

---

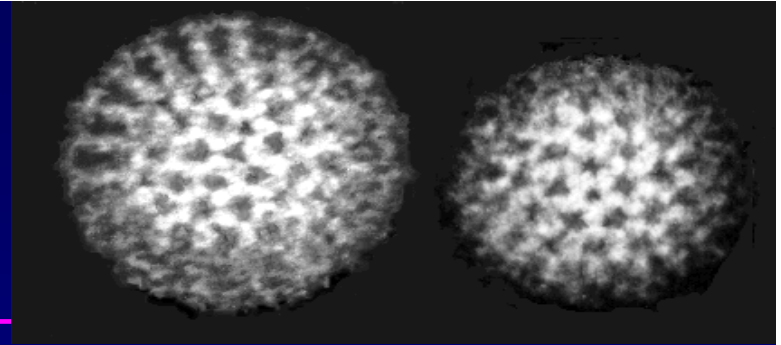
**Evaluation médico-économique  
des stratégies vaccinales :  
exemple de la vaccination contre  
les infections à rotavirus**

Y.Yazdanpanah

Service Universitaire des Maladies  
Infectieuses et du Voyageur, C.H.Tourcoing  
Equipe d'accueil 2694, Laboratoire de  
Recherches Économiques et Sociales, CNRS  
URA 362, Lille

# Le rotavirus

---



- Germe le plus souvent incriminé dans les diarrhées aiguës sévères de l'enfant
  - Pays tempérés : mois les plus froids de l'année
  - Pays tropicaux : pas de saisonnalité
- Pays du Sud : 600 000 morts par an
- Pays du Nord : hospitalisations
- L'infection confère une immunité imparfaite mais suffisante pour protéger des formes les plus sévères

# Vaccin tétravalent : vaccin oral vivant atténué

---

- 1998 : mis sur le marché aux Etats-Unis
  - Administré par voie orale à 2, 3 et 4 mois
  - Coût de 38 \$ par dose
  - Protection\*
    - 60 % ensemble des diarrhées à rotavirus
    - 90 % formes sévères
- Description de plusieurs cas d'invagination intestinale aiguë secondaires à la vaccination
- Retrait en 1999

\* Joensuu J, Koskenniemi E, Pang XL, Vesikari T. Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. Lancet 1997;350(9086):1205-9

## **Effect of rotavirus vaccination programme on trends in admission of infants to hospital for intussusception**

*L Simonsen, D M Morens, A Elixhauser, M Gerber, M Van Raden, W C Blackwelder*

---

As of March 1, 2001, Rotashield remains licensed but unavailable, despite benefit/risk ratios presumed to weigh heavily in favour of rotavirus vaccination in developing countries with a large burden of rotavirus diarrhoea mortality.<sup>15-20</sup> Safety concerns in the USA have created a climate in which the sole manufacturer is currently not producing Rotashield.

# Hypothèse

---

**Les avantages à vacciner  
ne pourraient-ils pas dépasser  
les inconvénients ?**

## **Effect of rotavirus vaccination programme on trends in admission of infants to hospital for intussusception**

*L Simonsen, D M Morens, A Elixhauser, M Gerber, M Van Raden, W C Blackwelder*

---

Ideally, a large randomised double-blind vaccine trial should be done to study the total risk of intussusception during infancy and early childhood (eg, for the first 2 years of life), not just the immediate risk during the few weeks after vaccination. However, given the current perception of Rotashield risk, to conduct such a study anywhere in the world would be difficult. Thus, reliance on other sources of information is necessary to characterise Rotashield vaccination risks and to weigh benefit/risk considerations.

---

# Modélisation mathématique

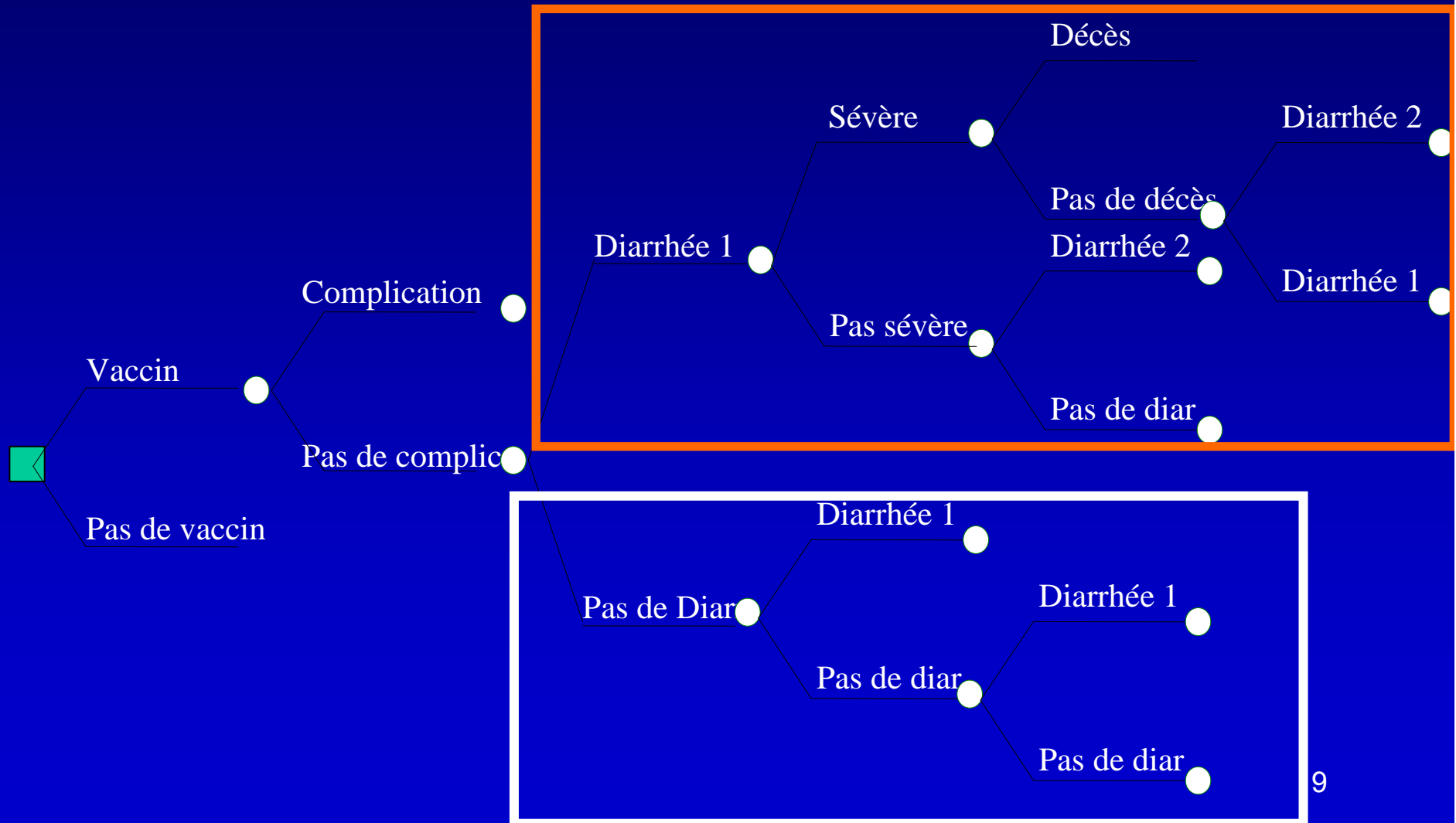
# Objectif

---

Comparer au Nigéria 2 stratégies en terme d'efficacité (décès évités) :

- mise en place d'un programme vaccinal contre le rotavirus
- la situation actuelle (pas de programme vaccinal)

# Arbre de décision



# Modèle de Markov

---

- Lorsque le risque de survenue d'un événement varie avec le temps
- Lorsqu'un événement peut survenir à plusieurs reprises

# Modèle de Markov : déterminer les états

---

Absence de  
diarrhée

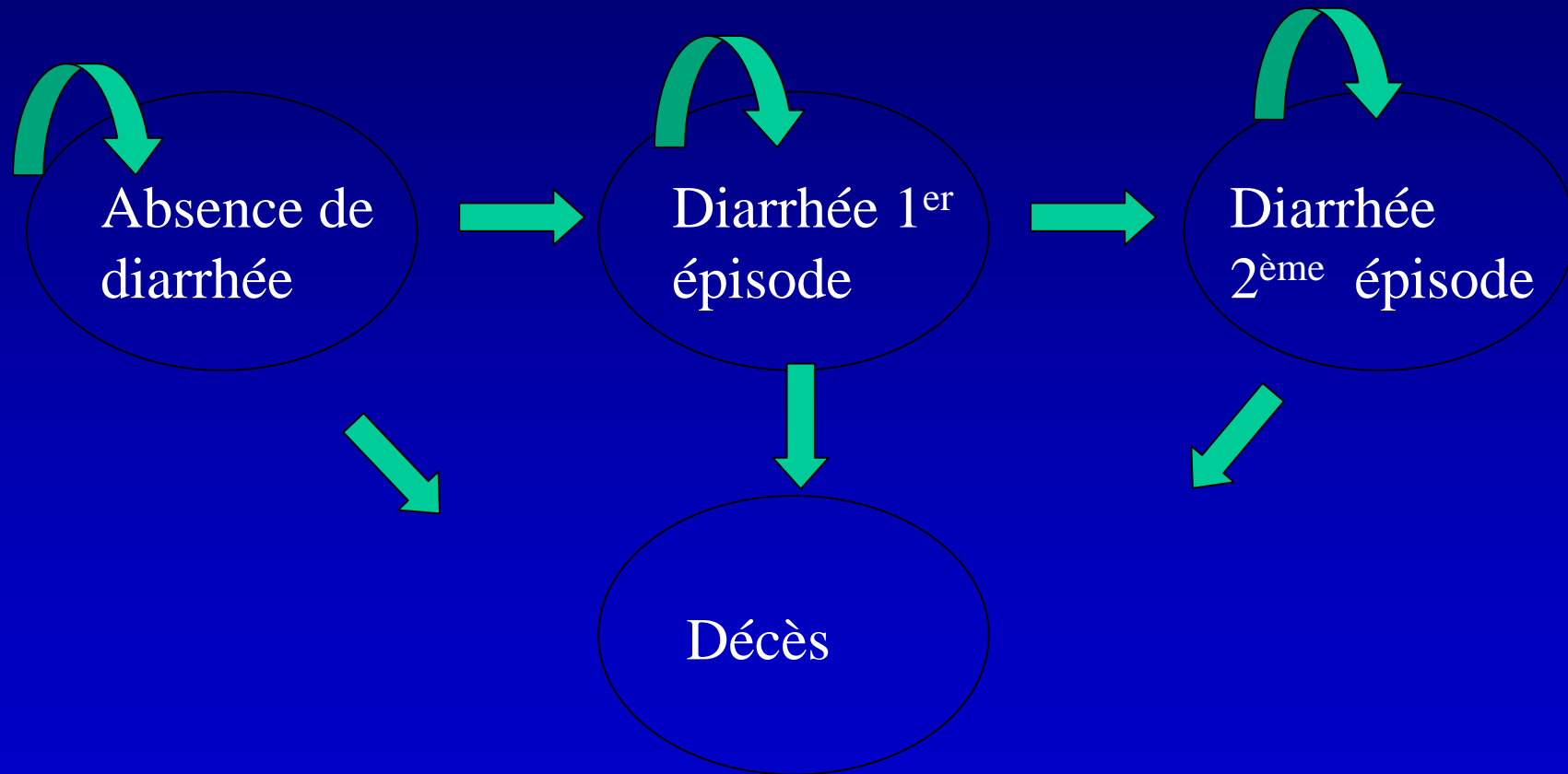
Diarrhée 1<sup>er</sup>  
épisode

Diarrhée  
2<sup>ème</sup> épisode

Décès

# Modèle de Markov : déterminer les transitions

---



# Modèle de Markov : cycles de Markov

---

- Intervalle de temps fixe durant lequel le patient reste dans le même état

# Modèle de Markov

---

- Estimer les probabilités de transition
- Estimer les utilités et les coûts dans chaque état
- Calculer le résultat de chaque alternative

# Modèle de Markov

---



# Matrice de probabilité de transition

Melliez, et al. Effectiveness of Childhood Vaccination Against Rotavirus in sub-Saharan Africa, the case of Nigeria Vaccine 2007

---

	Pas de diarrhée	Diarrhée 1 <sup>er</sup> épisode	Diarrhée 2 <sup>ème</sup> épisode	Décès
Pas de diarrhée	0.988	0.012	0	0
Diarrhée 1 <sup>er</sup> épisode	0	0.99987	0.00013	0,026
Diarrhée 2 <sup>ème</sup> épisode	0	0	1	0
Décès	0	0	0	1

# Modèle de Markov

Melliez, et al. Effectiveness of Childhood Vaccination Against Rotavirus in sub-Saharan Africa, the case of Nigeria Vaccine 2007





## Effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in sub-Saharan Africa: The case of Nigeria<sup>☆,☆☆</sup>

H. Melliez<sup>a,\*</sup>, P.Y. Boelle<sup>b</sup>, S. Baron<sup>c</sup>, Y. Mouton<sup>a</sup>, Y. Yazdanpanah<sup>a,d,e,\*</sup>

Table 1

Input values related to the natural history of rotavirus infection in Nigeria

	Base case estimate	Low estimate	High estimate	References
Incidence of a first rotavirus diarrhoea episode per month <sup>a</sup>	0.012	0.0040	0.036	[21–24]
Protective effect of a first rotavirus infection episode on subsequent episodes <sup>b</sup>	0.93	0.8	1.0	[14]
Risk excess without exclusive breast-feeding between 0 and 2 months <sup>b</sup>	3.3	2.0	4.0	[22]
Risk excess without exclusive breast-feeding between 3 and 5 months <sup>b</sup>	4.8	4.0	6.0	[22]
Exclusive breast-feeding at 4 months of age	0.24	0.20	0.30	[22]
Probability of severity <sup>c</sup>	0.5	0.25	1.0	[19,20]
Probability of death from severe episodes				
First year of life	0.052	0.026	0.104	[21,25,26]
Second year of life	0.015	0.0075	0.03	[21,25,26]
Third year of life	0.013	0.0065	0.026	[21,25,26]
Fourth year of life	0.010	0.005	0.020	[21,25,26]
Fifth year of life	0.002	0.001	0.004	[21,25,26]

<sup>a</sup> Incidence for 5 years of follow-up.

<sup>b</sup> Protective effect and risk excess values expressed using relative risks.

<sup>c</sup> Severity score  $\geq 11$ .

# Matrice de probabilité de transition

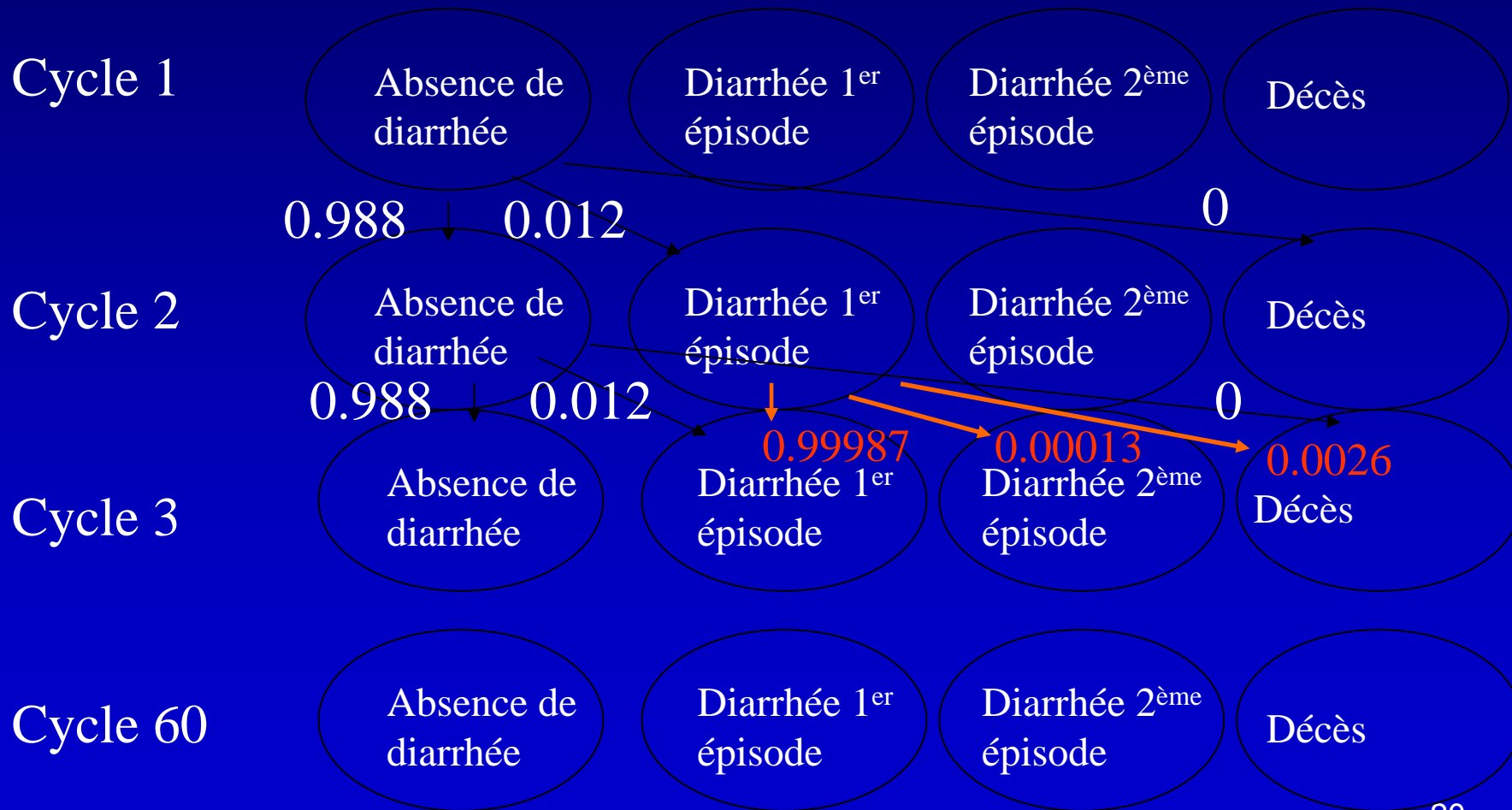
Melliez, et al. Effectiveness of Childhood Vaccination Against Rotavirus in sub-Saharan Africa, the case of Nigeria Vaccine 2007

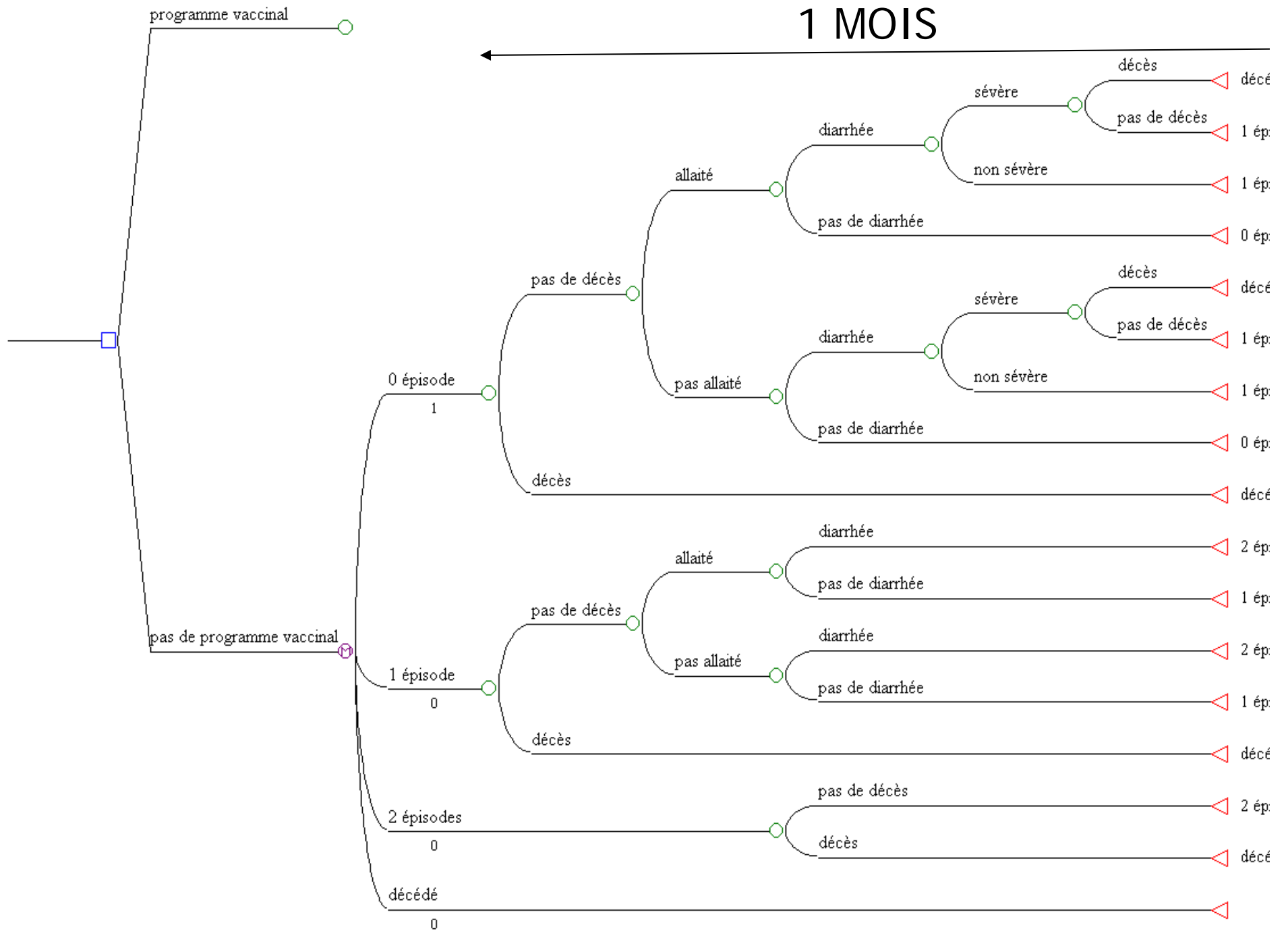
---

	Pas de diarrhée	Diarrhée 1 <sup>er</sup> épisode	Diarrhée 2 <sup>ème</sup> épisode	Décès
Pas de diarrhée	0.988	0.012	0	0
Diarrhée 1 <sup>er</sup> épisode	0	0.99987	0.00013	0,026
Diarrhée 2 <sup>ème</sup> épisode	0	0	1	0
Décès	0	0	0	1

# Modèle de Markov

Melliez, et al. Effectiveness of Childhood Vaccination Against Rotavirus in sub-Saharan Africa, the case of Nigeria Vaccine 2007





# Modèle de Markov

---

Cycle 1

Absence de  
diarrhée  
n= 4 500 000

Diarrhée 1<sup>er</sup>  
épisode  
n = 0

Diarrhée 2<sup>ème</sup>  
épisode  
n = 0

Décès  
n=0

Cycle 2

Absence de  
diarrhée  
n= 4 446 000

Diarrhée 1<sup>er</sup>  
épisode  
n = 54 000

Diarrhée 2<sup>ème</sup>  
épisode  
n = 0

Décès  
n=0

Cycle 3

n = 4 408 000

Cycle 36

Absence de  
diarrhée  
n=

Diarrhée 1<sup>er</sup>  
épisode  
n =

Diarrhée 2<sup>ème</sup>  
épisode  
n =

Décès  
n=44079

# Vaccination contre le rotavirus

---

- Monovalent (Rotarix\*)
- Pentavalent (Rotateq\*)
- Efficacité :
  - 70 % toutes formes confondues
  - 86 % contre les formes sévères

Table 2

Input values related to rotavirus vaccination using monovalent vaccine

	Base case estimate	Low estimate	High estimate	References
Vaccine coverage	0.22	0.15	0.88	[27]
Vaccine efficacy against any form of rotavirus diarrhoea	0.70	0.40	0.90	[9,10,28]
Vaccine efficacy against severe rotavirus diarrhoea <sup>1</sup>	0.86	0.55	0.95	[9,10,28]
Duration of vaccine efficacy (years)	3	2	5	[6,7,29]
Probability of serious adverse effects per dose	0	0	1/2500	[9,10]
Probability of death in case of serious adverse effects	0.25	0.10	1	[9,10]

<sup>1</sup> Severity score  $\geq$  11.

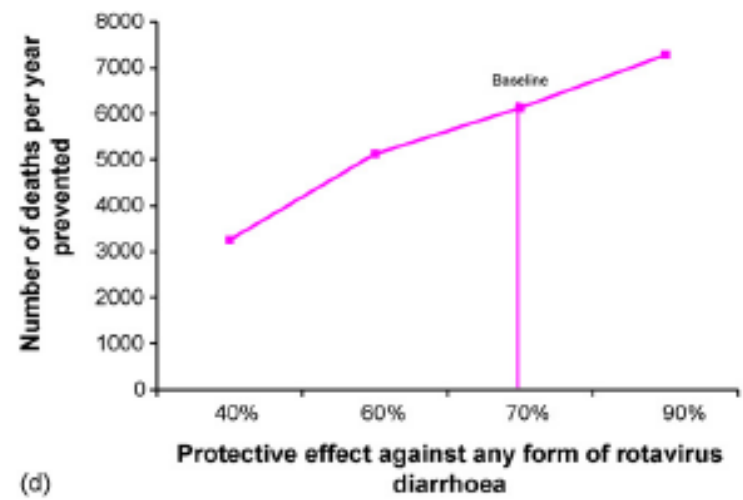
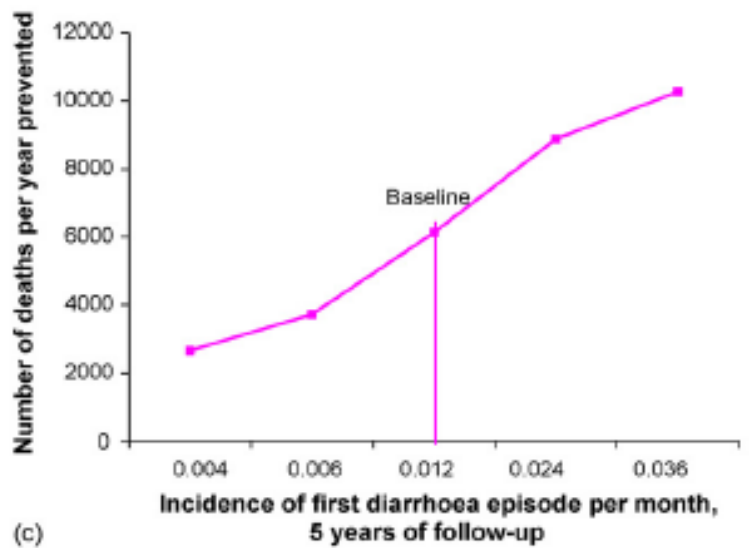
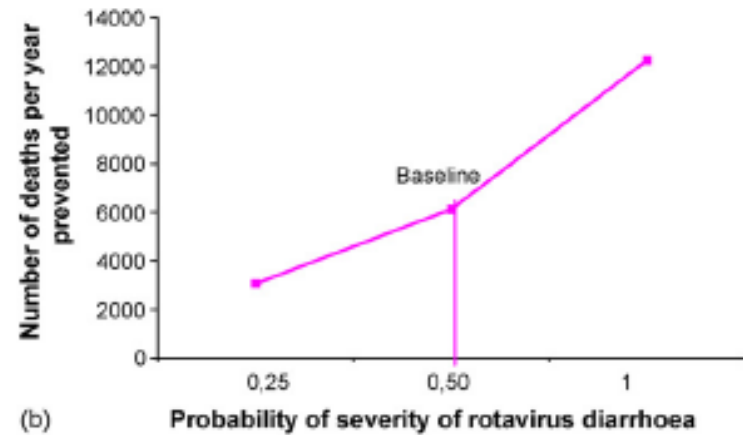
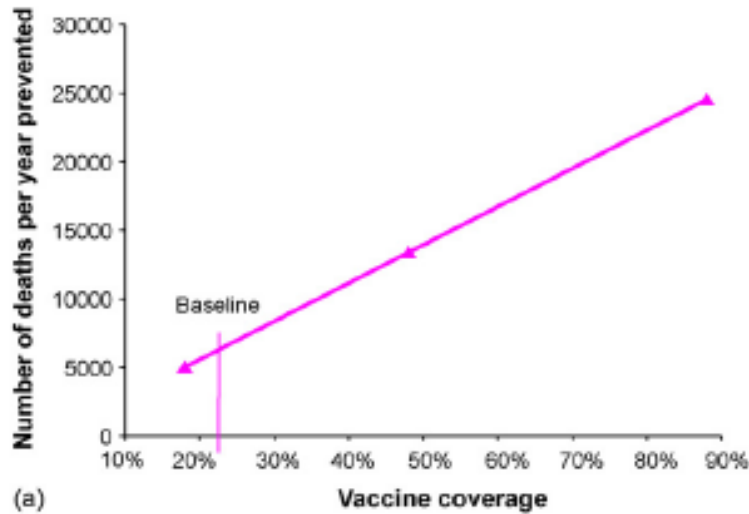
**Melliez, et al. Effectiveness of Childhood Vaccination Against Rotavirus in sub-Saharan Africa, the case of Nigeria Vaccine 2007**

**Table 3**

**Estimated incidence and mortality rates for rotavirus diarrhoea**

	No vaccine	Vaccine	Cases prevented by vaccination
Cases of rotavirus diarrhoea	4408000	4124000	284000
Severe cases	2204000	1969000	235000
Deaths	44079	37950	6129

**Melliez, et al. Effectiveness of Childhood  
Vaccination Against Rotavirus in sub-Saharan  
Africa, the case of Nigeria Vaccine 2007**



Melliez, et al. Effectiveness of Childhood Vaccination Against Rotavirus in sub-Saharan Africa, the case of Nigeria Vaccine 2007

# Impact de ce travail ?

---

## Clinical update: rotavirus gastroenteritis and its prevention

\*Keith Grimwood, Jim P Buttery

[www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Vol 370 July 28, 2007

By contrast, modelling has found that 6000 deaths and 235 000 severe rotavirus episodes could be avoided annually in Nigeria.<sup>39</sup> However, because of only 22% vaccine coverage in the Expanded Program on Immunisation (EPI), these figures are only 15% of the estimated disease burden.

# Objectifs

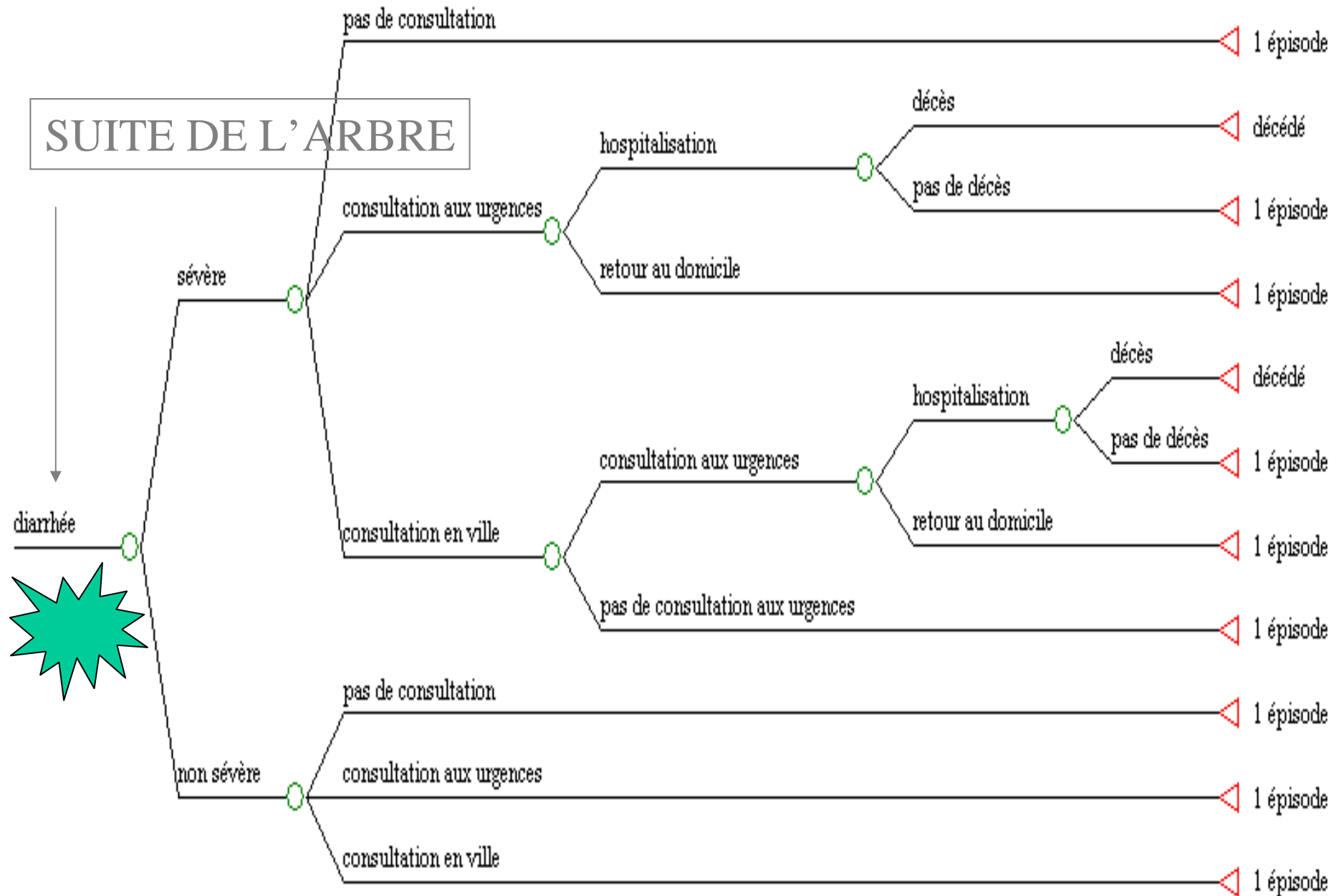
---

Déterminer :

- La morbidité, la mortalité, les coûts engendrés par l'infection à rotavirus en France
- Le coût-efficacité des nouveaux vaccins



# SUITE DE L'ARBRE



## Mortalité, morbidité et coût des infections à rotavirus en France

Hugues Melliez<sup>1</sup>, Pierre-Yves Bøelle<sup>2</sup>, Sophie Baron<sup>3</sup>, Yves Mouton<sup>1</sup>, Yazdan Yazdanpanah<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centre hospitalier, Tourcoing <sup>2</sup>Institut national de la santé et de la recherche médicale U444, Paris  
<sup>3</sup>Centre hospitalier universitaire, Lille <sup>4</sup>Centre national de la recherche scientifique, Lille

BEH n° 35/2005

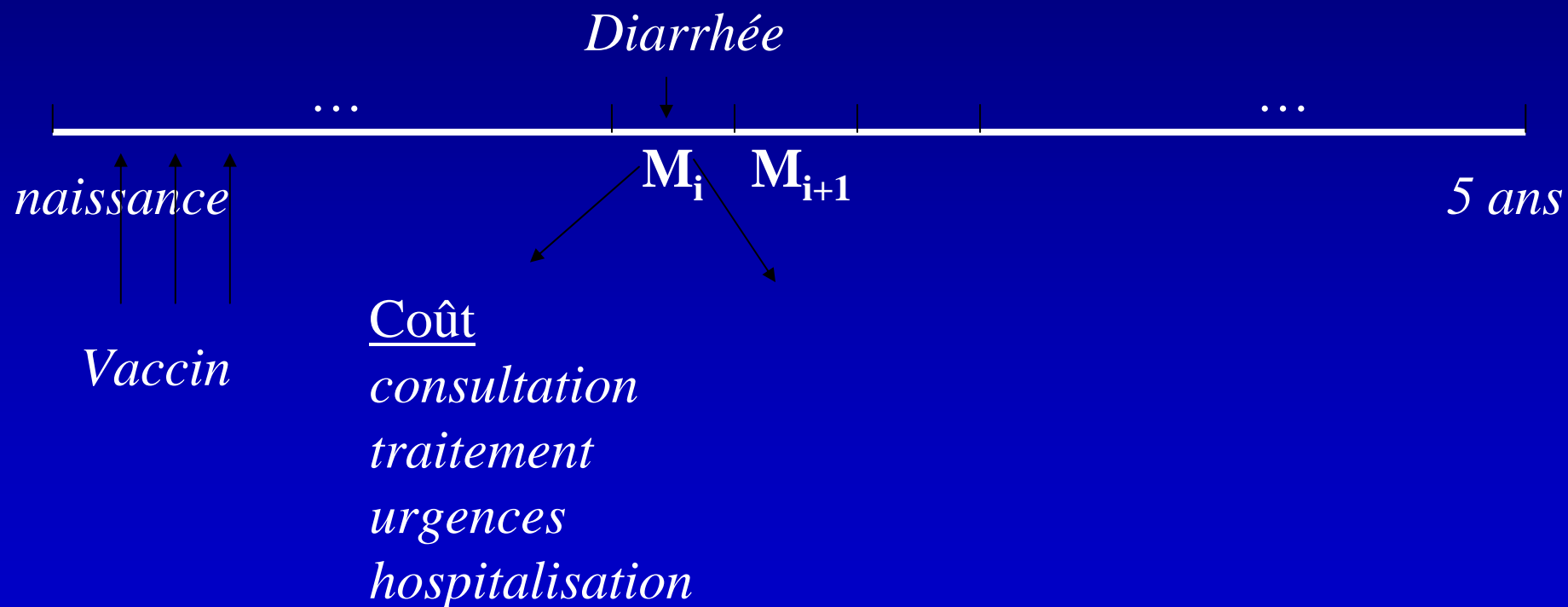
Tableau 1

### Les probabilités de transition

Histoire naturelle et prises en charge	Estimation	Minimum	Maximum	Références
Incidence des premiers épisodes par an et par enfant <sup>1</sup>	0,074	0,070	0,15	(4-6)
Diminution du risque après un premier épisode <sup>1</sup>	0,93	0,5	1	(1)
Incidence des épisodes par an et par enfant né en avril, mai ou juin <sup>1</sup>	0,063	0,060	0,15	(4-6)
Incidence des épisodes par an et par enfant né à d'autres mois <sup>1</sup>	0,080	0,070	0,15	(4-6)
Excès de risque de diarrhée aiguë en l'absence d'allaitement entre 6 et 11 mois <sup>1</sup>	2,27	2	2,5	(2)
Probabilité que l'épisode de diarrhée aiguë soit sévère <sup>2</sup>	0,53	0,46	0,56	(3)
Probabilité de ne pas consulter en cas d'épisode sévère	0,31	0,2	0,4	(4-6)
Probabilité de ne pas consulter en cas d'épisode non sévère	0,74	0,6	0,8	(4-6)
Probabilité de consulter en ville en cas d'épisode sévère	0,65	0,5	0,8	(4-6)
Probabilité de consulter en ville en cas d'épisode non sévère	0,24	0,1	0,4	(4-6)
Probabilité de consulter aux urgences en cas d'épisode sévère non vu en ville	0,04	0,02	0,3	(4-6)
Probabilité de consulter aux urgences en cas d'épisode non sévère non vu en ville	0,02	0,01	0,2	(4-6)
Probabilité de consulter aux Urgences après avoir été vu en ville	0,37	0,2	0,5	(4-6)
Probabilité d'hospitalisation après avoir été vu aux urgences pour un épisode sévère :				
1 <sup>re</sup> année de vie	0,93	0,7	1	(4-6)
2 <sup>e</sup> année de vie	0,54	0,4	0,7	(4-6)
3 <sup>e</sup> année de vie	0,33	0,2	0,4	(4-6)
4 <sup>e</sup> année de vie	0,2	0,1	0,3	(4-6)
5 <sup>e</sup> année de vie	0,12	0	0,2	(4-6)

# Calcul du coût

- ◆ Suivi longitudinal d'un enfant



- ◆ Coût global : somme sur 5 ans

# La morbidité, la mortalité, les coûts engendrés par l'infection à rotavirus en France (Melliez et al. Bull Epidemiol Heb 2005)

- 300 000 épisodes de DA à rotavirus par an chez les moins de 5 ans
- Les enfants nés au mois d'avril, mai et juin présentent un risque moindre
- 138 000 consultations en ville
- 18 000 hospitalisations
- 9 décès
- 28 millions d'euros pour le système de santé



available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)



## Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France<sup>☆</sup>

H. Melliez<sup>a,\*</sup>, D. Levybruhl<sup>b</sup>, P.Y. Boelle<sup>c</sup>, B. Dervaux<sup>d</sup>, S. Baron<sup>e</sup>,  
Y. Yazdanpanah<sup>a,d,f</sup>

Table 2 Vaccination coverage and efficacy

	Estimation	Minimum	Maximum	References
Vaccination coverage	0.75	0.5	0.95	Experts opinion
Efficacy against rotavirus diarrhoea whatever its severity	0.70	0.65	0.80	[12–15]
Efficacy against severe forms	0.85	0.80	0.95	[12–15]

The minimum and maximum are either derived from the medical literature or based on assumptions of what can be considered a reasonable range.



available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)



## Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France<sup>☆</sup>

H. Melliez<sup>a,\*</sup>, D. Levybruhl<sup>b</sup>, P.Y. Boelle<sup>c</sup>, B. Dervaux<sup>d</sup>, S. Baron<sup>e</sup>,  
Y. Yazdanpanah<sup>a,d,f</sup>

Table 4 Costs and cost-effectiveness ratios of a vaccination programme vs. a non-vaccination programme: base-case analysis

	No vaccine programme	Vaccine programme	Difference	Cost-effectiveness ratios
Costs	26,448,638	95,379,218	68,930,580	
Life years	22,564,243	22,564,012	231	298,401€/life year saved
QALY	22,562,079	22,562,577	497	138,693€/QALY saved
Hospitalizations	17,798	7,270	10,528	6547€/avoided hospitalizations

Costs are expressed in 2005 Euros. Discount rate= 3%. QALY: quality-adjusted life year.

# Quelle efficacité?

---

- Marqueur clinique spécifique (cas de grippe évitée)
- Années de vie gagnées
- QALY gagnés

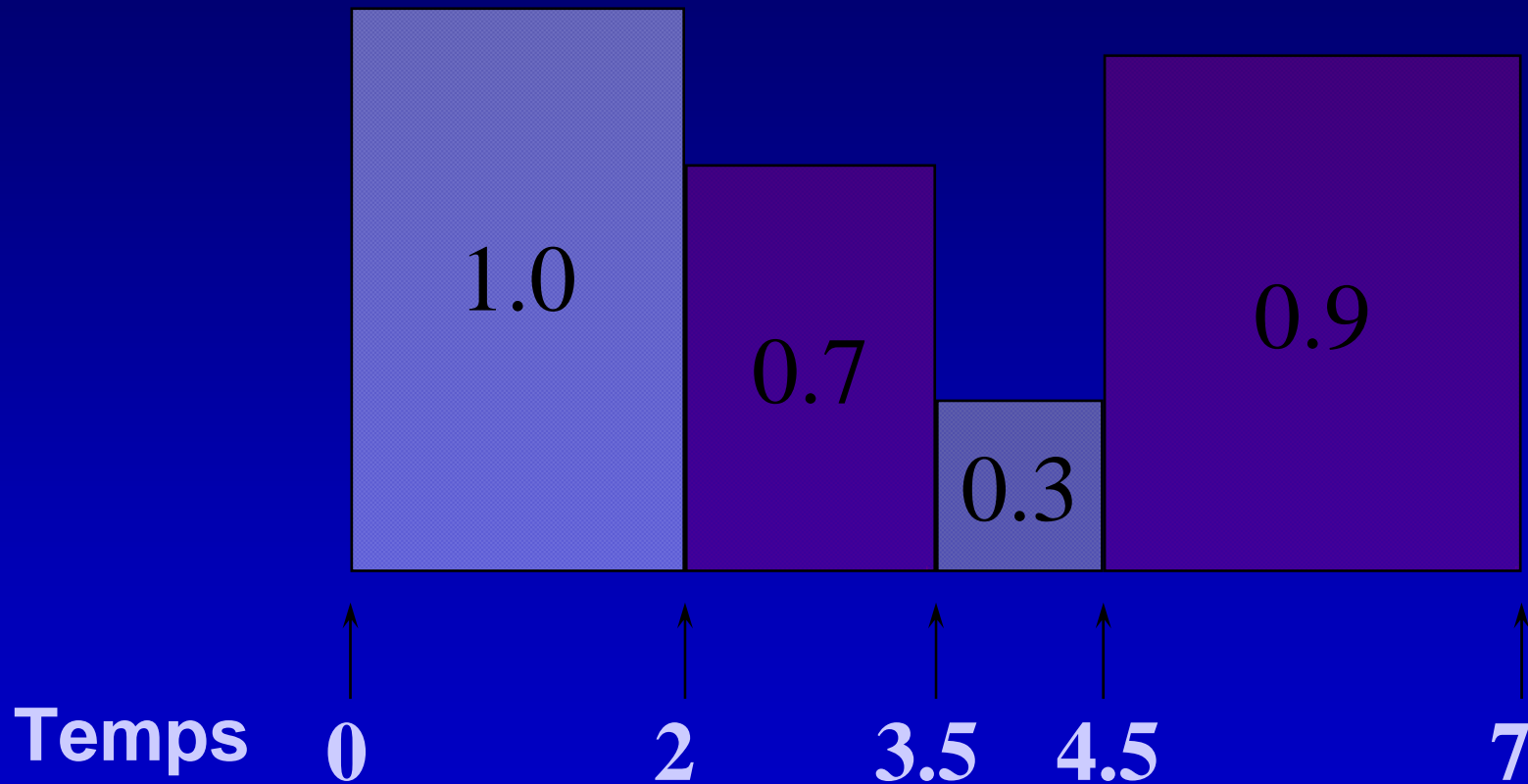
# Quality Adjusted Life Years (QALYs)

---

- Technique permettant de comparer des situations sur deux critères pris en compte simultanément :
  - Critères d'efficacité : années de vie
  - Critères de qualité : comment ces années seront vécues

# QALYs

---



$$\text{QALYs} = (2)(1) + (1.5)(.7) + (1)(.3) + (2.5)(.9) = 5.6$$

# Intervention

**\$/ QALY**

---

Streptokinase in acute myocardial infarction, age 60	1,300
Neonatal intensive care, 1000-1499g	5,500
Coronary artery bypass, three vessel	7,200
Long-term beta-blockers post myocardial infarction	7,300
Treatment of severe diastolic hypertension (>105 mmHg)	11,400
Implantable defibrillator	17,400
Treatment of mild diastolic hypertension (95-104 mmHg)	23,200
Heart transplant	26,900
Estrogen replacement therapy post-menopause	33,700
Percutaneous coronary angioplasty, two vessel	49,000
Hospital hemodialysis	59,500
HMG-CoA reductase inhibitor for high cholesterol	93,000
Annual mammography, age 40-49	94,500
Prophylactic IV immune globulin in chronic leukemia	6,000,000

**“Conclusion: In France, childhood rotavirus vaccination with new antirotavirus vaccines would reduce the morbidity burden of rotavirus infection, but would not be cost-effective unless the price of vaccine decreased considerably.”**

Vaccin monovalent : 2 doses = €14

Vaccin pentavalent : 3 doses = €60

# The cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Europe

## Lessons from an international comparison of studies

**M Jit<sup>1</sup>, P Beutels<sup>2</sup>, WJ Edmunds<sup>1</sup>,  
H Salo<sup>3</sup>, J Bilcke<sup>2</sup>, H Melliez<sup>4</sup>,  
Y van Duynhozen<sup>5</sup>, Y Yazdanpanah<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Health Protection Agency, United Kingdom

<sup>2</sup>Centre for Evaluation of Vaccinations, Belgium

<sup>3</sup>National Public Health Institute, Finland

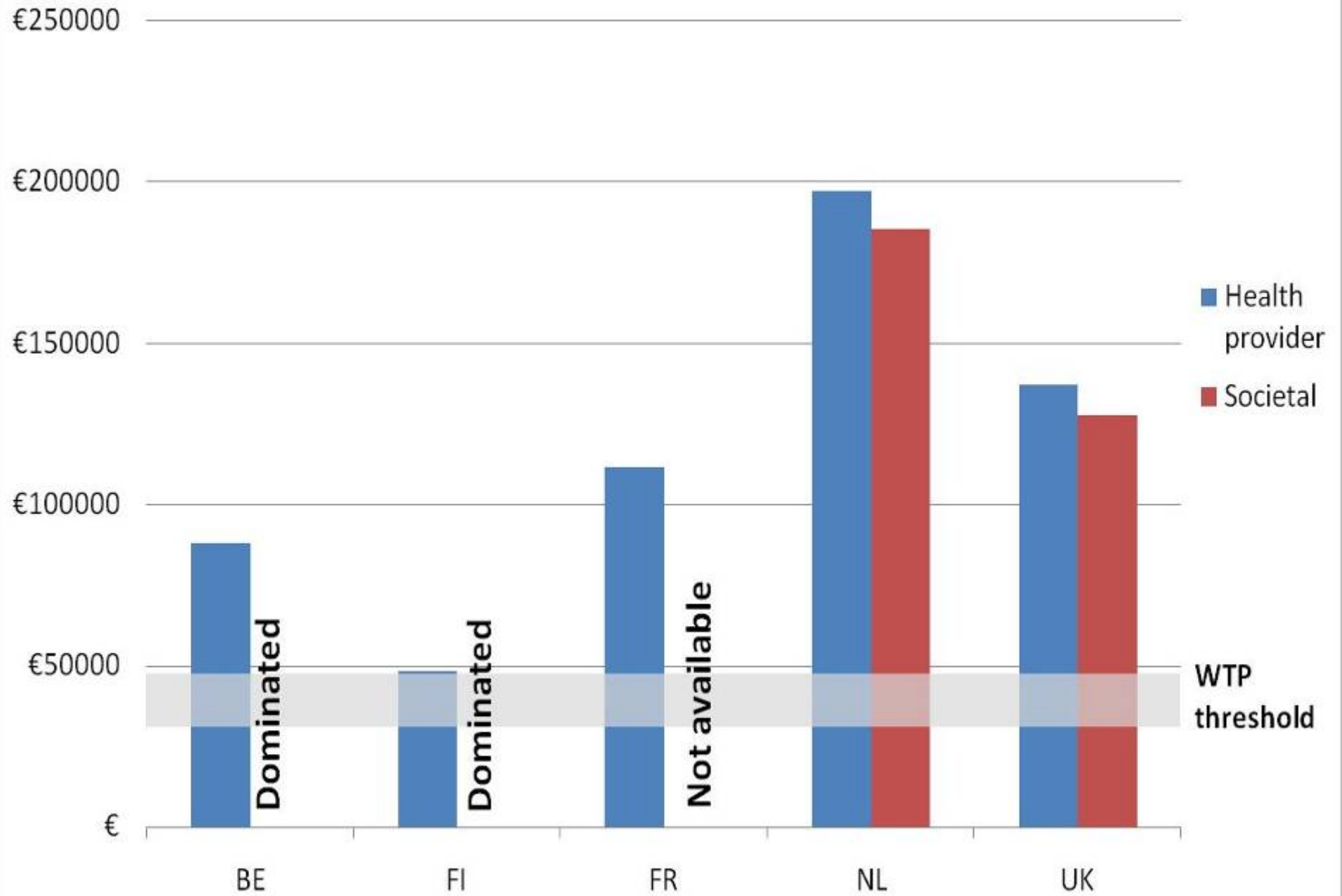
<sup>4</sup>National Institute of Public Health and the Environment, the Netherlands

<sup>5</sup>Faculté de Médecine de Lille, France

**POLYVAC**



### Cost effectiveness ratio (base case)



# Impact de ce travail ?

---

- **Considérant d'une part : ...**
- **Considérant d'autre part :**
  - A:
  - B:
  - C: The cost-effectiveness

Absence of recommendations for systematic  
childhood vaccination against rotavirus in France

# L'infectiologue et les études pharmaco-économiques

---



# Problèmes éthiques fondamentaux des études économiques (1)

---

- S'oppose à l'éthique hippocratique qui est de tout faire à tout moment pour tout malade
- Aspects individuels <> aspects collectifs

# Problèmes éthiques fondamentaux des études économiques (2)

---

- Maximisation du nombre de vies sauvées =  
objectif statistique : préférences individuelles ?  
préférences de la société ?
  - privilégier les interventions prévenant un nombre  
important de décès simultanés
  - priorité à la réduction du risque pour le groupe le  
plus exposé à une pathologie en particulier

# Problèmes éthiques fondamentaux des études économiques (3)

---

- Peut aller à l'encontre des considérations d'équité dans l'allocation des ressources



Une catégorie de la population pourrait tirer un plus grand bénéfice qu'une autre d'une stratégie donnée :

- Ses caractéristiques personnelles
- Ses caractéristiques environnementales

- 
- La Pharmaco-économie ne doivent pas être utilisés de façon mécanique mais stimuler la réflexion.
  - D'autres éléments doivent être pris en compte comme les possibilités de choix, la justice ou l'équité.