



# Utilisation des vaccins à haute dose ou adjuvantés dans le Programme d'immunisation contre l'influenza

**AVIS ET RECOMMANDATIONS**

**JUIN 2023**

**COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC**

**AVIS SCIENTIFIQUE**

## **AUTEURS**

Comité sur l'immunisation du Québec

Rodica Gilca

Radhouene Doggui

Nicholas Brousseau

Philippe de Wals

Direction des risques biologiques

## **RÉVISEUR**

L'INSPQ désire remercier sincèrement la personne suivante qui a accepté de donner temps et expertise sur la première version du présent document :

Tamas Fülöp

Centre intégré universitaire en santé et services sociaux de l'Estrie – CHUS

Le réviseur a été convié à apporter des commentaires sur la version préfinale de cette production scientifique et en conséquence, n'en a pas révisé, ni endossé le contenu final.

Les auteurs ainsi que les membres du comité scientifique et le réviseur ont dûment rempli leurs déclarations d'intérêts.

Au cours des trois dernières années, Dr Tamas Fülöp a reçu des honoraires ou remboursements pour des présentations relatives à la vaccination (Pfizer) et pour la participation à des advisory board meetings (Novavax, Pfizer, Sanofi).

## **MISE EN PAGE**

Marie-France Richard

Direction des risques biologiques

## **REMERCIEMENTS**

Zhou Zhou

Direction des risques biologiques

Jason Guertin

Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval

*Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.*

*Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : [droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca](mailto:droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca).*

*Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.*

Dépôt légal – 3<sup>e</sup> trimestre 2023

Bibliothèque et Archives nationales du Québec

ISBN : 978-2-550-95357-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2023)

## Comité sur l'immunisation du Québec

### MEMBRES ACTIFS

Sapha Barkati  
Centre universitaire de santé McGill

Julie Bestman-Smith  
Centre hospitalier universitaire de Québec, Hôpital de l'Enfant Jésus

Nicholas Brousseau  
Rodica Gilca  
Gaston De Serres  
Philippe De Wals  
Étienne Racine  
Chantal Sauvageau  
Direction des risques biologiques, Institut national de santé publique du Québec

Michaël Desjardins  
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Jesse Papenburg  
Hôpital de Montréal pour enfants, Centre universitaire de santé McGill

Caroline Quach-Thanh, Présidente  
Bruce Tapiéro  
Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

### MEMBRES DE LIAISON

Dominique Biron  
Représentante de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec

Ngoc Yen Giang Bui  
Représentante du Comité consultatif québécois sur la santé des voyageurs

Hélène Gagné  
Représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses

Catherine Guimond  
Représentante du Réseau des responsables en immunisation

Monique Landry  
Représentante du Groupe sur l'acte vaccinal du MSSS (GAV)

Marc Lebel  
Représentant de l'Association des pédiatres du Québec

Benoît Morin  
Représentant de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires

Lina Perron  
Représentante de la Direction de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses  
Ministère de la Santé et des Services sociaux

Eveline Toth  
Représentante de la Direction générale adjointe de la protection de la santé publique  
Ministère de la Santé et des Services sociaux

### MEMBRES D'OFFICE

Dominique Grenier  
Patricia Hudson  
Direction des risques biologiques, Institut national de santé publique du Québec

Geneviève Soucy  
Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

## AVANT-PROPOS

L'Institut national de santé publique du Québec est le centre d'expertise et de référence en matière de santé publique au Québec. Sa mission est de soutenir le ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec, les autorités régionales de santé publique, ainsi que les établissements locaux, régionaux et nationaux dans l'exercice de leurs fonctions et responsabilités.

La collection *Avis et recommandations* rassemble sous une même bannière une variété de productions scientifiques qui apprécient les meilleures connaissances scientifiques disponibles et y ajoutent une analyse contextualisée recourant à divers critères et à des délibérations pour formuler des recommandations.

Le présent avis scientifique porte sur l'utilisation des vaccins à haute dose (HD) ou adjuvantés dans le Programme d'immunisation contre l'influenza. Il a pour objectif de présenter les données scientifiques récentes sur les vaccins améliorés et de les mettre à disposition des autorités, afin d'appuyer les décisions quant à l'utilisation de ces vaccins dans la population québécoise de 65 ans et plus. Il constitue une mise à jour d'un avis précédent sur le même sujet rédigé par le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ).

Ce document s'adresse au ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec ainsi qu'aux professionnels et gestionnaires impliqués en vaccination.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>LISTE DES TABLEAUX ET FIGURE .....</b>	<b>IV</b>
<b>LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES .....</b>	<b>V</b>
<b>FAITS SAILLANTS .....</b>	<b>1</b>
<b>1 INTRODUCTION - CONTEXTE .....</b>	<b>2</b>
<b>2 RECOMMANDATIONS ANTÉRIEURES ET SITUATION ACTUELLE .....</b>	<b>3</b>
<b>3 RÉSUMÉ DES NOUVELLES PUBLICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4 CONSIDÉRATIONS IMMUNOLOGIQUES .....</b>	<b>7</b>
<b>5 EXERCICE ÉCONOMIQUE .....</b>	<b>8</b>
<b>6 SÉCURITÉ.....</b>	<b>13</b>
<b>7 CONFORMITÉ.....</b>	<b>14</b>
<b>8 ACCEPTABILITÉ.....</b>	<b>15</b>
<b>9 LIMITES .....</b>	<b>16</b>
<b>10 CONCLUSION.....</b>	<b>17</b>
<b>11 RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>18</b>
<b>12 RÉFÉRENCES.....</b>	<b>19</b>
<b>ANNEXE 1 MISE À JOUR DE LA LITTÉRATURE.....</b>	<b>24</b>
<b>ANNEXE 2 VARIATION DU COÛT ADDITIONNEL TOTAL D'UN PROGRAMME AVEC UN VACCIN AMÉLIORÉ SELON LES VARIATIONS DE L'EV ET DU COÛT ADDITIONNEL DU VACCIN AMÉLIORÉ PAR RAPPORT AU VACCIN STANDARD, POUR UNE EV DE 40 % DU VACCIN STANDARD, POUR LA POPULATION DE 65 ANS ET PLUS AU QUÉBEC .....</b>	<b>33</b>
<b>ANNEXE 3 TABLEAU DU NOMBRE D'HOSPITALISATIONS ET DE DÉCÈS PRÉVENUS, QALY, COÛTS ET RATIOS ASSOCIÉS À L'AJOUT D'UN VACCIN AMÉLIORÉ AVEC UNE EFFICACITÉ VACCINALE RELATIVE DE 25 % ET UN COÛT ADDITIONNEL DE 30 \$ PAR RAPPORT À UN VACCIN STANDARD AVEC EV = 40 %, DANS UN SCÉNARIO DE CV = 100 % CHEZ LES 65-74 ANS ET ES 75 ANS ET PLUS SELON LA PRÉSENCE DE MALADIES CHRONIQUES AU QUÉBEC .....</b>	<b>39</b>

## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURE

Tableau 1	Nombre d'hospitalisations et décès prévenus, QALY, coûts et ratios associés à l'ajout d'un vaccin amélioré avec une EV relative de 25 % et un coût additionnel de 30 \$ par rapport à un vaccin à DS avec EV = 40 %, dans un scénario de CV = 100 % chez les 65-74 ans et les 75 ans et plus selon la présence de maladies chroniques au Québec.....	11
Tableau 2	Critères de sélection des articles .....	24
Tableau 3	Caractéristiques des études retenues.....	26
Tableau 4	Résumé des résultats issus de méta-analyses.....	28
Figure 1	Variation du coût additionnel total du programme avec un vaccin amélioré selon les variations de l'EVr du vaccin amélioré, pour des coûts additionnels par dose du vaccin amélioré de 20 \$ et 30 \$ et une EV du vaccin à DS de 40 %.....	12

## LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CHSLD	Centre d'hébergement et de soins de longue durée
CIQ	Comité sur l'immunisation du Québec
CV	Couverture vaccinale
DS	Dose standard
EV	Efficacité vaccinale
EVAS	Espérance de vie et l'espérance de vie ajustée en fonction de l'état de santé
EVr	Efficacité vaccinale relative
IC	Intervalle de confiance
ICr	Intervalle de crédibilité
HD	Vaccins à haute dose
ICER	<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>
PI	Pneumonie/influenza
PIIQ	Programme d'immunisation contre l'influenza au Québec
QALY	<i>Quality-adjusted life-year</i>
RR	Risque relatif
SAG	Syndrome d'allure grippale
SI	Soins intensifs

## FAITS SAILLANTS

- Le programme québécois d'immunisation contre l'influenza actuel prévoit notamment la vaccination des personnes de 65 à 74 ans avec maladies chroniques et de toutes les personnes de 75 ans et plus au Québec. L'objectif principal du programme est la prévention des hospitalisations et des décès.
- Cet avis a pour objectif de résumer les nouvelles données scientifiques sur les vaccins contenant un adjuvant et les vaccins à haute dose (HD) (vaccins améliorés) et fournir aux autorités les informations nécessaires pour soutenir les décisions quant à leur utilisation pour la population québécoise de 65 ans et plus.
- Une recherche bibliographique visant à identifier les articles publiés à la suite du dernier avis du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) sur le sujet a repéré 520 publications dont 26 ont été retenues selon les critères d'inclusion. Une évaluation économique associée à l'utilisation potentielle de vaccins améliorés a aussi été réalisée.
- Les nouvelles publications ne modifient pas de manière importante les conclusions des avis précédents du CIQ sur le sujet. Il est vraisemblable que l'efficacité vaccinale relative du vaccin à HD par rapport au vaccin à dose standard chez les personnes âgées se situe autour de 25 % pour la plupart des saisons grippales et pourrait prévenir un nombre additionnel d'hospitalisations et de décès dus à l'influenza. Il n'y a toujours pas de données probantes de haute qualité pour l'efficacité vaccinale relative du vaccin avec adjuvant par rapport au vaccin à dose standard.
- L'exercice économique a montré que du point de vue du système de santé, incluant les consultations, les hospitalisations et les décès, il pourrait y avoir un avantage à offrir des vaccins améliorés avec une efficacité vaccinale relative d'au moins 25 % par rapport aux vaccins à dose standard aux personnes de 75 ans et plus avec maladies chroniques. Toutefois, pour les personnes de 75 ans et plus en bonne santé et pour les personnes de 65-74 ans sans égard à la présence de maladies chroniques, les coûts engendrés par l'ajout de vaccins améliorés sont très importants par rapport aux effets apportés.
- Le CIQ recommande que le vaccin HD soit privilégié par rapport au vaccin avec adjuvant et au vaccin à dose standard **chez les personnes de 75 ans et plus avec maladies chroniques**. Le vaccin HD pourrait être offert à l'ensemble des personnes de 75 ans et plus, pour des considérations de faisabilité, malgré les coûts beaucoup plus élevés.
- Le CIQ réitère l'importance des activités de promotion de la vaccination contre l'influenza, afin d'améliorer la couverture vaccinale dans les groupes vulnérables de la population québécoise. Un vaccin contre l'influenza, sans égard au type de produit utilisé, reste la meilleure protection contre les complications graves de cette infection.



## 1 INTRODUCTION - CONTEXTE

Depuis quelques années, de nouveaux vaccins contre l'influenza permettant de produire une réponse immunitaire plus forte que les produits standards sont disponibles, notamment les vaccins contenant un adjuvant et les vaccins à haute dose (HD). Des avis sur ces formulations améliorées de vaccins antigrippaux offerts au Canada pour les personnes âgées ont été produits par le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) en 2011 (vaccin contenant l'adjuvant MF59)(1), en 2016 (vaccin à HD)(2) et en 2019 (vaccin contenant l'adjuvant MF59 et vaccin à HD)(3). Étant donné la publication de plusieurs nouvelles études sur ces vaccins depuis 2019, une mise à jour est nécessaire. Le but de cet avis court est de résumer les nouvelles données scientifiques disponibles depuis le dernier avis du CIQ et fournir aux autorités les éléments nécessaires, afin de prendre des décisions éclairées quant à l'utilisation des vaccins améliorés pour la population québécoise de 65 ans et plus. Les vaccins recombinants ne font pas l'objet du présent avis. Rappelons que l'objectif du Programme d'immunisation contre l'influenza du Québec (PIIQ) est de prévenir les complications graves associées à l'influenza telles que les hospitalisations et les décès(4).

## 2 RECOMMANDATIONS ANTÉRIEURES ET SITUATION ACTUELLE

En 2019, le CIQ avait conclu que le vaccin HD offrait aux personnes de 65 ans et plus une protection légèrement meilleure que celle des vaccins classiques (sans adjuvant et à dose standard, nommés dans la suite du document vaccins à DS) pour la plupart des saisons grippales, mais avec un différentiel de coûts très élevé. Avant de recommander l'utilisation préférentielle des vaccins améliorés dans le cadre du programme public d'immunisation contre l'influenza du Québec, des preuves scientifiques additionnelles étaient nécessaires(3).

Le CIQ mentionnait par ailleurs que le vaccin contenant l'adjuvant MF59 causait plus de manifestations cliniques indésirables (MCI) et avait un coût plus élevé que les vaccins à DS utilisés au Canada. En l'absence de preuve de haute qualité d'une efficacité supérieure par rapport aux vaccins à DS, le CIQ n'avait pas recommandé son utilisation préférentielle pour les personnes âgées de 65 ans et plus(3).

En lien avec ces recommandations, le PIIQ ne prévoit pas l'utilisation de ces vaccins à large échelle. Le vaccin à HD est présentement offert aux personnes résidant en centre d'hébergement et de soins de longue durée (CHSLD) et en ressources intermédiaires en soutien à l'autonomie des personnes âgées (RI-SAPA)(5), notamment parce qu'une petite quantité de ce produit est fournie gratuitement aux provinces par le gouvernement fédéral.

### 3 RÉSUMÉ DES NOUVELLES PUBLICATIONS

Une recherche bibliographique a été réalisée afin de mettre à jour les évidences scientifiques récentes sur l'efficacité des vaccins améliorés, principalement sur la base PubMed en utilisant des mots clés choisis selon les objectifs de cet avis (voir annexe 1). Cette recherche visait à identifier, dans un premier temps, les méta-analyses et les revues systématiques, puis les articles originaux, spécifiquement publiés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2019 et le 14 février 2023, à la suite du dernier avis du CIQ de 2019(3). De plus, les références des articles scientifiques choisis ont été consultées pour repérer les articles pertinents qui n'avaient pas été identifiés par la recherche bibliographique. Les critères d'inclusion des études sont rapportés dans l'annexe 1. À noter que les vaccins trivalents et les vaccins quadrivalents ont été analysés ensemble.

Au total, 520 articles ont été identifiés, soit 139 articles lorsque l'analyse a été restreinte aux méta-analyses et aux revues systématiques et 381 lorsqu'elle était restreinte aux articles originaux. Après la validation des critères d'inclusion, 26 articles ont été retenus (incluant six méta-analyses/revues systématiques(6–11); la liste de tous les articles peut être consultée en annexe). Trois essais cliniques randomisés (dont deux avec randomisation en grappe) ont été identifiés, mais les deux essais cliniques avec randomisation en grappe utilisaient des issues sans confirmation en laboratoire et le troisième était conçu comme une étude de faisabilité(12–14). Aucun nouvel essai clinique randomisé avec des issues spécifiques (influenza confirmée par un test en laboratoire) n'a été identifié. Plus de la moitié des études sélectionnées (14/26) ont été financées exclusivement par des compagnies pharmaceutiques, pour le reste des études un financement du secteur public ou aucun financement ont été déclarés.

Les résultats détaillés de l'analyse critique des études sélectionnées sont décrits dans l'annexe 1. En bref, plusieurs méta-analyses ont inclus des études qui avaient déjà été examinées dans les avis antérieurs du CIQ et certaines des conclusions sont essentiellement basées sur ces publications. L'hétérogénéité rapportée dans les méta-analyses est très importante. La qualité méthodologique de la majorité des nouvelles publications est limitée. Plusieurs incohérences ont été constatées telles qu'une plus grande efficacité vaccinale (EV) (absolue et relative) pour des issues moins spécifiques (ex. : hospitalisations et décès pour pneumonie/influenza (PI), décès toute cause) par rapport à l'EV rapportée dans les mêmes études pour des issues plus spécifiques (ex. : hospitalisations et décès confirmés par la détection d'un virus influenza). Les résultats rapportés dans ces études peuvent être compromis par des biais importants(15). Des résultats discordants rapportés pour la même saison et des populations comparables ont aussi été retrouvés. Par exemple, pour la saison 2017-18, une efficacité vaccinale relative (EVr) à prévenir les consultations en externe pour le vaccin adjuvanté comparé aux vaccins à DS (quadrivalents) de -6,6 % [intervalle de confiance (IC) à 95 % : -9,7 % à -3,5 %] a été rapportée par Izurieta et coll.(16) alors qu'une EVr de 36,3 % [IC à 95 % : 31,0 % à 41,2 %] pour la même comparaison et pour une population comparable a été rapportée par Pelton et coll.(17). Les études financées par l'industrie utilisent plus souvent des issues peu spécifiques et tendent à rapporter des EV plus importantes(18). En effet, selon la méta-analyse de Domnich et coll.(18), seulement 24 % (10/41) des estimés rapportés dans des études financées par l'industrie

utilisaient des issues spécifiques (avec influenza confirmé) contre 82 % (9/11) lorsqu'elles étaient financées par le secteur public (déduit de la figure 1). Les nouvelles comparaisons des vaccins améliorés entre eux sont peu nombreuses, peu cohérentes, non disponibles pour plusieurs saisons et limitées par l'utilisation d'issues non spécifiques. Ces études témoignent en général d'une comparabilité entre ces vaccins améliorés, avec des variations importantes entre la direction des estimations de l'EVr favorisant soit un vaccin, soit un autre. Le niveau d'incertitude des données disponibles à ce jour ne permet pas de mettre en évidence l'avantage d'un vaccin ou d'un autre.

Il existe de nombreuses études expérimentales et observationnelles qui ont mis en évidence un effet protecteur de la vaccination contre l'influenza pour prévenir la survenue de maladies cardiovasculaires chez des personnes à haut risque. Les preuves sont convaincantes pour l'infarctus aigu du myocarde mais moins pour les accidents vasculaires cérébraux (De Wals et coll., soumis pour publication). Trois études ont comparé des issues cardiovasculaires chez des personnes ayant reçu un vaccin influenza inactivé à DS classique ou un vaccin à HD sans que des différences notables soient observées(19,20). Nous n'avons pas identifié d'étude de ce genre portant sur un vaccin avec adjuvant.

Finalement, dans une revue systématique avec méta-analyse de réseaux (network meta-analysis) soutenue par un financement public, les auteurs ont estimé l'EV absolue et relative à partir des essais cliniques randomisés portant sur l'influenza confirmé en laboratoire(10). Un total de 220 essais cliniques randomisés incluant des enfants et des adultes a contribué aux analyses. Presque la moitié des études (42,3 %) a été financée par l'industrie, un tiers (34,5 %) par le gouvernement ou des agences sans profit; le reste des auteurs n'ont pas déclaré la source de financement. Tous les vaccins influenza (inactivés, atténués ou recombinants, trivalents ou quadrivalents, à dose standard ou élevée, adjuvantés ou non) se sont révélés plus efficaces qu'un placebo ou l'absence de toute vaccination. Chez les adultes et les personnes âgées, les estimations d'EV du vaccin à HD et du vaccin adjuvanté étaient comparables à celles des vaccins à DS au niveau statistique. De plus, il n'y avait pas de différence statistiquement significative lorsque les vaccins améliorés étaient comparés entre eux. Malgré cela, les estimations ponctuelles indiquaient une possibilité de meilleure protection pour le vaccin à HD en comparaison avec le vaccin à DS et le vaccin adjuvanté. Ainsi, en comparaison avec un placebo ou l'absence de vaccination, le risque relatif (RR) de l'influenza confirmé en laboratoire était de 0,33 (Intervalle de crédibilité (ICr) 0,21-0,55) pour le vaccin à HD, de 0,37 (ICr 0,22-0,64) pour le vaccin adjuvanté et de 0,4 (ICr 0,34-0,46) pour le vaccin à DS. En comparaison avec un vaccin à DS, le RR était de 0,83 (ICr 0,53-1,37) pour le vaccin à HD, et de 0,94 (ICr 0,57-1,59) pour le vaccin adjuvanté. Finalement, le RR du vaccin à HD était de 0,89 (ICr 0,46-1,75) par rapport au vaccin adjuvanté. Les mêmes tendances ont été observées chez les personnes âgées de 61 ans et plus (n = 107 265). La principale limite de cette étude analysant les efficacités absolues ou relatives de différents vaccins est qu'elle repose sur des essais réalisés dans des contextes épidémiologiques différents et un appariement antigénique variable entre les souches vaccinales et les souches virales ayant circulé. De ce fait, les différences observées ne tiennent pas compte de cette variabilité et chaque comparaison d'un vaccin avec un autre doit être interprétée avec prudence en retournant si possible aux articles originaux qui décrivent le contexte.

En analysant l'ensemble des publications disponibles, le vaccin à HD semble avoir une EVr de l'ordre d'environ 25 % par rapport au vaccin à DS. Il est à noter que l'impact populationnel de l'EVr dépend de l'efficacité absolue du vaccin utilisé comme référence et ne peut pas s'interpréter comme une augmentation d'EV de 25 points de pourcentage (voir exemples à l'annexe 2).

À ce jour, il n'y a toujours pas de données probantes de haute qualité pour l'EVr du vaccin avec adjuvant par rapport au vaccin à DS. Il n'est donc pas possible de présumer que les EV du vaccin à HD et du vaccin avec adjuvant soient comparables, d'autant plus que les études présentant ces comparaisons sont observationnelles et/ou utilisent des issues non spécifiques.

## 4 CONSIDÉRATIONS IMMUNOLOGIQUES

La mise à jour des données sur les réponses immunitaires générées par différents vaccins ne faisait pas l'objet du présent avis. Dans un essai clinique randomisé récent(21), tant le vaccin avec adjuvant que le vaccin à HD induisent des titres d'anticorps plus élevés que les vaccins à DS. Il existe par ailleurs des différences au niveau de la nature des réponses cellulaire et humorale induites par ces différents vaccins améliorés sans que les auteurs se prononcent en faveur de l'un ou l'autre, qu'ils considèrent globalement préférables pour les personnes âgées. Rappelons aussi qu'une meilleure réponse immunologique n'est pas toujours suffisante pour prédire une meilleure EV.

## 5 EXERCICE ÉCONOMIQUE

Le programme québécois d'immunisation contre l'influenza prévoit notamment la vaccination des personnes de 65 à 74 ans avec maladies chroniques et de toutes les personnes de 75 ans et plus au Québec. La question qui se pose est à savoir s'il y aurait un avantage à offrir un vaccin amélioré à ces groupes, pour lesquels le fardeau de l'influenza est le plus élevé et pour lesquels les bénéfices de tels vaccins seraient plus grands(4). Un exercice d'évaluation économique a été réalisé, afin d'informer une potentielle utilisation d'un vaccin amélioré pour les personnes de 65-74 ans et de 75 ans et plus au Québec, globalement et selon la présence de maladies chroniques.

L'évaluation de l'ajout au PIIQ d'un vaccin amélioré théorique avec des paramètres définis a été effectuée en comparant son coût et ses bénéfices à un scénario d'utilisation des vaccins à DS. Même si l'objectif du PIIQ est de prévenir les hospitalisations et les décès, les consultations en externe et aux urgences ont été incluses dans le fardeau de la maladie pour les fins de cet exercice. Des scénarios avec des variations des EVr (entre 0 % et 100 %) et des variations des coûts additionnels par vaccin amélioré par rapport au vaccin à DS (entre 0 \$ et 50 \$) ont été considérés. Des paramètres peu plausibles (par ex. EVr entre 50 % et 100 % et prix différentiel de plus de 30 \$) ont été inclus, afin de démontrer l'étendue nécessaire de l'EVr pour un bénéfice populationnel important. Pour les fins de cette analyse économique, les paramètres utilisés lors de la révision du PIIQ en 2016-2018(4) (annexe 6 de cette dernière référence) ont été appliqués à la population de 65-74 ans (1 020 311) et de 75 ans et plus (789 910) au Québec en 2022(22). Les paramètres utilisés sont les suivants : la proportion de personnes avec au moins une maladie chronique présentant un risque de complications pour l'influenza (52 % pour les 65-74 ans, 58 % pour les 75 ans et plus)(4); le nombre de consultations (ambulatoires et aux urgences), d'hospitalisations et de décès associés à l'influenza dans une population non vaccinée estimés lors de la révision du PIIQ en 2018 et ajustée pour l'accroissement de la population en 2022; et les coûts moyens par consultation et par hospitalisation au Québec pour chacune des tranches de population examinées, estimés lors de la révision du PIIQ en 2016-2018 et ajustés pour l'inflation selon l'indice des prix à la consommation au Québec en 2022 du gouvernement du Canada(23). Les coûts par consultation tiennent compte de la probabilité des complications et de l'utilisation des médicaments non couverts par le régime d'assurance médicaments. Les coûts par hospitalisation tiennent compte de la probabilité d'admission aux soins intensifs (SI) et de la durée de séjour à l'étage et aux SI pour chacune des tranches de population examinées.

Afin de quantifier non seulement le nombre de consultations, d'hospitalisations et de vies épargnées, mais aussi les changements dans la qualité de vie du patient apportés par l'ajout de vaccins améliorés, les années de vie pondérées par la qualité de vie (terme français recommandé par l'Office québécois de la langue française pour le terme anglais QALY [« *quality-adjusted life-year* »]) ont été estimées pour chacun des scénarios. Pour évaluer le remplacement des vaccins à DS par des vaccins améliorés dans le programme en comparant les coûts et les effets, les résultats sont présentés sous forme d'un ratio nommé en anglais ICER (*incremental cost-effectiveness ratio*, ou rapport coût-efficacité différentiel). Dans notre analyse, ce ratio est égal à

la différence de coûts des stratégies A (scénario de vaccination avec des vaccins à DS) et B (ajout d'un vaccin amélioré), divisée par la différence dans les QALY obtenues avec ces deux stratégies. L'ICER est exprimé en \$/QALY gagnées (sauvées).

L'analyse a été effectuée dans une perspective du système de santé. L'effet temporel du vaccin a été assumé à 1 an; un taux d'actualisation de 3 % par an a été appliqué à l'espérance de vie pondérée par la qualité de vie (terme français pour le terme anglais QALE [« *quality-adjusted life expectancy* »]), selon l'approche utilisée lors de la révision du PIIQ en 2016-2018. Il est à mentionner que les dernières lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada recommandent l'utilisation d'un taux d'actualisation de 1,5 %<sup>(24)</sup>. Étant donné le court délai accordé à ce travail, il n'a pas été possible de faire une estimation selon la mise à jour des lignes directrices. Nous avons plutôt présenté les ICER avec un taux d'actualisation de 0 %, afin de placer en perspective le changement potentiel que cet ajustement pourrait apporter. L'espérance de vie et l'espérance de vie ajustée en fonction de l'état de santé (EVAS) ont été calculées à partir des tables de mortalité actuarielle. Pour plus de détails, voir l'avis sur la révision du PIIQ<sup>(4)</sup>. L'exercice a été fait dans un scénario où on vaccinerait toute la population (couverture vaccinale (CV) = 100 %).

Le tableau 1 présente 1) les nombres de consultations, d'hospitalisations et de décès prévenus avec un vaccin à DS avec une EV = 40 % et un vaccin amélioré avec une EVr de 25 %, 2) les QALY; 3) le coût du programme et le coût additionnel associé au remplacement du vaccin à DS par un vaccin amélioré pour un coût additionnel du vaccin amélioré par rapport au vaccin classique de 30 \$, et 4) le coût par issue prévenue et le ICER. Le tableau 1 présente ces détails selon la présence de maladies chroniques; l'annexe 3 les présente pour l'ensemble de la population des deux groupes d'âge examinés. Des variations des coûts additionnels selon des variations de l'EVr du vaccin amélioré et du coût additionnel du vaccin amélioré par rapport au vaccin à DS sont présentées dans l'annexe 2.

Dans cet exercice théorique, un vaccin amélioré avec une EVr de 25 %, pour une EV absolue du vaccin à DS de 40 %, préviendrait 571 consultations, 155 hospitalisations et 4 décès de plus par rapport au vaccin à DS **chez l'ensemble des personnes de 65-74 ans** (annexe 3). Pour un coût additionnel du vaccin amélioré de 30 \$, le coût additionnel du programme serait de 30 609 330 \$ et le ICER, de 609 927 \$/QALY. **Chez l'ensemble des personnes de 75 ans et plus** et avec les mêmes paramètres, le vaccin amélioré préviendrait 541 consultations, 533 hospitalisations et 28 décès de plus par rapport au vaccin à DS (annexe 3). Le coût additionnel du programme serait de 23 697 300 \$ et le ICER, de 100 618 \$/QALY.



Des différences importantes ont été observées dans le ICER **selon la présence ou non de maladies chroniques** dans les deux groupes d'âge examinés (tableau 1). Le ICER le plus bas est observé chez les personnes âgées de **75 ans et plus avec maladies chroniques (56 173 \$/QALY)**. Pour le reste des sous-groupes, le ICER dépasse de loin cette valeur (de plus de 3 fois). Avec l'utilisation d'un taux d'actualisation de 0 %, le ICER est légèrement plus favorable pour le vaccin amélioré : pour les personnes âgées de 65-74 ans avec maladies chroniques il est de 270 784 \$/QALY; les personnes âgées de 65-74 en bonne santé de 2 166 967 \$/QALY; **les personnes âgées de 75 ans et plus avec maladies chroniques de 47 308 \$/QALY**; et les personnes âgées de 75 ans et plus en bonne santé de 421 085 \$/QALY).

En général, le ICER pour l'ajout d'un vaccin amélioré au PIQ augmente avec la diminution de l'EVr du vaccin amélioré et l'augmentation de son coût additionnel par rapport au vaccin à DS (annexe 2). Ce coût augmente aussi avec la diminution de l'EV du vaccin à DS (données non présentées). Un aperçu des variations du coût additionnel pour l'ajout d'un vaccin amélioré selon l'EVr du vaccin amélioré dans deux scénarios du coût additionnel par dose de vaccin (20 \$ et 30 \$), dans les différents sous-groupes d'âge examinés, est présenté à la figure 1.

**Tableau 1** Nombre d'hospitalisations et décès prévenus, QALY, coûts et ratios associés à l'ajout d'un vaccin amélioré avec une EV relative de 25 % et un coût additionnel de 30 \$ par rapport à un vaccin à DS avec EV = 40 %, dans un scénario de CV = 100 % chez les 65-74 ans et les 75 ans et plus selon la présence de maladies chroniques au Québec

Strates de la population		Nombre d'issues				QALY			Coûts		Ratios	
		Scénario sans vaccination	Prévenues avec vaccin standard	Prévenues avec vaccin amélioré	Différence	Prévenues avec vaccin standard	Prévenues avec nouveau vaccin	Différence	Coûts additionnels pour le programme avec vaccin amélioré	Coût additionnel total (différence coût maladie-coût programme)	Coût additionnel/différence nombre issues prévenues	ICER (ratio différence coût/différence QALY)
<b>65-74 ans</b>	<b>Malades chroniques</b>								15 855 633 \$			
	Consultations	3 603	1441	1 802	360	9	11	2		15 803 438 \$	43 856 \$	7 142 693 \$
	Hospitalisations	1 398	559	699	140	18	23	5		14 691 524 \$	105 053 \$	3 260 482 \$
	Décès	34	14	17	3	143	178	36		15 855 633 \$	4 675 204 \$	444 411 \$
	Total*					170	212	42		14 639 329 \$		<b>345 297 \$</b>
	<b>En bonne santé</b>									14 753 697 \$		
	Consultations	2 102	841	1 051	210	5	6	1		14 723 250 \$	70 043 \$	11 407 679 \$
	Hospitalisations	147	59	74	15	2	2	0		14 606 645 \$	993 105 \$	30 822 639 \$
Décès	4	1	2	1	15	19	4		14 753 697 \$	41 507 729 \$	3 945 602 \$	
Total*					22	28	6		14 576 198 \$		<b>2 648 381 \$</b>	
<b>75+ ans</b>	<b>Malades chroniques</b>								13 839 223 \$			
	Consultations	3 788	1515	1 894	379	9	12	2		13 762 365 \$	36 333 \$	5 917 492 \$
	Hospitalisations	4 768	1907	2 384	477	61	77	15		9 562 044 \$	20 053 \$	622 374 \$
	Décès	251	100	126	25	605	756	151		13 839 223 \$	551 122 \$	91 548 \$
	Total*					675	844	169		9 485 185 \$		<b>56 173 \$</b>
	<b>En bonne santé</b>									9 858 077 \$		
	Consultations	1 627	651	814	163	4	5	1		9 825 060 \$	60 382 \$	9 834 184 \$
	Hospitalisations	561	225	281	56	7	9	2		9 447 086 \$	168 266 \$	5 222 406 \$
Décès	27	11	13	3	65	81	16		9 858 077 \$	3 671 198 \$	609 834 \$	
Total*					76	95	19		9 414 069 \$		<b>496 177 \$</b>	

Note : à cause des arrondissements utilisés, il peut y avoir des légères différences dans les totaux ou les différences entre les colonnes.

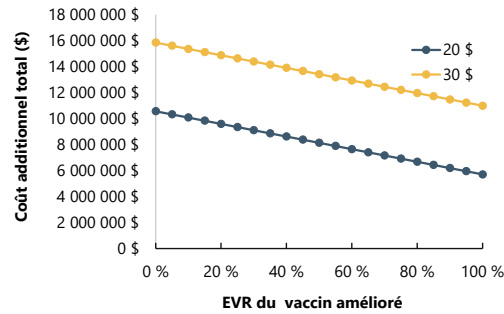
\* Le total correspond au total de toutes les issues par sous-groupe.

Population 65-74 ans : malades chroniques 528 521, en bonne santé 491 790; 75+ ans : malades chroniques 461 307, en bonne santé 328 603; coût par consultation : 65-74 ans, 141 \$; 75 ans et plus, 197 \$; coût par hospitalisation : 65-74 ans avec MC, 8 087 \$, en BS, 9 713 \$, tous, 8 241\$; 75 ans et plus avec MC, 8 714 \$, en BS, 7 112 \$, tous : 7 545 \$. Espérance de vie et espérance de vie ajustée pour la qualité de vie (non actualisées) : 65-74 ans-18,24 et 13,96 ans; 75 ans et plus – 10,23 et 7,28 ans. Tous les coûts sont actualisés pour l'inflation selon l'indice des prix à la consommation au Québec en 2022 du gouvernement du Canada(23).

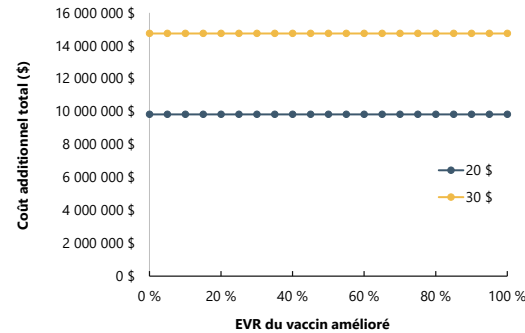
**Figure 1** Variation du coût additionnel total du programme avec un vaccin amélioré selon les variations de l'EVR du vaccin amélioré, pour des coûts additionnels par dose du vaccin amélioré de 20 \$ et 30 \$ et une EV du vaccin à DS de 40 %

65-74 ans

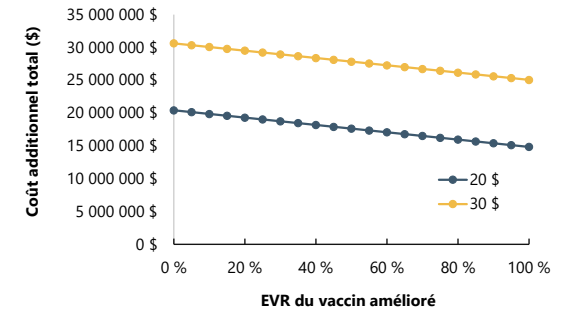
Malades chroniques



En bonne santé

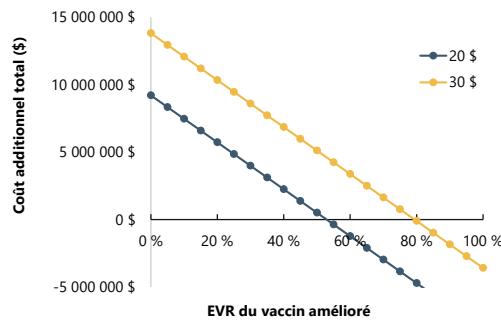


Tous les 65-74 ans

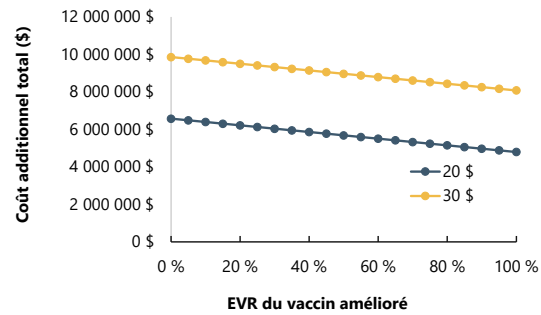


75 ans et plus

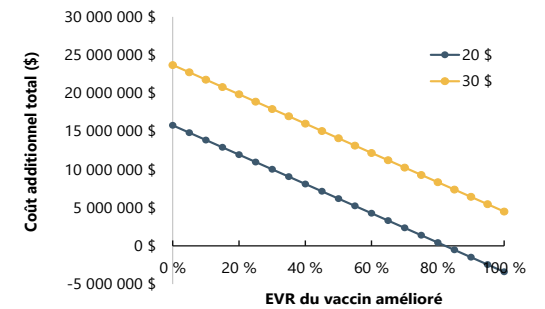
Malades chroniques



En bonne santé



Tous les 75 ans et plus



## 6 SÉCURITÉ

L'évaluation de la sécurité des vaccins ne faisait pas l'objet de cette mise à jour de la révision de littérature. Le vaccin à HD et le vaccin avec adjuvant sont un peu plus réactogènes que les vaccins à DS, surtout en ce qui concerne les réactions au point d'injection, mais ont un bon profil de sécurité(25).

## 7 CONFORMITÉ

Le CCNI fait une distinction entre les processus décisionnels à l'échelle individuelle et à l'échelle des programmes de santé publique (25). À l'échelle individuelle, le CCNI recommande l'utilisation préférentielle du vaccin à HD plutôt que du vaccin à DS chez les personnes de 65 ans et plus. À l'échelle populationnelle, le CCNI mentionne que les données probantes sur le rapport coût/efficacité différentiel des vaccins améliorés sont insuffisantes pour formuler des recommandations comparatives sur l'utilisation de ces vaccins à l'échelle des programmes de santé publique. Au Canada, le vaccin à HD est offert aux groupes les plus vulnérables des personnes de 65 ans et plus (ex., résidents des CHSLD) en Colombie-Britannique, au Québec, en Nouvelle-Écosse, à Terre-Neuve-et-Labrador, dans les Territoires du Nord-Ouest et au Nunavut, et à toutes les personnes de 65 ans et plus dans le reste des provinces et territoires. Le vaccin à HD est recommandé de manière préférentielle dans la majorité des provinces et territoires, à l'exception de la Colombie-Britannique, du Québec et de Terre-Neuve-et-Labrador. Le vaccin adjuvant est par ailleurs disponible gratuitement pour toutes les personnes de 65 ans plus en Colombie-Britannique et en Ontario(26).

Aux États-Unis, les vaccins améliorés (incluant le vaccin à HD, le vaccin avec adjuvant et le vaccin recombinant) sont recommandés pour les personnes de 65 ans et plus de façon préférentielle(27).

En France et en Allemagne, le vaccin à HD est recommandé à partir de 60 ans (mais remboursé par l'état seulement à partir de 65 ans en France), sans mention d'utilisation préférentielle(28,29). Au Royaume-Uni, le *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) a recommandé pour les 65 ans et plus, soit le vaccin avec adjuvant, soit le vaccin à HD, soit le vaccin recombinant (de façon équivalente), en mentionnant que le niveau d'incertitude des données probantes est trop grand pour pouvoir recommander un vaccin de façon préférentielle(30). Étant donné la non-disponibilité du vaccin à HD sur le marché au Royaume-Uni, il n'a pas été inclus par le gouvernement dans le programme de vaccination(31). En Australie, le vaccin avec adjuvant et le vaccin à HD sont recommandés pour les 65 ans et plus, sans mention d'utilisation préférentielle(32).

## 8 ACCEPTABILITÉ

Nous ne disposons pas de données sur l'acceptabilité des vaccins améliorés dans la population québécoise, mais on peut s'attendre à une acceptabilité comparable à celle des vaccins à DS. Il est à mentionner que les couvertures vaccinales (CV) chez les personnes visées par le PIIQ sont en dessous de l'objectif de 80 %. Ainsi, la CV chez les personnes de 65-74 ans avec maladies chroniques est de 71 %; elle est de 75 % chez les personnes de 75 ans et plus avec maladies chroniques, de 70 % chez les personnes de 75 ans et plus en bonne santé et de 72 % chez l'ensemble des personnes de 75 ans et plus (enquête sur la couverture vaccinale contre l'influenza 2022, résultats préliminaires, Manale Ouakki, communication personnelle).

## 9 LIMITES

Étant donné qu'une réponse rapide était requise, l'extraction des articles selon les critères retenus a été réalisée par une seule personne (RD) et une gradation formelle de la qualité des études examinées n'a pas été effectuée. Aussi, une analyse économique formelle n'a pas pu être réalisée dans le cadre de cet avis. L'objectif de l'exercice économique présenté dans cet avis a pour but de fournir des ordres de grandeur permettant des décisions plus éclairées. La plupart des paramètres inclus sont ceux utilisés lors de la révision du PIIQ en 2018, et il est possible que certains de ces paramètres aient changé. Les coûts ont été ajustés pour l'inflation, mais il est possible que des changements dans la gestion du réseau de la santé ont eu un impact plus important sur les valeurs utilisées en 2018. Aussi, le taux d'actualisation utilisé de 3 % n'est plus recommandé. Le calcul effectué avec un taux d'actualisation de 0 % a démontré des ICER un peu plus favorables pour les vaccins améliorés, mais les personnes âgées de 75 ans et plus sont restées le seul sous-groupe avec un ICER assez bas, plus de 3 fois plus bas que dans le reste des sous-groupes examinés. Par ailleurs, la perspective sociétale incluant les coûts pour les familles et les pertes de production n'a pas été considérée. Une dernière limite est l'absence de considération des bénéfices potentiels de la vaccination pour la prévention des maladies cardiovasculaires (mort subite, infarctus aigu du myocarde, décompensation cardiaque, fibrillation auriculaire et ventriculaire, accident vasculaire cérébral) chez des personnes ayant des antécédents ou étant à risque élevé. À notre connaissance, aucune étude économique portant sur des vaccins influenza n'a considéré ces issues. Leur prise en compte pourrait modifier de manière substantielle les indices coût-efficacité de la vaccination (de tous les types de vaccins) vu la mortalité élevée et les séquelles graves et fréquentes associées à ces issues. À ce jour, il n'existe pas de données démontrant un avantage potentiel à offrir des vaccins améliorés par rapport aux vaccins à DS pour prévenir ces issues.

## 10 CONCLUSION

En conclusion, les nouvelles publications ne modifient pas de manière importante les conclusions des avis précédents concernant les avantages des vaccins améliorés (à HD et avec adjuvant) par rapport aux vaccins à DS chez les personnes âgées. Étant donné le court délai alloué à cette révision, une gradation formelle de la qualité des études examinées n'a pas été possible, mais le niveau de qualité des nouvelles données probantes n'apparaît pas élevé. Étant donné l'absence de données probantes de haute qualité pour le vaccin avec adjuvant à l'heure actuelle, il n'est pas possible de présumer que ce vaccin offre un avantage par rapport aux vaccins à DS ni que les EV du vaccin à HD et du vaccin avec adjuvant soient comparables. Il est à noter que pour le vaccin adjuvé, seule la formulation trivalente est actuellement disponible au Canada et que son coût est plus bas que celui du vaccin à HD.

Il est vraisemblable que l'EVr du vaccin à HD chez les personnes âgées pour la plupart des saisons grippales se situe autour de 25 % et pourrait donc prévenir un nombre additionnel d'hospitalisations et de décès dus à l'influenza par rapport au vaccin à DS. La qualité des données disponibles à ce jour sur l'EVr des vaccins améliorés par rapport aux vaccins à DS pour la prévention des issues cardiovasculaires n'est pas suffisante pour conclure à un avantage. Du point de vue du système de santé, il pourrait y avoir un avantage à offrir des vaccins améliorés avec une EVr d'au moins 25 % par rapport aux vaccins à DS aux personnes de 75 ans et plus avec maladies chroniques, mais le ICER est trop élevé pour les personnes de 75 ans et plus en bonne santé et pour les personnes de 65-74 ans avec maladies chroniques et en bonne santé. Plusieurs pays offrent des vaccins améliorés à leur population de personnes âgées, sans faire la distinction entre les malades chroniques et les personnes en bonne santé. Dans la plupart de ces cas, l'appui scientifique aux décisions n'est pas disponible, mais il peut y avoir cependant des raisons pragmatiques qui pourraient justifier ces choix. Par exemple, le temps et les ressources nécessaires, afin d'identifier des malades chroniques admissibles à la vaccination sur le terrain pourraient poser des enjeux de faisabilité. L'exercice économique présenté dans cet avis offre un ordre de grandeur pour permettre aux autorités de prendre des décisions éclairées quant à l'impact économique de l'ajout des vaccins améliorés pour la population de personnes âgées, en tenant aussi compte du coût d'opportunité.



## 11 RECOMMANDATIONS

Compte tenu de la qualité des données disponibles, le vaccin HD serait à privilégier par rapport au vaccin avec adjuvant et au vaccin à DS chez les personnes de 75 ans et plus avec maladies chroniques.

Le vaccin HD pourrait être offert à l'ensemble des personnes de 75 ans et plus, pour des considérations de faisabilité, malgré les coûts beaucoup plus élevés. En plus des éléments scientifiques et économiques, d'autres éléments peuvent guider la prise de décisions.

Le CIQ réitère l'importance des activités de promotion de la vaccination contre l'influenza, afin d'améliorer la CV dans les groupes vulnérables de la population québécoise. Un vaccin contre l'influenza, même à DS, reste la meilleure protection contre les complications graves de l'influenza telles que les hospitalisations et les décès. Les bénéfices de santé publique les plus importants seront obtenus en rejoignant un maximum de personnes vulnérables pour la vaccination contre l'influenza, sans égard au type de vaccin utilisé.

## 12 RÉFÉRENCES

1. De Serres G, Skowronski DM, Janiua N, Ouhoumane N, Gilca V. Avis no influenza/2011/031: Vaccin trivalent inactivé contre l'influenza (VTI) avec l'adjuvant MF59: Recommandations concernant son utilisation chez les personnes âgées [Internet]. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2016 mars p. 23 p. Disponible sur: <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-bibliographie/grippe/>
2. Gilca R, De Serres G, Boulianne N. Place du Fluzone HD dans le programme de vaccination contre la grippe au Québec [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/publications/2112>
3. Gilca R, De Serres G. Choix des vaccins à utiliser dans le programme de vaccination contre l'influenza au Québec [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/publications/2482>
4. Gilca R, De Serres G, Brousseau N, Sauvageau C. Révision du Programme d'immunisation contre l'influenza au Québec [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/publications/2415>
5. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Programme d'immunisation contre l'influenza du Québec - Information à l'intention des professionnels de la santé - Questions-réponses - Novembre 2022 [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-002140/>
6. Domnich A, de Waure C. Comparative effectiveness of adjuvanted versus high-dose seasonal influenza vaccines for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* sept 2022;122:855-63.
7. Coleman BL, Sanderson R, Haag MDM, McGovern I. Effectiveness of the MF59-adjuvanted trivalent or quadrivalent seasonal influenza vaccine among adults 65 years of age or older, a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* nov 2021;15(6):813-23.
8. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Samson SI, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 15 mars 2021;39 Suppl 1:A24-35.
9. Leibovici Weissman Y, Cooper L, Sternbach N, Ashkenazi-Hoffnung L, Yahav D. Clinical efficacy and safety of high dose trivalent influenza vaccine in adults and immunosuppressed populations - A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* oct 2021;83(4):444-51.
10. Minozzi S, Lytras T, Gianola S, Gonzalez-Lorenzo M, Castellini G, Galli C, *et al.* Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: A systematic review and network meta-analysis. *eClinicalMedicine.* 2022;46:101331.
11. Gärtner BC, Weinke T, Wahle K, Kwetkat A, Beier D, Schmidt KJ, *et al.* Importance and value of adjuvanted influenza vaccine in the care of older adults from a European perspective – A systematic review of recently published literature on real-world data. *Vaccine.* 2022;40(22):2999-3008.
12. Saade EA, Abul Y, McConeghy K, Edward Davidson H, Han L, Joyce N, *et al.* High-dose influenza vaccines for the prevention of hospitalization due to cardiovascular events in older adults in the nursing home: Post-hoc analysis of a cluster-randomized trial. *Vaccine.* 8 nov 2022;40(47):6700-5.

13. McConeghy KW, Davidson HE, Canaday DH, Han L, Saade E, Mor V, *et al.* Cluster-randomized Trial of Adjuvanted Versus Nonadjuvanted Trivalent Influenza Vaccine in 823 US Nursing Homes. *Clin Infect Dis.* 6 déc 2021;73(11):e4237-43.
14. Johansen ND, Modin D, Nealon J, Samson S, Salamand C, Loiacono MM, *et al.* A Pragmatic Randomized Feasibility Trial of Influenza Vaccines. *NEJM Evidence.* 24 janv 2023;2(2):EVIDoA2200206.
15. De Serres G. Selection bias in the comparison between adjuvanted and unadjuvanted influenza vaccine effectiveness. *Vaccine.* 20 nov 2014;32(49):6596.
16. Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, *et al.* Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines Among Elderly Persons in the United States, 2017–2018. *The Journal of Infectious Diseases.* 2019;220(8):1255-64.
17. Pelton SI, Divino V, Shah D, Mould-Quevedo J, DeKoven M, Krishnarajah G, *et al.* Evaluating the Relative Vaccine Effectiveness of Adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine Compared to High-Dose Trivalent and Other Egg-Based Influenza Vaccines among Older Adults in the US during the 2017–2018 Influenza Season. *Vaccines.* 2020;8(3):446.
18. Domnich A, de Waure C. Comparative effectiveness of adjuvanted versus high-dose seasonal influenza vaccines for older adults: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases.* 1 sept 2022;122:855-63.
19. Vardeny O, Kim K, Udell JA, Joseph J, Desai AS, Farkouh ME, *et al.* Effect of High-Dose Trivalent vs Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine on Mortality or Cardiopulmonary Hospitalization in Patients With High-risk Cardiovascular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(1):39-49.
20. Saade EA, Abul Y, McConeghy K, Edward Davidson H, Han L, Joyce N, *et al.* High-dose influenza vaccines for the prevention of hospitalization due to cardiovascular events in older adults in the nursing home: Post-hoc analysis of a cluster-randomized trial. *Vaccine.* 2022;40(47):6700-5.
21. Li APY, Cohen CA, Leung NHL, Fang VJ, Gangappa S, Sambhara S, *et al.* Immunogenicity of standard, high-dose, MF59-adjuvanted, and recombinant-HA seasonal influenza vaccination in older adults. *NPJ Vaccines.* 2021;6(1):25.
22. Institut de la statistique du Québec. Institut de la Statistique du Québec. 2022. Population et structure par âge et sexe – Le Québec. Disponible sur: <https://statistique.quebec.ca/fr/document/population-et-structure-par-age-et-sexe-le-quebec>
23. Statistique Canada. Indice des prix à la consommation, moyenne annuelle, non désaisonnalisé [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1810000501>
24. Agence des médicaments et des technologies de la santé au Canada. Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada, 4e édition [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.cadth.ca/fr/lignes-directrices-de-levaluation-economique-des-technologies-de-la-sante-au-canada-4e-edition>

25. Gouvernement du Canada. Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2022-2023 [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vaccins-immunisation/guide-canadien-immunisation-declaration-vaccination-antigrippale-2022-2023.html>
26. Immunize Canada. Influenza Immunization Awareness Campaign [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://immunize.ca/influenza-campaign>
27. Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, Chung JR, Broder KR, Talbot HK, *et al.* Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022–23 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep.* 2022;71(1):1-28.
28. Ministère de la Santé et de la Prévention. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2023 [Internet]. 2023. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinal2023.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal2023.pdf)
29. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin [Internet]. 2023. Disponible sur: [https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommandations/04\\_23\\_english.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommandations/04_23_english.pdf?_blob=publicationFile)
30. Joint Committee on Vaccination and Immunisation scientific, secretariat. JCVI advice on influenza vaccines for the 2022/2023 influenza season [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.nitag-resource.org/sites/default/files/2021-10/JCVI%20Statement%20on%20Influenza%20Vaccines%202022-23.pdf>
31. UK Health Security Agency. Flu vaccines for the 2022 to 2023 season [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/flu-vaccines-for-the-current-season/flu-vaccines-for-the-2022-to-2023-season>
32. Australian Government. The Australian Immunisation Handbook. 2022. Influenza (flu). Disponible sur: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/influenza-flu>
33. Gilca R, De Serres G. Choix des vaccins à utiliser dans le programme de vaccination contre l'influenza au Québec [Internet]. [cité 1 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/publications/2482>
34. Bella A, Gesualdo F, Orsi A, Arcuri C, Chironna M, Loconsole D, *et al.* Effectiveness of the trivalent MF59 adjuvanted influenza vaccine in preventing hospitalization due to influenza B and A(H1N1)pdm09 viruses in the elderly in Italy, 2017 – 2018 season. *Expert Review of Vaccines.* 3 juin 2019;18(6):671-9.
35. Boikos C, Fischer L, O'Brien D, Vasey J, Sylvester GC, Mansi JA. Relative Effectiveness of Adjuvanted Trivalent Inactivated Influenza Vaccine Versus Egg-derived Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccines and High-dose Trivalent Influenza Vaccine in Preventing Influenza-related Medical Encounters in US Adults ≥ 65 Years During the 2017-2018 and 2018-2019 Influenza Seasons. *Clin Infect Dis.* 7 sept 2021;73(5):816-23.

36. Doyle JD, Beacham L, Martin ET, Talbot HK, Monto A, Gaglani M, *et al.* Relative and Absolute Effectiveness of High-Dose and Standard-Dose Influenza Vaccine Against Influenza-Related Hospitalization Among Older Adults-United States, 2015-2017. *Clin Infect Dis.* 15 mars 2021;72(6):995-1003.
37. Halme J, Syrjänen RK, Baum U, Palmu AA. Effectiveness of trivalent influenza vaccines against hospitalizations due to laboratory-confirmed influenza a in the elderly: Comparison of test-negative design with register-based designs. *Vaccine.* 29 juill 2022;40(31):4242-52.
38. Imran M, Puig-Barbera J, Ortiz JR, Fischer L, O'Brien D, Bonafede M, *et al.* Relative Effectiveness of MF59 Adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine vs Nonadjuvanted Vaccines During the 2019-2020 Influenza Season. *Open Forum Infectious Diseases.* 1 mai 2022;9(5):ofac167.
39. Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, *et al.* Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines Among Elderly Persons in the United States, 2017-2018. *The Journal of Infectious Diseases.* 13 sept 2019;220(8):1255-64.
40. Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, *et al.* Relative Effectiveness of Influenza Vaccines Among the United States Elderly, 2018-2019. *J Infect Dis.* 29 juin 2020;222(2):278-87.
41. Izurieta HS, Lu M, Kelman J, Lu Y, Lindaas A, Loc J, *et al.* Comparative Effectiveness of Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries Ages 65 Years and Older During the 2019-2020 Season. *Clin Infect Dis.* 6 déc 2021;73(11):e4251-9.
42. Levin MJ, Divino V, Shah D, DeKoven M, Mould-Quevedo J, Pelton SI, *et al.* Comparing the Clinical and Economic Outcomes Associated with Adjuvanted versus High-Dose Trivalent Influenza Vaccine among Adults Aged  $\geq 65$  Years in the US during the 2019-20 Influenza Season—A Retrospective Cohort Analysis. *Vaccines.* oct 2021;9(10):1146.
43. Machado A, Leite A, Larrauri A, Gomez V, Rodrigues AP, Kislaya I, *et al.* No effect modification of influenza virus vaccine effectiveness by age or chronic condition was observed in the 2010/11 to 2017/18 seasons. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* oct 2021;30(10):1411-9.
44. Mira-Iglesias A, López-Labrador FX, García-Rubio J, Mengual-Chuliá B, Tortajada-Girbés M, Mollar-Maseres J, *et al.* Influenza Vaccine Effectiveness and Waning Effect in Hospitalized Older Adults. Valencia Region, Spain, 2018/2019 Season. *Int J Environ Res Public Health.* 27 janv 2021;18(3).
45. Paudel M, Mahmud S, Buikema A, Korrer S, Van Voorhis D, Brekke L, *et al.* Relative vaccine efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in preventing probable influenza in a Medicare Fee-for-Service population. *Vaccine.* 15 juin 2020;38(29):4548-56.
46. Pelton SI, Divino V, Shah D, Mould-Quevedo J, DeKoven M, Krishnarajah G, *et al.* Evaluating the Relative Vaccine Effectiveness of Adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine Compared to High-Dose Trivalent and Other Egg-Based Influenza Vaccines among Older Adults in the US during the 2017-2018 Influenza Season. *Vaccines.* sept 2020;8(3):446.

47. Pelton SI, Divino V, Postma MJ, Shah D, Mould-Quevedo J, DeKoven M, *et al.* A retrospective cohort study assessing relative effectiveness of adjuvanted versus high-dose trivalent influenza vaccines among older adults in the United States during the 2018-19 influenza season. *Vaccine*. 22 avr 2021;39(17):2396-407.
48. van Aalst R, Gravenstein S, Mor V, Mahmud SM, Wilschut J, Postma M, *et al.* Comparative effectiveness of high dose versus adjuvanted influenza vaccine: A retrospective cohort study. *Vaccine*. 10 janv 2020;38(2):372-9.
49. Balasubramani GK, Choi WS, Nowalk MP, Zimmerman RK, Monto AS, Martin ET, *et al.* Relative effectiveness of high dose versus standard dose influenza vaccines in older adult outpatients over four seasons, 2015–16 to 2018–19. *Vaccine*. 2020;38(42):6562-9.
50. Cheng AC, Holmes M, Dwyer DE, Senenayake S, Cooley L, Irving L, *et al.* Influenza epidemiology in patients admitted to sentinel Australian hospitals in 2018: the Influenza Complications Alert Network (FluCAN). *Commun Dis Intell [Internet]*. 2019;43. Disponible sur: [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/75F30C0D2C126CAECA2583940015EDE3/\\$File/influenza\\_epidemiology\\_in\\_patients\\_admitted\\_to\\_sentinel\\_australian\\_hospitals\\_in\\_2018\\_flucan.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/75F30C0D2C126CAECA2583940015EDE3/$File/influenza_epidemiology_in_patients_admitted_to_sentinel_australian_hospitals_in_2018_flucan.pdf)
51. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, *et al.* Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 14 août 2014;371(7):635-45.
52. DiazGranados CA, Saway W, Gouaux J, Baron M, Baker J, Denis M, *et al.* Safety and immunogenicity of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine in adults 50–64 years of age. *Vaccine*. 16 déc 2015;33(51):7188-93.
53. Emborg HD, Vestergaard LS, Botnen AB, Nielsen J, Krause TG, Trebbien R. A late sharp increase in influenza detections and low interim vaccine effectiveness against the circulating A(H3N2) strain, Denmark, 2021/22 influenza season up to 25 March 2022. *Eurosurveillance*. 14 avr 2022;27(15):2200278.
54. Statens Serum Institut. Influenza season 2021/2022 [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://en.ssi.dk/surveillance-and-preparedness/surveillance-in-denmark/annual-reports-on-disease-incidence/influenza-season-2021-2022>

## ANNEXE 1 MISE À JOUR DE LA LITTÉRATURE

### Méthodologie

Une recherche bibliographique a été conduite principalement sur la base PubMed en utilisant des mots clés :

(vaccine\*[tiab] OR "quadrivalent" OR "fluzone"[tiab] OR "fluad"[tiab] OR MF59[tiab] OR MF59[tiab] OR aTIV[tiab] OR aQIV[tiab] OR chiomas[tiab] OR gripguard[tiab] OR Influpozzi[tiab] OR Adiuvalo[tiab] OR allV3[tiab] OR allV4[tiab]) AND "influenza"[tiab] AND (efficacy[tiab] OR effectiveness[tiab] OR randomized[tiab] OR randomis\*[tiab])

Cette recherche visait dans un premier temps les méta-analyses et les revues systématiques puis les articles originaux, spécifiquement publiés entre 1<sup>er</sup> janvier 2019 et 14 février 2023, après le dernier avis du CIQ de 2019(33). De plus, les références des articles scientifiques identifiés ont été scrutées pour identifier les articles pertinents aux objectifs de cette étude n'ayant pas été identifiés par la recherche bibliographique. Les critères d'inclusion des études sont rapportés dans le tableau 2.

Tableau 2 Critères de sélection des articles

	Critères de sélection	Critères d'exclusion
<b>Population</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Âge : ≥ 65 ans OU âge (médian ou moyen) ≥ 65 ans</li> <li>• Population générale</li> <li>• Période : 2019 - 2023</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Âge</b> : &lt; 65 ans ou âge (médian ou moyen) &lt; 65 ans</li> <li>• <b>Groupes spécifiques</b> (ex. immunodéprimés)</li> <li>• <b>Période</b> : avant janvier 2019</li> </ul>
<b>Variable d'exposition</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaccin à HD (trivalent ou quadrivalent)</li> <li>• Vaccin avec adjuvant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de données sur les vaccins à HD ou adjuvantés. Pas de distinction entre les vaccins, résultats agrégés</li> </ul>
<b>Comparaison</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de vaccination OU tout autre vaccin disponible au Québec</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaccins non disponibles au Québec</li> </ul>
<b>Issues de santé</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infection, consultation en externe, et consultation aux urgences liées à l'influenza</li> <li>• Hospitalisation liée à l'influenza ou toute cause</li> <li>• Décès lié à l'influenza ou toute cause</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunogénicité, sécurité vaccinale, ou autres issues (risque d'éclosion)</li> </ul>

Les résultats qui sont présentés font référence aux analyses d'efficacité potentielle (estimée dans le cadre des essais randomisés) ou réelle (estimée dans des études observationnelles).

Une issue est dite spécifique si l'infection par l'influenza a été confirmée au laboratoire. Lorsque les codes administratifs (Classification internationale des maladies (CIM)-10 avec mention de l'influenza (J09-J11) ou des codes où l'influenza a pu jouer un rôle (ex. syndrome d'allure grippale (SAG), pneumonie/influenza (PI)) sont utilisés, l'issue est considérée comme peu spécifique. L'issue est considérée non spécifique quand d'autres codes sont utilisés (ex. hospitalisations cardio-vasculaires, hospitalisations de toute cause, décès toute cause).

## Résultats

Au total, 520 articles ont été identifiés, soit 139 articles lorsque l'analyse a été restreinte aux méta-analyses et aux revues systématiques et 381 lorsqu'elle était restreinte aux articles originaux (utilisation de filtres disponibles sur PubMed). Au total, 26 articles ont été retenus (incluant 6 méta-analyses/revues systématiques(6–11). Étant donné que l'étude de Gartner et coll.(11) est une revue systématique uniquement, elle n'est pas référée dans la description des estimations ponctuelles. Trois essais cliniques ont été retenus qui n'utilisaient que des issues peu ou non spécifiques(12–14). Plus de la moitié des études sélectionnées (14/26) ont été financées exclusivement par des compagnies privées, le reste des études ont été financées par le secteur public ou n'ont pas reçu de financement. Les caractéristiques des études retenues sont présentées dans le tableau 3. Le tableau 4 présente un résumé des résultats des méta-analyses retenues.



**Tableau 3** Caractéristiques des études retenues

Auteurs (année)	Pays	Devis de l'étude	Saison grippale	Financement
Domnich et de Waure (2022)(6)	Plusieurs pays	Méta-analyse	Plusieurs saisons	Seqirus
Lee et coll. (2021)(8)	Plusieurs pays	Méta-analyse	Plusieurs saisons	Sanofi
Coleman et coll. (2021)(7)	Plusieurs pays	Méta-analyse	Plusieurs saisons	Seqirus
Weissman coll. (2021)(9)	Plusieurs pays	Méta-analyse	Plusieurs saisons	Les auteurs ont déclaré l'absence de financement
Gärtner et coll. 2022(11)	Plusieurs pays	Revue systématique	Plusieurs saisons	Seqirus
Minozzi et coll. (2022)(10)	Plusieurs pays	Méta-analyse	Plusieurs saisons	Directorate general of welfare, Lombardy region
Bella et coll. (2019)(34)	Italie	Cas-témoins test-négatif	2017-18	European Union Horizon 2020 (non lié à l'industrie)
Boikos et coll. (2021)(35)	États-Unis	Cohorte rétrospective	2017-18 et 2018-19	Seqirus
Doyle et coll. (2021)(36)	États-Unis	Cas-témoin test-négatif	2015-16 et 2016-17	Center of disease control et National Institute of Health
Halme et coll. (2022)(37)	Finlande	Cas-témoin test-négatif et cohorte rétrospective	2015-18	European Union Horizon 2020 (non lié à l'industrie)
Imran et coll. (2022)(38)	États-Unis	Cohorte rétrospective	2019-20	Seqirus
Izurieta et coll. (2019)(39)	États-Unis	Cohorte rétrospective	2017-18	Food and Drug Administration
Izurieta et coll. (2020)(40)	États-Unis	Cohorte rétrospective	2018-19	Food and Drug Administration
Izurieta et coll. (2021)(41)	États-Unis	Cohorte rétrospective	2019-20	Food and Drug Administration
Johansen et coll. (2023)(14)	Danemark	Essai clinique randomisé		Sanofi
Levin et coll. (2021)(42)	États-Unis	Cohorte rétrospective	2019-20	Seqirus
Machado et coll. (2021)(43)	États-Unis	Cohorte rétrospective	2016-17 et 2017-18	Université McGill
McCogney et coll. (2021)(13)	États-Unis	Essai clinique randomisé en grappes	2016-17	Seqirus
Mira-Iglesias et coll. (2021)(44)	Espagne	Cas témoin test-négatif	2018-19	Secteur public* et Sanofi
Paudel et coll. (2020)(45)	États-Unis	Cohorte rétrospective	2011-2015	Sanofi
Pelton et coll. (2020)(46)	États-Unis	Cohorte rétrospective	2017-18	Seqirus
Pelton et coll. (2021)(47)	États-Unis	Cohorte rétrospective	2018-19	Seqirus
Saade et coll. (2022)(12)	États-Unis	Essai clinique randomisé	2013-14	Sanofi

**Tableau 3** Caractéristiques des études retenues (suite)

Auteurs (année)	Pays	Devis de l'étude	Saison grippale	Financement
Van Aalst et coll. (2020)(48)	États-Unis	Cohorte rétrospective	2016-17 et 2017-18	Sanofi
Balasubramani et coll. (49)(2020)	États-Unis	Cas témoin test-négatif	2015-2019	Centers for Disease Control and Prevention et National Institutes of Health
Cheng et coll. (2019)(50)	Australie	Devis test-négatif dans un réseau de surveillance	2018-19	Australian Government Department of Health et Victorian Department of Health and Human Services

N. B. Les lignes grisées identifient les études pour lesquelles des issues spécifiques ont été rapportées.

\* Fondation pour la promotion de la santé et de la recherche biomédicale de la région de Valence (FISABIO)- Centre de recherche biomédicale en épidémiologie et réseau de santé publique (Institut de santé Carlos).

Tableau 4 Résumé des résultats issus de méta-analyses

Auteur (revue)	Issue (cause)	EVr, % (IC à 95 %)*	Saison grippale	Âge (ans)
<b>Vaccin trivalent à haute dose contre vaccin trivalent à dose standard</b>				
Lee et coll., 2021 ( <i>Vaccine</i> )(8)	SAG	15,9 (4,1–26,3)	2012-13 à 2017-18	≥ 65
	Hospitalisation (pneumonie et/ou influenza)	11,7 à 27,3 (7,0 à 37,6)	2009-10 à 2018-19	
	Hospitalisation (cardiorespiratoire)	17,9 (15,0 à 20,8)	2011-12 à 2014-15	
	Hospitalisation (toutes causes)	8,4 (5,7–11,0)	2010-11 à 2014-15	
	Décès (PI)	40,0 (18,6 à 55,6)	2012-13 à 2014-15	
	Décès (cardiorespiratoire)	27,7 (13,2 à 32,0)	2012-13	
	Décès (toutes causes)	2,5 (-5,1–9,5)	2010-11 à 2013-14	
Weissman et coll. 2021 ( <i>J Infect</i> )(9)	Infection par influenza confirmée	24,0 (10,0 à 36,0)	2009-10 à 2012-13	≥ 65
<b>Vaccin adjuvanté contre vaccin trivalent ou quadrivalent à dose standard</b>				
Coleman et coll. 2021 ( <i>Influenza Other. Respir. Viruses</i> )(7)	Consultation – urgence – hospitalisation (infection influenza avec/sans pneumonie)	13,9 (4,2 à 23,5)	2006-2007 à 2018-19	≥ 65
	Consultation – urgence – hospitalisation (infection influenza avec/sans pneumonie)	13,7 (3,1 à 24,2)	2017-18 et 2018-19	
<b>Vaccin trivalent adjuvanté contre vaccin à haute dose</b>				
Domnich & de Waure (6)2022 ( <i>Int J Infect Dis</i> )	Consultation (liée à l'influenza**)	8,5 (-3,1 à 18,8)	2017-18 à 2019-20	≥ 65
	Hospitalisation avec/sans urgence (pneumonie ou liée à l'influenza*)	-2,7 à 5,2 (-13,2 à 9,7)	2016-17 à 2019-20	
	Consultation – urgence – hospitalisation (liée à l'influenza** avec/sans pneumonie)	3,2 à 9,7 (-2,5 à 18,7)	2017-18 à 2019-20	
	Hospitalisation (respiratoire)	-13,9 (-25,4 à 3,4)	2016-17 et 2017-18	
	Hospitalisation (CVD)	-7,2 (-16,7 à 1,5)	2016-17 et 2017-18	
	Hospitalisation – urgence (respiratoire ou CVD)	-2,4 (-8,7 à 3,65)	2016-17 à 2019-20	
	Hospitalisation (toutes causes)	0,0 (-1,3 à 1,3)	2018-19 à 2019-20	
Coleman et coll. 2021 ( <i>Influenza Other. Respir. Viruses</i> )(7)	Consultation – urgence – hospitalisation (liée à l'influenza** avec/sans pneumonie)	3,2 (-2,5 à 8,9)	2017-2019	≥ 65

SAG : syndrome d'allure grippale; EVr : efficacité vaccinale relative.

\* Lorsque plusieurs valeurs d'EVr sont présentées par les auteurs, l'étendue de toutes les estimations ponctuelles et les valeurs minimales et maximales de leurs intervalles de confiance sont inclus dans le tableau

\*\* Codes administratifs ou prescription de test suivie de la prescription des antiviraux.

## EFFICACITÉ RELATIVE DU VACCIN TRIVALENT À HAUTE DOSE COMPARATIVEMENT AU VACCIN TRIVALENT OU QUADRIVALENT À DOSE STANDARD

### Études observationnelles

Selon la méta-analyse de Lee et coll.(8) (n = 15 études; ≥ 65 ans), l'EVr réelle du vaccin à HD était significativement supérieure à celle du vaccin à DS (variant de 8,4 % à 40 %), et ce quelle que soit l'issue de santé désignée (tableau 3), à l'exception des décès toutes causes où l'EVr était de 2,0 % [IC à 95 % : -5 à 10] et la mortalité post-influenza (EVr 22,0 % [IC à 95 % : -18,0 à 49]). La mesure d'hétérogénéité reflétant la variation entre les études incluses était le plus souvent acceptable ( $I^2 < 75$  %). L'EVr du vaccin à HD comparativement au vaccin à DS était de 15,9 % [IC à 95 % : 4,1 à 26,3] contre le syndrome d'allure grippale alors qu'elle était de 27,3 % [IC à 95 % : 15,3 à 37,6] contre l'hospitalisation avec pneumonie et de 27,7 % [IC à 95 % : 13,2 à 32,0] contre la mortalité cardiorespiratoire. De plus, cette méta-analyse rapportait une supériorité du vaccin à HD (EVr, 43,2 % [IC à 95 % : 18,1 à 60,6]) contre la mortalité à la suite d'un diagnostic de pneumonie/influenza en l'absence d'appariement entre la souche prédominante en circulation et celles incluses dans le vaccin administré. Cette étude ne présentait pas d'estimations d'EVr lors de saisons avec un meilleur appariement entre les souches vaccinales et celles circulantes pour cette issue.

Aux États-Unis, une large étude rétrospective(45) auprès d'une cohorte de sujets vaccinés en pharmacie (n = 10,8 millions; âge moyen = 76 ans) menée sur 4 saisons (2011-12 à 2014-15 avec prédominance des sous-types A(H3N2) ou A(H1N1)pdm09) a comparé le vaccin à HD avec le vaccin à DS pour prévenir l'hospitalisation (à l'aide de codes administratifs incluant la mention de l'influenza) ou la consultation externe (prescription d'un test pour influenza suivie d'une prescription d'antiviraux). L'EVr durant 4 saisons variait de 8,2 % à 14,8 %, et l'IC variait de -9,0 % à 28,0 %. Dans la cohorte des sujets vaccinés en consultation externe, l'EVr variait de -9,0 % à 15,9 %, avec des variations de l'IC de -23,8 % à 19,4 %. Une analyse de sensibilité pour la période de haute circulation de l'influenza a montré des résultats comparables pour les mêmes saisons, soit de 14,8 % à 17,2 % pour la cohorte des sujets vaccinés en pharmacie et de 10,0 % à 15,1 % pour la cohorte des sujets vaccinés en consultation externe. Une autre étude avec un devis test-négatif (n = 1 487) menée aux États-Unis durant les saisons 2015-16 et 2016-17 (prédominance de H3N2 pour les 2 saisons) a conclu en l'absence de différence entre le vaccin à HD et celui à DS pour prévenir l'hospitalisation avec influenza confirmée chez les ≥ 75 ans (EVr = 27 [IC à 95 % : -15 % à 54 %](36).

## Études de type essai randomisé (incluant randomisation en grappes)

Une méta-analyse des essais randomisés de Weissman et coll.(9) ( $\geq 65$  ans) a montré que le vaccin à HD avait une EVr de 24 % par rapport au vaccin à DS (tableau 3). Toutefois, ce résultat est basé sur deux études(51,52) menées aux États-Unis et publiées avant 2018 et qui avaient déjà été examinées dans les avis précédents du CIQ.

Au Danemark, Johansen et coll.(14) ont conduit une étude visant à évaluer la faisabilité d'un essai randomisé en simple aveugle ( $n = 12\ 477$ ; 65-74 ans) pour comparer l'efficacité d'un vaccin quadrivalent à HD (*fluzone*, Sanofi) à un vaccin quadrivalent à DS (*Influvac Tetra*, *Viartis*) durant la saison 2021-22 (prédominance de H3N2). Dans l'étude de Johansen et coll.(14), le recrutement a été effectué à 90 % environ durant les 14 premiers jours d'octobre, soit de manière parallèle à la campagne de vaccination nationale. La saison grippale a eu lieu entre les semaines 8 et 20 (février à mi-mai). Même si l'objectif de cette étude était la faisabilité, les auteurs ont décidé de publier les résultats des analyses de l'EV. Les analyses intégrant toute la période à l'étude (semaine 40 de 2021 à 21 de 2022, soit du 14 octobre 2021 au 31 mai 2022) montraient une réduction du risque d'hospitalisation avec PI de 64,4 % [IC à 95 % : 24,4 % à 84,6 %] et de décès toutes causes de 48,9 % [IC à 95 % : 11,5 % à 71,3 %] en faveur du vaccin à HD. Aucune différence significative n'a été décelée pour l'hospitalisation avec une maladie respiratoire, une maladie cardiovasculaire, une maladie cardiorespiratoire, l'hospitalisation liée à la COVID-19 et l'hospitalisation toutes causes(14). Il est à noter que les données de surveillance épidémiologique au Danemark pour la même saison indiquaient une absence d'efficacité absolue du vaccin à DS(53,54). Par conséquent, l'EVr observée du vaccin quadrivalent à HD pourrait être considérée comme une efficacité absolue. Selon les autorités sanitaires danoises, le délai de 3 à 4 mois entre l'administration du vaccin (majoritairement durant octobre 2021) et le début de la saison grippale pourrait expliquer l'absence de l'efficacité du vaccin à DS (*waning immunity*)(53,54). Il est à noter que plusieurs virus respiratoires (incluant le variant Omicron du SRAS-CoV-2) pouvant causer des hospitalisations PI et des décès ont circulé au Danemark pendant la période incluse dans l'analyse(54). Par conséquent, il est surprenant d'observer des EV aussi élevées pour des issues peu ou non spécifiques qui peuvent être causées par des virus autres que l'influenza qui avaient circulé seulement sur 3,5 mois des 7,5 mois inclus dans l'analyse.

Aux États-Unis, un autre essai randomisé en grappes ( $n = 50\ 012$ ; âge moyen = 79 ans) réalisé dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées requérant des soins (*nursing home*) durant la saison 2016-17 (prédominance de A(H3N2)) a montré un risque relatif exprimé en *hazard ratio* de 0,79 [IC à 95 % : 0,65 à 0,96], ce qui correspondait à une EVr de 21 % [IC à 95 % : 4,0 % à 35,0 %] pour le vaccin à HD comparativement au vaccin à DS pour prévenir l'hospitalisation avec PI(13). Aucune différence n'a été décelée pour l'hospitalisation avec maladie respiratoire ou les décès toutes causes.

Enfin, un autre essai randomisé en grappe réalisé également aux États-Unis (n = 49 175; âge moyen = 84 ans)(20), dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées requérant des soins (*nursing home*) durant la saison 2013-14, a montré que le vaccin à HD était supérieur au vaccin à DS (EVr = 18,0 % [IC à 95 % : 4,0 % à 31,0 %]) pour prévenir l'hospitalisation pour pneumonie/influenza. Les deux vaccins présentaient une efficacité comparable contre l'hospitalisation avec maladies cardiovasculaires combinées ou séparées (syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde ou insuffisance cardiaque) ou une maladie respiratoire.

## **EFFICACITÉ RELATIVE DU VACCIN ADJUVANTÉ COMPARATIVEMENT AU VACCIN TRIVALENT OU QUADRIVALENT À DOSE STANDARD**

### **Études observationnelles**

Selon Coleman et coll. (2021)(7) (tableau 3), une méta-analyse de huit études observationnelles menées auprès de sujets âgés de  $\geq 65$  ans, le vaccin adjuvanté conférait une EVr de 14 % comparativement au vaccin à DS (trivalent ou quadrivalent) contre la consultation en externe, aux urgences ou contre l'hospitalisation liée à l'influenza (mélange des issues influenza confirmées, codes administratifs pour l'influenza ou la pneumonie et prescription des antiviraux). Deux des études incluses, utilisant le même devis, et des bases administratives comparables et menées dans des populations presque identiques aux États-Unis, durant la même saison (2017-18) ont montré des estimés d'EVr opposés en comparaison avec les vaccins à DS quadrivalents : négative (-6,6 % [IC à 95 % : -9,7 % à -3,5 %] pour Izurieta et coll. (39)) et positive (36,3 % [IC à 95 % : 31,0 % à 41,2 %]) pour Pelton et coll.(46) pour prévenir la consultation externe liée à l'influenza. Les mêmes tendances ont été repérées dans la comparaison avec les vaccins à DS trivalents (EVr de -11,9 % [IC à 95 % : -15,9 % à -8,1 %] pour Izurieta(39) et coll. et de 25,0 % [IC à 95 % : 17,0 % à 32,2 %] pour Pelton et coll. Il est à noter que l'étude d'Izurieta et coll. a été financée par le FDA, alors que celle de Pelton et al a été financée par Seqirus. Une hétérogénéité élevée ( $\geq 95$  %) a été observée dans cette méta-analyse lors de l'évaluation de l'EVr du vaccin adjuvanté comparativement aux vaccins quadrivalents ou trivalents à DS.

En Espagne, une étude de devis test négatif (n=1 984; saison 2018-19) a montré que le vaccin adjuvanté procurait une EV absolue de 44,81 % [IC à 95 % : 2,03 % à 68,91 %] chez les  $\geq 75$  ans (87 cas et 463 témoins) contre une EV du vaccin à DS de 59,50 % [IC à 95 % : -16,33 % à 85,90 %]) à prévenir les hospitalisations avec une infection influenza (A(H1N1) et A(H3N2) confirmée chez les 65-74 ans (43 cas et 131 témoins)(44). Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, car les analyses ont été réalisées dans des groupes d'âge différents.

## Études de type essai randomisé

Aux États-Unis, l'étude de McConeghy et coll.(13) (n = 5 029; âge moyen = 80 ans; réalisée en 2016-17) a montré que le vaccin trivalent adjuvanté présentait une EVr de 21,0 % [IC à 95 % : 4,0 % à 35,0 %] comparativement au vaccin trivalent à DS contre l'hospitalisation PI. Aucune différence n'a été rapportée pour l'hospitalisation toutes causes ou avec une maladie respiratoire.

## Efficacité relative du vaccin adjuvanté comparativement au vaccin à haute dose : études observationnelles

Selon la méta-analyse de Domnich et Waure(6) ( $\geq 65$  ans) (tableau 3), le vaccin trivalent adjuvanté présentait une efficacité supérieure à celle du vaccin trivalent à HD pour un ensemble d'issues peu spécifiques. Pour un ensemble d'issues (la consultation en externe, la consultation aux urgences et l'hospitalisation liée à l'influenza (codes administratifs, ou prescription de test de laboratoire suivie de la prescription des antiviraux)), l'EVr était de 9,7 % [IC à 95 % : 5,0 % à 14,2 %] (saisons 2017-18 à 2019-20); pour la pneumonie en externe ou aux urgences avec des codes administratifs pour influenza l'EVr était de 2,2% [IC à 95 % : 0,3 % à 4,1 %] (saisons 2016-17 à 2019-20). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux vaccins pour les issues cardiovasculaires, à l'exception de l'hospitalisation ou la consultation aux urgences avec un infarctus du myocarde, où l'EVr était de 2,4 % [IC à 95 % : 0,4 % à 4,4 %] en faveur du vaccin adjuvanté. L'EVr était de -13,9 % [IC à 95 % : -25,4 % à -3,4 %] pour les hospitalisations toutes causes et de -1,2 [IC à 95 % : -2,2 % à -0,2 %] pour les hospitalisations et les consultations en urgence pour une atteinte des artères coronaires. Des variations importantes dans l'hétérogénéité des issues analysées ont été observées (de 0,0 % à 98,6 %).

Une analyse de sensibilité par groupe d'âge n'a révélé aucune différence significative entre les EVr chez les 60-74 ans et les  $\geq 75$  ans pour la consultation en externe, la consultation aux urgences et l'hospitalisation liée à l'influenza (codes administratifs, ou prescription de test suivie de la prescription des antiviraux). Une EVr légèrement positive (2,4 % [IC à 95 % : 0,5 % à 4,2 %]) du vaccin adjuvanté a été décelée chez les 60-74 ans et une absence de différence entre les deux vaccins chez les  $\geq 75$  ans et plus et ce, dans le cas d'une hospitalisation ou d'une consultation aux urgences avec une maladie respiratoire ou cardiovasculaire(6). Dans l'une des études incluses dans cette méta-analyse, Boikos et coll.(35) (n = 10,5 millions, financée par Seqirus, analyse restreinte à la période de haute circulation de l'influenza) a montré une efficacité comparable entre les deux vaccins améliorés pour la saison 2017-18 (prédominance de H3N2) et une légère supériorité du vaccin adjuvanté (7,3 % à 10,6 %) pour la saison 2018-19, à l'exception des  $\geq 85$  ans (9,5 % [IC à 95 % : -3,6 % à 20,9 %]).

## ANNEXE 2 VARIATION DU COÛT ADDITIONNEL TOTAL D'UN PROGRAMME AVEC UN VACCIN AMÉLIORÉ SELON LES VARIATIONS DE L'EV ET DU COÛT ADDITIONNEL DU VACCIN AMÉLIORÉ PAR RAPPORT AU VACCIN STANDARD, POUR UNE EV DE 40 % DU VACCIN STANDARD, POUR LA POPULATION DE 65 ANS ET PLUS AU QUÉBEC

### 1. 65-74 ANS

#### A. 65-74 ans, malades chroniques. En rouge : scénario de base présenté dans le tableau 1 de l'avis

EVR du vaccin amélioré par rapport au vaccin à DS (%)	EV absolue du vaccin amélioré	Coût additionnel pour le vaccin amélioré (\$)										
		0 \$	5 \$	10 \$	15 \$	20 \$	25 \$	30 \$	35 \$	40 \$	45 \$	50 \$
0 %	40 %	,0 M\$	2,64 M\$	5,29 M\$	7,93 M\$	10,57 M\$	13,21 M\$	15,86 M\$	18,50 M\$	21,14 M\$	23,78 M\$	26,43 M\$
5 %	42 %	-24 M\$	2,40 M\$	5,04 M\$	7,68 M\$	10,33 M\$	12,97 M\$	15,61 M\$	18,25 M\$	20,90 M\$	23,54 M\$	26,18 M\$
10 %	44 %	-49 M\$	2,16 M\$	4,80 M\$	7,44 M\$	10,08 M\$	12,73 M\$	15,37 M\$	18,01 M\$	20,65 M\$	23,30 M\$	25,94 M\$
15 %	46 %	-73 M\$	1,91 M\$	4,56 M\$	7,20 M\$	9,84 M\$	12,48 M\$	15,13 M\$	17,77 M\$	20,41 M\$	23,05 M\$	25,70 M\$
20 %	48 %	-97 M\$	1,67 M\$	4,31 M\$	6,95 M\$	9,60 M\$	12,24 M\$	14,88 M\$	17,53 M\$	20,17 M\$	22,81 M\$	25,45 M\$
25 %	50 %	-1,22 M\$	1,43 M\$	4,07 M\$	6,71 M\$	9,35 M\$	12,0 M\$	14,64 M\$	17,28 M\$	19,92 M\$	22,57 M\$	25,21 M\$
30 %	52 %	-1,46 M\$	1,18 M\$	3,83 M\$	6,47 M\$	9,11 M\$	11,75 M\$	14,40 M\$	17,04 M\$	19,68 M\$	22,32 M\$	24,97 M\$
35 %	54 %	-1,70 M\$	,94 M\$	3,58 M\$	6,22 M\$	8,87 M\$	11,51 M\$	14,15 M\$	16,80 M\$	19,44 M\$	22,08 M\$	24,72 M\$
40 %	56 %	-1,95 M\$	,70 M\$	3,34 M\$	5,98 M\$	8,62 M\$	11,27 M\$	13,91 M\$	16,55 M\$	19,19 M\$	21,84 M\$	24,48 M\$
45 %	58 %	-2,19 M\$	,45 M\$	3,10 M\$	5,74 M\$	8,38 M\$	11,02 M\$	13,67 M\$	16,31 M\$	18,95 M\$	21,59 M\$	24,24 M\$
50 %	60 %	-2,43 M\$	,21 M\$	2,85 M\$	5,50 M\$	8,14 M\$	10,78 M\$	13,42 M\$	16,07 M\$	18,71 M\$	21,35 M\$	23,99 M\$
55 %	62 %	-2,68 M\$	-,03 M\$	2,61 M\$	5,25 M\$	7,89 M\$	10,54 M\$	13,18 M\$	15,82 M\$	18,46 M\$	21,11 M\$	23,75 M\$
60 %	64 %	-2,92 M\$	-,28 M\$	2,37 M\$	5,01 M\$	7,65 M\$	10,29 M\$	12,94 M\$	15,58 M\$	18,22 M\$	20,86 M\$	23,51 M\$
65 %	66 %	-3,16 M\$	-,52 M\$	2,12 M\$	4,77 M\$	7,41 M\$	10,05 M\$	12,69 M\$	15,34 M\$	17,98 M\$	20,62 M\$	23,26 M\$
70 %	68 %	-3,41 M\$	-,76 M\$	1,88 M\$	4,52 M\$	7,16 M\$	9,81 M\$	12,45 M\$	15,09 M\$	17,74 M\$	20,38 M\$	23,02 M\$
75 %	70 %	-3,65 M\$	-1,01 M\$	1,64 M\$	4,28 M\$	6,92 M\$	9,56 M\$	12,21 M\$	14,85 M\$	17,49 M\$	20,13 M\$	22,78 M\$
80 %	72 %	-3,89 M\$	-1,25 M\$	1,39 M\$	4,04 M\$	6,68 M\$	9,32 M\$	11,96 M\$	14,61 M\$	17,25 M\$	19,89 M\$	22,53 M\$
85 %	74 %	-4,14 M\$	-1,49 M\$	1,15 M\$	3,79 M\$	6,43 M\$	9,08 M\$	11,72 M\$	14,36 M\$	17,01 M\$	19,65 M\$	22,29 M\$
90 %	76 %	-4,38 M\$	-1,74 M\$	,91 M\$	3,55 M\$	6,19 M\$	8,83 M\$	11,48 M\$	14,12 M\$	16,76 M\$	19,40 M\$	22,05 M\$
95 %	78 %	-4,62 M\$	-1,98 M\$	,66 M\$	3,31 M\$	5,95 M\$	8,59 M\$	11,23 M\$	13,88 M\$	16,52 M\$	19,16 M\$	21,80 M\$
100 %	80 %	-4,87 M\$	-2,22 M\$	,42 M\$	3,06 M\$	5,71 M\$	8,35 M\$	10,99 M\$	13,63 M\$	16,28 M\$	18,92 M\$	21,56 M\$



**B. 65-74 ans, en bonne santé. En rouge : scénario de base présenté dans le tableau 1 de l'avis**

EVR du vaccin amélioré par rapport au vaccin à DS (%)	EV absolue du vaccin amélioré	Coût additionnel pour le vaccin amélioré (\$)										
		0 \$	5 \$	10 \$	15 \$	20 \$	25 \$	30 \$	35 \$	40 \$	45 \$	50 \$
0 %	40 %	,0 M\$	2,46 M\$	4,92 M\$	7,38 M\$	9,84 M\$	12,29 M\$	14,75 M\$	17,21 M\$	19,67 M\$	22,13 M\$	24,59 M\$
5 %	42 %	-0,04 M\$	2,42 M\$	4,88 M\$	7,34 M\$	9,80 M\$	12,26 M\$	14,72 M\$	17,18 M\$	19,64 M\$	22,10 M\$	24,55 M\$
10 %	44 %	-0,07 M\$	2,39 M\$	4,85 M\$	7,31 M\$	9,76 M\$	12,22 M\$	14,68 M\$	17,14 M\$	19,60 M\$	22,06 M\$	24,52 M\$
15 %	46 %	-0,11 M\$	2,35 M\$	4,81 M\$	7,27 M\$	9,73 M\$	12,19 M\$	14,65 M\$	17,11 M\$	19,57 M\$	22,02 M\$	24,48 M\$
20 %	48 %	-0,14 M\$	2,32 M\$	4,78 M\$	7,23 M\$	9,69 M\$	12,15 M\$	14,61 M\$	17,07 M\$	19,53 M\$	21,99 M\$	24,45 M\$
25 %	50 %	-0,18 M\$	2,28 M\$	4,74 M\$	7,20 M\$	9,66 M\$	12,12 M\$	14,58 M\$	17,04 M\$	19,49 M\$	21,95 M\$	24,41 M\$
30 %	52 %	-0,21 M\$	2,25 M\$	4,70 M\$	7,16 M\$	9,62 M\$	12,08 M\$	14,54 M\$	17,0 M\$	19,46 M\$	21,92 M\$	24,38 M\$
35 %	54 %	-0,25 M\$	2,21 M\$	4,67 M\$	7,13 M\$	9,59 M\$	12,05 M\$	14,51 M\$	16,96 M\$	19,42 M\$	21,88 M\$	24,34 M\$
40 %	56 %	-0,28 M\$	2,17 M\$	4,63 M\$	7,09 M\$	9,55 M\$	12,01 M\$	14,47 M\$	16,93 M\$	19,39 M\$	21,85 M\$	24,31 M\$
45 %	58 %	-0,32 M\$	2,14 M\$	4,60 M\$	7,06 M\$	9,52 M\$	11,98 M\$	14,43 M\$	16,89 M\$	19,35 M\$	21,81 M\$	24,27 M\$
50 %	60 %	-0,35 M\$	2,10 M\$	4,56 M\$	7,02 M\$	9,48 M\$	11,94 M\$	14,40 M\$	16,86 M\$	19,32 M\$	21,78 M\$	24,23 M\$
55 %	62 %	-0,39 M\$	2,07 M\$	4,53 M\$	6,99 M\$	9,45 M\$	11,90 M\$	14,36 M\$	16,82 M\$	19,28 M\$	21,74 M\$	24,20 M\$
60 %	64 %	-0,43 M\$	2,03 M\$	4,49 M\$	6,95 M\$	9,41 M\$	11,87 M\$	14,33 M\$	16,79 M\$	19,25 M\$	21,70 M\$	24,16 M\$
65 %	66 %	-0,46 M\$	2,0 M\$	4,46 M\$	6,92 M\$	9,37 M\$	11,83 M\$	14,29 M\$	16,75 M\$	19,21 M\$	21,67 M\$	24,13 M\$
70 %	68 %	-0,50 M\$	1,96 M\$	4,42 M\$	6,88 M\$	9,34 M\$	11,80 M\$	14,26 M\$	16,72 M\$	19,17 M\$	21,63 M\$	24,09 M\$
75 %	70 %	-0,53 M\$	1,93 M\$	4,39 M\$	6,84 M\$	9,30 M\$	11,76 M\$	14,22 M\$	16,68 M\$	19,14 M\$	21,60 M\$	24,06 M\$
80 %	72 %	-0,57 M\$	1,89 M\$	4,35 M\$	6,81 M\$	9,27 M\$	11,73 M\$	14,19 M\$	16,64 M\$	19,10 M\$	21,56 M\$	24,02 M\$
85 %	74 %	-0,60 M\$	1,86 M\$	4,31 M\$	6,77 M\$	9,23 M\$	11,69 M\$	14,15 M\$	16,61 M\$	19,07 M\$	21,53 M\$	23,99 M\$
90 %	76 %	-0,64 M\$	1,82 M\$	4,28 M\$	6,74 M\$	9,20 M\$	11,66 M\$	14,11 M\$	16,57 M\$	19,03 M\$	21,49 M\$	23,95 M\$
95 %	78 %	-0,67 M\$	1,78 M\$	4,24 M\$	6,70 M\$	9,16 M\$	11,62 M\$	14,08 M\$	16,54 M\$	19,0 M\$	21,46 M\$	23,91 M\$
100 %	80 %	-0,71 M\$	1,75 M\$	4,21 M\$	6,67 M\$	9,13 M\$	11,58 M\$	14,04 M\$	16,50 M\$	18,96 M\$	21,42 M\$	23,88 M\$

**C. Toutes les personnes âgées de 65-74 ans. En rouge : scénario de base présenté dans le tableau de l'annexe 3**

EVR du vaccin amélioré par rapport au vaccin à DS (%)	EV absolue du vaccin amélioré	Coût additionnel pour le vaccin amélioré (\$)										
		0 \$	5 \$	10 \$	15 \$	20 \$	25 \$	30 \$	35 \$	40 \$	45 \$	50 \$
0 %	40 %	,0 M\$	5,10 M\$	10,20 M\$	15,30 M\$	20,41 M\$	25,51 M\$	30,61 M\$	35,71 M\$	40,81 M\$	45,91 M\$	51,02 M\$
5 %	42 %	-,28 M\$	4,82 M\$	9,92 M\$	15,03 M\$	20,13 M\$	25,23 M\$	30,33 M\$	35,43 M\$	40,53 M\$	45,64 M\$	50,74 M\$
10 %	44 %	-,56 M\$	4,54 M\$	9,65 M\$	14,75 M\$	19,85 M\$	24,95 M\$	30,05 M\$	35,15 M\$	40,25 M\$	45,36 M\$	50,46 M\$
15 %	46 %	-,84 M\$	4,27 M\$	9,37 M\$	14,47 M\$	19,57 M\$	24,67 M\$	29,77 M\$	34,87 M\$	39,98 M\$	45,08 M\$	50,18 M\$
20 %	48 %	-1,11 M\$	3,99 M\$	9,09 M\$	14,19 M\$	19,29 M\$	24,39 M\$	29,49 M\$	34,60 M\$	39,70 M\$	44,80 M\$	49,90 M\$
25 %	50 %	-1,39 M\$	3,71 M\$	8,81 M\$	13,91 M\$	19,01 M\$	24,11 M\$	29,22 M\$	34,32 M\$	39,42 M\$	44,52 M\$	49,62 M\$
30 %	52 %	-1,67 M\$	3,43 M\$	8,53 M\$	13,63 M\$	18,73 M\$	23,84 M\$	28,94 M\$	34,04 M\$	39,14 M\$	44,24 M\$	49,34 M\$
35 %	54 %	-1,95 M\$	3,15 M\$	8,25 M\$	13,35 M\$	18,45 M\$	23,56 M\$	28,66 M\$	33,76 M\$	38,86 M\$	43,96 M\$	49,06 M\$
40 %	56 %	-2,23 M\$	2,87 M\$	7,97 M\$	13,07 M\$	18,18 M\$	23,28 M\$	28,38 M\$	33,48 M\$	38,58 M\$	43,68 M\$	48,79 M\$
45 %	58 %	-2,51 M\$	2,59 M\$	7,69 M\$	12,80 M\$	17,90 M\$	23,0 M\$	28,10 M\$	33,20 M\$	38,30 M\$	43,41 M\$	48,51 M\$
50 %	60 %	-2,79 M\$	2,31 M\$	7,42 M\$	12,52 M\$	17,62 M\$	22,72 M\$	27,82 M\$	32,92 M\$	38,02 M\$	43,13 M\$	48,23 M\$
55 %	62 %	-3,07 M\$	2,04 M\$	7,14 M\$	12,24 M\$	17,34 M\$	22,44 M\$	27,54 M\$	32,64 M\$	37,75 M\$	42,85 M\$	47,95 M\$
60 %	64 %	-3,34 M\$	1,76 M\$	6,86 M\$	11,96 M\$	17,06 M\$	22,16 M\$	27,26 M\$	32,37 M\$	37,47 M\$	42,57 M\$	47,67 M\$
65 %	66 %	-3,62 M\$	1,48 M\$	6,58 M\$	11,68 M\$	16,78 M\$	21,88 M\$	26,99 M\$	32,09 M\$	37,19 M\$	42,29 M\$	47,39 M\$
70 %	68 %	-3,90 M\$	1,20 M\$	6,30 M\$	11,40 M\$	16,50 M\$	21,61 M\$	26,71 M\$	31,81 M\$	36,91 M\$	42,01 M\$	47,11 M\$
75 %	70 %	-4,18 M\$	,92 M\$	6,02 M\$	11,12 M\$	16,23 M\$	21,33 M\$	26,43 M\$	31,53 M\$	36,63 M\$	41,73 M\$	46,83 M\$
80 %	72 %	-4,46 M\$	,64 M\$	5,74 M\$	10,84 M\$	15,95 M\$	21,05 M\$	26,15 M\$	31,25 M\$	36,35 M\$	41,45 M\$	46,56 M\$
85 %	74 %	-4,74 M\$	,36 M\$	5,46 M\$	10,57 M\$	15,67 M\$	20,77 M\$	25,87 M\$	30,97 M\$	36,07 M\$	41,18 M\$	46,28 M\$
90 %	76 %	-5,02 M\$	,08 M\$	5,19 M\$	10,29 M\$	15,39 M\$	20,49 M\$	25,59 M\$	30,69 M\$	35,80 M\$	40,90 M\$	46,0 M\$
95 %	78 %	-5,30 M\$	-,19 M\$	4,91 M\$	10,01 M\$	15,11 M\$	20,21 M\$	25,31 M\$	30,41 M\$	35,52 M\$	40,62 M\$	45,72 M\$
100 %	80 %	-5,57 M\$	-,47 M\$	4,63 M\$	9,73 M\$	14,83 M\$	19,93 M\$	25,03 M\$	30,14 M\$	35,24 M\$	40,34 M\$	45,44 M\$

## 2. 75 ANS ET PLUS

### A. 75 ans et plus, malades chroniques. En rouge : scénario de base présenté dans le tableau 1 de l'avis

EVR du vaccin amélioré par rapport au vaccin à DS (%)	EV absolue du vaccin amélioré	Coût additionnel pour le vaccin amélioré (\$)										
		0 \$	5 \$	10 \$	15 \$	20 \$	25 \$	30 \$	35 \$	40 \$	45 \$	50 \$
0 %	40 %	,0 M\$	2,31 M\$	4,61 M\$	6,92 M\$	9,23 M\$	11,53 M\$	13,84 M\$	16,15 M\$	18,45 M\$	20,76 M\$	23,07 M\$
5 %	42 %	-0,87 M\$	1,44 M\$	3,74 M\$	6,05 M\$	8,36 M\$	10,66 M\$	12,97 M\$	15,27 M\$	17,58 M\$	19,89 M\$	22,19 M\$
10 %	44 %	-1,74 M\$	,56 M\$	2,87 M\$	5,18 M\$	7,48 M\$	9,79 M\$	12,10 M\$	14,40 M\$	16,71 M\$	19,02 M\$	21,32 M\$
15 %	46 %	-2,61 M\$	-,31 M\$	2,0 M\$	4,31 M\$	6,61 M\$	8,92 M\$	11,23 M\$	13,53 M\$	15,84 M\$	18,15 M\$	20,45 M\$
20 %	48 %	-3,48 M\$	-1,18 M\$	1,13 M\$	3,44 M\$	5,74 M\$	8,05 M\$	10,36 M\$	12,66 M\$	14,97 M\$	17,28 M\$	19,58 M\$
25 %	50 %	-4,35 M\$	-2,05 M\$	,26 M\$	2,57 M\$	4,87 M\$	7,18 M\$	9,49 M\$	11,79 M\$	14,10 M\$	16,40 M\$	18,71 M\$
30 %	52 %	-5,22 M\$	-2,92 M\$	-,61 M\$	1,69 M\$	4,0 M\$	6,31 M\$	8,61 M\$	10,92 M\$	13,23 M\$	15,53 M\$	17,84 M\$
35 %	54 %	-6,10 M\$	-3,79 M\$	-1,48 M\$	,82 M\$	3,13 M\$	5,44 M\$	7,74 M\$	10,05 M\$	12,36 M\$	14,66 M\$	16,97 M\$
40 %	56 %	-6,97 M\$	-4,66 M\$	-2,35 M\$	-,05 M\$	2,26 M\$	4,57 M\$	6,87 M\$	9,18 M\$	11,49 M\$	13,79 M\$	16,10 M\$
45 %	58 %	-7,84 M\$	-5,53 M\$	-3,22 M\$	-,92 M\$	1,39 M\$	3,70 M\$	6,0 M\$	8,31 M\$	10,62 M\$	12,92 M\$	15,23 M\$
50 %	60 %	-8,71 M\$	-6,40 M\$	-4,10 M\$	-1,79 M\$	,52 M\$	2,82 M\$	5,13 M\$	7,44 M\$	9,74 M\$	12,05 M\$	14,36 M\$
55 %	62 %	-9,58 M\$	-7,27 M\$	-4,97 M\$	-2,66 M\$	-,35 M\$	1,95 M\$	4,26 M\$	6,57 M\$	8,87 M\$	11,18 M\$	13,49 M\$
60 %	64 %	-10,45 M\$	-8,14 M\$	-5,84 M\$	-3,53 M\$	-1,22 M\$	1,08 M\$	3,39 M\$	5,70 M\$	8,0 M\$	10,31 M\$	12,62 M\$
65 %	66 %	-11,32 M\$	-9,01 M\$	-6,71 M\$	-4,40 M\$	-2,09 M\$	,21 M\$	2,52 M\$	4,83 M\$	7,13 M\$	9,44 M\$	11,74 M\$
70 %	68 %	-12,19 M\$	-9,88 M\$	-7,58 M\$	-5,27 M\$	-2,97 M\$	-,66 M\$	1,65 M\$	3,95 M\$	6,26 M\$	8,57 M\$	10,87 M\$
75 %	70 %	-13,06 M\$	-10,76 M\$	-8,45 M\$	-6,14 M\$	-3,84 M\$	-1,53 M\$	,78 M\$	3,08 M\$	5,39 M\$	7,70 M\$	10,0 M\$
80 %	72 %	-13,93 M\$	-11,63 M\$	-9,32 M\$	-7,01 M\$	-4,71 M\$	-2,40 M\$	-,09 M\$	2,21 M\$	4,52 M\$	6,83 M\$	9,13 M\$
85 %	74 %	-14,80 M\$	-12,50 M\$	-10,19 M\$	-7,88 M\$	-5,58 M\$	-3,27 M\$	-,96 M\$	1,34 M\$	3,65 M\$	5,96 M\$	8,26 M\$
90 %	76 %	-15,67 M\$	-13,37 M\$	-11,06 M\$	-8,75 M\$	-6,45 M\$	-4,14 M\$	-1,84 M\$	,47 M\$	2,78 M\$	5,08 M\$	7,39 M\$
95 %	78 %	-16,55 M\$	-14,24 M\$	-11,93 M\$	-9,63 M\$	-7,32 M\$	-5,01 M\$	-2,71 M\$	-,40 M\$	1,91 M\$	4,21 M\$	6,52 M\$
100 %	80 %	-17,42 M\$	-15,11 M\$	-12,80 M\$	-10,50 M\$	-8,19 M\$	-5,88 M\$	-3,58 M\$	-1,27 M\$	1,04 M\$	3,34 M\$	5,65 M\$

**B. 75 ans et plus, en bonne santé. En gras : scénario de base présenté dans le tableau 1 de l'avis**

EVR du vaccin amélioré par rapport au vaccin à DS (%)	EV absolue du vaccin amélioré	Coût additionnel pour le vaccin amélioré (\$)										
		0 \$	5 \$	10 \$	15 \$	20 \$	25 \$	30 \$	35 \$	40 \$	45 \$	50 \$
0 %	40 %	,0 M\$	1,64 M\$	3,29 M\$	4,93 M\$	6,57 M\$	8,22 M\$	9,86 M\$	11,50 M\$	13,14 M\$	14,79 M\$	16,43 M\$
5 %	42 %	<b>-0,09 M\$</b>	1,55 M\$	3,20 M\$	4,84 M\$	6,48 M\$	8,13 M\$	9,77 M\$	11,41 M\$	13,06 M\$	14,70 M\$	16,34 M\$
10 %	44 %	<b>-0,18 M\$</b>	1,47 M\$	3,11 M\$	4,75 M\$	6,39 M\$	8,04 M\$	9,68 M\$	11,32 M\$	12,97 M\$	14,61 M\$	16,25 M\$
15 %	46 %	<b>-0,27 M\$</b>	1,38 M\$	3,02 M\$	4,66 M\$	6,31 M\$	7,95 M\$	9,59 M\$	11,23 M\$	12,88 M\$	14,52 M\$	16,16 M\$
20 %	48 %	<b>-0,36 M\$</b>	1,29 M\$	2,93 M\$	4,57 M\$	6,22 M\$	7,86 M\$	9,50 M\$	11,15 M\$	12,79 M\$	14,43 M\$	16,07 M\$
<b>25 %</b>	<b>50 %</b>	<b>-0,44 M\$</b>	1,20 M\$	2,84 M\$	4,49 M\$	6,13 M\$	7,77 M\$	<b>9,41 M\$</b>	11,06 M\$	12,70 M\$	14,34 M\$	15,99 M\$
30 %	52 %	<b>-0,53 M\$</b>	1,11 M\$	2,75 M\$	4,40 M\$	6,04 M\$	7,68 M\$	9,33 M\$	10,97 M\$	12,61 M\$	14,25 M\$	15,90 M\$
35 %	54 %	<b>-0,62 M\$</b>	1,02 M\$	2,66 M\$	4,31 M\$	5,95 M\$	7,59 M\$	9,24 M\$	10,88 M\$	12,52 M\$	14,17 M\$	15,81 M\$
40 %	56 %	<b>-0,71 M\$</b>	,93 M\$	2,58 M\$	4,22 M\$	5,86 M\$	7,50 M\$	9,15 M\$	10,79 M\$	12,43 M\$	14,08 M\$	15,72 M\$
45 %	58 %	<b>-0,80 M\$</b>	,84 M\$	2,49 M\$	4,13 M\$	5,77 M\$	7,42 M\$	9,06 M\$	10,70 M\$	12,34 M\$	13,99 M\$	15,63 M\$
50 %	60 %	<b>-0,89 M\$</b>	,75 M\$	2,40 M\$	4,04 M\$	5,68 M\$	7,33 M\$	8,97 M\$	10,61 M\$	12,26 M\$	13,90 M\$	15,54 M\$
55 %	62 %	<b>-0,98 M\$</b>	,67 M\$	2,31 M\$	3,95 M\$	5,60 M\$	7,24 M\$	8,88 M\$	10,52 M\$	12,17 M\$	13,81 M\$	15,45 M\$
60 %	64 %	<b>-1,07 M\$</b>	,58 M\$	2,22 M\$	3,86 M\$	5,51 M\$	7,15 M\$	8,79 M\$	10,44 M\$	12,08 M\$	13,72 M\$	15,36 M\$
65 %	66 %	<b>-1,15 M\$</b>	,49 M\$	2,13 M\$	3,77 M\$	5,42 M\$	7,06 M\$	8,70 M\$	10,35 M\$	11,99 M\$	13,63 M\$	15,28 M\$
70 %	68 %	<b>-1,24 M\$</b>	,40 M\$	2,04 M\$	3,69 M\$	5,33 M\$	6,97 M\$	8,61 M\$	10,26 M\$	11,90 M\$	13,54 M\$	15,19 M\$
75 %	70 %	<b>-1,33 M\$</b>	,31 M\$	1,95 M\$	3,60 M\$	5,24 M\$	6,88 M\$	8,53 M\$	10,17 M\$	11,81 M\$	13,46 M\$	15,10 M\$
80 %	72 %	<b>-1,42 M\$</b>	,22 M\$	1,87 M\$	3,51 M\$	5,15 M\$	6,79 M\$	8,44 M\$	10,08 M\$	11,72 M\$	13,37 M\$	15,01 M\$
85 %	74 %	<b>-1,51 M\$</b>	,13 M\$	1,78 M\$	3,42 M\$	5,06 M\$	6,71 M\$	8,35 M\$	9,99 M\$	11,63 M\$	13,28 M\$	14,92 M\$
90 %	76 %	<b>-1,60 M\$</b>	,04 M\$	1,69 M\$	3,33 M\$	4,97 M\$	6,62 M\$	8,26 M\$	9,90 M\$	11,55 M\$	13,19 M\$	14,83 M\$
95 %	78 %	<b>-1,69 M\$</b>	<b>-0,04 M\$</b>	1,60 M\$	3,24 M\$	4,88 M\$	6,53 M\$	8,17 M\$	9,81 M\$	11,46 M\$	13,10 M\$	14,74 M\$
100 %	80 %	<b>-1,78 M\$</b>	<b>-0,13 M\$</b>	1,51 M\$	3,15 M\$	4,80 M\$	6,44 M\$	8,08 M\$	9,73 M\$	11,37 M\$	13,01 M\$	14,65 M\$

**C. Toutes les personnes de 75 ans et plus. En rouge : scénario de base présenté dans le tableau de l'annexe 3**

EVR du vaccin amélioré par rapport au vaccin à DS (%)	EV absolue du vaccin amélioré	Coût additionnel pour le vaccin amélioré (\$)										
		0 \$	5 \$	10 \$	15 \$	20 \$	25 \$	30 \$	35 \$	40 \$	45 \$	50 \$
0 %	40 %	,0 M\$	3,95 M\$	7,90 M\$	11,85 M\$	15,80 M\$	19,75 M\$	23,70 M\$	27,65 M\$	31,60 M\$	35,55 M\$	39,50 M\$
5 %	42 %	-,96 M\$	2,99 M\$	6,94 M\$	10,89 M\$	14,84 M\$	18,79 M\$	22,74 M\$	26,69 M\$	30,64 M\$	34,59 M\$	38,54 M\$
10 %	44 %	-1,92 M\$	2,03 M\$	5,98 M\$	9,93 M\$	13,88 M\$	17,83 M\$	21,78 M\$	25,73 M\$	29,68 M\$	33,63 M\$	37,58 M\$
15 %	46 %	-2,88 M\$	1,07 M\$	5,02 M\$	8,97 M\$	12,92 M\$	16,87 M\$	20,82 M\$	24,77 M\$	28,72 M\$	32,67 M\$	36,62 M\$
20 %	48 %	-3,84 M\$	,11 M\$	4,06 M\$	8,01 M\$	11,96 M\$	15,91 M\$	19,86 M\$	23,81 M\$	27,76 M\$	31,71 M\$	35,66 M\$
25 %	50 %	-4,80 M\$	-,85 M\$	3,10 M\$	7,05 M\$	11,0 M\$	14,95 M\$	18,90 M\$	22,85 M\$	26,80 M\$	30,75 M\$	34,70 M\$
30 %	52 %	-5,76 M\$	-1,81 M\$	2,14 M\$	6,09 M\$	10,04 M\$	13,99 M\$	17,94 M\$	21,89 M\$	25,84 M\$	29,79 M\$	33,74 M\$
35 %	54 %	-6,72 M\$	-2,77 M\$	1,18 M\$	5,13 M\$	9,08 M\$	13,03 M\$	16,98 M\$	20,93 M\$	24,88 M\$	28,83 M\$	32,78 M\$
40 %	56 %	-7,68 M\$	-3,73 M\$	,22 M\$	4,17 M\$	8,12 M\$	12,07 M\$	16,02 M\$	19,97 M\$	23,92 M\$	27,87 M\$	31,82 M\$
45 %	58 %	-8,64 M\$	-4,69 M\$	-,74 M\$	3,21 M\$	7,16 M\$	11,11 M\$	15,06 M\$	19,01 M\$	22,96 M\$	26,91 M\$	30,86 M\$
50 %	60 %	-9,60 M\$	-5,65 M\$	-1,70 M\$	2,25 M\$	6,20 M\$	10,15 M\$	14,10 M\$	18,05 M\$	22,0 M\$	25,95 M\$	29,90 M\$
55 %	62 %	-10,56 M\$	-6,61 M\$	-2,66 M\$	1,29 M\$	5,24 M\$	9,19 M\$	13,14 M\$	17,09 M\$	21,04 M\$	24,99 M\$	28,94 M\$
60 %	64 %	-11,52 M\$	-7,57 M\$	-3,62 M\$	,33 M\$	4,28 M\$	8,23 M\$	12,18 M\$	16,13 M\$	20,08 M\$	24,03 M\$	27,98 M\$
65 %	66 %	-12,48 M\$	-8,53 M\$	-4,58 M\$	-,63 M\$	3,32 M\$	7,27 M\$	11,22 M\$	15,17 M\$	19,12 M\$	23,07 M\$	27,02 M\$
70 %	68 %	-13,43 M\$	-9,49 M\$	-5,54 M\$	-1,59 M\$	2,36 M\$	6,31 M\$	10,26 M\$	14,21 M\$	18,16 M\$	22,11 M\$	26,06 M\$
75 %	70 %	-14,39 M\$	-10,44 M\$	-6,50 M\$	-2,55 M\$	1,40 M\$	5,35 M\$	9,30 M\$	13,25 M\$	17,20 M\$	21,15 M\$	25,10 M\$
80 %	72 %	-15,35 M\$	-11,40 M\$	-7,45 M\$	-3,51 M\$	,44 M\$	4,39 M\$	8,34 M\$	12,29 M\$	16,24 M\$	20,19 M\$	24,14 M\$
85 %	74 %	-16,31 M\$	-12,36 M\$	-8,41 M\$	-4,46 M\$	-,52 M\$	3,43 M\$	7,38 M\$	11,33 M\$	15,28 M\$	19,23 M\$	23,18 M\$
90 %	76 %	-17,27 M\$	-13,32 M\$	-9,37 M\$	-5,42 M\$	-1,48 M\$	2,47 M\$	6,42 M\$	10,37 M\$	14,32 M\$	18,27 M\$	22,22 M\$
95 %	78 %	-18,23 M\$	-14,28 M\$	-10,33 M\$	-6,38 M\$	-2,43 M\$	1,51 M\$	5,46 M\$	9,41 M\$	13,36 M\$	17,31 M\$	21,26 M\$
100 %	80 %	-19,19 M\$	-15,24 M\$	-11,29 M\$	-7,34 M\$	-3,39 M\$	,56 M\$	4,50 M\$	8,45 M\$	12,40 M\$	16,35 M\$	20,30 M\$

**ANNEXE 3** **TABLEAU DU NOMBRE D'HOSPITALISATIONS ET DE DÉCÈS PRÉVENUS, QALY, COÛTS ET RATIOS ASSOCIÉS À L'AJOUT D'UN VACCIN AMÉLIORÉ AVEC UNE EFFICACITÉ VACCINALE RELATIVE DE 25 % ET UN COÛT ADDITIONNEL DE 30 \$ PAR RAPPORT À UN VACCIN STANDARD AVEC EV = 40 %, DANS UN SCÉNARIO DE CV = 100 % CHEZ LES 65-74 ANS ET ES 75 ANS ET PLUS SELON LA PRÉSENCE DE MALADIES CHRONIQUES AU QUÉBEC**

Strates population	Nombre d'issues				QALY			Coûts		Ratios	
	Scénario sans vaccination	Prévenues avec vaccin standard	Prévenues avec vaccin amélioré	Différence	Prévenues avec vaccin standard	Prévenues avec nouveau vaccin	Différence	Coûts additionnels de programme avec un vaccin amélioré	Coût additionnel total (différence cout maladie-cout programme)	Coût additionnel/différence nombre issues prévenues	ICER (ratio différence coût/différence QALY)
<b>Total 65-74 ans</b>								30 609 330 \$			
Consultations	5 705	2 282	2 853	571	14	18	4		30 526 688 \$	53 504 \$	8 714 004 \$
Hospitalisations	1 546	618	773	155	20	25	5		29 298 239 \$	189 563 \$	5 883 381 \$
Décès	37	15	19	4	158	197	39		30 609 330 \$	8 169 293 \$	776 549 \$
Total					192	240	48		29 215 597 \$		<b>609 927 \$ *</b>
<b>Total 75 ans et plus</b>								23 697 300 \$			
Consultations	5 415	2 166	2 707	541	13	17	3		23 587 425 \$	43 560 \$	7 094 429 \$
Hospitalisations	5 330	2 132	2 665	533	69	86	17		19 009 059 \$	35 665 \$	1 106 930 \$
Décès	278	111	139	28	669	837	167		23 697 300 \$	852 536 \$	141 617 \$
Total					751	939	188		18 899 183 \$		<b>100 618 \$**</b>

Note : à cause des arrondissements utilisés, il peut y avoir des légères différences dans les totaux ou les différences entre les colonnes dans ce tableau et par rapport au tableau 1 dans le texte de l'avis.

\* Avec un taux d'actualisation de 0% : 480 604 \$/QALY

\*\* Avec un taux d'actualisation de 0% : 84 805 \$/QALY



Centre de référence  
et d'expertise



[www.inspq.qc.ca](http://www.inspq.qc.ca)