



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Zostavax[®]
(Vaccin vivant atténué du virus varicelle-zona)

Date de validation par la CEESP : 15 avril 2014

Sommaire

1.	Liste des abréviations	5
2.	Avis de la CEESP	7
2.1	Objectif et contexte de l'étude	7
2.2	Conformité de l'évaluation économique aux recommandations méthodologiques de la HAS	7
2.2.1	Analyse coût-efficacité	7
2.2.2	Analyse d'impact budgétaire	7
2.3	Conclusion de la CEESP sur l'efficience	7
2.4	Données complémentaires	8
3.	Annexe 1 – Contexte de la demande	9
3.1	Objet de la demande	9
3.2	Produit et indication concernés par la demande	9
3.3	Historique d'autorisation de mise sur le marché	9
3.4	Historique du remboursement	10
3.5	Documents support de l'analyse critique	10
4.	Annexe 2 - Analyse critique détaillée du modèle d'efficience	11
4.1	Objectif de l'évaluation économique proposée	11
4.1.1	Objectif tel que proposé par les auteurs	11
4.1.2	Analyse critique de l'objectif	11
4.2	Choix structurants concernant l'évaluation	11
4.2.1	Les choix structurants tels que présentés par les auteurs	11
4.2.2	Analyse critique concernant les choix structurants	12
4.3	La modélisation	13
4.3.1	La modélisation telle que présentée par les auteurs	13
4.3.2	Analyse critique concernant la modélisation	15
4.4	Mesure et valorisation des états de santé	16
4.4.1	Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs	16
4.4.2	Analyse critique de l'estimation des résultats de santé	19
4.5	Mesure et valorisation des coûts	20
4.5.1	Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs	20
4.5.2	Analyse critique de l'évaluation des coûts	23
4.6	Présentation des résultats et analyses de sensibilité	24
4.6.1	Présentation par les auteurs	24
4.6.2	Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité	27
4.7	Commentaires généraux	28
5.	Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique	29
6.	Annexe 5 – Echange avec l'industriel	30
	Bibliographie	33

1. Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du service médical rendu
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CTV	Comité Technique des Vaccinations
DPZ	Douleurs Post-Zostériennes
ENCC	Echelle nationale des coûts à méthodologie commune
EMA	European Medicines Agency
EVA	Echelle Visuelle Analogue
FDA	Food Drug Administration
GPRD	General Practice Research Database
HAS	Haute Autorité de Santé
HSCP	Haut Conseil de Santé Publique
HUI	Health Utility Index
HT	Hors taxe
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
INED	Institut National d'Etudes Démographiques
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INVS	Institut National de Veille Sanitaire
LTPS	Long-Term Persistence Substudy
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
QALY	Quality-Adjusted Life-Year
RDCR	Ratio differential coût-efficacité
STPS	Short-Term Persistence Substudy
SPMSD	Sanofi Pasteur MSD

SPS Shingles Prevention Study

TTC Toutes taxes comprises

VVZ (VZV) Virus Varicelle-Zona (Varicella-Zoster Virus)

2. Avis de la CEESP

2.1 Objectif et contexte de l'étude

L'étude évalue l'efficience du vaccin Zostavax® dans l'indication « prévention du zona et des douleurs post-zostériennes ».

Zostavax® est indiqué pour la vaccination des sujets de 50 ans et plus. Conformément aux recommandations du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP), l'évaluation économique porte sur les patients immunocompétents adultes de 65 ans à 74 ans révolus, avec un rattrapage pendant la 1^{ère} année pour les personnes âgées de 75 à 79 ans.

L'administration du vaccin se fait par l'injection sous cutanée d'une dose unique de Zostavax®. La nécessité d'une dose de rappel n'est actuellement pas connue.

Cette étude soutient une demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Dans cette indication, l'industriel revendique un SMR important et une ASMR II.

Le chiffre d'affaires prévisionnel TTC la 2^{ème} année pleine de commercialisation attendu est de [REDACTED] €.

La demande d'inscription répond aux critères énoncés par le décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012.

2.2 Conformité de l'évaluation économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

2.2.1 Analyse coût-efficacité

La méthode sur laquelle repose l'évaluation économique portant sur le vaccin Zostavax® dans l'indication « prévention du zona et des douleurs post-zostériennes » est considérée comme acceptable au regard des recommandations de la HAS bien qu'elle soulève une réserve importante. Cette réserve porte sur la fiabilité des données d'utilités utilisées dans le modèle. Par ailleurs, l'exploration de l'incertitude liée à l'hétérogénéité des sources des utilités n'est pas suffisamment documentée pour que la robustesse de leur utilisation puisse être appréciée. L'ensemble des réserves est détaillé dans l'annexe de l'avis.

2.2.2 Analyse d'impact budgétaire

Une évaluation économique doit impérativement être déposée par l'industriel pour que le dossier soit recevable et qu'une conclusion de la CEESP en termes d'efficience puisse être formulée. En revanche, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

2.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

Dans l'analyse de référence, selon une perspective collective, avec un taux de couverture vaccinale de 20%, le RDCR de l'introduction d'une stratégie vaccinale chez les 65-74 ans, en accord avec les recommandations du HCSP, est estimé à 26 053 € par QALY. Ce RDCR est de 26 743€ par QALY lorsque la population d'analyse porte sur les patients de 65 à 79 ans, intégrant la population de rattrapage préconisé par le HCSP la 1^{ère} année.

Les analyses de sensibilité probabilistes montrent qu'au prix revendiqué par l'industriel, selon une perspective collective et dans la population recommandée par le HCSP, patients immunocompétents adultes de 65 ans à 74 ans révolus, dans 80% des simulations, le RDCR est inférieur à environ 30 000 € par QALY et que dans 50% des simulations, le RDCR est inférieur à environ 28 000€ par QALY. Sur la classe d'âge 65-79 ans, dans 50% des simulations, le RDCR est inférieur à environ 26 000 € par QALY, et dans 80% des simulations, le RDCR est inférieur à environ 30 000 € par QALY.

Les paramètres influençant le plus les résultats sont le prix du vaccin, les scores des utilités associés aux stades de douleur, la durée et le déclin d'efficacité du vaccin. Le RDCR de référence, pour la population 65-74 ans, est de 9 784 €/QALY (respectivement de 22 816 €/QALY) si le prix revendiqué diminue de 50% (respectivement de 10%). Lorsque d'autres sources d'utilité associée aux différents stades de douleur sont prises en compte, le RDCR augmente. Pour chacune des deux autres sources testées par les auteurs, il est respectivement de 35 057€ par QALY et de 46 588 €/QALY.

A titre indicatif, l'avis du HCSP du 25 octobre 2013, met en évidence que les paramètres qui influencent le plus les résultats sont essentiellement la durée de protection vaccinale ainsi que dans une moindre mesure, le prix du vaccin et l'incidence du zona.

2.4 Données complémentaires

Des données complémentaires en vie réelle sont attendues afin de conforter les résultats du RDCR, notamment, des données françaises portant sur les utilités en fonction des différents stades de sévérité de la maladie des états de santé.

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

L'étude économique a été soumise par le laboratoire Sanofi Pasteur MSD ; elle a été réalisée dans le cadre d'une demande d'inscription de Zostavax® sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande entre dans le cadre du décret du 2 octobre n°2012-116 :

- l'industriel revendique une ASMR II ;
- le chiffre d'affaire attendu a été estimé à [REDACTED] € TTC après deux années de commercialisation ;
- l'industriel revendique un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie, à savoir une incidence sur les pratiques professionnelles et une incidence sur les conditions de prise en charge des malades.

3.2 Produit et indication concernés par la demande

Zostavax® est un vaccin vivant atténué produit sur cellules diploïdes humaines (MRC5) à partir de la souche Oka/Merck du virus varicelle-zona. Ce vaccin stimule les capacités immunitaires cellulaires et humorales anti-VVZ déjà induites par une primo-infection sous forme de varicelle. Zostavax® correspond au code J07BK02 (Zona, virus vivant atténué) de la classification ATC 2013.

L'indication pour ce médicament est la suivante : « prévention du zona et des douleurs post-zostériennes chez les patients de 50 et plus ».

L'étude économique a porté sur une indication plus réduite tenant compte de la recommandation vaccinale française. En France, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a recommandé en octobre 2013 la vaccination chez les sujets âgés de 65 à 74 ans révolus. Un rattrapage est prévu sur une durée d'un an après la parution au Calendrier Vaccinal pour les sujets âgés de 75 ans à 79 ans révolus.

Compte tenu de ces recommandations, la population cible a été estimée à environ 690 000 adultes âgés de 65 ans chaque année. Pendant l'année de rattrapage, environ 1 827 000 adultes âgés de 75 à 79 ans supplémentaires pourraient être vaccinés. Pendant une période transitoire dont il est difficile de préciser exactement la durée, une population d'environ 4 317 000 adultes de 66-74 ans est éligible à la vaccination.

Le vaccin est disponible sous la forme d'une poudre et solvant pour suspension injectable en seringue pré remplie. Une dose de 0,65 ml est administrée par injection sous cutanée.

Le laboratoire sollicite un prix de [REDACTED] € prix fabricant hors taxe par vaccin ([REDACTED] € TTC).

Le montant annuel remboursé a été estimé à [REDACTED] € TTC à 2 ans et à [REDACTED] € à 5 ans avec un taux de remboursement à 65%.

3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

L'autorisation européenne de mise sur le marché de Zostavax® dans la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes chez les sujets âgés de 60 ans et plus (forme initiale congelée du vaccin) a été obtenue le 19 mai 2006. Le 24 mars 2011, la Commission Européenne a accordé le renouvellement de l'AMM de Zostavax® pour une durée de 5 ans.

Zostavax® est déjà commercialisé aux Etats-Unis et dans plusieurs pays européens.

3.4 Historique du remboursement

Zostavax® n'est actuellement pas inscrit sur la liste des spécialités agréées aux assurés sociaux et à l'usage des collectivités au moment de l'évaluation.

Zostavax® est remboursé en Allemagne et au Royaume uni à un prix fabricant d'environ [REDACTED] € HT.

3.5 Documents support de l'analyse critique

Trois documents transmis à la HAS ont fait l'objet d'une analyse critique :

- un rapport de présentation ;
- un rapport technique intitulé « Adaptation d'un modèle coût-efficacité du Zostavax® à la France »;
- une version électronique du modèle économique au format Excel ainsi qu'un guide utilisateur (décembre 2013).

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel le 10 février 2014. Une réponse écrite a été fournie le 24 février 2014. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

L'analyse critique détaillée est jointe en annexe (annexe 2 : évaluation coût-efficacité). L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- le dossier soumis à la Commission de la transparence, janvier 2014 ;
- la note d'intérêt économique soumise au CEPS, janvier 2014 ;
- les publications citées par les auteurs.

4. Annexe 2 - Analyse critique détaillée du modèle d'efficience

4.1 Objectif de l'évaluation économique proposée

4.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs

Les auteurs expliquent dans un paragraphe contextuel que le rapport technique vise à décrire, présenter et discuter les résultats du modèle estimant le ratio coût-efficacité de Zostavax® adapté à la France.

Le ratio différentiel coût-efficacité de Zostavax® obtenu dans le modèle adapté à la France est fondé sur l'avis du 25 octobre 2013 du Haut Conseil de Santé Publique qui recommande la vaccination chez les adultes de 65 ans à 74 ans avec un rattrapage possible chez les 75-79 ans la première année de mise en œuvre de la recommandation.

4.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'approche choisie d'une analyse coût-résultat répond à l'objectif d'une évaluation de l'efficience.

4.2 Choix structurants concernant l'évaluation

4.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse mise en œuvre est de type coût utilité prenant le QALY comme critère de résultat de santé.

Des résultats sont également exprimés en termes de cas de zona évité et de cas de douleur post-zostérienne évitée.

Le nombre d'individus devant être vaccinés pour prévenir un cas de zona ou un cas de douleur post-zostérienne est présenté.

► La perspective

Les auteurs précisent que deux perspectives ont été étudiées en termes de coût : la perspective de l'assurance maladie et la perspective plus large qualifiée de « sociétale ».

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel choisi par les auteurs est la vie entière.

Le taux d'actualisation des résultats de santé et des coûts est de 4% par an et à 2% par an au-delà de 30 ans. Du fait de l'âge minimum des patients inclus (65 ans), le taux d'actualisation de 4% a été maintenu sur l'ensemble de l'horizon temporel. Des taux d'actualisation à 0%, 2,5%, 3% et à 6% ont été testés en analyse de sensibilité.

► La population d'analyse

La population d'analyse correspond à la stratégie vaccinale définie par le HCSP et tient compte des contre-indications du vaccin. La population est stratifiée par classe d'âge afin de distinguer la population pour laquelle le vaccin est indiqué en routine et la population de rattrapage.

La population cible a été estimée à partir des données statistiques de l'INSEE (2011) et de l'INED (2010).

► Les stratégies comparées

Les stratégies comparées sont la mise en place de la stratégie vaccinale recommandée par le HCSP *versus* absence de stratégie vaccinale.

Le taux de couverture retenu dans l'analyse principale est de 20% dans la stratégie avec vaccin. Des taux à 10% et 50% sont testés en analyse de sensibilité.

4.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

Le choix d'une analyse principale de type coût-utilité est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

Le choix des analyses de type coût-efficacité prenant comme critères de résultat le nombre de cas de zona évité et de cas de douleur post zostérienne évité paraît cohérent avec l'indication.

► La perspective

La perspective recommandée par la HAS est une perspective collective prenant en compte les coûts de production supportés par l'ensemble des financeurs. Deux perspectives, sociétale et assurance maladie, sont adoptées et des analyses de sensibilité sont réalisées pour chacune d'elle.

La perspective assurance maladie exclut tous les financeurs autre que l'assurance maladie. Dans le schéma proposé, il est considéré que l'assurance maladie ne prend en charge qu'un pourcentage des « coûts directs médicaux » selon le taux de remboursement considéré.

La perspective sociétale proposée par les auteurs intègre l'ensemble des coûts directs. Les coûts indirects ne sont pas pris en compte en raison de l'âge de la population d'analyse. La perspective dite « sociétale » telle que décrite par les auteurs pour cette population est donc acceptable au regard des recommandations de la HAS. Le terme « perspective collective », utilisé dans le guide HAS, sera employé dans la suite du document ainsi que dans la conclusion de l'avis de la CEESP par souci d'intelligibilité.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel est conforme aux recommandations de la HAS.

Le taux d'actualisation est conforme aux recommandations de la HAS.

► La population d'analyse

La population d'analyse correspond à la population de l'indication. Des données sur l'incidence de la maladie en France sont présentées et les sources utilisées sont précisées.

La stratification par âge est justifiée par les recommandations et également par des spécificités cliniques pouvant impacter les coûts et les résultats des stratégies prises en compte.

► Les stratégies comparées

Le choix de comparer une stratégie avec et sans vaccin est cohérent. Le choix du taux de couverture est explicité et des alternatives sont testées en analyse de sensibilité.

Des précisions supplémentaires sur la façon dont un zona et les douleurs post-zostériennes sont pris en charge en France à l'heure actuelle ainsi que dans le modèle auraient pu être apportées.

4.3 La modélisation

4.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs

► La structure du modèle

Type de modèle

Le modèle utilisé est un modèle de Markov.

Description des états de santé

La cohorte simulée peut progresser parmi les 5 états de santé suivants:

- bonne santé définie par l'absence de symptômes liés au zona ;
- zona décomposé en quatre stades de douleur :
 - zona avec absence de douleur ;
 - zona avec douleur légère ;
 - zona avec douleur modérée ;
 - zona avec douleur sévère ;
- douleurs post-zostériennes (DPZ) décomposées en trois stades de douleur :
 - DPZ avec douleur légère ;
 - DPZ avec douleur modérée ;
 - DPZ avec douleur sévère ;
- bonne santé suite à un zona et à des DPZ ;
- décès.

Principales hypothèses simplificatrices sur la structure du modèle et les états de santé

Dans les différents stades de douleur associés à l'état zona, aucune transition entre stades de douleur n'est envisagée. Une seule récurrence du zona est envisagée dans le modèle et elle n'est possible qu'à partir de l'état de santé « bonne santé suite à un zona ».

Dans les différents stades de douleurs associés à l'état DPZ, le stade de douleur décroît constamment au cours du temps (avis d'experts). Par ailleurs, seule une transition vers l'état de douleur immédiatement inférieur est envisagée.

Tout patient atteint de zona reste seulement un cycle dans l'état de santé zona et au minimum trois cycles dans l'état de santé DPZ (la durée d'une DPZ la plus communément utilisée est de trois mois et seulement ces données seront utilisées dans la suite du rapport).

La durée des cycles

La durée des cycles est de 1 mois. Ce choix est fondé sur la durée du zona qui est estimée à 1 mois (durées médianes observées dans les études mentionnées par les auteurs : 21 jours et 16 jours).

► La population simulée

La population retenue dans l'analyse principale est celle des patients âgés de 65 à 74 ans. Une analyse complémentaire est réalisée pour prendre en compte l'extension du vaccin à une population d'adultes âgés de 65-79 ans, rattrapage envisagé la première année.

► L'estimation des probabilités de transition

Les probabilités de transition dépendent de l'âge de la cohorte et de la politique de vaccination. Différentes sources sont utilisées pour les estimer. La répartition Homme/Femme a été prise en compte pour l'estimation des probabilités de transition.

- Estimation des probabilités de développer un zona et des probabilités associées aux différents stades de douleur liés au zona

Concernant l'estimation des probabilités de transition dans la stratégie sans vaccin, la probabilité de développer un zona est calculée à partir des données d'incidence du zona par classe d'âge de 5 ans. Cette probabilité est estimée à partir des taux d'incidence moyens issus des données des études françaises sentinelles de 2007 et de 2008.

Le taux de récurrence du zona est supposé être nul dans la mesure où l'étude sentinelle inclut des patients ayant un zona récurrent.

L'étude de phase III (Shingles Prevention Study) multicentrique, randomisée (vaccin *versus* placebo) et stratifiée (60-69 et 70 ans et plus) est utilisée pour classer les patients parmi les différents stades de douleur associés à un zona. Le critère de jugement principal de cette étude de phase III est un score composite mesurant le fardeau lié à la maladie (« Burden of illness »). Il prend en compte trois critères : l'incidence du zona, l'incidence des douleurs post-zostériennes et la sévérité des douleurs associées au zona.

Par ailleurs, les résultats de cette étude et les données d'efficacité rapportées par la FDA en 2006 sont utilisés pour estimer les effets directs de la vaccination en termes de réduction de nombre de cas de zona pour les 60-70 ans, 70-80 ans et les plus de 80 ans. L'efficacité du vaccin est considérée comme décroissante dans le temps, un déclin annuel de 8,3% est appliqué. Aucun effet du vaccin sur la durée du zona ou l'intensité de la douleur qui y est associée n'est envisagé.

- Estimation des probabilités de développer des DPZ, des probabilités associées aux différents stades de douleur liés à la DPZ et des probabilités de transition entre les stades de douleurs

La probabilité de développer des DPZ est conditionnée par le fait d'avoir eu un zona. Concernant l'estimation de l'incidence des DPZ, elle se fonde, pour la stratégie sans vaccin, sur une étude française multicentrique, longitudinale et prospective (Arizona, 2007-2008).

L'effet du vaccin sur la réduction de l'incidence des douleurs post-zostériennes est estimé à partir des mêmes sources que celles utilisées pour l'estimation des probabilités de transition vers les états associés à un zona (étude de phase III et données de la FDA).

La répartition des patients parmi les différents stades de douleur associés à l'état DPZ est estimée à partir des mêmes sources que celles mentionnées dans le cadre de l'estimation de la répartition des patients parmi les différents stades de douleur associés à l'état au zona (étude de phase III et données de la FDA).

Concernant l'évolution à travers les différents stades de douleur de l'état DPZ et de l'état DPZ vers l'état « bonne santé suite à des DPZ », les probabilités sont estimées à partir de la durée totale des DPZ. L'étude de phase III est utilisée pour estimer la durée d'une DPZ avec et sans vaccin. Sans vaccin, la durée d'une DPZ est estimée à 8,3 mois pour les patients de 60 à 69 ans et de 10,9 mois pour ceux âgés de plus de 70 ans.

A partir de ces paramètres de durée par âge, une calibration est effectuée pour calculer les probabilités de transition. Cette calibration repose sur les hypothèses suivantes :

- la douleur décroît au fil du temps pour finalement cesser ;
- la vitesse de transition vers le degré de douleur immédiatement inférieur est constante et similaire entre les différents stades de douleur.

A partir de ces hypothèses et pour chacune des durées de DPZ identifiées par classe d'âge en fonction de la stratégie (avec ou sans vaccin), le nombre de cycle permettant que tous les patients soient sortis de l'état DPZ a été calculé. La probabilité mensuelle de passer d'un stade de douleur à l'autre est estimée de manière à ce que la durée moyenne d'une DPZ soit égale à la durée identifiée dans l'étude de phase III. Ainsi, la durée d'une DPZ a une influence sur la répartition des patients parmi les différents stades de la douleur lors de la survenue d'une DPZ. Un effet du vaccin sur la réduction de l'intensité de la douleur est pris en compte indirectement par la réduction de la durée d'une DPZ.

Une limite de l'efficacité à 10 ans du vaccin sur la proportion et la sévérité des douleurs post-zostériennes est introduite dans le modèle.

- La probabilité vers l'état décès

Les tables de mortalité de la population française par âge et par sexe issues de l'INED (2010) sont utilisées pour estimer les probabilités de transition vers l'état décès.

Aucune surmortalité spécifique par rapport à la mortalité toute cause n'est directement associée à un zona ou à une DPZ.

4.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► La structure du modèle

Type de modèle

La structure du modèle est bien décrite et le choix d'un modèle de Markov est adapté à la question posée.

Description des états de santé

Les états de santé sont clairement décrits, mais ils ne sont pas tous définis par exemple, l'état « bonne santé suite à un zona ou DPZ ». Le choix d'avoir décomposé l'état zona et l'état DPZ en différents stades de douleur associés à la maladie semble cohérent avec la pathologie et les données cliniques disponibles.

Les auteurs expliquent le choix de distinguer sept stades de douleur par rapport à la pathologie. En revanche, ils n'expliquent pas ce choix au regard de celui fait dans le modèle développé par l'INVS, cité par les auteurs dans l'analyse de la validité. Le modèle de l'INVS s'appuie sur quatre stades de douleur. Les arguments justifiant le choix de distinguer sept stades de douleur et l'impact de ce choix sur les résultats du modèle auraient dû être davantage explicités par les auteurs.

Principales hypothèses simplificatrices sur les états de santé

L'hypothèse faite sur la récurrence du zona est explicite et elle semble cohérente avec la pathologie.

L'hypothèse de décroissance de la douleur au cours du temps est également explicite. Elle n'est cependant pas suffisamment discutée par les auteurs. Les auteurs mentionnent que cette hypothèse est fondée sur avis d'experts sans préciser le mode de recueil et de synthèse des avis d'experts. Par ailleurs, les auteurs ne précisent pas si cette hypothèse est également utilisée dans la modélisation réalisée par l'INVS.

Concernant les transitions possibles entre stades de douleur correspondant aux états zona et DPZ, elles sont explicitées par les auteurs. Cependant, les auteurs ne précisent pas suffisamment ce qui relève de simplification de ce qui correspond de la pathologie.

D'une façon générale, l'impact sur les résultats de ces hypothèses faites sur la structure du modèle et les états de santé est peu discuté par les auteurs par rapport à la pathologie.

L'état DPZ est défini en fonction d'une durée de persistance des douleurs après un zona. Cette durée n'est pas suffisamment clairement présentée par les auteurs. La définition retenue dans les études utilisées comme source de référence est toujours mentionnée. Mais le choix des auteurs n'apparaît explicitement qu'au moment de la présentation des résultats.

La durée des cycles

La durée des cycles du processus de Markov est explicitée et ce choix est justifié par les auteurs.

► La population simulée

La population simulée correspond à la recommandation du HCSP et ses caractéristiques semblent conformes à celles de la population française.

► L'estimation des probabilités de transition

Les sources utilisées pour estimer les probabilités de transition sont mentionnées par les auteurs. Lorsque plusieurs études étaient disponibles pour estimer les mêmes probabilités de transition, le choix retenu dans l'analyse principale est justifié. Les autres possibilités sont décrites et utilisées pour alimenter les analyses de sensibilité. Quatre principales sources sont utilisées : trois études observationnelles françaises et une étude de phase III américaine. Les données françaises sont notamment utilisées pour documenter l'incidence du zona et des douleurs post-zostériennes sans vaccin. L'étude américaine de phase III est utilisée pour classer les patients parmi les différents stades de douleur associés aux états de santé zona et douleurs post-zostériennes, pour estimer le temps passé dans les différents états liés à la maladie et l'effet du vaccin sur l'incidence du zona et des douleurs post-zostériennes.

La méthode de calcul ainsi que les formules utilisées pour estimer les probabilités de développer un zona ou une DPZ sont explicitées par les auteurs.

Les probabilités mensuelles distinguant la stratégie vaccinale de la stratégie non vaccinale (les matrices de transition pour les 65-69 ans et les 70-74 ans) sont présentées dans le modèle Excel.

Les durées des douleurs post-zostériennes avec et sans vaccin dans l'étude de phase III sont estimées en fonction de l'âge des patients : 60-69 ans et plus 70 ans. Les durées présentées dans le rapport technique ne correspondent pas à celles présentées dans le modèle Excel. Les auteurs expliquent cette différence par la nécessité de faire une calibration pour calculer les taux de transition entre les différents niveaux de douleur DPZ. Dans les durées rapportées dans le modèle Excel, 2 mois sont ajoutés afin de garantir que la durée d'une DPZ est bien supérieure à trois mois conformément à la définition retenue dans le modèle. L'explication présentée par les auteurs paraît cohérente et ne devrait pas impacter les résultats.

La comparabilité de cette population avec la population française n'est pas discutée. Dans l'étude de phase III et dans les études françaises, les patients sont traités en cas de survenue d'un zona et pour les douleurs post-zostériennes. La concordance entre les traitements administrés en France et aux Etats-Unis n'est pas discutée. Une différence dans la prise en charge pourrait avoir un impact sur l'intensité et la durée de la douleur.

Les hypothèses formulées sur la décroissance de l'effet du vaccin dans le temps sont explicitées et justifiées. Ce choix semble conservateur par rapport aux données disponibles.

4.4 Mesure et valorisation des états de santé

4.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs

► Méthode et données

Estimation des scores d'utilité

Les états associés au zona et aux douleurs post-zostériennes génèrent des utilités spécifiques différentes de celles associées à la bonne santé pour les personnes appartenant à une même classe d'âge.

Pour mesurer l'utilité associée aux différents états de santé et stades de douleur, les auteurs se sont fondés sur :

- l'utilité mensuelle par classe d'âge mesurée en population générale ;
- la désutilité mensuelle associée à chacun des stades de douleur.

Concernant l'estimation de l'utilité mensuelle par âge en population générale, les auteurs indiquent dans le rapport technique que les données du « Health Survey from England, 1996 » sont utilisées. Afin de disposer de données par classe d'âge de 5 ans, les auteurs précisent que ces données, estimées à partir du système EQ-5D de classification d'états de santé, sont combinées avec les données canadiennes. Ces dernières ont quant à elles été obtenues avec la méthode HUI Mark 3. Le calcul de l'utilité mensuelle résulte d'une division par 12 des utilités par classe d'âge. Les utilités retenues, telles qu'elles sont présentées dans le rapport technique, sont précisées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Utilité par classe d'âge en population générale (source : rapport technique, janvier 2014)

Utilités et QALY par mois et par classe d'âge pour la population générale

Classes d'âge	Utilité	QALY par mois
50-54	0,8374	0,0698
55-59	0,7879	0,0657
60-64	0,7915	0,0660
65-69	0,7944	0,0662
70-74	0,7627	0,0636
75-79	0,7621	0,0635
80-84	0,6974	0,0581
85-89	0,5612	0,0468
90-94	0,5586	0,0466
95-99	0,5560	0,0463
100 et plus	0,5523	0,0460

Les auteurs expliquent que l'utilité des états de santé associés au zona et aux DPZ dépend principalement de la sévérité de la douleur. La même valeur d'utilité est appliquée aux états de santé associés au zona et aux DPZ pour un stade de douleur équivalent.

Concernant les stades de douleur légère à sévère, leur utilité est estimée à partir des données d'Oster et al. (2005). Cette étude observationnelle a utilisé l'EQ-5D comme système de classification d'états de santé. L'utilité associée à un zona sans douleur est calculée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) à partir d'une autre publication, celle de Pellissier et al. 2007. Cette valeur est également reprise dans le calcul de la désutilité associée aux différents stades de douleur liés aux DPZ.

Le tableau 2 récapitule les utilités associées à chaque stade de douleurs qui sont utilisées pour calculer le décrétement d'utilité appliquée à l'utilité totale par classe d'âge en fonction de la survenue d'un zona ou d'une DPZ selon son niveau de douleur.

Tableau 2. Utilités associées aux différents stades de douleur et décrétement d'utilité appliquée selon le stade de la douleur (Source : réponse aux questions technique, février 2014)

Gender	Utility value	Decrement of utility
Herpes zoster	Baseline SPS/Oster 2005	Baseline SPS/Oster 2005
No pain	0,864	0,000
Mild	0,690	0,201
Moderate	0,580	0,329
Severe	0,250	0,711
Post-herpetic Neuralgia	Oster 2005	Oster 2005
Mild	0,690	0,201
Moderate	0,580	0,329
Severe	0,250	0,711

Le modèle au format Excel permet de comprendre comment ces utilités sont utilisées dans le modèle. Un décrétement d'utilité est estimé en calculant la différence entre l'utilité associée à un état de « bonne santé » et l'utilité associée à chaque stade de douleur lié au zona ou aux douleurs post-zostériennes par rapport à l'utilité associée à l'état zona sans douleur ($1 - U_{\text{niv.douleur}}/U_{\text{sans douleur}}$). Par exemple, pour calculer le décrétement d'utilité qui sera appliqué en cas de survenue d'un zona associé à des douleurs sévères, les auteurs utilisent l'utilité d'un zona sans douleur et celle d'un zona avec douleur sévère de la façon suivante : $1 - (0,250/0,864)$. Ils obtiennent 0,711 décrétement d'utilité.

Pour combiner les utilités par âge aux désutilités liées aux stades de douleur, les auteurs utilisent la méthode multiplicative. La formule utilisée est : « Utilité selon l'âge x (1- décrétement d'utilité).

La méthode additive est utilisée en analyse de sensibilité.

Autres critères de résultats

Les auteurs présentent des analyses sur d'autres résultats de santé :

- le nombre de cas de zona évité ;
- le nombre de cas de douleur post-zostérienne évité.

Dans cette dernière analyse, les douleurs post-zostériennes sont définies par une persistance de la douleur à 3 mois.

Les résultats de santé sont calculés à partir de la différence d'événements constatée à la fin de la simulation entre la stratégie avec vaccin et celle sans vaccin.

Pour évaluer le bénéfice potentiel d'une stratégie de vaccination par rapport à la non-vaccination, le nombre d'individus devant être vaccinés pour prévenir un cas de zona ou de DPZ est calculé.

► Résultats

Utilités par états de santé

Les auteurs présentent un tableau récapitulant les utilités associées à chacun des états de santé en fonction du stade de douleur retenu et par tranche d'âge.

Tableau 3 : Utilité par état de santé (Source : réponse aux questions techniques, février 2014)

HZ							
Multiplicative Method		50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74	75 - 79
No pain		0.84	0.79	0.79	0.79	0.76	0.76
Mild		0.67	0.67	0.65	0.65	0.62	0.62
Moderate		0.56	0.57	0.55	0.55	0.52	0.52
Severe		0.24	0.23	0.23	0.23	0.22	0.22
PHN							
Multiplicative Method		50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74	75 - 79
Mild		0.67	0.63	0.63	0.63	0.61	0.61
Moderate		0.56	0.53	0.53	0.53	0.51	0.51
Severe		0.24	0.23	0.23	0.23	0.22	0.22

Le rapport technique indique que le différentiel d'utilité dans l'analyse de référence et sur la vie entière est de 4 882 QALY pour la population des 65-74 ans et de 6 956 QALY pour les 65-79 ans.

Autres critères de résultats

Les auteurs identifient une différence entre les stratégies comparées sur les deux critères suivants : nombre de cas de zona évités et nombre de cas de DPZ (définie à trois mois) évités pour chacune des tranches d'âge considérées.

Le nombre d'individus devant être vaccinés pour éviter un zona et un cas de DPZ est également présenté.

4.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

► Méthode et données

La méthode mise en œuvre pour estimer les résultats de santé est correctement décrite.

Concernant les désutilités associées aux différents stades de douleur, les sources utilisées par les auteurs sont clairement mentionnées. Les auteurs justifient le choix des références intégrées à l'analyse principale en mentionnant que la publication d'Oster et al. (2005) utilisant la méthode EQ-5D est privilégiée. Les autres sources mentionnées dans le rapport sont testées en analyses de sensibilité. Les sources retenues sont toutes étrangères, ce choix est justifié par l'absence de données françaises. La transposabilité de ces données au contexte français n'est toutefois pas discutée par les auteurs.

L'estimation des scores d'utilité repose principalement sur des sources utilisant l'EQ-5D comme système de classement des états de santé. Cependant, des ajustements sont réalisés à partir de sources utilisant des méthodes d'estimation des scores d'utilité différentes (HUI3 et EVA). La HAS privilégie l'utilisation d'une méthode de mesure unique. Les auteurs justifient leur choix au regard des données disponibles et de l'impact attendu sur les résultats concernant le calcul des désutilités liés aux stades de douleurs. Cela reste néanmoins une source d'incertitude.

Concernant la principale publication utilisant l'EQ-5D pour valoriser l'utilité associée aux différents stades de douleur (Oster et al. 2005), la méthode mise en œuvre dans cette publication est peu décrite. La pondération et la manière dont les états sont valorisés ne sont pas précisées. Cette publication applique des utilités beaucoup plus faibles que les autres aux différents stades de douleur. Or, la méthode de sélection des patients dans cette étude pourrait avoir conduit à surestimer l'effet de la douleur sur l'utilité: appel à candidature spontanée et des conditions de sélection strictes sur les douleurs ressenties. En outre, elle ne porte que sur les DPZ, la façon dont les résultats sont transposés au zona et la validité de l'hypothèse selon laquelle la douleur a le même impact sur l'utilité que celle-ci soit associée à un zona ou aux DPZ ne sont pas discutées.

D'une manière générale, la cohérence des valeurs d'utilité obtenues est discutée. Notamment, les utilités associées aux états de santé sont comparées à celles issues d'autres études sur la patho-

logie et notamment celle utilisée pour alimenter le modèle de l'INVS, utilisé par le HCSP (modèle de Van Hoek, 2009).

Les auteurs mentionnent qu'ils ont retenu la méthode multiplicative pour appliquer les désutilités aux états de santé. Les analyses de sensibilité en scénario montrent que le choix d'utiliser la méthode multiplicative est bien conservateur vis-à-vis du produit évalué.

► Résultats

Les utilités associées à chacun des états de santé retenus dans le modèle et pour les tranches d'âge prises en compte dans l'analyse sont clairement présentées.

4.5 Mesure et valorisation des coûts

4.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs

► Coûts pris en compte

Pour les deux perspectives retenues, à savoir la perspective de l'assurance maladie et la perspective collective, seuls les coûts médicaux directs sont pris en compte dans les analyses. La différence entre la perspective collective et l'assurance maladie se résume à la non prise en compte de la part non remboursée des médicaments et des dépassements d'honoraires.

Les auteurs justifient leur choix de ne pas avoir retenu les coûts indirects du fait des tranches d'âges concernées par la demande, à savoir les personnes âgées de 65 ans et plus et donc retraitées pour la plupart en France.

L'analyse intègre :

- les consommations de ville (consultations médicales et paramédicales, examens diagnostics, traitements pharmacologiques et non pharmacologiques) ;
- les coûts des hospitalisations.

Les auteurs précisent également que les coûts des consultations dans les centres antidouleur pour la prise en charge des DPZ sont pris en compte dans l'analyse.

Aucun coût d'administration du vaccin n'est envisagé car il est supposé être administré au cours d'une visite de routine chez le médecin généraliste considérant que les personnes âgées de plus de 60 ans consultant régulièrement. Une analyse de sensibilité est réalisée sur ce critère.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Mesure des coûts

Les coûts sont estimés à partir de l'étude EPIZOD, étude multicentrique rétrospective, réalisée en France entre 2006 et 2007 chez des patients atteints de zona et âgés de 50 ans et plus. Dans la mesure où la durée d'un cycle est de 1 mois, des coûts mensuels sont estimés.

- Consommations de ville

L'étude EPIZOD ne permet pas d'estimer les coûts par stade de douleur. Afin d'intégrer les coûts par stade de douleur dans les différents états de santé prévus par le modèle, les auteurs ont eu recours à une étude menée à partir de la base de données anglaise GPRD.

Les résultats obtenus par stade de douleur chez les patients du Royaume-Uni sont transposés pour estimer les coûts par stade de douleur pour les patients en France.

Les dépassements d'honoraires moyens pour les consultations médicales sont estimés sur la base d'une enquête réalisée par l'assurance maladie en 2004. Ces coûts sont inclus dans la perspective collective et sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Tarifs conventionnés, dépassements d'honoraires moyens et coûts des consultations médicales selon les deux perspectives (Source : réponse aux questions techniques, février 2014)

	Tarif conventionné	% des dépassements d'honoraire	Coûts unitaires	
			Sécurité Sociale	Société
Médecin généraliste	21 €	3,9%	13,91 €	21,82 €
Dermatologue	28 €	23,5%	18,87 €	34,58 €
Neurologue	41 €	11,2%	28,09 €	45,59 €

- Hospitalisations

Le coût moyen des hospitalisations est estimé à partir de l'étude EPIZOD.

Le taux d'hospitalisation dû au zona est estimé à 1,4% et celui lié aux DPZ à 2,47%.

Le coût unitaire d'un séjour est estimé à partir du PMSI pour l'année 2006 au sein des hôpitaux privés et publics. Le détail des GHM utilisés pour estimer le coût d'une hospitalisation pour zona ou DPZ dans l'étude EPIZOD est précisé.

La base de données PMSI ne permettant pas de classer les hospitalisations en fonction des stades de douleur et étant donné que l'échantillon de patients n'est pas stratifié par âge, les auteurs appliquent les mêmes coûts et taux d'hospitalisation quel que soient l'âge et le degré de sévérité de la maladie.

Valorisation des coûts

Concernant les consommations de ville, les coûts utilisés par stade de douleur sont actualisés en € 2010, afin de tenir compte de l'inflation.

Le coût du vaccin est valorisé aux quatre prix transmis par l'industriel : ■■■■■ € TTC ; ■■■■■ € TTC ; ■■■■■ € TTC et ■■■■■ € TTC.

Concernant les hospitalisations, les coûts pour chaque motif d'hospitalisation sont valorisés par l'ENC 2004-2005 et actualisés en € 2010 afin de tenir compte de l'inflation. Les indices de prix utilisés sont issus des données de l'INSEE.

Calcul du coût

- Consommations de ville

Pour calculer le coût, les auteurs calculent d'abord un ratio à la moyenne dans chacune des perspectives pour l'état zona et l'état DPZ en utilisant les valeurs moyennes de coûts obtenues dans l'étude EPIZOD et dans l'étude GPRD. Ce ratio est ensuite appliqué au coût par degré de sévérité issu de l'étude GPRD afin d'obtenir une valeur française correspondant au coût par degré de sévérité.

Le tableau ci-dessous présente les consommations médicales directes par mois ajustées sur le degré de sévérité.

Tableau 5 : Consommations médicales directes par mois ajustées sur le degré de sévérité selon les deux perspectives retenues (Source : rapport technique, janvier 2014)

	Degré de sévérité	Perspective de l'assurance maladie	Perspective de la société
zona	Absence de douleur	104,69 €	168,14 €
	Douleur légère	159,36 €	255,94 €
	Douleur modérée	186,06 €	298,82 €
	Douleur sévère	217,37 €	349,11 €
DPZ (par mois)	Douleur légère	58,82 €	94,90 €
	Douleur modérée	68,36 €	110,29 €
	Douleur sévère	81,99 €	132,29 €

- Hospitalisations

Le coût moyen pour chaque motif d'hospitalisation est calculé en faisant la moyenne pondérée des GHM sélectionnées et des coûts associés valorisés par l'ENC 2004-2005.

Les coûts d'hospitalisation 2006 pour zona et DPZ sont estimés selon les deux perspectives en prenant en compte le coût des GHM sélectionnés, des taux de remboursement et de la proportion de patients bénéficiant de la CMU.

D'après l'étude EPIZOD, selon la perspective de l'assurance maladie, le coût unitaire moyen d'une hospitalisation pour zona est de 2 494,80 euros et de 3 391,90 euros pour DPZ. Selon la perspective collective, le coût unitaire moyen d'une hospitalisation pour zona est de 3 205,25 euros et de 4 332,28 euros pour DPZ. Cette différence s'explique par le coût du forfait journalier (15€ /jour) qui est à la charge du patient et par le fait que seule la part des hospitalisations remboursées (80%) est prise en compte dans la perspective de l'assurance maladie.

► **Résultats de l'analyse de coût**

Les coûts sont présentés selon la stratégie retenue : « vaccination » ou « non vaccination ». Ces coûts varient en fonction de la perspective considérée.

- Analyse principale : 65-74 ans

En considérant un taux de couverture vaccinale de 20%, la différence de coût obtenue est de 127 186 798 euros selon la perspective collective et de 83 025 279 euros selon la perspective de l'assurance maladie. Le tableau ci-dessous présente les coûts selon les stratégies vaccinales selon la perspective considérée.

Tableau 6 : Coûts pour la classe d'âge 65-74 ans avec un taux de couverture vaccinale de 20% (Source : rapport technique, janvier 2014)

	Vaccination	Non vaccination	Différence
Perspective sociétale	€528 089 647	€400 902 849	€127 186 798
Perspective de l'assurance maladie	€339 565 581	€256 540 303	€83 025 279

4.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

► Coûts pris en compte

La prise en compte des seuls coûts directs satisfait aux recommandations de la HAS.

Les auteurs justifient l'absence de prise en compte des coûts de transport par l'absence de données disponibles que ce soit pour l'administration du vaccin ou pour le traitement des malades.

Les coûts associés aux événements indésirables de la vaccination ainsi que ceux associés aux traitements habituels du zona et des DPZ ne sont pas pris en compte. Les auteurs justifient ce choix en précisant que la tolérance du vaccin est bonne, notamment par rapport aux événements indésirables des traitements habituels du zona et des DPZ. Ce choix serait donc conservateur. Cependant, les éléments fournis par les auteurs sur la prise en charge actuelle ne permettent pas de confirmer cette conclusion.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Mesure des coûts

Les auteurs utilisent une étude observationnelle française rétrospective EPIZOD. Ce choix est conforme aux recommandations du guide HAS qui préconise l'utilisation de données françaises.

- Consommations de ville

Les ressources consommées (consultations médicales et paramédicales, examens diagnostics associés, traitements pharmacologiques et non pharmacologiques) sont détaillées ainsi que les taux de remboursement associés.

Cependant, la comparabilité de la population issue de la base GPRD versus celle de l'étude EPIZOD n'est pas discutée et notamment en termes de prise en charge de la maladie.

- Hospitalisations

Les auteurs justifient l'hypothèse d'appliquer le même coût et le même taux d'hospitalisation quels que soient l'âge et le degré de sévérité de la maladie par le fait que l'impact de cette hypothèse est mineur. En effet, selon les auteurs, d'une part les analyses de sensibilité déterministes montrent que les résultats sont peu sensibles aux variations de coûts et d'autre part, le taux d'hospitalisation est considéré comme faible (1,4% pour le zona et 2,47% pour les DPZ, étude EPIZOD), il est donc peu probable que cette hypothèse ait un impact important sur le RDCR.

Par manque de données, l'hypothèse d'appliquer un taux d'hospitalisation indépendamment du degré de sévérité de la maladie reste discutable. En effet, d'une manière générale, la prise en charge d'une maladie est corrélée à son niveau de gravité. En revanche, l'hypothèse d'appliquer un taux d'hospitalisation indépendamment de l'âge semble être justifiée dans ce cas précis étant donné que la différence d'âge des patients considérés n'est pas importante (65-74 ans).

Valorisation des coûts

Le coût du vaccin est valorisé conformément aux recommandations méthodologiques de la HAS, à savoir au moins 3 prix, compris dans une fourchette allant de 50% à 120% du prix revendiqué.

Pour l'hospitalisation, les données sont valorisées par l'ENC 2004-2005, conformément aux recommandations de la HAS.

Les données de coûts utilisées sont issues des données du PMSI 2006. Afin de discuter l'évolution probable des coûts depuis 2006, les auteurs mentionnent qu'il est fort probable que les coûts de prise en charge du zona et des DPZ aient augmenté ce qui aurait pour conséquence une diminution du RDCR. Cependant, selon les auteurs, au vu des résultats des analyses de sensibilité déterministes, la variation du coût aurait seulement un impact faible sur le RDCR. Ces justifications ne sont cependant pas étayées par des exemples chiffrés concernant l'évolution des GHM ou des tarifs.

Calcul du coût

Le détail du calcul du coût pour les consommations de ville et pour les hospitalisations est détaillé par les auteurs. Cependant, en l'absence de justification sur la comparabilité des données anglaise et française utilisées et en l'absence de données permettant de relier un coût par stade de sévérité aux états de santé zona et DPZ, il existe une incertitude sur les consommations médicales directes par mois en France (cf. tableau 5).

► Résultats de l'analyse de coût

Les auteurs ont choisi de dissocier dans leur analyse les coûts de prise en charge selon le niveau de sévérité de l'état zona ou DPZ. Dans le rapport technique, les coûts généraux sont seulement présentés selon la stratégie (vaccination et non vaccination) et la perspective (collective et assurance maladie) choisies mais aucun résultat de coûts par degré de sévérité n'est présenté.

4.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

4.6.1 Présentation par les auteurs

► Résultats de l'étude économique

- Résultats en termes de coût par QALY

Concernant la mise en place de la stratégie vaccinale par Zostavax® dans la population âgée de 65 à 74 ans, selon une perspective collective, le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) par rapport à une stratégie sans vaccin est de 26 053 € par QALY.

Lorsque la population inclut également la population âgée de 65 à 79 ans, selon une perspective collective, le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) de la stratégie vaccinale par Zostavax® comparé à la stratégie sans vaccin est de 26 743 € par QALY.

- Résultats sur d'autres critères de résultats de santé

Pour une stratégie vaccinale concernant les 65-74 ans, selon une perspective collective et sur un horizon vie entière :

- Le ratio coût-résultat est de 3 505 € pour éviter un cas de zona et de 9 187 € par cas de DPZ évité;
- Le nombre de patients à vacciner pour éviter un cas de zona est de 27 et de 72 patients pour éviter un cas de DPZ.

Pour une stratégie vaccinale concernant les 65-79 ans, selon une perspective collective et sur un horizon vie entière :

- le ratio coût-résultat est de 3 848 € pour éviter un cas de zona et de 9 564 € par cas de DPZ évité;
- Le nombre de patients à vacciner pour éviter un cas de zona est de 30 et de 75 patients pour éviter un cas de DPZ.

► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Des analyses de sensibilité déterministe et probabiliste ont été réalisées afin de caractériser l'incertitude du modèle pour l'analyse de référence concernant les cohortes 65-74 ans et 65-79 ans.

Analyse de sensibilité déterministe

L'analyse de sensibilité déterministe porte sur les paramètres suivants :

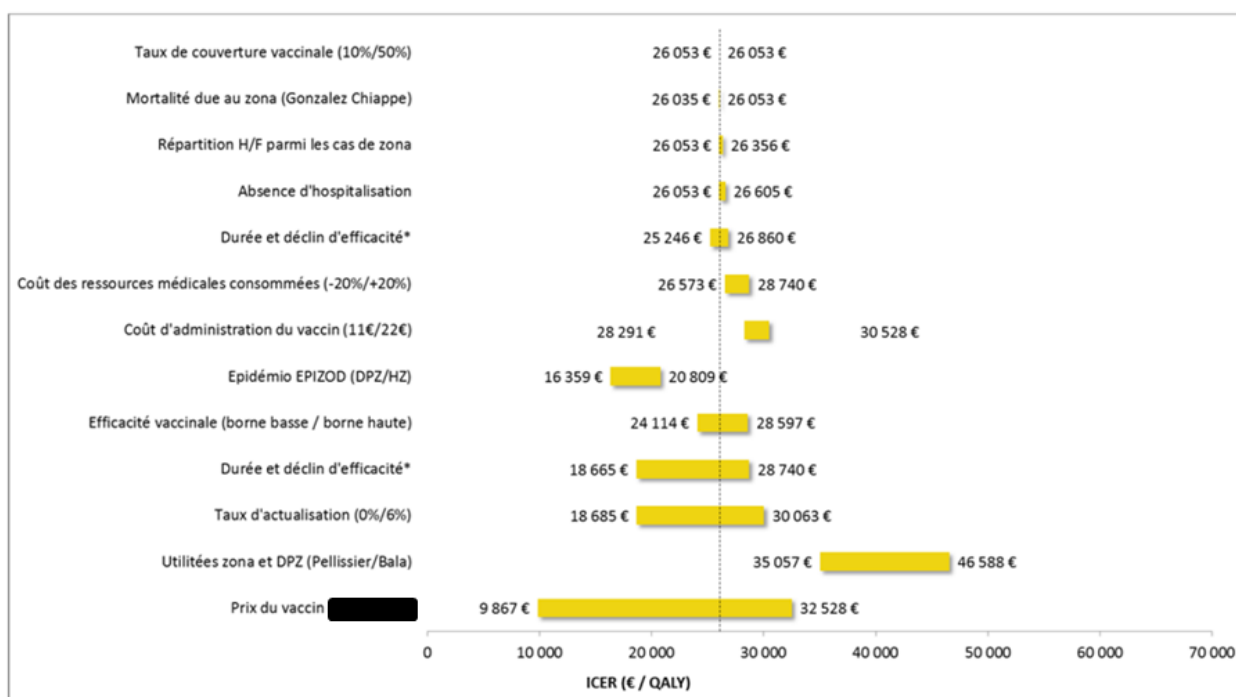
- le taux d'actualisation;
- les paramètres épidémiologiques (incidence du zona, incidence des DPZ);
- la consommation des ressources (absence d'hospitalisation);

- le coût d'administration du vaccin;
- le taux de couverture vaccinale;
- le prix du vaccin;
- les utilités;
- le coût des ressources médicales consommées;
- l'efficacité vaccinale;
- la durée et déclin de l'efficacité du vaccin.

Les paramètres ayant le plus d'influence sur la variabilité du RDCR sont :

- le prix du vaccin ;
- les scores d'utilité associés aux stades de douleur ;
- le taux d'actualisation ;
- la durée et le déclin d'efficacité du vaccin.

Tableau 5: Graphique de Tornado pour la cohorte 65-74ans (Source : rapport technique, Janvier 2014)



Analyse de sensibilité en scénario

Des analyses en scénario sur le prix de Zostavax® ont été réalisées, les résultats sont les suivants :

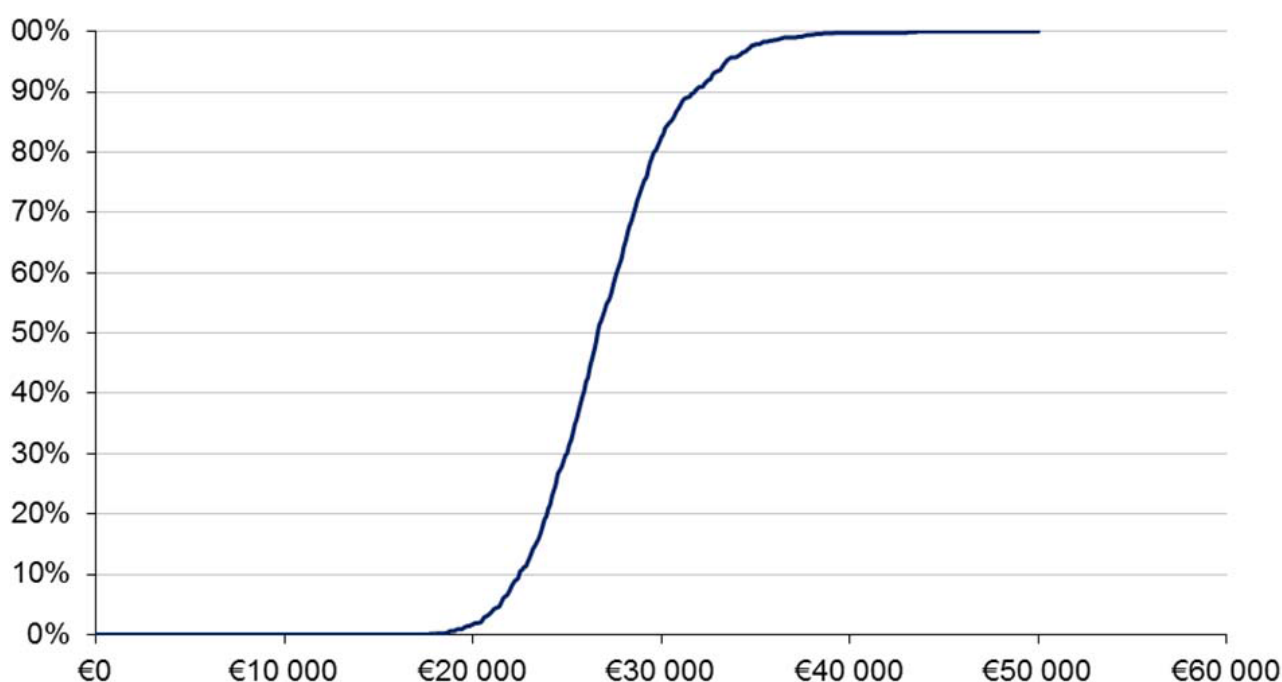
- Dans la perspective collective et pour la population des 65 à 74 ans :
 - Si le prix revendiqué diminue de 50%, le coût par QALY est de 9 784 € ;
 - Si le prix revendiqué diminue de 10%, le coût par QALY est de 22 816 € ;
 - Si le prix revendiqué augmente de 20% de le coût par QALY est de 32 445 €.
- Dans la perspective collective et pour la population 65 à 79 ans :
 - Si le prix revendiqué diminue de 50%, le coût par QALY est de 10 157 € ;
 - Si le prix revendiqué augmente de 20% de le coût par QALY est de 33 295€.

Analyse de sensibilité probabiliste

Les distributions statistiques pour les paramètres utilisés dans les analyses de sensibilité probabilistes sont décrites.

Pour l'analyse principale, selon la perspective collective, la courbe d'acceptabilité montre que le RDCR de Zostavax®, sur la classe d'âge 65-74 ans et sur un horizon temporel « vie entière », a une probabilité de 50% d'être inférieur à environ 28 000 € par QALY, et de 80% d'être inférieur à environ 30 000 € par QALY.

Figure 1. Courbe d'acceptabilité pour la cohorte 65-74ans (Source : rapport technique, janvier 2014)



Pour l'analyse portant sur la population incluant la classe d'âge concernée par le rattrapage préconisé par le HCSP, la courbe d'acceptabilité montre que le RDCR de Zostavax®, sur la classe d'âge 65-79 ans sur un horizon temporel « vie entière » et une perspective collective, a une probabilité de 50% d'être inférieur à environ 26 000 € par QALY, et de 80% d'être inférieur à environ 30 000 € par QALY.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

Les auteurs précisent que différentes mesures ont été prises en compte pour vérifier la validité interne et externe lors des différentes phases d'élaboration du modèle :

- test pour vérifier l'adéquation des résultats intermédiaires aux données empiriques indépendantes ;
- recours à des experts pour vérifier l'adéquation des résultats avec l'intuition ;
- comparaison des différents modèles disponibles et de leurs résultats.

Concernant la vérification de la validité interne, les auteurs précisent que différentes mesures ont été prises en compte pour vérifier la validité interne lors des différentes phases d'élaboration du modèle : mise à jour du modèle économique initialement développé en 2006 et validation du modèle actualisé par des experts.

Concernant la vérification de la validité externe du modèle, les auteurs mentionnent avoir tout d'abord vérifié la cohérence des valeurs prédites par le modèle avec les données de l'essai cli-

nique d'Oxman (2005). Ensuite, pour s'assurer de la cohérence des résultats du modèle avec l'intuition, des experts nationaux et internationaux ont été sollicités. Les auteurs mentionnent également que les résultats d'un modèle ont été comparés à d'autres modèles partageant le même objectif et portant sur les mêmes stratégies. En particulier, ils citent la comparaison de leurs résultats avec ceux du modèle réalisé en France par l'INVS. Les principales différences sont mentionnées, elles portent sur la structure entre les deux modèles (7 stades de douleur vs. 4 stades de douleur), les hypothèses relatives à la durée de la protection vaccinale, les valeurs d'utilité et le coût du programme de vaccination.

Les auteurs présentent également les résultats d'une analyse complémentaire dans laquelle ils appliquent les principales hypothèses de l'INVS afin de valider la cohérence des résultats. Les auteurs indiquent qu'ils trouvent des résultats similaires à ceux de l'INVS pour les cohortes 60 ans, 65 ans et 75 ans. Pour les auteurs, leurs résultats sont cohérents avec les conclusions de l'étude réalisée par l'INVS et les différences confirment que le RDCR est sensible aux données épidémiologiques utilisées ainsi qu'au prix du vaccin considéré.

Les principales limites évoquées par les auteurs sont :

- l'absence de données françaises d'utilité liées aux Zona et aux DPZ ;
- la non prise en compte de l'effet du vaccin sur la réduction de la douleur chez les patients atteints de zona, des cas de zona ophtalmiques et de la perte de la qualité de vie générée par d'autres symptômes (par exemple, douleurs aiguës).

Les auteurs expliquent que ces limites sont notamment liées à l'absence de données françaises.

4.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité

► Résultats de l'étude économique

La présentation des principaux résultats de l'analyse de référence est claire, et elle est conforme aux recommandations de la HAS.

La répartition des coûts entre les payeurs est fournie dans la mesure où deux perspectives sont prises en compte.

► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Les résultats des analyses de sensibilité et des scénarios alternatifs sont clairement présentés.

Analyse de sensibilité déterministe

Conformément aux recommandations de la HAS, les résultats des analyses de sensibilité univariée sont présentés à l'aide d'un graphique de Tornado. Les sources des paramètres inclus dans le modèle sont mentionnées.

Analyse de sensibilité en scénario

Conformément aux recommandations méthodologiques de la HAS, les auteurs donnent des estimations du RDCR selon 3 scénarios de variation du prix revendiqué pour la population 65 à 74 ans. Pour cette population, le RDCR de référence diminue de 37,5% (respectivement de 12,5%) si le prix revendiqué diminue de 50% (respectivement de 10%).

Pour la population 65 à 79 ans, seulement deux variations, l'une de 50% et de l'autre de 120% du prix revendiqué, ont été fournies.

Analyse de sensibilité probabiliste

Le nombre de simulations réalisé n'est pas mentionné dans le rapport technique. Les indicateurs statistiques des distributions utilisées dans les analyses de sensibilité probabilistes sont spécifiés. Le choix d'une loi Normale pour approximer les paramètres de la PSA relatifs aux coûts associés

au management du zona et des DPZ est discutable et n'est pas justifié par les auteurs. D'autres lois statistiques (exemple : loi gamma, log normale) sont fréquemment utilisées et justifiées pour approximer les distributions des coûts.

Les graphiques présentant les courbes d'acceptabilité sont clairs.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

Les auteurs considèrent que les conclusions de leur étude sont cohérentes avec celles de l'INVS. Si les conclusions vont dans le même sens, l'importante différence observée sur le RDCR pour la cohorte des 70 ans (18 952 € par QALY dans l'analyse des auteurs vs. 30 687€ par QALY dans le modèle de l'INVS) aurait pu être davantage discutée. De même, le fait que les RDCR dans les résultats obtenus par les auteurs sont systématiquement inférieurs à ceux présentés dans l'étude de l'INVS et ne sont pas suffisamment discutés.

Les différences entre le modèle de l'INVS et le modèle présenté pour l'évaluation économique sont exposées sans que les choix soient justifiés.

Par ailleurs, la validation interne et la validation externe de la mise à jour et l'adaptation du modèle au contexte français ne sont pas suffisamment détaillées. Des annexes auraient pu être jointes au rapport technique pour présenter les analyses réalisées.

4.7 Commentaires généraux

Le rapport technique manque de précision sur la description de la méthode mise en œuvre dans le modèle. La présentation des différents éléments n'apparaît pas toujours dans un ordre logique. Le rapport n'est pas toujours intuitif et la présence du modèle Excel est indispensable à la compréhension du dossier.

L'évaluation économique de SPMSD a été faite en 2010, et présentée à l'InVS et au CTV. Cette évaluation a été réalisée avant la mise en application de la procédure d'efficience (octobre 2013). Certaines des données utilisées sont relativement anciennes, notamment pour les coûts (données PMSI 2006) et les données épidémiologiques (données Sentinelles 2010) alors que des données plus récentes existent. Les auteurs proposent une analyse de sensibilité en se fondant sur les données Sentinelles 2012, selon cette analyse le RDCR de la stratégie vaccinale devrait baisser. Il est estimé à 21 574 €/QALY pour la population des 65 à 74 ans selon une perspective collective. Selon les auteurs, la prise en compte de l'évolution des coûts devrait également faire baisser le RDCR, cependant ce point n'est pas étayé par des données chiffrées.

La présentation contient de nombreuses coquilles, à titre d'exemple :

- la structure du modèle telle qu'elle est présentée dans le rapport technique (p.12) contient deux coquilles : l'état « bonne santé suite à un zona ou une DPZ » est mentionnée comme étant l'état « bonne santé suite à une DPZ » et le sens de la flèche reliant cet état à l'état DPZ est inversé ;
- les auteurs utilisent « utilité de vie » au lieu de qualité de vie pour le titre du paragraphe 3.4.3 (page 33) ;
- les résultats globaux obtenus après simulation pour les résultats de santé sont présentés dans un tableau (p.40). Les chiffres de ce tableau semblent erronés pour les 65-74 ans : un différentiel de 5 615 est présenté dans le tableau alors que le rapport reprend le chiffre de 4 882 dans le texte et les analyses de sensibilité.

5. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Absence de prise en compte du critère de résultat année de vie en analyse complémentaire.	-		
Description insuffisante de la prise en charge actuelle de la maladie.	-		
Modélisation			
Absence de discussion sur le choix de distinguer sept stades de douleur par rapport au choix du modèle de l'INVS.	-		
Explicitation insuffisante des hypothèses faites sur la structure et les états du modèle et absence de discussion sur l'impact de ces hypothèses sur les résultats du modèle.	-		
Absence de discussion sur la correspondance des patients inclus dans l'étude de phase III avec la population cible française et la prise en charge du zona et des DPZ en France.	-		
Mesure et valorisation des résultats de santé			
Description insuffisante de la méthode mise en œuvre dans la principale publication (Oster, 2005) utilisée pour le calcul des désutilités associées aux stades de douleur : score de pondération et manière dont les états ont été valorisés non précisés.	-		
Manque de clarté sur l'intégration des désutilités liées au zona et au DPZ présentées dans le modèle Excel.	-		
Absence de discussion sur la transposabilité des données utilisées.	-		
La méthode d'estimation des utilités, notamment des désutilités associées aux stades de douleur, est une source d'incertitude: - Utilisation d'une méthode combinant des utilités estimées à partir de différentes méthodes, justifié par les données disponibles - Questionnement quant à la robustesse des données sources		+	
Mesure et valorisation des coûts			
Absence de justification sur la comparabilité des données anglaises et françaises utilisées dans l'estimation des consommations de ville.	-		
Justification insuffisante d'appliquer des coûts par stade de sévérité des états zona et DPZ, obtenus à partir d'une étude anglaise sans données permettant de prouver ces coûts en France.	-		
Absence de démonstration que l'évolution des données de coût depuis 2006 a un impact sur le RDCR.	-		
Absence d'une présentation des résultats de coûts par état de santé dans le rapport technique.	-		
Présentation des résultats et analyses de sensibilité			
Dans les analyses de sensibilités probabilistes : absence de présentation du nombre de simulations réalisé dans le rapport technique et de l'absence de justification du choix d'une distribution Normale pour les coûts.	-		
Justification et présentation des différences entre ce modèle et celui de l'INVS insuffisantes.	-		
Validation interne et externe réalisées non suffisamment détaillées.	-		

6. Annexe 5 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

Les questions mentionnées en gras doivent être traitées en priorité et avec précision.

Modélisation

1. Une justification est attendue sur le fait d'avoir retenu sept stades de douleur dans le modèle médico-économique.
2. **La méthode pour estimer les probabilités de développer un zona ou une DPZ dans la stratégie vaccinale à partir des résultats de l'étude de phase III n'est pas suffisamment décrite dans le rapport technique et parfois dans le modèle (exemple : feuille « transition rates »). La méthode de calcul et les formules utilisées devraient être davantage décrites.**
3. Les probabilités mensuelles distinguant la stratégie vaccinale de la stratégie non vaccinale ne sont pas présentées dans le rapport technique. Un tableau précisant les probabilités mensuelles intégrées dans le modèle dans les deux stratégies comparées sur quelques cycles serait utile à l'analyse.
4. Les durées des douleurs post-zostériennes avec et sans vaccin dans l'étude de phase III (p. 28) présentées dans le rapport technique ne correspondent pas aux durées telles qu'elles sont présentées dans le modèle au format Excel feuille « input parameter »). Une explication de cette différence est attendue.

Qualité de vie

5. **La méthode mise en œuvre pour estimer les résultats de santé n'a pas été suffisamment décrite dans le rapport technique.** Dans le modèle Excel, il semble que deux types de désutilité ont été associés à l'utilité par classe d'âge en population générale :
 - une désutilité liée à la présence d'un zona ou d'une DPZ ;
 - une désutilité fonction du stade de douleur.
6. **Les données fournies ne permettent pas de s'assurer de l'absence d'un double compte entre les désutilités et aucune explication n'est fournie pour justifier la désutilité associée au zona et au DPZ. Des précisions sont attendues sur ces points.**
7. Pourquoi ne pas avoir pris en compte, dans les analyses de sensibilité, des valeurs retenues dans la publication de Van Hoek et al. 2009, utilisées dans le modèle réalisé par l'INVS ?
8. Les auteurs ont combiné des utilités obtenues par différentes méthodes de mesure des préférences et produisant des scores différents. La HAS privilégie l'utilisation d'une méthode de mesure unique. **Une justification du recours à des combinaisons de méthodes plutôt qu'à d'autres hypothèses est attendue, notamment pour le choix de prendre en compte l'utilité d'un zona sans douleur retenue dans la publication de Pellissier et al. 2007.**
9. **Les utilités associées à chacun des états de santé, en fonction du stade de douleur retenu dans le modèle et pour les tranches d'âge prises en compte dans l'analyse n'ont pas été présentées dans le rapport technique. Ces résultats ainsi qu'une discussion de leur cohérence est attendue.**

Mesure des coûts

10. Concernant, l'étude EPIZOD, utilisée pour mesurer les coûts, des précisions sont attendues sur les points suivants :

- L'annexe 1 présentant la répartition des coûts retenus dans l'étude EPIZOD ne détaille pas suffisamment les postes de dépenses retenues.
- Les données présentées en annexe 1, ne nous permettent pas de déterminer quels taux de remboursement ont été affectés par poste de dépense.

11. Comment ont été combinés les différents coûts issus de l'étude EPIZOD et ceux obtenus à partir de la base de données anglaise GPRD pour documenter les coûts associés à chaque niveau de douleur ?

12. Les coûts suivants ont-ils été pris en compte, si non pour quelles raisons ? :

- Les coûts des transports
- Les dépassements d'honoraires
- Le coût des consultations dans les centres anti-douleurs pour la prise en charge des DPZ.
- Les coûts associés aux effets indésirables en lien avec la stratégie vaccinale

13. Justifier l'hypothèse d'appliquer le même coût et le même taux d'hospitalisation quels que soient l'âge et le degré de sévérité de la maladie. Quel est l'impact de cette hypothèse sur les résultats du modèle ?

14. Comment ont été valorisés les coûts associés aux consommations de ville ?

15. Le document technique mentionne 1,4 % d'hospitalisations, les précisions suivantes sont attendues :

- Quels sont les différents motifs d'hospitalisation ?
- Quels sont les coûts qui y sont associés ?
- Comment expliquer la différence de coût existant entre la perspective assurance maladie et la perspective sociétale ?

• Présentation des résultats et analyses de sensibilité

16. Concernant les analyses de sensibilité déterministes, un tableau récapitulant les bornes inférieures et supérieures des paramètres utilisées ainsi que les principales sources utilisées pour les documenter est attendu.

17. Dans l'analyse de sensibilité probabiliste, pouvez-vous fournir les indicateurs statistiques (paramètres de position et de dispersion d'intérêt) permettant de calculer les paramètres α et β des distributions associées aux paramètres du modèle ?

18. Conformément aux recommandations méthodologiques de la HAS : « *l'industriel doit fournir une estimation du RDCR et des courbes d'acceptabilité pour une série d'au moins 3 prix, laissés à l'appréciation du demandeur, mais qui doivent être compris dans une fourchette allant de 50% à 120% du prix revendiqué. Au moins 2 de ces prix doivent être inférieurs au prix revendiqué.* »

Un troisième scénario de prix est attendu pour compléter l'analyse médico-économique.

Autre(s) question(s)

19. Certaines des données utilisées sont relativement anciennes, notamment pour les coûts (données PMSI 2006) et les données épidémiologiques (données Sentinelles 2010). Cela

paraît cohérent avec le fait que l'évaluation médico-économique a été faite et présentée à l'InVS et au CTV en 2010. Un modèle intégrant des données récentes n'était pas attendu, néanmoins **une discussion précisant l'évolution de ces données et l'impact attendu de cette évolution sur les résultats est attendue.**

Les réponses fournies par l'industriel dans le cadre de l'échange technique ont permis de lever en partie les réserves initialement identifiées.

Bibliographie

- Bouhassira D, Chassany O, Gaillat J, Hanslik T, Launay O, Mann C, et al. Patient perspective on herpes zoster and its complications: an observational prospective study in patients aged over 50years in general practice. *Pain* 2012;153(2):342-9. (Étude Arizona)
- Department of Health. Health Survery for England 1996. Disponible sur <http://www.archive.official-documents.co.uk/document/doh/survey96/ehch1.htm>, consulté le 15 mars 2010.
- Food and Drugs Administration, Information of products, Zostavax®. Disponible sur : http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM1_32831.pdf (consulté en janvier 2012).
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- Haut Conseil de Santé Publique. Avis relatif à la vaccination des adultes contre le zona avec le vaccin Zostavax®. 25 octobre 2013. Disponible sur : http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20131025_vaccadultzonazostavax.pdf, consulté le 12 décembre 2013
- Haut Conseil de Santé Publique. Vaccination des adultes contre le zona: place du vaccin Zostavax®. Rapport. 25 octobre 2013. Disponible sur : http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp20131025_vaccadultzonazostvax.pdf, consulté le 12 décembre 2013
- Oster G, Harding G, Dukes E, Edelsberg J, Cleary PD. Pain, medication use, and health related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population based survey. *J Pain*. 2005 Jun;6(6):356-63.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 2271-84.
- Pellissier JM, Brisson M, Levin MJ. Evaluation of the cost-effectiveness in the United States of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Vaccine* 2007;25(49):8326-37.
- Sentinelles. Bilans annuels. (2007-2010). Disponible sur <http://websenti.b3e.jussieu.fr/sentiweb/?rub=39>, consulté le 1^{er} mars 2012
- Van Hoek AJ, Gay N, Melegaro A, Opstelten W, Edmunds WJ. Estimating the cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in England and Wales. *Vaccine* 2009;27(9):1454-67.

~



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr