

SYNTHÈSE

ÉVALUATION DU VACCIN SHINGRIX CONTRE LE ZONA



SYNTHÈSE

ÉVALUATION DU VACCIN SHINGRIX CONTRE LE ZONA

DOMINIQUE ROBERFROID, RENATE ZEEVAERT, CHARLINE MAERTENS DE NOORDHOUT, NANCY THIRY



■ PRÉFACE

Voici un nouveau vaccin contre le zona qui anime la communauté scientifique internationale et les organes nationaux de gestion de l'assurance des soins de santé. Alors que le vaccin Zostavax, approuvé par l'EMA en 2006, n'avait pas été jugé coût-efficace pour être recommandé en Belgique, le nouveau venu sur le marché, Shingrix, marque des points en termes d'efficacité vaccinale. Cependant, il est commercialisé à 170 euros la dose, selon un schéma vaccinal à 2 injections. L'envolée des prix se justifie-t-elle sur le plan de l'efficacité vaccinale et sur le plan de l'impact budgétaire pour les finances publiques si un remboursement était octroyé ? C'est bien à ce genre de question épineuse que le KCE apporte une réponse en étudiant plusieurs facteurs essentiels : le fardeau de la maladie, l'efficacité et la sécurité du nouveau vaccin et sa valeur économique.

Selon les données issues de la littérature internationale, le zona est une complication qui affecte, à l'âge adulte, une personne sur cinq parmi celles ayant contracté la varicelle dans l'enfance. Une minorité des personnes affectées par le zona souffriront de complications douloureuses et potentiellement graves. Néanmoins, un groupe particulièrement vulnérable en raison d'une immunodéficience court un risque plus élevé de zona et de ses complications. Les auteurs de ce rapport se sont donc attachés à analyser toutes les bases de données à leur disposition pour documenter le fardeau du zona en Belgique.

Pour autant, la prévention par la vaccination est-elle coût-efficace si elle était proposée à l'ensemble de la population ou dans certains groupes bien définis ? Les coûts initiaux investis pour la vaccination ne sont pas automatiquement compensés par les coûts évités par la prévention des maladies, ni par le gain d'années de vie en bonne santé. Il reste donc essentiel d'examiner très attentivement la valeur des programmes de prévention. Si le vaccin est efficace, mais que son efficacité ne perdure pas dans le temps, ou ne permet pas d'augmenter significativement les années de vie en bonne santé, est-il raisonnable de le recommander à une population large ou de cibler des sous-groupes à risque élevé de développer la maladie ? Est-il opportun de consacrer à son remboursement une part non négligeable du budget des soins de santé ? Ne serait-il pas préférable de consacrer cette enveloppe budgétaire à la prise en charge d'autres interventions de santé qui auront une réelle plus-value sur une frange plus large de la population ou pour un gain de vie en bonne santé plus substantiel ?

En s'appuyant sur de telles évaluations du rapport risque-bénéfice clinique et du rapport coût-efficacité des interventions de santé, le KCE joue pleinement son rôle. Il permet aux cliniciens de favoriser la prise de décision partagée en présentant aux patients les avantages et désavantages de la vaccination. Il offre aussi aux décideurs politiques et à l'INAMI la possibilité de tenir compte de paramètres multiples dans la réponse à apporter aux dossiers de demande de remboursement de nouvelles molécules ou technologies.



Pour mener à bien cette étude et formuler des recommandations en temps utile, le KCE a bénéficié cette fois encore d'une excellente collaboration avec Sciensano, qui concourt à la collecte et l'analyse des données belges par son réseau de médecins généralistes sentinelles, indispensables pour mettre en perspective le fardeau du zona et de ses complications dans notre pays. D'autre part, et pour la première fois, le KCE a partagé une version préliminaire de la revue de la littérature du présent rapport avec le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) afin d'informer ses délibérations sur le Shingrix. L'avis du CSS, rendu en août 2022, reprend intégralement l'évaluation de l'efficacité clinique du vaccin réalisée par le KCE. La complémentarité de ces trois institutions scientifiques, fortes de leurs domaines d'excellence respectifs, apporte sans aucun doute une valeur ajoutée à la prise de décisions, tant pour les professionnels de la santé que pour les gestionnaires du budget des soins de santé en Belgique.

Christophe Janssens
Directeur Général Adjoint a.i.

Sabine Stordeur
Directeur de Programme Scientifique a.i.

Marijke EYSEN
Directeur Général a.i.



■ SYNTHÈSE

TABLE DES MATIÈRES

■	PRÉFACE.....	1
■	SYNTHÈSE	3
1.	INTRODUCTION	4
1.1.	LE ZONA	4
1.2.	LES TRAITEMENTS	5
1.3.	LES VACCINS	5
1.4.	QUESTIONS DE RECHERCHE	6
2.	LES CHIFFRES DU ZONA EN BELGIQUE	7
2.1.	INCIDENCE DU ZONA.....	7
2.2.	NÉVRALGIE POST-HERPÉTIQUE ET AUTRES COMPLICATIONS	7
2.3.	TAUX D'HOSPITALISATION	8
2.4.	IMPACT DU ZONA SUR LA QUALITÉ DE VIE	8
2.5.	FACTEURS DE RISQUE	9
3.	EFFICACITÉ ET SÉCURITÉ DES VACCINS CONTRE LE ZONA.....	10
3.1.	CHEZ LES INDIVIDUS IMMUNOCOMPÉTENTS.....	10
3.2.	CHEZ LES INDIVIDUS IMMUNODÉPRIMÉS.....	11
4.	ÉVALUATION ÉCONOMIQUE	12
4.1.	RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ DU VACCIN SHINGRIX POUR LA BELGIQUE.....	12
4.2.	ÉLÉMENTS D'ANALYSE	13
4.2.1.	Population immunocompétente	13
4.2.2.	Population immunodéprimée	15
5.	SHINGRIX EN EUROPE	17
6.	CONCLUSIONS	18
■	RECOMMANDATIONS.....	20

1. INTRODUCTION

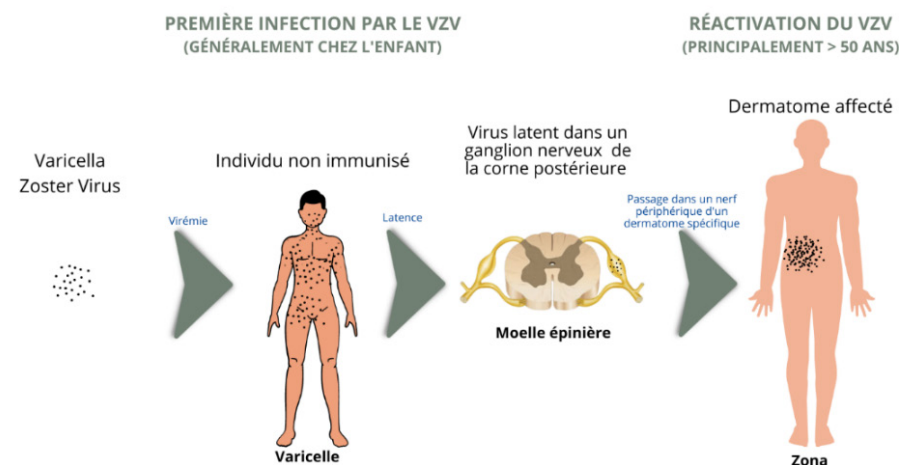
1.1. Le zona

L'herpès zoster, communément appelé zona, résulte de la réactivation du **virus de la varicelle (varicella zoster virus – VZV^a)**, entré en latence après une varicelle dans les ganglions des neurones sensoriels de la corne postérieure de la moelle épinière ou des nerfs crâniens. Cette réactivation, qui se produit généralement des décennies après la primo-infection par le virus, est favorisée par une baisse de l'immunité (liée à l'âge, à une maladie ou à un traitement immunosuppresseur). Toute personne ayant eu la varicelle est donc exposée au risque de développer un zona ; on estime qu'environ une sur cinq en développera un, avec une incidence qui augmente nettement après l'âge de 50 ans. Le taux d'incidence au niveau international est estimé entre 20 et 50 pour 10 000 personnes-années^b.

Le zona se caractérise par une éruption vésiculaire limitée au territoire de la racine nerveuse hébergeant le virus (dermatome), donc unilatérale et bien délimitée. Il s'accompagne presque toujours (90 %) de douleurs assez vives au niveau du dermatome touché, parfois de fièvre, d'état grippal et de maux de tête. L'éruption cutanée guérit généralement en 2 à 4 semaines, mais peut laisser des cicatrices et des modifications de la pigmentation cutanée. Le zona n'est pas considéré comme une maladie transmissible puisqu'il s'agit d'une réactivation d'un virus latent. Cependant, les lésions herpétiques sont contagieuses pour les personnes non immunisées et peuvent conduire à une primo-infection de varicelle (mais ce mode de transmission semble très limité).

Le zona est généralement bénin, mais des complications peuvent survenir. La plus fréquente est la **névralgie post-herpétique**, une douleur neuropathique durant plus de 3 mois, localisée dans le dermatome correspondant au ganglion affecté par la réactivation du VZV. Cette douleur a été décrite comme une sensation constante de brûlure ou de coup de poignard, et elle peut interférer avec les activités quotidiennes et le sommeil. Les autres complications sont d'ordre neurologique, ophtalmique (après un zona ophtalmique) ou infectieux (surinfection des lésions cutanées et propagation systémique de l'infection). Le zona et les complications associées peuvent entraîner une réduction significative de la qualité de vie des patients, et des soins de santé longs et parfois coûteux.

Figure 1 – Représentation schématique de l'histoire naturelle du VZV



Source : KCE

^a À ne pas confondre avec le virus *herpès simplex*, responsable de l'herpès buccal et génital.

^b Une personne-année correspond à la durée de suivi d'une personne non malade pendant un an aussi bien qu'à la durée de suivi de deux personnes

non malades pendant 6 mois. Cette unité de mesure est utilisée pour calculer le taux d'incidence d'une maladie.



1.2. Les traitements

Le zona guérit le plus souvent spontanément, mais l'administration d'un traitement peut se justifier pour prévenir la survenue d'une névralgie post-herpétique.

Pendant la **phase aiguë de l'infection**, l'administration de médicaments antiviraux (aciclovir, valaciclovir) vise à réduire et/ou à stopper la réplication du virus, ce qui jouerait un rôle dans le soulagement de la douleur et la réduction de la durée des symptômes. Le traitement doit être commencé entre 48h-72h après le début de l'éruption. Toutefois, son impact sur la survenue d'une névralgie post-herpétique n'est pas bien démontré.

La prise en charge des **névralgies post-herpétiques** est complexe. Diverses approches ont été utilisées avec plus ou moins de succès, notamment le paracétamol, la capsaïcine et les anesthésiques topiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline), les opiacés et les antiépileptiques (gabapentine, prégabaline).

1.3. Les vaccins

La défense immunitaire contre le virus VZV repose essentiellement sur **l'immunité cellulaire** (probablement les cellules T CD4+ dirigées spécifiquement contre le VZV). Lorsque cette immunité cellulaire diminue, comme c'est le cas avec le vieillissement ou en cas d'immunosuppression, l'incidence et la gravité du zona et de ses complications augmentent considérablement. Les vaccins stimulent fortement la concentration des cellules T et empêchent leur déclin.

Un **premier vaccin (vivant atténué) contre le VZV (Zostavax**, Merck Sharpe & Dohme Corp) a été mis sur le marché en 2006 pour prévenir le zona chez les personnes ≥ 50 ans. Son efficacité est de 70 % entre 50 et 59 ans, mais diminue avec l'âge, jusqu'à n'être plus que de 18 % chez les

personnes ≥ 80 ans. Son efficacité diminue également avec le temps. Dans un rapport datant de 2010^c, le KCE avait estimé que ce vaccin n'était pas coût-efficace. Par ailleurs, les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les personnes immunodéprimées. L'utilisation de Zostavax a été abandonnée aux États-Unis en novembre 2020. Il est toujours disponible sur le marché européen (et belge).

Plus récemment, Glaxo-Smith-Kline (GSK) a développé un **vaccin à sous-unité recombinante (Shingrix)** contenant la glycoprotéine gE du VZV et le système adjuvant AS01B. La protéine gE a été sélectionnée comme antigène du vaccin candidat car elle est essentielle à la réplication du virus et à sa propagation de cellule à cellule. Cette protéine constitue l'une des cibles principales des cellules immunitaires spécifiques du VZV. L'adjuvant AS01B lui a été associé car il provoque une forte réponse immunitaire des cellules T CD4+. Le Shingrix est administré par voie intramusculaire en deux doses espacées de deux mois.

En mars 2018, l'EMA a approuvé l'utilisation du Shingrix pour la prévention du zona et de la névralgie post-herpétique, chez les adultes de 50 ans ou plus et chez les adultes de 18 ans ou plus présentant un risque accru de zona, sur la base des résultats de deux essais cliniques randomisés contrôlés (RCT) de phase III (voir 3.1).

Le Tableau 1 récapitule les principales caractéristiques des deux vaccins existants contre le zona.

^c Rapport KCE 151 : [Rapport coût-utilité de la vaccination contre la varicelle chez les enfants, et de la vaccination contre le zona chez les adultes en Belgique](#) (2010)



Tableau 1 – Principales caractéristiques des vaccins Zostavax et Shingrix

	Zostavax	Shingrix
Type de vaccin	Virus VZV vivant atténué	Vaccin à sous-unité recombinante
Fabricant	Merck Sharpe & Dohme	GSK
Approbation EMA	Mai 2006	Mars 2018
Statut en Belgique	Commercialisé, non remboursé	Commercialisé depuis 2021 Une demande de remboursement devrait être introduite bientôt auprès de l'INAMI
Schéma de vaccination	1 dose	2 doses (à 2 mois d'intervalle)
Prix par dose	137,40 €	170,26 €
Coût-efficacité	Jugé non coût-efficace par le KCE en 2010	Évaluation qui fait l'objet du présent rapport

1.4. Questions de recherche

Une demande de remboursement du Shingrix devrait être soumise bientôt à l'INAMI par le fabricant du vaccin. L'objectif de cette étude est d'analyser son efficacité clinique, sa sécurité et son rapport coût-efficacité, sur la base d'une évaluation complète et indépendante des données probantes actuelles.

Les questions de recherche ont été formulées comme suit :

- 1. Quelle est l'efficacité clinique et la sécurité du vaccin Shingrix**
 - dans la population générale ?
 - chez les individus à risque de complications, notamment les personnes immunodéprimées ?
- 2. Quels seraient le rapport coût-efficacité et l'impact budgétaire de l'introduction du vaccin Shingrix en Belgique**
 - dans la population générale ≥ 50 ans ?
 - dans certains groupes d'âge spécifiques : individus de 60 ans vs 70 ans ?
 - dans certains groupes de patients spécifiques, par exemple les patients immunodéprimés ?



2. LES CHIFFRES DU ZONA EN BELGIQUE

2.1. Incidence du zona

En Belgique, on compte **environ 48 000 cas de zona par an**. Le taux d'incidence global collecté par le réseau belge de médecins généralistes sentinelles (Sciensano) est de 39,7 pour 10 000 personnes-années (période 2006-2012)^d. Cette incidence augmente avec l'âge, principal facteur de risque : deux tiers des cas surviennent chez des personnes de plus de 50 ans soit $\pm$ 32 000 cas par an et un taux d'incidence de 70,1 pour 10 000 personnes-années (Figure 2).

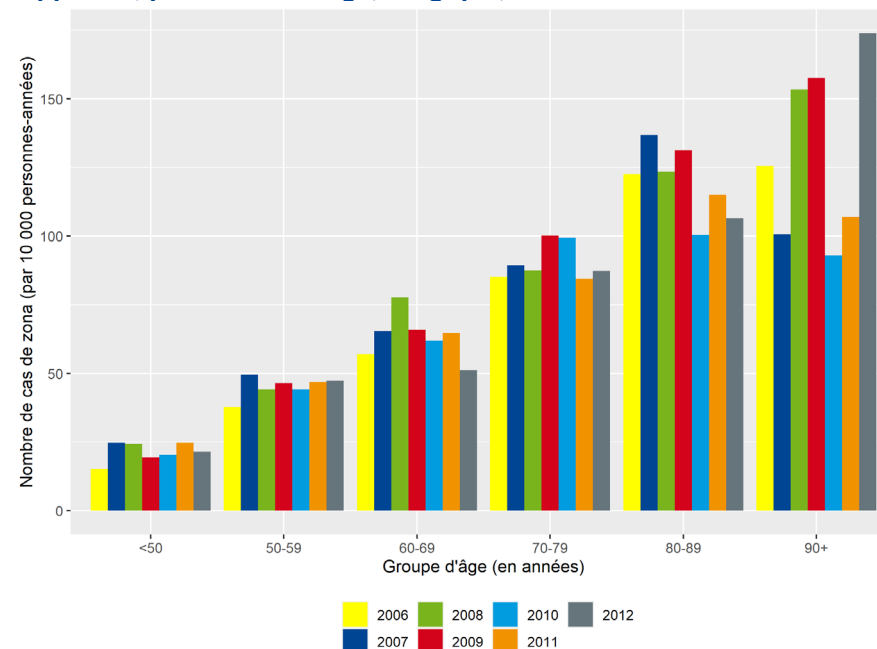
2.2. Névralgie post-herpétique et autres complications

L'incidence de la névralgie post-herpétique en Belgique est inconnue. La littérature internationale la situe autour de 10 % des personnes atteintes de zona entre 50 et 59 ans, et entre 10 et 20 % des personnes atteintes de zona entre 70 et 79 ans. Son intensité et sa durée augmentent également avec l'âge. Si l'on prend comme approximation que 15 % des personnes ≥ 50 ans atteintes de zona développeront une névralgie post-herpétique, l'incidence serait de 10,5 pour 10 000 personnes-années, soit autour de 4800 cas annuels.

Les complications oculaires surviennent lorsque le zona affecte la branche ophtalmique du nerf trijumeau. Il peut s'agir d'atteintes diverses : kératites, uvéites, conjonctivites, blépharites, etc. D'après la littérature scientifique, 1,6 à 4,8 % des personnes atteintes de zona souffriront de ces complications oculaires.

Les autres complications sont beaucoup plus rares, mais elles peuvent être graves : infections bactériennes secondaires, méningites et septicémies, syndrome de Guillain-Barré, accident vasculaire cérébral, etc.

Figure 2 – Incidence (par 10 000 personnes-années) des cas de zona rapportés, par tranche d'âge, Belgique, 2006-2012



Source des données et calculs : Réseau belge de médecins généralistes sentinelles, Sciensano

^d Les taux d'incidence par tranche d'âge mesurés dans la période 2006-2012 ont été appliqués à la population belge de 2022 pour obtenir le nombre de cas annuel.



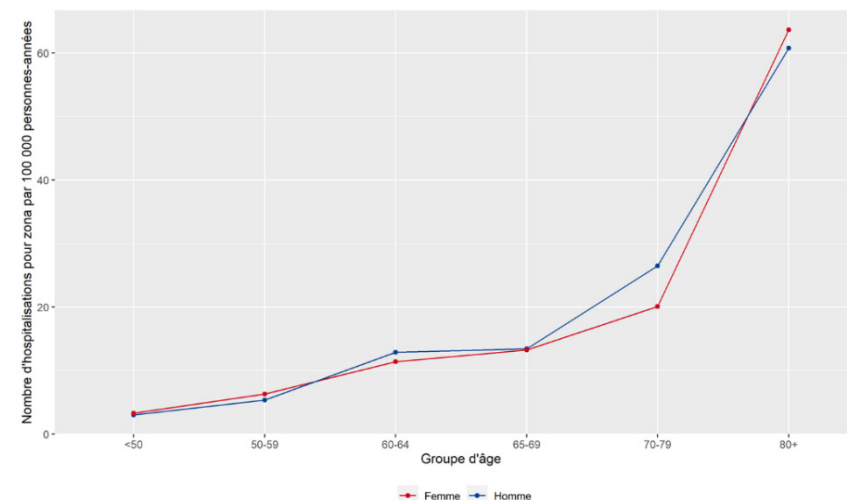
2.3. Taux d'hospitalisation

Chaque année, le diagnostic de zona est posé chez environ 2500 patients hospitalisés, ce qui correspond à une incidence annuelle d'hospitalisation de 2,3 pour 10 000 personnes-années (période 2008-2020). Le nombre d'hospitalisations réellement attribuables au zona est toutefois plus faible puisque le zona n'est mentionné comme **principale cause de l'hospitalisation** que dans 43 % des cas. En 2019, cela représentait **1092 patients hospitalisés** (incidence de 1,0 pour 10 000 personnes-années), dont 873 $\geq$ 50 ans. Soixante-huit pourcents de ces 1092 patients présentaient des complications (complications oculaires pour 20 % et névralgie post-herpétique pour 10 %). Le risque d'hospitalisation augmente fortement avec l'âge (Figure 3).

On estime qu'en moyenne 12 décès sont attribués au VZV chaque année (dont 11 $\geq$ 50 ans), avec un taux de mortalité brut de 0,011 pour 10 000 personnes-années.

À titre de comparaison, le nombre annuel moyen d'hospitalisations dues à la grippe^e a été évalué entre 2140 et 3256 (avec 244 à 356 décès)^f et le nombre annuel moyen d'hospitalisations dues au pneumocoque chez les adultes de plus de 50 ans non vaccinés à 5800 (440 décès)^g.

Figure 3 – Incidence des hospitalisations en 2019 avec un diagnostic principal de zona, par tranche d'âge et par sexe



Source des données : Résumé Hospitalier Minimum

^e En tenant compte d'un taux de couverture vaccinale de 28 % chez les 50-64 ans, 50 % chez les 65-74 ans et 71 % chez les 75+ ans.

^f [Rapport KCE 204 : Vaccination contre la grippe saisonnière : priorité aux enfants ou à d'autres groupes cibles ? \(2013\)](#)

^g [Rapport KCE 274 : Quelle vaccination contre le pneumocoque chez les personnes âgées ? \(2016\)](#)



2.4. Impact du zona sur la qualité de vie

L'impact du zona sur la qualité de vie est essentiellement dû à la douleur qu'il occasionne. En Belgique, il a été estimé dans une récente étude^h, sur la base d'une simulation, qu'entre **880** (IC95%ⁱ : 631-1162) et **1306** (IC95% : 920-1743) années de vie pondérées par la qualité (*Quality-adjusted life year* – QALY) sont perdues chez les adultes immunocompétents ≥ 50 ans, selon les scénarios (voir section 4).

À titre de comparaison, le nombre moyen de QALY perdus à cause de la grippe^j a été estimé à 5814^k et le nombre de QALY perdus à cause du pneumocoque chez les adultes de plus de 50 ans à 4150^l.

2.5. Facteurs de risque

La corrélation entre l'incidence du zona (et ses complications) et l'avancée en **âge** ne fait pas de doute. Cette corrélation peut s'expliquer par une diminution de la réponse immunitaire à médiation cellulaire en raison de l'immunosénescence, ou par l'augmentation de l'incidence de comorbidités favorisant (p. ex. le diabète ou la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) chez les personnes âgées, ou encore par l'augmentation avec l'âge des maladies ou traitements affectant l'immunité (p. ex. les cancers). Le vieillissement de la population devrait donc générer une hausse significative du nombre annuel de cas de zona dans les années à venir, ce qui pourrait devenir un problème de santé publique. Une telle augmentation est déjà observée dans de nombreux pays.

Il n'y a aucun doute non plus que les **patients immunodéprimés** (à cause d'une maladie ou d'un traitement immunosuppresseur) présentent un risque plus élevé de zona et de complications que les personnes

immunocompétentes. Ce risque est particulièrement élevé pour les patients qui ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques et ceux qui sont traités pour des hémopathies malignes. Plus l'immunosuppression est sévère, plus le risque est élevé. Ceci dit, on observe beaucoup de variations entre les études, et l'estimation de l'augmentation du risque de névralgie post-herpétique et autres complications est imprécise et parfois contradictoire.

Les taux d'incidence du zona semblent aussi plus élevés chez les **femmes** que chez les hommes.

D'autres facteurs de risque moins influents sont les antécédents personnels et familiaux de zona, l'asthme, le diabète de type I et la BPCO.

Encadré 1 – Patients immunodéprimés

Nous avons repris pour cette étude la définition des patients immunodéprimés qui avait été établie dans le cadre de la campagne de vaccination belge contre le COVID-19. Cette définition comprenait les personnes atteintes de troubles immunitaires congénitaux, d'insuffisance rénale chronique, d'affections inflammatoires et/ou auto-immunes traitées avec des immunosuppresseurs, de cancers solides et hémopathies malignes traités au cours des trois dernières années, ou ayant reçu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou d'organe solide (y compris en phase de pré-transplantation) et les personnes séropositives pour le VIH dont le nombre de cellules CD4 est inférieur à 200 par mm³ de sang. L'ensemble de ces patients représente environ **320 000 adultes** en Belgique.

^h Pieters Z, Ogunjimi B, Beutels P, Bilcke J. Cost-Effectiveness Analysis of Herpes Zoster Vaccination in 50- to 85-Year-Old Immunocompetent Belgian Cohorts: A Comparison between No Vaccination, the Adjuvanted Subunit Vaccine, and Live-Attenuated Vaccine. *Pharmacoeconomics*. 2022;40(4):461-76.

ⁱ IC95% = Intervalle de confiance à 95 %

^j En tenant compte d'un taux de couverture vaccinale de 28 % chez les 50-64 ans, 50 % chez les 65-74 ans et 71 % chez les 75+ ans.

^k [Rapport KCE 204 : Vaccination contre la grippe saisonnière : priorité aux enfants ou à d'autres groupes cibles ? \(2013\)](#)

^l [Rapport KCE 274 : Quelle vaccination contre le pneumocoque chez les personnes âgées ? \(2016\)](#)



3. EFFICACITÉ ET SÉCURITÉ DES VACCINS CONTRE LE ZONA

Notre revue de littérature a porté sur les essais contrôlés randomisés (RCT) et les études observationnelles évaluant l'efficacité et la sécurité du vaccin Shingrix comparé à un placebo, à d'autres vaccins contre le zona ou à l'absence de vaccination, et ce chez des personnes immunocompétentes $\geq$ 50 ans ou des patients immunodéprimés $\geq$ 18 ans. Il est clair que les RCT restent le *gold standard* de la recherche clinique, mais les études observationnelles peuvent apporter des informations complémentaires sur l'efficacité dans la vie réelle (*real world data*). Les études observationnelles peuvent également être plus adéquates pour évaluer la sécurité à long terme.

De façon générale, les RCT identifiés ont été jugés de haute qualité selon l'outil d'analyse du risque de biais Cochrane. Ils ont tous été financés par Glaxo-Smith-Kline, producteur du Shingrix. Les études observationnelles retenues dans notre analyse ont été jugées de qualité faible à modérée.

La revue de littérature est décrite en détail dans le chapitre 4 du rapport scientifique. Nous en rapportons ici les principaux résultats.

3.1. Chez les individus immunocompétents

L'efficacité prophylactique du vaccin Shingrix contre le zona a été évaluée dans deux RCT pivots menés en parallèle : ZOE-50 chez des individus à partir de 50 ans ; ZOE-70 chez des individus à partir de 70 ans. L'efficacité a été estimée à 97,2 % (IC95% : 93,7-99,0 ; $p < 0,001$) chez les personnes $\geq$ 50 ans et à 91,3 % (IC95% : 86,8-94,5 ; $p < 0,001$) chez les personnes $\geq$ 70 ans sur une période de suivi comprise entre 3,2 et 3,8 ans (données de haute qualité). Le **nombre nécessaire à vacciner (Number Needed to Vaccinate – NNV)** était de 36,4 (IC95% : 31,9-42,2) chez les personnes $\geq$ 50 ans et de 32,3 (IC95% : 28,5-37,1) chez les personnes $\geq$ 70 ans. On n'observe pas de différence significative entre les groupes d'âge en ce qui concerne l'efficacité du vaccin.

Une **étude de suivi** (Zoster-049 ou ZOE-LTFU) d'environ 50 % des populations regroupées de ZOE-50 et ZOE-70 conclut à une efficacité globale du vaccin de 90,9 % (IC95 % : 88,2-93,2) après un suivi moyen de 7,1 ans (données de qualité modérée). Les auteurs suggèrent une tendance vers un plateau avec une efficacité du vaccin de **84,9 % la sixième année, 85,3 % la septième année et 84,1 % la huitième année**. Des données de suivi supplémentaires seront toutefois nécessaires pour confirmer cela. Le suivi des participants est d'ailleurs toujours en cours (jusque 10 ans après la première vaccination). Le **NNV à 7 ans était de 23,4** (IC95% : 21,6-25,7). Transposé à la Belgique, cela signifie que 64 cas de zona (IC95% : 62-65) seraient évités par 10 000 personnes-années vaccinées $\geq$ 50 ans (77 pour les $\geq$ 60 ans). Autrement dit, pour 10 000 personnes vaccinées aujourd'hui on peut s'attendre à 320 cas de zona évités au cours des 5 années suivantes.

En ce qui concerne la **prévention des névralgies post-herpétiques**, l'efficacité du vaccin a été évaluée à **91,2 %** (IC95% : 75,9-97,7 ; $p < 0,001$) chez les personnes $\geq$ 50 ans et à **88,8 %** (IC95% : 68,7-97,1 ; $p < 0,001$) chez les personnes $\geq$ 70 ans, sur une période de suivi de 3,8 ans (données de haute qualité). Le **NNV sur 3,8 ans est très élevé** : 334,5 (IC95% : 251,5-499,4) pour les personnes $\geq$ 50 ans et 261,2 (IC95% : 188,2-426,5) pour les personnes $\geq$ 70 ans. Transposé à la Belgique, cela signifie que 9,6 (IC95% : 8,0-10,2) cas de névralgies post-herpétiques seraient évités par 10 000 personnes-années vaccinées $\geq$ 50 ans (11,6 pour les $\geq$ 60 ans). Il n'y a pas encore de données sur la protection à plus long terme, ni de données probantes sur les autres complications ou les hospitalisations.

Aucun **problème de sécurité** majeur n'a été identifié dans ces essais. Environ 9 % des personnes qui ont reçu le vaccin ont signalé des réactions locales sévères (grade 3) pendant une durée médiane de 3 jours. Des réactions systémiques (myalgie, fatigue, fièvre, frissons, maux de tête, symptômes gastro-intestinaux) ont été signalées chez environ 55 à 65 % des vaccinés (contre environ 25 % dans le groupe placebo), avec une durée médiane de 2 jours. Entre 6 et 11 % de ces effets systémiques ont été considérés comme graves. Malgré les taux élevés de réactions locales et générales l'acceptation de la deuxième dose a été élevée.



L'efficacité élevée du vaccin Shingrix contre le zona a été confirmée dans **3 études post-marketing en vie réelle**, avec toutefois des résultats plus faibles que dans les RCT pivots (entre 70 % et 85 %) et une durée d'évaluation plus courte (7 à 24 mois) (preuves de qualité modérée). L'une de ces études a également conclu à une efficacité de 76,0 % (IC95% : 68,4-81,8) contre les névralgies post-herpétiques chez les personnes ≥ 65 ans, sur un suivi de 7 mois. En ce qui concerne l'efficacité du vaccin contre le zona ophtalmique, elle a été évaluée à 67 % (IC95% : 62-71 %) mais ici aussi la réduction en termes réels était assez faible (5 cas évités pour 10 000 personnes-années). Deux autres études en population ont signalé un risque de syndrome de Guillain-Barré 2,3 à 2,8 fois plus élevé chez les personnes vaccinées, mais avec un risque attribuable faible (3 par million de doses de vaccin). Deux rapports de surveillance post-marketing aux États-Unis n'ont pas confirmé cet excès de risque.

En l'absence d'essais comparatifs directs entre le Shingrix et le Zostavax, deux méta-analyses en réseau concluent à une efficacité vaccinale significativement plus élevée du Shingrix contre le zona et contre les névralgies post-herpétiques. La différence d'efficacité du vaccin contre ces dernières était respectivement de 23 points de pourcentage (IC95% : 9-37) chez les personnes ≥ 60 ans et de 22 points de pourcentage (IC95% : 7-37) chez les personnes ≥ 70 ans.

L'administration conjointe de Shingrix avec d'autres vaccins (diphtérie-tétanos-coqueluche, influenza, pneumocoque 13-valent et 23-valent) chez des personnes ≥ 50 ans a fait l'objet de plusieurs RCT. Il ne semble pas y avoir d'influence de la co-administration du Shingrix sur la réponse immunitaire humorale à ces quatre vaccins, ni de problème de sécurité vaccinale.

3.2. Chez les individus immunodéprimés

Des données de bonne qualité indiquent que le Shingrix est également efficace pour réduire le risque de zona chez les patients immunodéprimés ≥ 18 ans qui ont reçu une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques ou qui sont atteints d'hémopathie maligne. Cette efficacité vaccinale est plus faible que chez les personnes immunocompétentes (70 % ; IC95% : 53-81), probablement à cause de la diminution des défenses immunitaires, mais le nombre de cas de zona évités pour un nombre donné de vaccinations est beaucoup plus élevé parce que le risque de base est plus important (618 cas de zona évités pour 10 000 personnes-années contre 86 pour 10 000 personnes-années chez les personnes immunocompétentes ≥ 50 ans). Le RCT portant sur les patients avec une greffe de cellules souches hématopoïétiques rapporte également une réduction significative du taux de névralgies post-herpétiques et d'hospitalisation (preuves de qualité modérée).

Dans les autres formes d'immunodépression, l'efficacité du vaccin n'est pas bien connue car on dispose seulement d'études d'immunogénicité, et le seuil d'immunité à médiation cellulaire assurant la protection est inconnu. Cependant, trois études post-marketing chez des patients immunodéprimés (pour des raisons diverses) rapportent une efficacité contre le zona similaire à celle observée chez les patients qui ont reçu une greffe de cellules souches (environ 65 %). Certaines données semblent indiquer que le vaccin offrirait le même niveau de protection chez les patients atteints de maladies auto-immunes.

À noter que toutes les études réalisées chez des patients immunodéprimés ont un suivi de courte durée (2 ans maximum). La protection sur une plus longue période reste donc inconnue à ce jour. Aucun problème de sécurité majeur n'a été signalé mais l'exacerbation ou le déclenchement de maladies à médiation immunitaire chez les personnes sensibles reste une préoccupation hypothétique pour les vaccins contenant de nouveaux adjuvants tels que l'AS01B, en raison de leurs effets immunostimulants. La persistance de la protection et de la sécurité du Shingrix sera évaluée dans l'étude ZOSTER-049 qui continue à suivre les participants des 2 RCT pivots pendant une durée d'au moins 10 ans après leur première vaccination.



Rappelons que seule l'immunité à médiation cellulaire T spécifique au VZV est impliquée dans la prévention de la réactivation du virus latent. Les anticorps (immunité humorale) dirigés contre le VZV ne jouent pas de rôle significatif. En fait, l'augmentation des taux d'anticorps anti-VZV après l'apparition du zona est même associée à une maladie plus grave et à un risque plus élevé de névralgie post-herpétique, probablement parce qu'elle reflète une réplication plus importante du VZV. La mesure des taux d'anticorps anti-VZV comme indicateur de l'efficacité du vaccin contre le zona ne se justifie donc clairement pas.

Le KCE a partagé une version préliminaire du présent rapport avec le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) à la mi-2022, afin d'informer ses délibérations sur le Shingrix. L'avis du CSS rendu en août 2022^m soutient l'utilisation du Shingrix chez les adultes immunocompétents ≥ 60 ans et chez les patients immunodéprimés ≥ 16 ansⁿ. Cet avis souligne toutefois aussi la nécessité de tenir compte de l'analyse coût-efficacité à venir dans la prise de décision concernant le remboursement de ce vaccin. Cette analyse fait l'objet du chapitre suivant.

^m Avis 9684 du Conseil Supérieur de la Santé : https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_the_me_file/20220906_css-9684_herpes_zoster_vweb.pdf

ⁿ En Belgique, le CSS a recommandé de vacciner les personnes immunodéprimées à partir de l'âge de 16 ans afin de s'aligner sur leurs précédentes recommandations en matière de vaccination (cf. Avis 9158 « Patients immunodéprimés et vaccination »). Notons que l'administration de ce vaccin aux <18 ans est une administration hors notice (off label use).

4. ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

4.1. Rapport coût-efficacité du vaccin Shingrix pour la Belgique

Cette évaluation économique se base sur l'analyse coût-utilité de la vaccination contre le zona des adultes immunocompétents publiée par Pieters *et al.*^o au début de 2022. Il s'agit, à ce jour, de la seule évaluation économique belge comparant les deux vaccins Zostavax et Shingrix réalisée par un groupe de recherche indépendant de l'industrie (Université de Hasselt et Université d'Anvers). Elle compare les rapports coût-efficacité d'une vaccination à 50 ans, 60 ans, 70 ans, 80 ans et 85 ans.

Une analyse approfondie des résultats de cette étude se trouve dans le chapitre 6 du rapport scientifique. Nous retiendrons dans cette synthèse que si la modélisation se base sur l'hypothèse optimiste d'une longue durée de protection (40 à 50 ans sans déclin significatif), tant l'efficacité clinique que le rapport coût-efficacité sont meilleurs lorsque l'on commence la vaccination à un âge précoce (50 ans). Par contre, si la modélisation se base sur l'hypothèse pessimiste d'une durée de protection courte (7 à 10 ans), l'option la plus (coût-)efficace est de commencer la vaccination à un âge plus avancé (80 ans). Dans les deux cas, cependant, les rapports coût-efficacité incrémentiels (*incremental cost-effectiveness ratio*, ICER^p) sont élevés, soit 87 412 € par QALY dans la première hypothèse, et 146 082 € par QALY dans la seconde.

^o Pieters Z, Ogunjimi B, Beutels P, Bilcke J. Cost-Effectiveness Analysis of Herpes Zoster Vaccination in 50- to 85-Year-Old Immunocompetent Belgian Cohorts: A Comparison between No Vaccination, the Adjuvanted Subunit Vaccine, and Live-Attenuated Vaccine. *Pharmacoeconomics*. 2022;40(4):461-76.

^p Le rapport coût-efficacité différentiel est une mesure utilisée dans l'analyse coût-efficacité pour résumer le rapport coût-efficacité d'une intervention de soins de santé. Il est défini par la différence de coût entre deux interventions possibles, divisée par la différence de leur effet.



Dans leurs analyses de sensibilité, Pieters *et al.* montrent que si le fardeau de la maladie augmente (proportion plus élevée de patients présentant des douleurs sévères), le rapport coût-efficacité du Shingrix s'améliore. Ainsi par exemple, l'ICER passe de 87 412 € dans le scénario de base à 59 069 € pour la vaccination à 50 ans (en supposant la durée de protection la plus longue). Les auteurs considèrent que ces changements ne sont toutefois pas suffisants pour que la vaccination par Shingrix puisse être considérée comme coût-efficace en Belgique^q.

Dans une autre analyse de sensibilité, Pieters *et al.* rapportent qu'une remise sur le prix du Shingrix améliorerait considérablement le rapport coût-efficacité dans toutes les stratégies de vaccination envisagées. Mais cette réduction devrait être drastique avant de pouvoir parler de coût-efficacité : dans la situation d'une longue durée de protection vaccinale, le prix d'une dose devrait tomber à 37,49 € (au lieu de 140,26 €^r) pour que la vaccination à 50 ans ne dépasse pas 30 000 € par QALY. En supposant la durée de protection la plus courte, le prix par dose devrait tomber à 13,24 € pour que la vaccination à 80 ans atteigne le même ICER.

Il est également à noter que cette étude ne prend en compte que des patients immunocompétents étant donné que le Zostavax n'a pas d'indication pour les patients immunodéprimés.

4.2. Eléments d'analyse

4.2.1. Population immunocompétente

Rapports coût-efficacité incrémentiels

Les ICER rapportés par Pieters *et al.* sont élevés, soit au mieux 87 412 € par QALY pour la vaccination à 50 ans (durée de protection la plus longue), et 146 082 € par QALY pour la vaccination à 80 ans (durée de protection la plus courte). Toutefois, Pieters *et al.* ont basé leurs prédictions de la durée de protection vaccinale sur les données à 4 ans rapportées dans les études ZOE-50 et ZOE-70. Des données de suivi à 8 ans sont maintenant disponibles, permettant des extrapolations plus précises de la durée de protection de Shingrix (voir 3.1). Nos simulations basées sur ces données à 8 ans nous permettent clairement d'écarter l'hypothèse pessimiste (durée de protection la plus courte). Nos simulations montrent aussi que l'hypothèse de protection la plus longue est plausible mais à un niveau d'efficacité plus bas et avec un déclin de l'immunité plus rapide que prévu par Pieters *et al.* L'ICER le plus favorable chez Pieters *et al.* est donc sans doute sous-évalué. Un autre élément plaçant pour une sous-estimation de cet ICER est que Pieters *et al.* ont appliqué mécaniquement l'efficacité vaccinale contre le zona à la névralgie post-herpétique ou aux hospitalisations. Or l'efficacité vaccinale rapportée dans les RCT contre ces autres paramètres cliniques semble moindre et n'a pas été évaluée à plus long terme.

^q Pieters *et al.* ont considéré un seuil hypothétique de 40 000 € par QALY.

^r Le prix modélisé dans l'étude de Pieters *et al.* était de 140,26 € (prix officiel aux USA à ce moment), mais depuis lors, le prix officiel du vaccin Shingrix en Belgique a été fixé à 170,26 € par dose. Dans la présente étude, nos simulations d'impact budgétaire ont été effectuées en fonction de ce nouveau prix officiel.



D'autre part, un autre facteur pourrait avoir contribué à une surestimation de l'ICER. En effet, les études de sensibilité (proportion plus élevée de patients présentant des douleurs sévères) montrent une amélioration de l'ICER (à 59 069 € par QALY) mais ne permettent pas de conclure que le vaccin serait coût-efficace. Pour rappel, l'étude de Pieters *et al.* portait sur une population immunocompétente. Ceci exclut donc les patients immunodéprimés, qui sont pourtant ceux qui pourraient potentiellement tirer le plus de bénéfices de la vaccination contre le zona. En considérant que la vaccination ne permet d'éviter que les épisodes de zona chez les personnes immunocompétentes, on obtient une estimation basse du nombre de personnes pouvant en bénéficier. Si l'évaluation économique de la vaccination portait sur l'ensemble de la population, le rapport coût-efficacité serait plus favorable.

Les ICER d'autres vaccins en Belgique

Les ICER calculés par Pieters *et al.* sont bien supérieurs à ceux des vaccinations remboursées pour les enfants en Belgique. Ils sont également bien supérieurs à ceux de la vaccination des adultes de plus de 65 ans contre la grippe (ICER inférieur à 19 125 € par QALY), qui est remboursée pour les groupes cibles recommandés par le CSS, et à ceux d'autres stratégies de vaccination des adultes qui ne sont pas remboursées en Belgique, comme par exemple la vaccination antipneumococcique avec Pneumovax 23 (ICER entre 52 000 € et 83 000 € par QALY).

La littérature internationale

Deux études européennes récentes – non sponsorisées – rapportent des résultats aussi pessimistes que ceux de Pieters *et al.* Une étude néerlandaise de De Boer *et al.* (2018) conclut que la vaccination avec le Shingrix ne serait pas coût-efficace au prix actuel du vaccin, en considérant le seuil néerlandais de propension à payer pour la vaccination (20 000 € par QALY). D'après cette équipe, pour rester coût-efficace, le coût d'une dose de vaccin ne devrait pas dépasser 32 € pour les personnes ≥ 50 ans, 52 €

pour les ≥ 60 ans, 55 € pour les ≥ 70 ans et 53 € pour les ≥ 80 ans. Par conséquent, à l'âge optimal de vaccination de 70 ans, le prix maximum par dose devrait être inférieur à 55 € (patients immunocompétents). Une étude suédoise de Wolff *et al.* (2021) a pour sa part estimé le rapport coût-efficacité du Shingrix dans une analyse de sensibilité avec un scénario de base reposant sur le Zostavax. Avec un coût supposé de 144 US\$ par dose, la vaccination de l'ensemble de la population suédoise ≥ 65 ans n'a pas été considérée coût-efficace, avec un ICER estimé à 170 000 € par QALY. D'autres évaluations économiques récentes (sponsorisées ou non) ont donné des résultats plus positifs. La plupart de ces évaluations arrivent à des ICER ne dépassant pas 47 000 € par QALY pour la vaccination de la population globale ou immunocompétente. Tous ces exemples sont donnés pour illustrer la diversité des résultats d'évaluations économiques internationales ; ceux-ci ne sont en effet pas directement transposables à la Belgique en raison des différences notables de contexte économique et d'organisation des soins de santé.

Impact budgétaire et prix du vaccin

En ce qui concerne l'impact budgétaire (Tableau 2), notre analyse montre que la vaccination des adultes immunocompétents ≥ 60 ans, telle que recommandée récemment par le CSS, au taux de couverture vaccinale de 46,2 %^s et au prix officiel du vaccin, coûterait 493,77 millions € la première année, et requerrait par la suite un budget annuel 24,37 millions € pour la vaccination de chaque nouvelle cohorte d'adultes immunocompétents atteignant 60 ans. Il est à noter que cette recommandation ne correspond pas à la stratégie vaccinale identifiée chez Pieters *et al.* comme étant la plus coût-efficace. La vaccination des adultes immunocompétents à 60 ans présente en effet un ICER de 107 951 € par QALY dans l'hypothèse d'une longue durée de protection, ce qui est supérieur à celui de la vaccination des adultes immunocompétents à 50 ans pour la même hypothèse. Selon Pieters *et al.*, le prix du Shingrix devrait descendre à 26,40 € par dose pour que la vaccination des adultes immunocompétents à 60 ans soit coût-efficace au seuil de 30 000 € par QALY. Pour les raisons évoquées plus

^s La couverture vaccinale a été fixée à 46,2 %, pourcentage qui correspond à celui de la couverture vaccinale contre la grippe, prise comme référence.



haut, nous considérons que ce prix maximum autour de 30 € par dose est pertinent. Le budget requis pour la vaccination de tous les adultes ≥ 60 ans à ce prix serait de 131,76 millions € la première année, puis de 6,52 millions € chaque année.^t

4.2.2. Population immunodéprimée

Cibler la vaccination uniquement sur les personnes les plus à risque de zona et de complications sévères, comme les patients immunodéprimés, pourrait améliorer le rapport coût-efficacité du Shingrix s'il peut être confirmé que ce vaccin offre une protection suffisante et durable dans cette population. Sur la base des résultats préliminaires de deux évaluations économiques non encore publiées (l'une réalisée au Royaume-Uni et l'autre aux États-Unis), la vaccination ciblée des adultes immunodéprimés pourrait s'avérer coût-efficace. Toutefois des études publiées sur ce sujet font encore défaut, particulièrement pour la Belgique. Pour un taux de couverture de 90 %^u chez les patients immunodéprimés ≥ 18 ans, le budget serait de 108,12 millions € au prix plein du vaccin, ou de 27,26 millions € au prix de 30 € par dose. Après cette première campagne de vaccination, la vaccination des cohortes de patients immunodéprimés atteignant 18 ans impliquerait des budgets annuels de 778 348 € (prix plein) ou de 196 273 € (au prix de 30 € par dose). Le prix maximum de 30 € par dose pourrait évoluer en fonction des résultats d'évaluations économiques ultérieures.

^t Pour la vaccination des adultes immunocompétents de ≥ 60 ans, et au prix de 30 € par dose, le budget requis serait de 124,51 millions € la première année, puis de 6,15 millions € chaque année.

^u En supposant que des efforts de sensibilisation de cette population spécifique seront consentis.



Tableau 2 – Impact budgétaire de différentes stratégies vaccinales

Âge concerné par la vaccination	Population cible	Nombre de personnes	Couverture vaccinale envisagée	Prix actuel du vaccin : 170,26 € par dose		Prix négocié du vaccin : 30 € par dose	
				Budget unique la première année	Budget chaque année suivante	Budget unique la première année	Budget chaque année suivante
1 ≥ 60 ans	Tous	3 015 078	46,20%	522 515 490	25 848 233	131 760 657	6 518 046
2 ≥ 60 ans	Immunocompétents	2 849 200	46,20%	493 768 696	24 374 132	124 511 693	6 146 328
3 ≥ 18 ans*	Immunodéprimés	320 268	90%	108 122 157	778 348	27 264 735	196 273
4 Stratégie du Conseil Supérieur de la Santé : 2 + 3	-	3 169 468	-	601 890 853	22 904 869	151 776 428	6 342 601

*L'impact budgétaire englobe les coûts des vaccins ainsi que les frais liés à leur administration. Les coûts des traitements évités ne sont donc pas pris en compte dans nos simulations. La perspective des payeurs des soins de santé a été adoptée, à savoir l'INAMI et les patients. Les méthodes de calcul sont détaillées dans le chapitre 6 du rapport scientifique. * Le CSS a recommandé de vacciner les personnes immunodéprimées à partir de l'âge de 16 ans. Cependant, dans nos simulations d'impact budgétaire, nous avons considéré la vaccination à partir de l'âge de 18 ans, puisque l'autorisation de mise sur le marché par l'EMA du Shingrix n'est valable que pour les adultes. Par ailleurs la population immunodéprimée âgée de 16 à 18 ans étant limitée, l'impact sur nos analyses de coût est minime.*



5. SHINGRIX EN EUROPE

La vaccination par Shingrix est recommandée dans un certain nombre de pays européens, en suivant dans les grandes lignes les indications proposées par l'EMA. Les arguments pour choisir le seuil d'âge spécifique reposent à la fois sur des données épidémiologiques et de coût-efficacité. Par exemple, en Allemagne, bien que le coût le plus faible par QALY ait été obtenu avec la vaccination à partir de 65 ans, le Comité permanent de la vaccination (STIKO) a choisi le seuil de 60 ans car la différence de coût par QALY est faible et que cela permet d'augmenter le bénéfice en termes de cas de zona et de complications évités. Les coûts de la vaccination sont couverts par l'assurance maladie légale.

Aux Pays-Bas, le conseil de santé néerlandais a aussi choisi le seuil de 60 ans parce que cela permettait le plus grand bénéfice de santé. Le conseil a également précisé que le coût de cette vaccination ne devait pas dépasser le seuil de 20 000 euros par QALY, ce qui n'est pas le cas actuellement. Le vaccin Shingrix n'est donc pas couvert par l'assurance maladie nationale néerlandaise pour le moment.

Au Royaume-Uni, en 2019, le *Joint committee on vaccination and immunization* (JCVI) a recommandé que le vaccin soit systématiquement proposé à partir de 60 ans, bien que le rapport coût-efficacité le plus favorable se situe à 65 ans. Ici aussi, le JCVI a mis comme condition à ces recommandations que le Shingrix soit disponible à un prix coût-efficace. Actuellement, le Shingrix est encore limité aux personnes âgées de 70 à 79 ans chez qui la vaccination par le Zostavax est contre-indiquée.

En Belgique, le Conseil Supérieur de la Santé a également recommandé le Shingrix chez les personnes immunocompétentes à partir de 60 ans, comme le Royaume-Uni, l'Allemagne et les Pays-Bas, en se basant sur les seuls résultats cliniques exposés plus haut dans ce rapport. Dans son avis, le CSS reconnaît le coût élevé du vaccin à l'heure actuelle et souligne la nécessité de tenir compte de l'analyse coût-efficacité dans la prise de décision concernant le remboursement de ce vaccin.

Dans les autres pays européens, l'âge-seuil pour la vaccination des personnes immunocompétentes varie entre 50 ans (Autriche, République tchèque) et 65 ans (Estonie, France et Italie).

En ce qui concerne les personnes qui présentent un risque accru de zona (principalement les personnes immunodéprimées), l'Autriche, la République tchèque, l'Espagne, la Suisse et les Pays-Bas ont émis des recommandations de vaccination à partir de l'âge de 18 ans, et l'Allemagne, l'Irlande, l'Italie et le Royaume-Uni à partir de 50 ans. Comme signalé plus haut, en Belgique, le CSS a recommandé de vacciner les personnes immunodéprimées à partir de l'âge de 16 ans.



6. CONCLUSIONS

D'un point de vue clinique, le Shingrix présente un profil risque-bénéfice globalement favorable. Chez les **personnes immunocompétentes ≥ 50 ans**, les données de suivi de l'étude ZOE-LTFU montrent une efficacité contre le zona autour de 91 % sur une période moyenne de sept ans après la vaccination (et 84 % à la huitième année). Par contre, la protection contre les névralgies post-herpétiques n'est pas connue au-delà de 4 ans et le nombre nécessaire à vacciner pour prévenir un cas est très élevé (plus de 330 pour les personnes ≥ 50 ans). On ne dispose pas non plus de données solides sur la prévention des autres complications. L'efficacité du vaccin contre le zona a été confirmée dans des études post-marketing en vie réelle, avec toutefois des résultats plus faibles (efficacité vaccinale entre 70 % et 85 %). L'impact potentiel de la vaccination sur la population belge (incluant les immunodéprimés) est présenté dans l'Encadré 2.

Encadré 2 – Le zona en Belgique

Pour rappel, dans la population belge de 50 ans et plus, on diagnostique environ 32 000 cas de zona par an, dont 4800 développeront une névralgie post-herpétique. Près de 900 personnes seront hospitalisées avec un diagnostic principal de zona, et en moyenne 11 personnes décéderont. La perte de QALY a été estimée entre 880 et 1306.

En 2022, la Belgique compte 4,6 millions de personnes ≥ 50 ans et 3 millions de personnes ≥ 60 ans. Sur la base de l'efficacité vaccinale optimale mesurée dans les études cliniques, la **vaccination des personnes ≥ 50 ans** permettrait donc d'éviter environ 64 cas de zona par 10 000 personnes-années vaccinées, 8 à 10 cas de névralgie post-herpétique, et moins de 2 hospitalisations. En d'autres termes, pour

10 000 personnes ≥ 50 ans vaccinées aujourd'hui, on évitera au cours des années suivantes 64 cas de zona par an.

La **vaccination des personnes ≥ 60 ans** produirait des résultats proches : 77 cas de zona évités par 10 000 personnes-années vaccinées, 10 à 12 cas de névralgie post-herpétique, et entre 2 et 3 hospitalisations. En d'autres termes, pour 10 000 personnes ≥ 60 ans vaccinées aujourd'hui, on évitera au cours des années suivantes 77 cas de zona par an.

Si l'on se focalise sur les **patients immunodéprimés**, l'efficacité clinique du vaccin contre le zona (70%) a été démontrée dans le cas de transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou d'hémopathies malignes. Une efficacité similaire est plausible chez les patients présentant d'autres types d'immunosuppression. Le bénéfice clinique net de la vaccination chez les patients immunodéprimés est à priori plus élevé que chez les personnes immunocompétentes étant donné que le risque de base est plus élevé. L'efficacité contre les complications ainsi que la durée de protection au-delà de deux ans n'est pas connue.

Aucun problème de sécurité majeur n'a été identifié à ce jour, mais les patients doivent être avertis de la possibilité de réactions systémiques (p. ex. myalgie, fatigue, fièvre, frissons, maux de tête, symptômes gastro-intestinaux) dans environ 55 à 65 % des cas, ainsi que de douleurs locales sévères dans environ 10 % des cas.

En Belgique, le CSS soutient l'utilisation du Shingrix chez les adultes immunocompétents ≥ 60 ans et chez les patients immunodéprimés ≥ 16 ans.^v

^v Avis 9684 du Conseil Supérieur de la Santé : https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_the_me_file/20220906_css-9684_herpes_zoster_vweb.pdf



L'évaluation économique du Shingrix dans la population immunocompétente belge rapporte un coût par QALY très élevé. Même en supposant une durée de protection longue du vaccin, ainsi qu'une augmentation du fardeau de la maladie, la vaccination par le Shingrix n'est pas coût-efficace en Belgique, quelles que soient les catégories d'âge envisagées. Une réduction importante du prix du vaccin pratiqué actuellement par le fabricant s'impose afin que cette vaccination puisse être considérée comme coût-efficace. Aussi, au prix officiel de 170,26 € par dose, le budget de la stratégie du Conseil Supérieur de la Santé de vacciner les adultes immunocompétents ≥ 60 ans s'élève à 493,77 millions € la première année, puis 22,13 millions € chaque année (sous l'hypothèse d'une couverture vaccinale de 46 %).

Pour la vaccination à l'âge de 60 ans, le prix du vaccin ne doit pas dépasser environ 30 € pour que cette stratégie soit coût-efficace (au seuil de 30 000 € par QALY). Même à ce prix, l'impact budgétaire de la vaccination des adultes immunocompétents ≥ 60 reste élevé : environ 124,5 millions € la première année (sous l'hypothèse d'une couverture vaccinale de 46 %) suivis de 6,15 millions € par année par la suite. Une stratégie qui ciblerait uniquement les personnes immunodéprimées pourrait s'avérer plus coût-efficace mais représenterait néanmoins un budget de 108,12 millions € au prix plein du vaccin et 778 348 € par la suite, sous l'hypothèse d'une couverture vaccinale de 90 %.

Sur la base de ces éléments, nous formulons les recommandations présentées à la page suivante.



■ RECOMMANDATIONS^w

Sur la base des résultats de l'évaluation clinique et de l'analyse économique réalisées dans cette étude – et résumées dans la conclusion ci-dessus –, nous recommandons :

À l'INAMI :

- De ne pas rembourser le vaccin au prix officiel actuel de 170,26 € par dose, que la personne vaccinée appartienne ou non à l'une des populations cibles (immunocompétents ≥ 60 ans et immunodéprimés ≥ 16 ans) ;
- De n'envisager le remboursement du vaccin que si le prix du vaccin est fortement réduit. À titre indicatif, un prix maximum autour de 30 € par dose tel qu'établi à partir de l'évaluation économique belge peut servir de référence ;
- Si une réduction du prix est obtenue mais que l'impact d'un remboursement sur l'enveloppe budgétaire est jugé trop élevé par l'INAMI, il reviendra à ce dernier d'envisager le seul remboursement du vaccin chez les patients immunodéprimés et d'évaluer si l'impact budgétaire de cette approche plus restreinte est acceptable.

Aux prestataires de soins :

- Dans l'éventualité d'un remboursement, de proposer la vaccination en priorité aux personnes présentant un risque plus élevé de zona, à savoir :
 - les personnes immunodéprimées à partir de 18 ans (en accord avec la notice du vaccin) ;
 - les personnes ≥ 60 ans combinant un ou plusieurs facteurs de risque supplémentaires ;
- De favoriser la prise de décision partagée en présentant au patient les avantages et désavantages de la vaccination ;
- De contribuer à la pharmacovigilance active en signalant à l'AFMPS tout effet secondaire potentiellement lié au vaccin.

^w Le KCE reste seul responsable des recommandations.

**À la communauté scientifique :**

- De continuer à évaluer l'efficacité, la sécurité et le rapport coût-efficacité à long terme de la vaccination notamment en ce qui concerne la prévention de la névralgie post-herpétique et des autres complications :
 - dans la population générale ;
 - chez les personnes présentant divers profils d'immunosuppression.

À Sciensano :

- De poursuivre la collecte et l'analyse de données provenant des médecins-vigies concernant le zona et plus particulièrement sur les névralgies post-herpétiques.



COLOPHON

Titre :	Évaluation du vaccin Shingrix contre le Zona – Synthèse
Auteurs :	Dominique Roberfroid (KCE), Renate Zeevaert (KCE), Charline Maertens de Noordhout (KCE), Nancy Thiry (KCE)
Spécialiste de l'information :	Nicolas Fairon (KCE)
Facilitateur de projet :	Els Van Bruystegem (KCE)
Rédaction de la synthèse :	Karin Rondia (KCE)
Relecture :	Carl Devos (KCE), Marijke Eyssen (KCE), Céline Ricour (KCE), Sabine Stordeur (KCE)
Experts externes et stakeholders :	Sherihane Bensemmane (Sciensano), Paloma Carrillo (ONE - Office de la Naissance et de l'Enfance), Joel Daems (INAMI/RIZIV - Institut national d'assurance maladie-invalidité / Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering), Isabelle Dagneaux (CMG - Collège de Médecine générale), Thibaut Dujardin (Solidaris), Olivier Ethgen (Université de Liège), Frans Govaerts (Domus Medica), Françoise Mambourg (CMG), Arjen Nikkels (Université de Liège, CHU de Liège), Dessie Roothans (NVSM - Nationaal Verbond Socialistische Mutualiteiten), Julie Spoden (SSMG - Société Scientifique de Médecine Générale), Béatrice Swennen (ESP/ULB - Ecole de Santé Publique de l'Université Libre de Bruxelles), Geert Top (Agentschap Zorg en Gezondheid), Chris Van Haecht (LCM - Landsbond Christelijke Mutualiteiten), Françoise Wuillaume (AFMPS/FAGG - Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé / Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten). Membres du National Immunization Technical Advisory Group (NITAG) organisé par le CSS/HGR - Conseil Supérieur de la Santé / Hoge Gezondheidsraad qui ont revu et/ou discuté le chapitre clinique : Steven Callens (UZ Gent), Marie-Angélique De Scheerder (UZ Gent), Jean-Michel Dogné (UNamur, EMA), Johan Flamaing (UZ Leuven), Camelia Rossi (CHU Ambroise Paré), Didier Schoevaerds (CHU UCLouvain Namur), Muriel Stubbe (OLV – Onze Lieve Vrouw Hospital Aalst), Yves Van Laethem (CHU Saint-Pierre, ULB)
Validateurs externes :	Mark Jit (LSHTM - London School of Hygiene and Tropical Medicine, Royaume-Uni), Renaat Peleman (UZ Gent), Maarten Postma (University Medical Center Groningen, Pays-Bas)
Remerciements :	Nous remercions Célia Primus (KCE) pour son implication dans le chapitre économique du rapport. Nous remercions également Bert Vaes (KU Leuven & Intego) pour avoir fourni des données sur l'incidence du zona en Flandre. Nous remercions également pour leurs conseils et/ou partage d'informations Sherihane Bensemmane (Sciensano), Robrecht De Schreye (Sciensano), Dieter Van Cauteren (Sciensano), Sarah Moreels (Sciensano), Corinne Lacroix (Statbel), Michel Willems (Statbel), Ipek Guler (KU Leuven), Cécile Camberlin (KCE) et Christophe de Meester (KCE), Viviane Van Elshocht (CM – Christelijke Mutualiteit), Johan Vanoverloop (IMA – InterMutualistisch Agentschap), Annette Siedler (Robert Koch Institute, Allemagne) et tous les membres du NITAG.



Intérêts déclarés :

Tous les experts et stakeholders consultés pour ce rapport ont été sélectionnés en raison de leur implication dans le domaine du zona. A ce titre, il est possible que chacun d'eux présente, jusqu'à un certain point, un inévitable conflit d'intérêt.

Appartenance à un groupe de parties prenantes pour lequel les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Frans Govaerts (Domus Medica), Françoise Wuillaume (NITAG)

Propriétaire de parts de capital, d'options, d'actions ou d'autres instruments financiers : Maarten Postma (Consultant en Santé-Ecore, un projet de GSK-NL qui évalue le rapport coût-efficacité de la vaccination contre le zona aux Pays-Bas)

Bourse, honoraire ou fonds pour un membre du personnel ou toute autre forme de compensation pour la conduite de la recherche visée au point précédent : Frans Govaerts (MSD est un partenaire structurel de Domus Medica)

Consultance ou emploi dans une société, association ou organisation à laquelle les résultats de ce rapport peuvent apporter des gains ou des pertes : Olivier Ethgen (Conseil et expertise en économie de la santé pour l'industrie pharmaceutique (Pfizer, MSD et Sanofi Pasteur)), Maarten Postma (Conseil, voir point 2)

Autres intérêts possibles qui pourraient mener à un potentiel ou réel conflit d'intérêts : Frans Govaerts (MSD est un partenaire structurel de Domus Medica)

Layout :

Ine Verhulst, Joyce Grijseels

Disclaimer :

- **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.**
- **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.**
- **Finalement, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration (voir <http://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise>).**
- **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**

Date de publication :

25 octobre 2022

Domaine :

Health Technology Assessment (HTA)



MeSH : Herpes Zoster Vaccine; Neuralgia, Postherpetic
Classification NLM : WC 575 Herpes zoster
Langue : Français
Format : Adobe® PDF™ (A4)
Dépot légal : D/2022/10.273/55
ISSN : 2466-6440

Copyright : Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-publications-du-kce>.



Comment citer ce rapport ?

Roberfroid D, Zeevaert R, Maertens de Noordhout C, Thiry N. Évaluation du vaccin Shingrix contre le Zona – Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2022. KCE Reports 360Bs. D/2022/10.273/55.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.