

SYNTHÈSE

RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ DE NOUVELLES OPTIONS DE PRÉVENTION DES INFECTIONS À VRS CHEZ LES NOURRISSONS



XIAO LI, DOMINIQUE ROBERFROID, JOKE BILCKE, DIEGO CASTANARES-ZAPATERO,
CHRISTOPHE DE MEESTER, ZHUXIN MAO, NANCY THIRY, LANDER WILLEM, PHILIPPE BEUTELS



■ PRÉFACE

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est une source fréquente d'infections qui, chez la majorité des patients, se présentent comme un rhume sans gravité. Les infections à VRS peuvent toutefois aussi avoir des conséquences plus sérieuses voire parfois fatales, en particulier chez les jeunes enfants et les personnes âgées. En outre, elles donnent lieu chaque année à d'innombrables contacts avec des médecins généralistes et pédiatres, ainsi qu'à un nombre considérable d'hospitalisations, principalement chez des nourrissons de moins d'un an. Elles sont la première cause d'admissions aux soins intensifs chez les enfants.

Au-delà de cette charge de morbidité substantielle chez les jeunes patients et leurs familles, les infections à VRS mettent également une pression considérable sur le système de soins de santé, avec l'impact financier qui en découle. Le virus est en effet associé à un coût à ne pas sous-estimer, de l'ordre de 43 millions d'euros par an chez les enfants de moins de 5 ans.

Des produits existent pour limiter le risque d'infection à VRS : le nirsévimab (Beyfortus®), un anticorps monoclonal administré directement au nourrisson, et l'Abrysvo®, un vaccin classique administré au cours de la grossesse à la maman pour lui permettre de transmettre l'immunité à son bébé. Sur la base d'une première évaluation de la sécurité et de l'efficacité des deux produits, le Conseil Supérieur de la Santé recommande l'utilisation depuis 2023, sans se prononcer sur celui qui devrait avoir la préférence et sans tenir compte de l'aspect financier.

Ce rapport évalue dans quelle mesure investir dans ces produits se justifie en regard des bénéfices obtenus et des risques encourus. Tous deux ont en effet un impact démontré sur le nombre d'hospitalisations dues au VRS, mais aussi un coût non négligeable. Sachant que les budgets dévolus à la santé ne sont pas inépuisables, les décideurs et les prestataires de soins doivent faire des choix : quel produit, quand, chez qui et à quel prix ? Dans ce rapport, nous avons exploré et comparé cinq scénarios, afin de clarifier la réflexion et de permettre aux décideurs de poser des choix informés concernant le déploiement – ou non – de ces produits à grande échelle et le prix à déboursier.

Christophe JANSSENS
Directeur Général Adjoint

Ann VAN DEN BRUEL
Directeur Général



■ TABLE DES MATIÈRES

■	PRÉFACE	1
■	SYNTHÈSE.....	3
1	CONTEXTE	3
1.1	LES INFECTIONS À VRS	3
1.2	UN IMPACT CONSIDÉRABLE SUR LE SYSTÈME DE SANTÉ	4
1.3	DEUX NOUVELLES OPTIONS POUR PRÉVENIR LES INFECTIONS À VRS	4
1.4	LA PRÉVENTION DES INFECTIONS À VRS EN BELGIQUE	4
2	L'ÉTUDE.....	5
3	DONNÉES D'EFFICACITÉ ET DE SÉCURITÉ	6
3.1	POUR LE NIRSÉVIMAB	6
3.2	POUR LE VACCIN MATERNEL	6
4	FARDEAU DES INFECTIONS À VRS CHEZ LES NOURRISSONS EN BELGIQUE	7
4.1	FARDEAU CLINIQUE.....	7
4.2	PERTE D'ANNÉES DE VIE EN BONNE SANTÉ	8
4.3	IMPACT ÉCONOMIQUE	8
5	ÉVALUATION CLINIQUE ET ÉCONOMIQUE DES STRATÉGIES DE PRÉVENTION .	10
5.1	IMPACT CLINIQUE DES STRATÉGIES DE PRÉVENTION	11
5.2	RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ	12
5.3	LE JUSTE PRIX ET LE MAÎTRE-CHOIX	12
5.4	QUID DE L'IMPACT BUDGÉTAIRE ?	15
5.5	ÉLÉMENTS DE DISCUSSION	16
■	RECOMMANDATIONS	17



■ SYNTHÈSE

1 CONTEXTE

1.1 Les infections à VRS

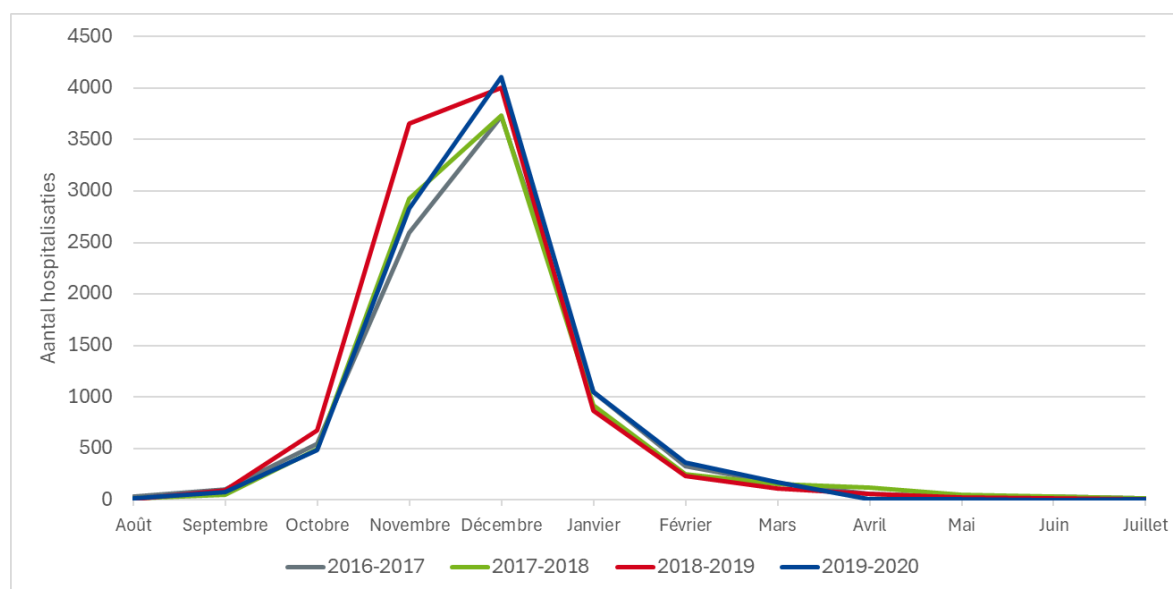
Le virus respiratoire syncytial ou VRS est une cause très fréquente d'infections des voies respiratoires chez les enfants : 90% d'entre eux sont contaminés au moins une fois avant l'âge de deux ans. Très contagieux, le VRS est responsable d'**épidémies saisonnières** survenant généralement entre octobre et mars, avec un pic de deux à trois mois autour du mois de décembre (**Figure 1**).

L'infection est le plus souvent banale et limitée aux voies respiratoires supérieures (nez et gorge). Le VRS peut toutefois aussi être à l'origine d'**infections plus sévères touchant les voies respiratoires inférieures** comme la bronchiolite ou la pneumonie, qui nécessiteront **une hospitalisation, voire un séjour en soins intensifs**. Les très jeunes enfants sont particulièrement touchés. Ainsi, dans les pays à haut revenus, la fréquence annuelle des hospitalisations liées au RSV est estimée à 2,2% chez les nourrissons (enfants de moins d'un an), et monte jusqu'à 3,5% chez les bébés de zéro à trois mois. En Belgique, une analyse rétrospective a même rapporté une fréquence d'hospitalisation de 6,8% chez les nourrissons pour l'année 2018.

Les infections à VRS représentent aussi une cause de **mortalité** non négligeable à l'échelon mondial, mais les décès sont heureusement rares dans les pays à hauts revenus (environ 1 pour 1000 hospitalisations).

Enfin, des données suggèrent qu'une grave infection à VRS dans la petite enfance pourrait être associée à des infections respiratoires basses récurrentes et à des problèmes d'asthme plus tard dans la vie.

Figure 1 – Nombre d'hospitalisations pour infection à VRS chez les enfants de moins de 5 ans en Belgique



Source : Données TCT



1.2 Un impact considérable sur le système de santé

La fréquence de l'infection et son caractère saisonnier font peser une lourde charge sur les services de santé et en particulier sur les unités de pédiatrie et de soins intensifs pédiatriques des hôpitaux, qui se trouvent parfois débordées par l'afflux des patients au point de devoir les orienter vers d'autres établissements. En 2018, au cours du pic épidémique, 20-40% des lits dans les services pédiatriques belges étaient occupés par des enfants atteints d'une infection à VRS.

Dans la foulée, le coût médical de ces infections chez les enfants de moins d'un an se situerait autour de 30 millions d'euros par an, à charge principalement de l'assurance-maladie et des parents. Nous aurons l'occasion d'y revenir plus en détail au **point 4.3**.

1.3 Deux nouvelles options pour prévenir les infections à VRS

Deux produits qui permettent de prévenir les infections sévères dues au VRS chez les nourrissons sont récemment arrivés sur le marché^a :

- L'Abrysvo® est un **vaccin** qui est **administré à la femme enceinte** durant la grossesse lorsque l'accouchement est prévu au cours de la saison épidémique, afin qu'elle produise des anticorps qu'elle transmettra à son bébé via le placenta pour lui assurer une protection au cours de ses six premiers mois de vie.
- Le nirsévimab (Beyfortus®) est un **anticorps monoclonal administré en une injection intramusculaire unique, soit à la naissance** pour les nourrissons nés au cours de la saison épidémique, **soit en septembre**, juste avant que ne démarre la saison de transmission, pour les enfants ≤ 6 mois qui ne sont pas encore immunisés.

Dans les deux cas, il est question d'une immunisation dite « passive » : le bébé reçoit les anticorps qui le protégeront (soit via sa maman, soit directement par injection), sans activer son propre système immunitaire. De ce fait, la protection diminue progressivement à mesure que l'organisme élimine les anticorps ; les études cliniques rapportent néanmoins un bon niveau de protection durant environ **six mois**. Cela peut sembler relativement court, mais c'est suffisant pour éviter une infection (sévère) au cours de la première saison épidémique que le nourrisson traversera, lorsque le risque est le plus élevé : le temps que survienne l'épidémie suivante, l'enfant sera plus âgé et moins fragile.

Des revues rapides de la littérature réalisées précédemment par le KCE sur des résultats préliminaires (voir [ici](#) l'étude sur le vaccin maternel et [ici](#) celle sur le nirsévimab) ont conclu que les deux produits sont globalement sûrs et efficaces. Dans le cadre de cette nouvelle étude, ces revues ont été mises à jour ; les principaux résultats sont exposés de façon sommaire au **chapitre 3** de cette synthèse, et plus en détail au **chapitre 2 du rapport scientifique**.

1.4 La prévention des infections à VRS en Belgique

Le Conseil Supérieur de la Santé a recommandé en décembre 2023 une [stratégie de prévention des infections à VRS](#), reposant soit sur le vaccin maternel, administré entre 28 et 36 semaines de grossesse lorsque la naissance est prévue entre septembre et fin mars, soit sur le nirsévimab pour les bébés nés de mamans non vaccinées, ou nés prématurément (<30 semaines de grossesse) ou dans les deux semaines suivant l'administration du vaccin maternel. Comme expliqué plus haut, le nirsévimab peut être injecté à la naissance aux bébés nés pendant la saison de circulation du VRS (octobre à mars), ou au cours du programme de vaccination régulier (rattrapage) chez les enfants âgés de moins de 6 mois au début de la saison de circulation du VRS. La dose recommandée,

^a Un autre anticorps monoclonal destiné à la prévention des infections à VRS, le palivizumab, est disponible depuis plus de 20 ans. En raison de ses modalités d'utilisation contraignantes (une injection intramusculaire mensuelle pendant 5 mois) et de son coût extrêmement élevé, il n'est utilisé que chez les jeunes enfants (moins de 2 ans) à haut risque d'infections sévères.



administrée en une injection unique, est de 50mg pour les nourrissons de moins de 5kg, et de 100mg pour ceux qui dépassent ce poids.

Il existe des recommandations d'utilisation du nirsévimab un peu différentes pour les enfants à risque élevé d'infection sévère à VRS, par exemple ceux qui présentent une cardiopathie congénitale, une mucoviscidose ou une maladie pulmonaire chronique. Chez ces derniers, le nirsévimab est également recommandé lors de la deuxième saison d'infection à VRS.

Le vaccin maternel Abrysvo® est remboursé depuis le 1^{er} janvier 2025 aux conditions mentionnées ci-dessus (naissance prévue au cours de la saison épidémique), le nirsévimab depuis le 1^{er} mai 2024 (suivant les modalités mentionnées ci-dessus). A noter que le remboursement du nirsévimab chez les enfants nés à terme ou à un âge gestationnel ≥ 36 semaines a été accordé à titre provisoire, dans le cadre d'un contrat confidentiel (dit « contrat article 111 ») qui court jusqu'au 31 mai 2026. Le remboursement est déjà définitif chez les enfants prématurés nés à moins de 36 semaines de grossesse.

Que ce soit pour le vaccin maternel ou pour le nirsévimab, une autorisation préalable d'un médecin-conseil de la mutuelle est requise (inscription au chapitre IV).

2 L'ÉTUDE

Cette étude vise à évaluer **l'efficacité dans les études cliniques et en conditions réelles, la sécurité, le rapport coût-efficacité et l'impact budgétaire** du nirsévimab et du vaccin maternel en prévention des infections à VRS chez les nourrissons belges. La demande émane des autorités de santé flamandes (*Departement Zorg*).

Elle sera utile :

- Au niveau des entités fédérées (essentiellement les communautés), principales responsables de la politique de prévention, pour leur permettre de décider s'il est pertinent de promouvoir les stratégies de prévention du VRS dans leur calendrier vaccinal.
- À l'échelon fédéral,
 - pour la mise à jour des recommandations provisoires formulées par le Conseil Supérieur de la Santé en 2023 en fonction des données coût-efficacité et des données d'efficacité et de sécurité supplémentaires recueillies entre-temps ;
 - pour les discussions autour des conditions d'un éventuel remboursement définitif (par le fédéral ou par les entités fédérées) du nirsévimab chez les nourrissons sans risque particulier après la fin du remboursement temporaire (donc après le 31 mai 2026).

Pour ce faire, les auteurs ont réalisé une revue de la littérature sur la sécurité et l'efficacité des deux produits, une évaluation du fardeau des infections à VRS chez les nourrissons belges en termes de qualité de vie liée à la santé, d'impact clinique et d'impact économique, et une évaluation du rapport coût-efficacité et de l'impact budgétaire de différentes stratégies d'immunisation.



3 DONNÉES D'EFFICACITÉ ET DE SÉCURITÉ

3.1 Pour le nirsévimab

Les données probantes actuellement disponibles permettent de conclure que le nirsévimab est sûr et efficace pour la prévention des infections respiratoires basses et des hospitalisations pendant une période de 5 à 6 mois, aussi bien chez les nourrissons nés à terme que chez les prématurés.^b

Ces conclusions se basent premièrement sur notre méta-analyse des essais cliniques qui ont démontré une **efficacité de 75% (IC 95% : 64-82%) sur les cas d'infections respiratoires basses** nécessitant un recours à une consultation médicale et une **efficacité de 81% (IC 95% : 71-87%) contre les hospitalisations (niveau de certitude élevé)**. Deuxièmement, nous avons aussi réalisé une méta-analyse des études menées en vie réelle (20 études). Celles-ci confirment les résultats : le nirsévimab réduit de 87% (IC 95% : 81-91%) les hospitalisations et admissions aux soins intensifs (87% ; IC 95% : 77-93%) pendant la saison de transmission du VRS (niveau de certitude modéré).

L'impact sur la **mortalité** n'a pas pu être établi en raison du faible nombre de cas.

Les essais cliniques n'ont **pas rapporté d'effets secondaires graves** (niveau de certitude élevé). La sécurité a été peu étudiée jusqu'à présent dans les nombreuses études en vie réelle.

Vous trouverez les détails des méta-analyses au **chapitre 2 du rapport scientifique**.

Les **recherches futures** devraient s'intéresser à des aspects tels que l'impact du traitement sur les problèmes respiratoires à long terme (asthme), l'émergence de souches virales résistantes et l'émergence d'autres virus respiratoires pouvant provoquer des bronchiolites.



IC 95% (intervalle de confiance à 95%) : la valeur d'un paramètre comme l'efficacité se base sur ce que l'on a observé dans la population étudiée, et n'est donc qu'une approximation de la valeur réelle. L'intervalle de confiance à 95% donne une fourchette de valeurs dont on est sûr à 95% qu'elle contient la valeur réelle.

3.2 Pour le vaccin maternel

Les données concernant l'**efficacité** du vaccin maternel restent actuellement plus limitées. Un essai randomisé et contrôlé de grande envergure rapporte une efficacité d'environ **49%** (IC 95% : 31-63%) **contre les infections respiratoires basses** (niveau de certitude élevé), **70%** (IC 95% : 51-82%) **contre les infections respiratoires basses sévères** (niveau de certitude élevé) et **55%** (IC 95% : 24-75%) **contre les hospitalisations dues au VRS** (niveau de certitude modéré^c) au cours des 6 premiers mois de vie. Une étude en conditions de vie réelle a montré une efficacité contre les hospitalisations supérieure à celle rapportée dans l'essai clinique (71% ; IC 95% : 53-82%^d), mais son design rétrospectif ne permet pas un haut niveau de certitude.

Les données de **sécurité** sont également limitées par le petit nombre d'études disponibles. La possibilité d'une augmentation des accouchements prématurés a été évoquée, mais un lien de

^b Un unique essai clinique chez des enfants avec un risque accru d'infection sévère à VRS confirme que le nirsévimab présente un profil de sécurité comparable à celui du palivizumab utilisé jusqu'ici dans cette population. Des preuves indirectes (concentrations sériques) donnent à penser que, chez ces bébés à haut risque, l'efficacité est comparable à celle observée chez des nourrissons en bonne santé.

^c Pour la justification du niveau de certitude, voir la section 2.2.2.5 du rapport scientifique.

^d Chez les enfants de moins de 3 mois, l'efficacité était de 78% (IC 95% : 62-88%).



causalité avec le vaccin n'est pas démontré à ce stade (voir la section 2.3.2 du rapport scientifique pour plus de précisions). Une étude de pharmacovigilance est actuellement en cours aux Etats-Unis.

Encadré 1 – Le taux de couverture, un facteur à prendre en compte

Comme nous venons de le voir (sur la base des données recueillies séparément pour les deux produits, aucune comparaison directe n'étant actuellement disponible), la littérature rapporte une efficacité plus élevée pour l'administration d'anticorps (nirsévimab) que pour la vaccination maternelle, tant dans les essais cliniques où ces produits ont été administrés dans des conditions soigneusement contrôlées qu'en conditions réelles.

Néanmoins, dans la vie réelle, l'efficacité des deux approches dépend également du taux de couverture, c'est-à-dire de la proportion de personnes qui bénéficieront effectivement de l'intervention. Sur la base de données en provenance d'autres pays concernant la prévention du VRS, de données belges concernant le taux de couverture d'autres vaccins, et de discussions avec des acteurs de terrain, **on s'attend à un taux de couverture sensiblement plus faible pour le vaccin maternel (autour de 40%) que pour l'administration d'anticorps (autour de 90%).**

La précision a évidemment son importance lorsque l'on cherche à comparer l'impact de différentes stratégies, puisque l'objectif est d'anticiper le mieux possible leur effet réel sur le terrain.

4 FARDEAU DES INFECTIONS À VRS CHEZ LES NOURRISSONS EN BELGIQUE

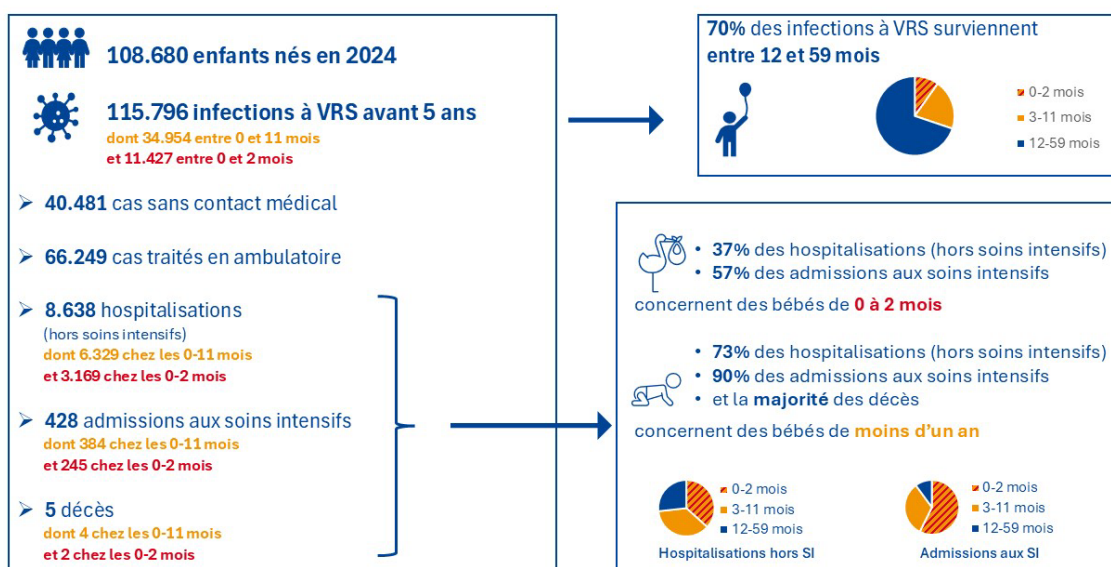
L'équipe de recherche a réalisé une **estimation du fardeau clinique et économique des infections à VRS en suivant, à l'aide d'un modèle de simulation, les enfants nés en 2024** (la « cohorte de naissance ») **depuis leur naissance jusqu'à la veille de leur 5^e anniversaire**. Ce modèle reflète le fardeau du VRS tel qu'il se présenterait **en l'absence de mesures d'immunisation universelles** (mais avec immunisation des enfants à haut risque au moyen du palivizumab, comme c'était déjà le cas jusqu'ici).

Cette estimation se base en partie sur une extrapolation de données belges réelles (en particulier pour tout ce qui concerne les hospitalisations – voir **Encadré 2** ci-dessous), en partie sur des études belges et européennes rapportées dans la littérature (en particulier pour les infections prises en charge en ambulatoire, pour lesquelles il n'existe pas de données fiables collectées en routine).

4.1 Fardeau clinique

En suivant une population d'un peu moins de 109 000 enfants (soit tous les enfants nés en Belgique en 2024) depuis leur naissance jusqu'à la veille de leur 5^e anniversaire, on attendrait environ 116 000 infections à VRS entre 0 et 59 mois, donnant lieu à environ 8600 hospitalisations (hors soins intensifs), un peu plus de 400 admissions aux soins intensifs et 5 décès. Proportionnellement, on s'attend toutefois à trouver un peu plus d'infections et beaucoup plus d'hospitalisations et de décès chez les bébés de moins d'un an que chez les enfants plus âgés ; à l'intérieur de ce groupe, les nouveau-nés (0-2 mois) représentent environ la moitié des hospitalisations et des décès, et la majorité des séjours aux soins intensifs. C'est donc dans le groupe de 0 à 11 mois que l'impact du VRS est le plus marqué (voir **Figure 2**), ce qui explique pourquoi l'immunisation cible la première saison épidémique que traversent les nourrissons.

Figure 2 – Estimation du fardeau clinique du VRS en Belgique en l'absence de mesures d'immunisation



Remarque : en faisant l'hypothèse que le nombre de naissances est constant, on peut considérer que ces chiffres correspondent à des moyennes annuelles. Néanmoins, le fait de les rapporter au groupe « fixe » qu'est la cohorte de naissance permet de mieux appréhender l'ampleur du fardeau clinique des infections à VRS.

4.2 Perte d'années de vie en bonne santé

En Belgique, la **perte totale d'années de vie en bonne santé** associée aux infections à VRS chez les enfants de moins de 5 ans est estimée à 968 QALYs, dont plus d'un tiers est attribuable à la **perte d'années de vie** (estimée à 411 ans) et donc à la mortalité. Comme le fardeau clinique, elle est proportionnellement plus importante chez les enfants de moins d'un an (et, à l'intérieur de ce groupe, chez les nourrissons de 0-2 mois). Un peu moins de la moitié de cette perte de QALYs (467 QALYs) concerne des bébés de moins d'un an, plus de 20% (217 QALYs) les 0-2 mois.



QALY : année de vie pondérée en fonction de la qualité de vie liée à la santé. Ce concept est utilisé pour quantifier un impact sur la santé en termes à la fois de durée de vie (mortalité) et de qualité de vie (morbidité). Une QALY correspond à une année de vie en parfaite santé.

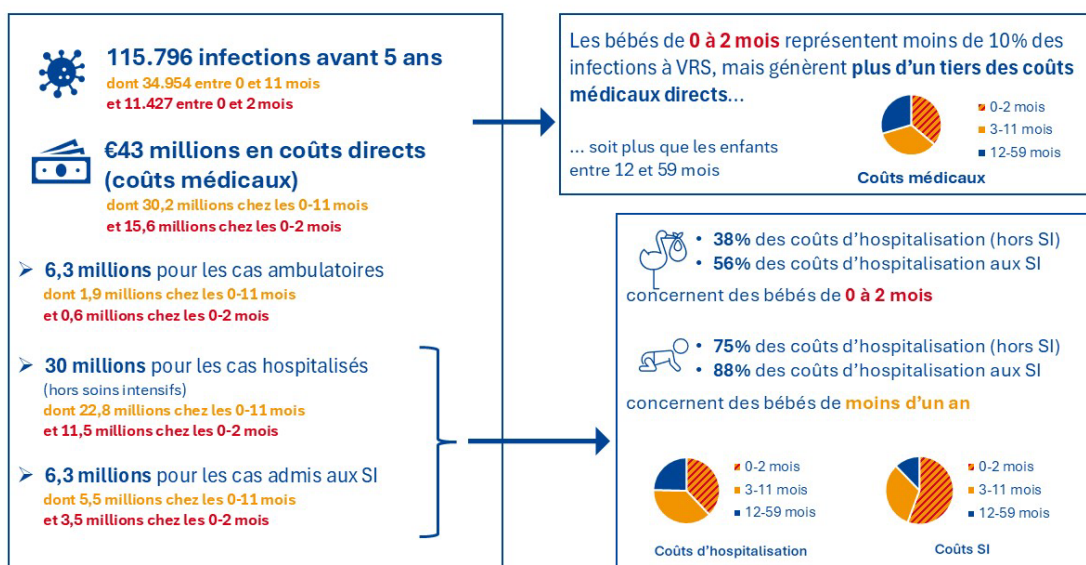
4.3 Impact économique

En Belgique, le **coût médical total** associé aux infections à VRS chez les enfants de moins de 5 ans s'élève à 43 millions d'euros par an. Ce montant recouvre uniquement les frais médicaux encourus par l'INAMI et les parents pour les hospitalisations, admissions aux soins intensifs, consultations ambulatoires (y compris aux urgences) et médicaments.

Une hospitalisation (classique ou aux soins intensifs) revient évidemment plus cher qu'un suivi ambulatoire. Comme les enfants de moins d'un an concentrent la majorité des hospitalisations, les coûts médicaux dans ce groupe d'âge (un peu plus de 30 millions d'euros, dont environ la moitié chez les 0-2 mois) sont donc logiquement plus élevés que dans le groupe de 12 à 59 mois (un peu moins de 13 millions).



Figure 3 – Estimation du fardeau économique du VRS en Belgique en l'absence de mesures d'immunisation



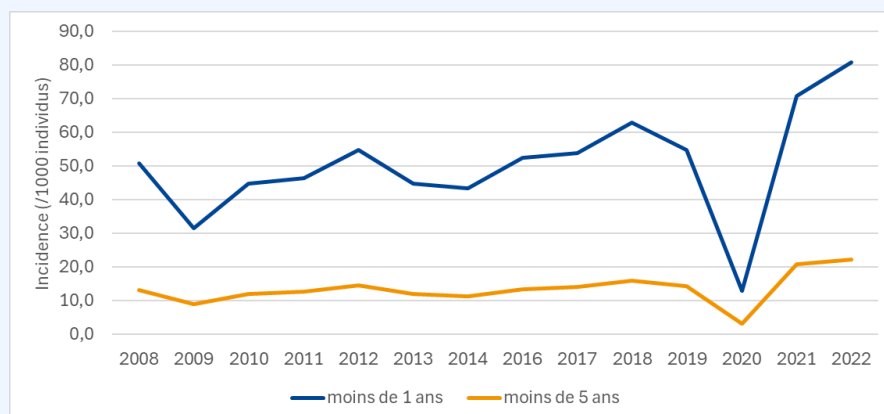
Encadré 2 – Points-clés de l'analyse des données hospitalières réelles

L'équipe de recherche a analysé des données hospitalières de routine en provenance de la cellule technique (TCT), qui couple les données d'hospitalisation et de remboursement.

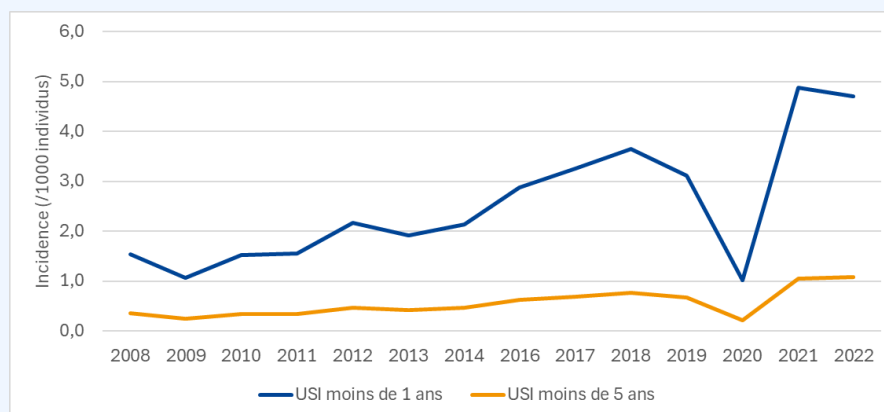
Au total, un peu plus de **118 000 hospitalisations dues à une infection à VRS** ont été identifiées chez des enfants de moins de 5 ans au cours de **14 saisons épidémiques** (2008-2014 et 2016-2022). Près de trois quarts (71,6%) concernaient des nourrissons de moins d'un an.

Comme on peut le voir sur la **Figure 4** et la **Figure 5**, la fréquence des hospitalisations a été fortement perturbée pendant la pandémie de COVID-19 avec une chute drastique en 2020, suivie d'un rebond dans les deux années suivantes. D'autres sources de données semblent indiquer que le schéma « pré-COVID » s'est rétabli depuis.

Si l'on considère les années pré-COVID (2016-2019), l'incidence annuelle moyenne tournait autour de 56 hospitalisations pour 1000 enfants de moins d'un an (hospitalisations classiques et en soins intensifs confondues). Ce chiffre était de 3,2 pour les hospitalisations en soins intensifs ; ces dernières représentaient donc 5,7% de toutes les hospitalisations dans cette tranche d'âge. Sur la **Figure 5**, on constate que l'incidence de ces hospitalisations en soins intensifs tend à augmenter au cours des années. Il est possible que cette tendance à la hausse soit due à un dépistage plus systématique du VRS chez les enfants hospitalisés.

Figure 4 – Incidence annuelle de l'ensemble des hospitalisations dues au VRS

Source : Données TCT.

Figure 5 – Incidence annuelle des admissions aux soins intensifs dues au VRS

Source : Données TCT. USI : unité de soins intensifs.

5 ÉVALUATION CLINIQUE ET ÉCONOMIQUE DES STRATÉGIES DE PRÉVENTION

En s'appuyant sur les données d'efficacité des deux produits (voir chapitre 3) et sur la modélisation du fardeau clinique et économique (chapitre 4), les auteurs ont ensuite évalué et comparé le **rapport coût-efficacité de différentes stratégies d'immunisation** (voir **Encadré 3**) dans le contexte belge.

Les analyses du scénario de base retenu dans cette étude ont été réalisées du point de vue des payeurs des soins de santé, et s'appuient sur le prix catalogue hors coûts d'administration : €777,58 pour le Beyfortus®, €186,01 pour l'Abrysvo®.^e Elles postulent un taux de couverture de 40% pour le vaccin maternel et de 90% pour le nirsévimab (voir **Encadré 1** au chapitre 3), et une durée de protection de 6 mois.



^e Notons toutefois que le prix du nirsévimab pour les enfants nés à terme ou après 36 semaines de grossesse a été négocié dans le cadre d'un contrat secret. Le prix véritable du nirsévimab est donc inférieur au prix catalogue, mais cette information reste confidentielle.



Payeurs des soins de santé : dans cette étude, on entend par « payeurs des soins de santé » tous les acteurs qui assument une part du coût des soins, à savoir le gouvernement fédéral (principalement l'INAMI), les entités fédérées (principalement les communautés) et les patients eux-mêmes (ou, en l'occurrence, leurs parents) par le biais des tickets modérateurs.

Les auteurs ont également réalisé des analyses pour une série d'autres scénarios, y compris une analyse basée sur un prix par dose identique de €200 pour les deux produits ainsi qu'une autre analyse faisant varier les prix entre €50 et €300 pour le vaccin maternel, et entre €50 et €850 pour le nirsévimab. Par manque de données, il n'a pas été possible d'estimer précisément les dépenses liées à la mise en place des programmes d'immunisation pour ces deux produits. Les analyses ont donc pris en compte un coût total « tout compris » qui englobe l'achat du produit ainsi que les frais liés au stockage, à la distribution et à l'administration,

Encadré 3 – Les cinq stratégies d'immunisation

- Vaccination maternelle en une dose au cours de la grossesse, tout au long de l'année (**MV**, pour *maternal vaccination*)
- Nirsévimab en une dose à la naissance, tout au long de l'année (**mAb**, pour *monoclonal antibodies*)
- Vaccination maternelle saisonnière en une dose au cours de la grossesse, pour les naissances attendues entre septembre et mars (**MV: sep-mar**)
- Administration saisonnière de nirsévimab en une dose à la naissance pour les enfants nés au cours de la saison épidémique (entre octobre et mars) (**mAb: oct-mar**)
- Administration saisonnière de nirsévimab en une dose à la naissance pour les enfants nés au cours de la saison épidémique (entre octobre et mars) + rattrapage en septembre pour les bébés de moins de 6 mois nés entre avril et septembre (**mAb: oct-mar + catch-up**)

5.1 Impact clinique des stratégies de prévention

Il est important de garder à l'esprit qu'aucune des stratégies envisagées ne permet de prévenir l'ensemble des infections à VRS, puisqu'une fraction du groupe cible n'est pas immunisée (cf. les taux de couverture), que l'efficacité des produits n'est pas absolue, et que la protection s'estompe avec le temps et ne cible que la première saison épidémique que traverseront les petits patients. Néanmoins, elles permettent toutes d'abaisser sensiblement le fardeau de la maladie – et de réduire les coûts médicaux et la perte de QALYs qui y sont associés – en comparaison avec l'absence d'intervention.

En termes d'impact clinique, **les stratégies reposant sur le nirsévimab sont toutes supérieures à celles qui reposent sur la vaccination maternelle**, avant tout en raison du taux de couverture beaucoup plus faible attendu pour cette dernière. Néanmoins, le bénéfice clinique du nirsévimab reste supérieur même lorsque l'on postule un taux de couverture identique pour toutes les stratégies examinées.

La stratégie procurant le plus grand impact clinique est celle de l'administration saisonnière de nirsévimab avec rattrapage, qui permet d'éviter 55% des épisodes infectieux, 64% des hospitalisations (hors soins intensifs), 66% des admissions aux soins intensifs et près de deux décès parmi les nourrissons de moins d'un an. Sa supériorité par rapport à une administration tout au long de l'année tient au déclin progressif de la protection, qui rend préférable une administration au plus près du début de la saison épidémique (en septembre). Au prix catalogue, ces deux approches sont toutefois aussi les plus coûteuses en raison de la taille du groupe immunisé (90% de l'ensemble de la cohorte) et du coût élevé par dose.

La stratégie avec le plus petit impact clinique est celle de la vaccination maternelle saisonnière entre septembre et mars. Néanmoins, au prix catalogue, c'est aussi la moins coûteuse, puisque le groupe immunisé est beaucoup plus limité (40% des naissances attendues entre septembre et mars sont couvertes) et le prix par dose, nettement plus faible. Si on considère un scénario avec un taux de couverture équivalent pour le vaccin maternel et le nirsévimab (par exemple 70% ou 90% pour chacun des produits), la vaccination saisonnière et le nirsévimab saisonnier sont au coude-à-coude en termes d'impact clinique, mais la vaccination saisonnière reste nettement moins coûteuse.

5.2 Rapport coût-efficacité

Pour évaluer le rapport coût-efficacité des différentes stratégies d'immunisation entre elles et en comparaison avec l'absence d'intervention, l'équipe de recherche a dressé pour chacune le tableau des cas survenus, de la perte de QALY et des coûts médicaux (coûts directs) attendus, ainsi que du coût de l'intervention sur la base des paramètres prédéfinis du modèle. Elle a ensuite calculé le coût supplémentaire (coût différentiel) et le bénéfice de santé supplémentaire (bénéfice différentiel) de chacune des interventions par rapport à la meilleure alternative suivante (celle qui procure moins de bénéfices de santé mais qui est également moins coûteuse, y compris la stratégie de l'absence d'intervention), ainsi qu'un coût différentiel par QALY gagnée (ICER).



*L'**ICER** ou rapport coût-efficacité différentiel est une mesure qui permet de quantifier la valeur économique d'une intervention. Il est obtenu en divisant son coût supplémentaire par rapport à un comparateur par le bénéfice de santé obtenu (ici, le gain d'années de vie en bonne santé).*

La vaccination maternelle saisonnière entre septembre et mars apparaît comme la seule stratégie susceptible d'être coût-efficace au prix catalogue, avec un ICER de €11 276 par QALY gagnée (sans tenir compte toutefois des frais d'administration du vaccin). À titre de comparaison, toutes les autres stratégies affichent des ICER supérieurs à €150 000 ou sont dominées (c'est-à-dire qu'elles sont à la fois plus coûteuses et moins efficaces que d'autres stratégies).

Dans l'hypothèse d'un prix identique de €200 par dose (tout compris) pour le vaccin maternel et le nirsévimab, ce dernier devient plus intéressant avec un ICER de €96 par QALY gagnée pour l'administration saisonnière, et de €1 725 par QALY gagnée pour l'administration saisonnière avec rattrapage, toutes les autres stratégies d'immunisation étant dominées.

5.3 Le juste prix et le maître-choix

L'équipe de recherche a ensuite pris la question par l'autre bout, en identifiant à quels coûts les stratégies basées sur le vaccin maternel ou le nirsévimab seraient considérées coût-efficaces pour différents niveaux de disposition à payer (€0, €20 000, €35 000 ou €50 000 par QALY gagnée^f), ainsi que le « maître-choix » en termes de rapport coût-efficacité en fonction du niveau de prix des deux produits.



^f Notons qu'en Belgique, il n'existe pas de seuil explicite de disposition à payer pour les rapports coût-efficacité différentiels en dessous duquel une intervention est considérée comme étant coût-efficace et au-delà duquel elle ne l'est pas. Différents niveaux de disposition à payer sont ainsi examinés dans cette étude. Par ailleurs, le seuil implicite utilisé par les décideurs politiques peut fluctuer d'un contexte à l'autre et être influencé par différents éléments, tels que la présence d'un besoin médical non rencontré important ou la sévérité de la maladie, la solidité des preuves en matière de sécurité, d'efficacité et de rapport coût-efficacité, les enjeux d'équité, la pression exercée sur les budgets de santé, etc. Si la prise en compte du rapport coût-efficacité d'une intervention est nécessaire, ce n'est clairement pas le seul critère de décision.



Dans le contexte qui nous intéresse ici, la **disposition à payer** est le montant maximum que les décideurs politiques sont disposés à investir pour un bénéfice de santé donné (en l'occurrence, le gain d'une QALY). Une nouvelle stratégie d'immunisation sera considérée comme coût-efficace (par rapport à une alternative pertinente) si son ICER est inférieur à la disposition à payer. Le montant à investir représente un coût net, c'est-à-dire la différence entre les coûts de l'immunisation et les coûts de traitement évités pour les deux stratégies que l'on compare.

Les graphiques de la **Figure 6** permettent de visualiser d'un seul coup d'œil à quelles conditions une stratégie donnée représente le maître-choix en termes de rapport coût-efficacité pour un certain niveau de disposition à payer.

Encadré 4 – Comment interpréter ces graphiques ?

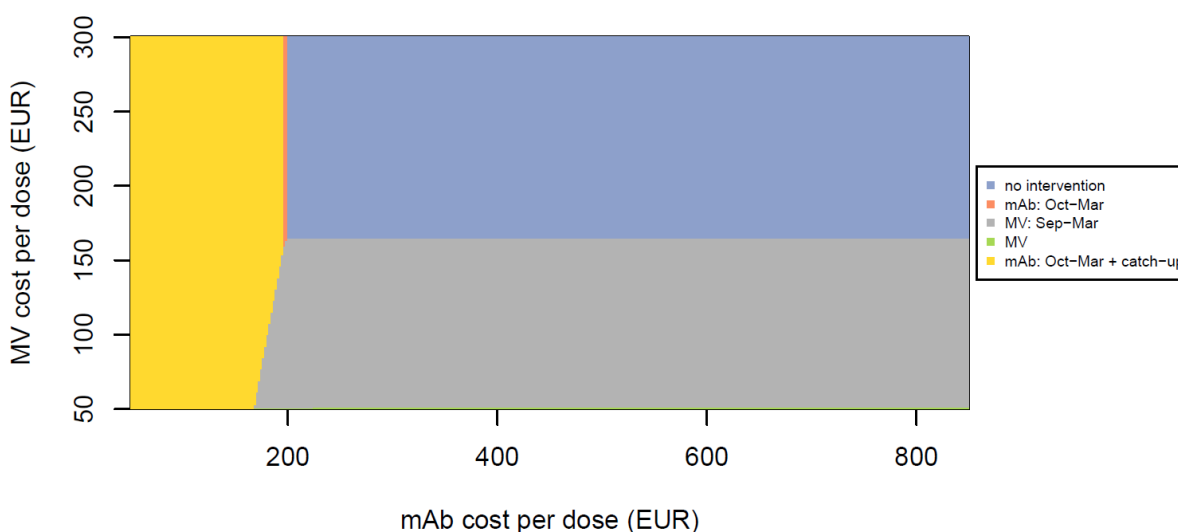
Chaque graphique correspond à un **niveau de disposition à payer** (mentionné au-dessus du graphique).

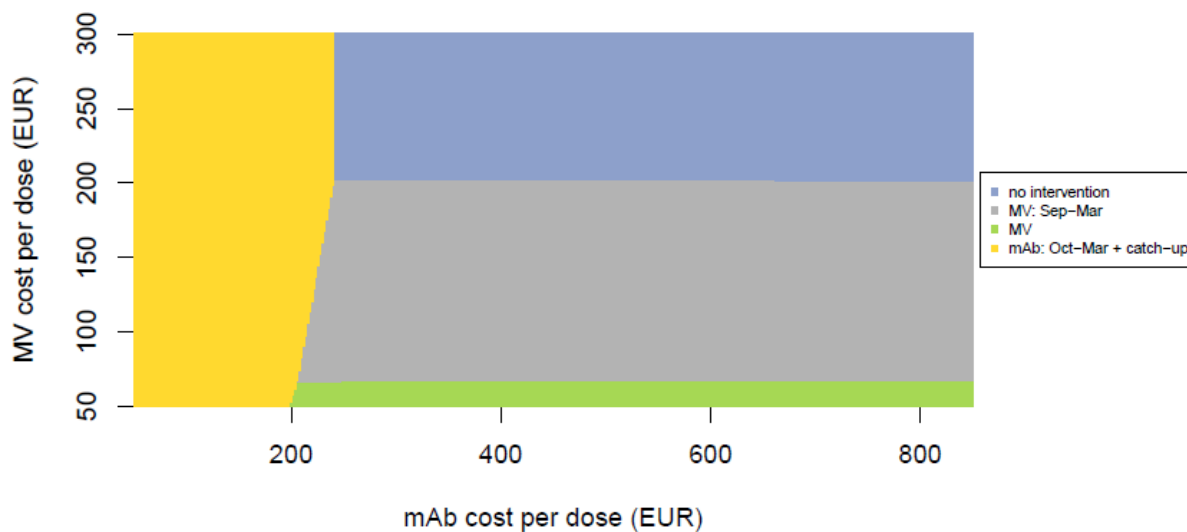
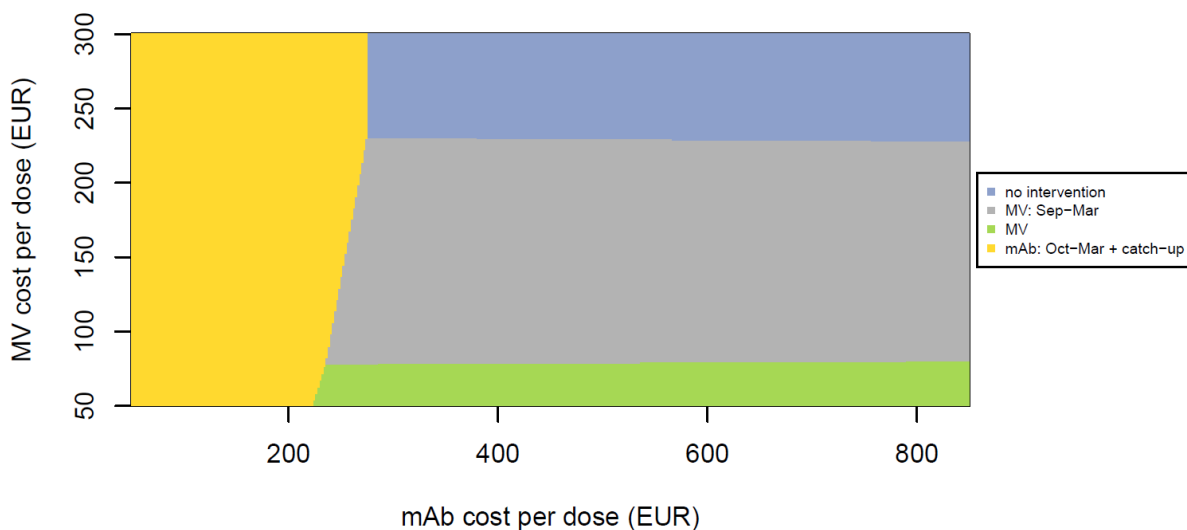
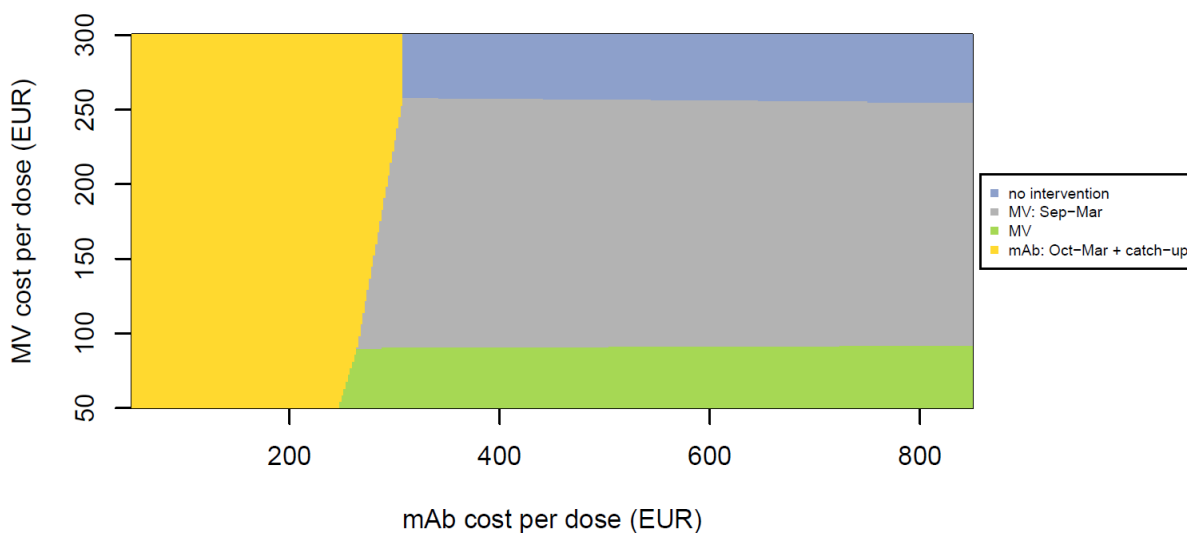
L'axe horizontal représente le niveau de **coût du traitement par nirsévimab**, l'axe vertical celui de la **vaccination maternelle**. Par manque d'estimation précise, on considère que ces coûts sont « tout compris » et comprennent le prix du produit ainsi que les frais liés au stockage, à la distribution et à l'administration. Les plages de couleur correspondent à la **stratégie optimale du point de vue du rapport coût-efficacité, en fonction des coûts respectifs des deux produits**.

Par exemple, pour une disposition à payer de €20 000/QALY gagnée, si le coût total du vaccin est de €225 et celui du traitement par anticorps de €400 par dose, on se trouve dans la plage bleue : ni les stratégies basées sur la vaccination maternelle, ni celles basées sur le nirsévimab ne seraient coût-efficaces. Pour une disposition à payer de €50 000/QALY gagnée, le même niveau de coût pour les deux produits aboutit dans la plage grise : la vaccination maternelle saisonnière est alors le maître-choix.

Figure 6 – Détermination de la stratégie la plus coût-efficace en fonction du coût des interventions et du niveau de disposition à payer

Disposition à payer : €0 par QALY gagnée



**Disposition à payer : €20 000 par QALY gagnée****Disposition à payer : €35 000 par QALY gagnée****Disposition à payer : €50 000 par QALY gagnée**



Voici les principaux enseignements des quatre graphiques :

- **Si les décideurs recherchent une stratégie efficace où les coûts d'investissement sont égaux ou inférieurs aux montants économisés** grâce aux traitements évités (approche cost-saving, premier graphique de la Figure 6) :
 - la stratégie préférée sera toujours celle du **nirsévimab saisonnier avec rattrapage** (qui procure le maximum de QALYs gagnées), si le coût de l'immunisation avec le nirsévimab est diminué fortement (**moins de €170 par dose**), et ce quel que soit le coût de la vaccination maternelle (entre €50 et €300) ;
 - à défaut (**nirsévimab $\geq$ €170**), la stratégie préférée sera celle de la **vaccination maternelle saisonnière**, pour autant que le coût de cette vaccination soit inférieur à €160 par dose. L'impact clinique de cette stratégie (nombre d'hospitalisations évitées, QALYs gagnés) est cependant bien moindre, même lorsque le niveau de couverture est équivalent à celui du nirsévimab, et la suspicion de risque d'accouchement prématuré doit être levée.
- **Quel que soit le niveau de disposition à payer considéré**, ni le nirsévimab utilisé toute l'année, ni le nirsévimab saisonnier sans rattrapage ne sont des options préférentielles.
- Si la **disposition à payer va de €20 000 à €50 000 par QALY gagnée** :
 - si le coût (tout compris) des deux produits reste relativement élevé (plus de €210 à plus de €280⁹ pour l'immunisation avec le nirsévimab, plus de €200 à plus de €260 pour la vaccination maternelle), n'utiliser **aucun des deux produits** est l'option préférée ;
 - si le coût de l'immunisation avec le nirsévimab reste relativement élevé (plus de €210 à plus de €260) et que le coût de la vaccination maternelle va de moins de €200 à moins de €250, la vaccination maternelle saisonnière sera l'option préférée ;
 - si le coût de l'immunisation avec le nirsévimab reste relativement élevé (plus de €200 à plus de €250) et que le coût de la vaccination maternelle est fortement diminué (moins de €65 à moins de €85), la vaccination maternelle toute l'année sera l'option préférée ;
 - si le coût de l'immunisation avec le nirsévimab est diminué suffisamment (moins de €200 à moins de €250), le nirsévimab saisonnier avec rattrapage sera l'option préférée, quel que soit le coût de la vaccination maternelle.

5.4 Quid de l'impact budgétaire ?

L'impact budgétaire de la prévention du VRS – la différence entre le coût total de l'immunisation et les coûts de traitement évités par rapport à l'absence d'intervention – varie évidemment du tout au tout en fonction d'une part de la stratégie choisie, d'autre part du coût (tout frais inclus) du produit utilisé. L'équipe de recherche a fait varier ce coût, le faisant passer de €50 à €250 par dose pour la vaccination maternelle et de €50 à €850 par dose pour l'immunisation avec le nirsévimab. Il s'avère que la mise en place d'une politique d'immunisation contre le VRS, peu importe laquelle, entraîne presque toujours des dépenses supplémentaires malgré les économies réalisées sur les coûts de traitement. **Les quelques scénarios où l'immunisation est génératrice d'économies impliquent tous des coûts d'intervention réduits de façon plus ou moins marquée et donc des prix négociés par rapport au prix catalogue.** Selon les estimations maximales de l'équipe de recherche, le coût net de l'immunisation pourrait atteindre jusqu'à €5,8 millions par an à l'échelon du pays pour la vaccination, et jusqu'à €64 millions par an pour le nirsévimab. La disposition à payer des pouvoirs

⁹ Les bornes inférieures des intervalles de coût correspondent à la disposition à payer la plus basse pour le scénario considéré, et les bornes supérieures à la disposition à payer la plus élevée.



publics et celle des firmes à adapter leurs prix sera donc déterminante pour le choix de la stratégie à mettre en place.

5.5 Éléments de discussion

Il est important de garder à l'esprit que ces analyses reposent sur un modèle théorique basé sur de nombreuses sources de données parfois très précises, parfois plus incertaines, mais aussi sur un certain nombre d'extrapolations et d'hypothèses. Des paramètres un peu différents au niveau par exemple du fardeau des infections à VRS (particulièrement les hospitalisations) ou de l'efficacité des interventions préventives pourraient donc faire augmenter ou diminuer le seuil de prix à partir duquel une stratégie donnée est considérée comme coût-efficace. Différents scénarios ont été explorés et leurs résultats sont présentés dans le rapport scientifique.

Par ailleurs, le scénario de base de l'analyse coût-efficacité repose sur trois grands piliers : la réduction des coûts (médicaux) directs, la réduction du nombre de QALYs perdues à cause des infections à VRS, et le coût de l'intervention. Il ne prend donc pas en compte des facteurs comme, par exemple, la perte de productivité qui découle du temps que les parents consacrent à s'occuper de leur enfant malade (pour ne rien dire encore du stress que provoque l'hospitalisation d'un tout-petit !) ou l'impact organisationnel et psychologique d'une lourde épidémie pour le personnel des hôpitaux. La perte de productivité est néanmoins reprise dans un scénario alternatif examinant le rapport coût-efficacité du point de vue sociétal (voir point 4.3.4.1 du rapport scientifique).

D'autres aspects, comme l'association d'une infection à VRS dans la prime enfance et de l'asthme plus tard dans la vie ou les frais associés à la distribution ou à l'administration des produits, mériteraient d'être clarifiés et, surtout, mieux quantifiés par des recherches supplémentaires.

Il faudra aussi rester particulièrement vigilant à l'émergence possible d'effets secondaires (par exemple un risque de prématurité), car ceux-ci sont susceptibles de modifier profondément les résultats de l'analyse coût-efficacité.

Enfin, il est important d'étudier l'évolution de l'utilisation des lits d'hôpitaux et de soins intensifs. L'incidence des hospitalisations pour VRS est relativement élevée en Belgique par rapport à celle observée dans d'autres pays européens. Quel impact une prévention efficace du VRS aura-t-elle sur la réorganisation des services hospitaliers pédiatriques et l'utilisation des lits de soins intensifs ?



■ RECOMMANDATIONS^h

Sur la base des résultats de l'évaluation clinique et de l'analyse économique réalisées dans cette étude, et résumées dans les pages qui précèdent, nous recommandons :

Aux décideurs politiques du niveau fédéral et des entités fédérées :

1. Si les prix des deux produits peuvent être négociés et si les décideurs recherchent une stratégie efficace où les coûts d'investissement sont égaux ou inférieurs aux montants économisés grâce aux traitements évités :

- a) Le nirsévimab saisonnier avec rattrapage est l'option préférée si le coût de l'immunisation est $<€170$ par dose, quel que soit le coût de la vaccination maternelle (entre €50 et €300 par dose).
- b) La vaccination maternelle saisonnière est l'option préférée si le coût de l'immunisation avec le nirsévimab reste $\geq€170$ par dose et si le coût de la vaccination maternelle est $<€160$ par dose.

Nous recommandons de privilégier l'option a), car elle permet l'impact clinique maximum, alors que l'option b) procure un impact clinique nettement moindre.

2. Si les prix des deux produits ne peuvent être négociés que dans une moindre mesure par rapport aux niveaux évoqués au point 1, nous recommandons, pour déterminer la stratégie la plus coût-efficace, d'utiliser l'outil de variations des coûts d'immunisation en fonction du niveau de disposition à payer (voir section 5.3). Il reviendra aux autorités de décider si l'impact budgétaire de la stratégie d'immunisation choisie est acceptable (voir section 4.4 du rapport scientifique).
3. Si les prix catalogue actuels sont maintenus, nous recommandons d'adopter la seule stratégie d'immunisation qui soit coût-efficace (pour une disposition à payer de €11 000 par QALY), c'est-à-dire la vaccination maternelle saisonnière. Toutes les autres stratégies présentent des ICER très élevés ($>€150\,000$ par QALY). Il s'agit toutefois d'une stratégie procurant un impact clinique moindre.

A noter que les coûts par dose rapportés ici s'entendent « tout compris » et incluent le prix du produit ainsi que les frais liés au stockage, à la distribution et à l'administration.

A la communauté scientifique :

4. Continuer à évaluer le lien entre l'infection par le VRS pendant la petite enfance (chez les patients hospitalisés et ambulatoires) et l'asthme chez l'enfant.
5. Poursuivre la pharmacovigilance du vaccin maternel et du nirsévimab.
6. Évaluer en détail les coûts de mise en œuvre des programmes de vaccination en Belgique selon le payeur (entités fédérales ou fédérées), incluant les coûts de promotion, du stockage des produits, de leur distribution et de leur administration.
7. Étudier l'évolution de l'utilisation des lits hospitaliers et des lits de soins intensifs.

^h Le KCE reste seul responsable des recommandations.



COLOPHON

Titre :	Rapport coût-efficacité de nouvelles options de prévention des infections à VRS chez les nourrissons – Synthèse
Auteurs :	Xiao Li (Centre for Health Economics Research & Modelling Infectious Diseases (CHERMID), Vaccine & Infectious Disease Institute (VAXINFECTIO), Université d'Anvers (UA)), Belgium), Dominique Roberfroid (KCE), Joke Bilcke (CHERMID, VAXINFECTIO, UA), Diego Castanares-Zapatero (KCE), Christophe De Meester (KCE), Zhuxin Mao (CHERMID, VAXINFECTIO, UA), Nancy Thiry (KCE), Lander Willem (CHERMID, VAXINFECTIO, UA), Philippe Beutels (CHERMID, VAXINFECTIO, UA)
Superviseur senior :	Irina Cleemput (KCE)
Facilitateur de projet :	Nathalie Swartenbroekx (KCE)
Expert information scientifique :	Nicolas Fairon (KCE)
Extraction, transformation et mise à disposition des données :	Stephan Devriese (KCE)
Rédaction de la synthèse :	Emily Van Coolput (KCE); Gudrun Briat (KCE)
Experts externes :	Sophie Blumental (Université Libre de Bruxelles); Paloma Carrillo-Santisteve (Fédération Wallonie-Bruxelles (FW-B)); Tine Cornelissen (Opgroeien, Vlaamse Overheid); Laurane De Mot (Sciensano); Yves Lafort (Sciensano); Kirsten Maertens (Universiteit Antwerpen); Murielle Mendez (Kaleido, Ostbelgien); Laurent Monniez (Office de la Naissance et de l'Enfance (ONE)); Annabel Rector (KU Leuven); Stefan Teughels (Domus Medica); Heidi Theeten (Departement Zorg, Vlaamse Gemeenschap); David Tuerlinckx (CHU-UCL Namur); Pierre Van Damme (Universiteit Antwerpen); Mathil Vandromme (Sciensano)
Validateurs externes :	Olivier Ethgen (Université de Liège (Uliège)) ; Maarten Postma (Rijksuniversiteit Groningen); Daan Van Brusselen (Ziekenhuis aan de Stroom (ZAS))
Remerciements :	Marc De Falleur (INAMI – RIZIV); Louis Bont (University Medical Center Utrecht); Yinthe Dockx (Sciensano); Pierre Hubin (Sciensano); Marc Raes (Belgian Academy of Paediatrics); Valerie Sankatsing (Nivel (Netherlands Institute for Health Services Research)); Jojanneke van Summeren (Nivel (Netherlands Institute for Health Services Research)); Daniel Weinberger (Yale University); Hanmeng Xu (Yale University); BELSARI-NET research group https://www.sciensano.be/fr/file/belsari-net-research-group (Sciensano)
Intérêts déclarés KCE:	Le KCE est une institution fédérale financée par l'INAMI, par le Service public fédéral Santé, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement, et par le Service public fédéral Sécurité sociale. La mission du KCE est de conseiller les décideurs politiques sur les décisions relatives aux soins de santé et à l'assurance maladie sur la base de recherches scientifiques et objectives. Il doit identifier et mettre en lumière les meilleures solutions possibles, dans le cadre d'un système de soins de santé accessible et de qualité, en tenant compte de la demande croissante et des contraintes budgétaires.



Le KCE n'a aucun intérêt dans les entreprises (commerciales ou non commerciales, c'est-à-dire les hôpitaux et les universités), les associations (par exemple les associations professionnelles, les syndicats), les individus ou les organisations (par exemple les groupes de pression) qui pourraient être affectés positivement ou négativement (financièrement ou de toute autre manière) par la mise en œuvre des recommandations. Tous les experts ayant participé à la rédaction du rapport ou au processus d'examen par les pairs ont rempli un formulaire de déclaration d'intérêts. Les informations relatives aux conflits d'intérêts potentiels sont publiées dans le colophon du présent rapport. Tous les membres de l'équipe d'experts du KCE remplissent des déclarations d'intérêts annuelles et de plus amples détails à ce sujet sont disponibles sur demande.

Intérêts déclarés
externes :

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

Layout :

Ine Verhulst

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 :

1er juillet 2025

Numéro de projet :

2024-51

Domaine :

Health Technology Assessment (HTA)

MeSH :

Respiratory Syncytial Virus, Human", "nirsevimab" [Supplementary Concept], "abrysvo" [Supplementary Concept], "Cost-Effectiveness Analysis", "Technology Assessment, Biomedical"

Classification NLM :

QW 168.5.P2

Langue :

Français

Format :

Adobe® PDF™ (A4)

Dépot légal :

D/2025/10.273/11

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 ?

Li X, Roberfroid D, Bilcke J, Castanares-zapatero D, De Meester C, Mao Z, Thiry N, Willem L, Beutels P. Rapport coût-efficacité de nouvelles options de prévention des infections à VRS chez les nourrissons – Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2025. KCE Reports 402Bs. D/2025/10.273/11.

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

DOI : <https://doi.org/10.57598/R402BS>