mar 31 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : https://health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/formulary43/edition_43.pdf.
61. Glauser W, Pendharkar S, Nolan M. « Why do you have to pay for an ambulance? » [Internet]. Toronto (ON): Healthy Debate; 2015 juil 30 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : <https://healthydebate.ca/2015/07/topic/ambulance-fees/>.
62. Government of Northwest Territories. « Visitors to the NWT: EMERGENCY MEDICAL TRAVEL » [Internet]. Yellowknife (NT). 2018 juin [cité 2022 juin 16]. Disponible à : <https://www.hss.gov.nt.ca/sites/hss/files/resources/visitors-emergency-medical-travel.pdf>.
63. The Government of Nunavut. « Medical Travel - Medevac » [Internet]. Iqaluit (NU). [cité 2022 May 11]. Disponible à : <https://www.gov.nu.ca/health/information/medical-travel-medevac>.
64. Rendell M. « City Brief: Should City Reduce Ambulance Fees?: Council to consider whether \$225 for YK residents is too high » [Internet]. Yellowknife (NT): EDGE Insider's Guide to Yellowknife; 2016 Mar 22 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : <https://edgenorth.ca/article/city-brief-should-city-reduce-ambulance-fees>.

65. Tam DY, Banerji A, Paes BA, et al. « The cost effectiveness of palivizumab in term Inuit infants in the Eastern Canadian Arctic. » *J Med Econ.* 2009;12(4):361,370. doi: 10.3111/13696990903442155.
66. Agence du revenu du Canada. Allocation calculée selon un taux raisonnable par kilomètre [Internet]. Ottawa (ON). 2022 jan 3 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/agence-revenu/services/impot/entreprises/sujets/retenues-paie/avantages-allocations/automobile/allocations-frais-automobile-vehicule-a-moteur/allocation-calculée-selon-taux-raisonnable-kilometre.html>.
67. Colbert Y. « 'My jaw dropped,' says Ontario woman of \$12K air ambulance bill in Nova Scotia » [Internet]. Ottawa (ON): CBC Radio-Canada; 2020 Nov 27 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : <https://www.cbc.ca/news/canada/nova-scotia/ground-and-air-ambulance-fees-health-care-universal-health-care-1.5817284>.
68. Government of Prince Edward Island. « Ambulance Services » [Internet]. Charlottetown (PEI). 2021 Apr 23 [cité 2022 May 11]. Disponible à : https://www.princeedwardisland.ca/en/information/health-and-wellness/ambulance-services?utm_source=redirect&utm_medium=url&utm_campaign=ambulance-services.
69. Government of Saskatchewan. « Ambulance Services » [Internet]. Regina (SK). [cité 2022 May 11]. Disponible à : <https://www.saskatchewan.ca/residents/health/emergency-medical-services/ambulance-services>.
70. Pong RW, Pitblado JR. « Geographic distribution of physicians in Canada: beyond how many and where » [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Institute for Health Information; 2005 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : https://secure.cihi.ca/free_products/Geographic_Distribution_of_Physicians_FINAL_e.pdf.
71. Government of Yukon. « Find out which medical travel costs our health plan covers » [Internet]. Whitehorse (YT). [cité 2022 May 11]. Disponible à : <https://yukon.ca/en/medical-treatment-travel>.
72. Pasquale CB, Vietri J, Choate R, et al. « Patient-Reported Consequences of Community-Acquired Pneumonia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. » *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2019 Apr 9;6(2):132,144. doi: 10.15326/jcopdf.6.2.2018.0144.
73. Revenu des particuliers selon le groupe d'âge, le sexe et la source de revenu, Canada, provinces et certaines régions métropolitaines de recensement - Tableau: 11-10-0239-01 (anciennement CANSIM 206-0052) [Internet]. Ottawa (ON): Statistique Canada; 2022 mar 23 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1110023901&request_locale=fr.
74. Bizier C, Contreras R, Walpole A. Les troubles auditifs chez les Canadiens âgés de 15 ans et plus, 2012 - ARCHIVÉ [Internet]. Ottawa (ON): Statistique Canada; 2022 juin 20 [cité 2022 juin 16]. Disponible à : <https://www150.statcan.gc.ca/n1/fr/catalogue/89-654-X2016002>.

75. Hollander MJ, Liu G, Chappell NL. « Who Cares and How Much? The Imputed Economic Contribution to the Canadian Healthcare System of Middle-Aged and Older Unpaid Caregivers Providing Care to The Elderly » [Internet]. Toronto (ON): Longwoods; 2009 avr [cité 2022 juin 16]. Disponible à : <https://www.longwoods.com/content/20660/healthcare-quarterly/who-cares-and-how-much-the-imputed-economic-contribution-to-the-canadian-healthcare-system-of-middl>.
76. Wyrwich KW, Yu H, Sato R, Powers JH. « Observational longitudinal study of symptom burden and time for recovery from community-acquired pneumonia reported by older adults surveyed nationwide using the CAP Burden of Illness Questionnaire. » *Patient Relat Outcome Meas*. 2015 juil 30;6:215,223. doi: 10.2147/PROM.S85779.
77. Ganapathy V, Graham GD, DiBonaventura MD, et al. « Caregiver burden, productivity loss, and indirect costs associated with caring for patients with poststroke spasticity. » *Clin Interv Aging*. 2015 Nov 6;10:1793,1802. doi: 10.2147/CIA.S91123.
78. Mt-Isa S, Abderhalden LA, Musey L, Weiss T. « Matching-adjusted indirect comparison of pneumococcal vaccines V114 and PCV20. » *Expert Rev Vaccines*. 2022;21(1):115,123. doi: 10.1080/14760584.2021.1994858.
79. Ren S, Newby D, Li SC, Walkom E, Miller P, Hure A, et al. « Effect of the adult pneumococcal polysaccharide vaccine on cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. » *Open Heart*. 2015 juin 26;2(1):e000247. doi: 10.1136/openhrt-2015-000247.
80. Marra F, Zhang A, Gillman E, et al. « The protective effect of pneumococcal vaccination on cardiovascular disease in adults: A systematic review and meta-analysis. » *Int J Infect Dis*. 2020 Oct;99:204,213. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.038.