



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

SHINGRIX

Prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) chez les adultes de 65 ans ou plus

Validé par la CEESP le 28 mai 2024

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	10
3. Complément B. Tableaux de synthèse	14
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	14
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	28
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	33
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	39
4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficience	43
4.1. Contexte de la demande	43
4.1.1. Description de la population cible	43
4.1.2. Etudes et développements en cours	44
4.1.3. Synthèse des données cliniques	45
4.1.4. Synthèse des évaluations économiques	46
4.2. Présentation et analyse de la méthodologie	53
4.2.1. Objectif de l'analyse	53
4.2.2. Interventions retenues	54
4.2.3. Synthèse des choix structurants	55
4.3. Modélisation	56
4.3.1. Population simulée	56
4.3.2. Type de modèle	58
4.3.3. Intégration des données cliniques	59
4.3.4. Estimation des probabilités d'occurrence associées aux événements intercurrents	71
4.4. Identification, mesure et valorisation des utilités (méthode)	71
4.4.1. Source de données	71
4.4.2. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation de la qualité de vie	75
4.5. Identification, mesure et valorisation des coûts (méthode)	76
4.5.1. Méthode d'estimation des coûts par poste	76

4.5.2. Synthèse des coûts du modèle	86
4.6. Validation du modèle	87
4.6.1. Validation externe	87
4.6.2. Validité croisée	87
4.7. Analyse de l'incertitude	88
4.7.1. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation et sur les choix de modélisation	88
4.7.2. Analyses de sensibilité pour tester l'impact de la variabilité des paramètres du modèle	89
4.8. Résultats de l'analyse de référence	92
4.8.1. Critères principaux de santé	92
4.8.2. Résultats sur les coûts	92
4.8.3. Résultats de l'analyse coût-résultat	92
4.8.4. Exploration de l'incertitude autour de l'analyse de référence	93
4.9. Résultats des analyses en scénario sur le prix	99
4.9.1. Scénario 1 : diminution du prix de SHINGRIX de [REDACTED]	99
4.9.2. Scénario 2 : diminution du prix de SHINGRIX de [REDACTED]	100
4.9.3. Scénario 3 : diminution du prix de SHINGRIX de [REDACTED]	100
5. Complément D. Analyse et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	102
5.1. Présentation et analyse de la méthodologie	102
5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	102
5.1.2. Méthode et hypothèses	102
5.2. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	105
5.2.1. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	107
Table des annexes	110
Table des illustrations et des tableaux	122
Références bibliographiques	131
Abréviations et acronymes	132

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70

00 © Haute Autorité de santé – mai 2024 – ISBN : 978-2-11-172663-5

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société GlaxoSmithKline, soutient une demande de première inscription de SHINGRIX sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) chez les adultes immunocompétents de 65 ans et plus et chez les adultes de 18 ans ou plus présentant un risque accru de zona. La demande de remboursement est cohérente avec les recommandations vaccinales du 29 février 2024. Elle n'est cependant pas superposable aux indications des AMM obtenues le 21/03/2018 et le 25/08/2020 en procédure centralisée, qui concernent respectivement la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes chez les adultes de 50 ans ou plus et chez les adultes de 18 ans ou plus présentant un risque accru de zona.

L'industriel estime la population de rattrapage à 14 725 470 personnes et la population incidente à 800 000 nouvelles personnes par an.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) ;
- un RDCR de 145 098 €/QALY versus l'absence de vaccination au prix de ████████ € TTC par dose, non invalidé par la CEESP ;
- un impact budgétaire de ████████ d'euros sur cinq ans au prix de ████████ € TTC par dose, non invalidé par la CEESP.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de SHINGRIX dans l'indication de la demande est estimé par l'industriel à ████████ d'euros sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

L'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins par la réduction de l'incidence du zona, susceptible d'induire une réduction des complications associées au zona, et une réduction de la durée des hospitalisations liées au zona.

1.1.1.3. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

L'industriel mentionne que des extensions de populations sont planifiées, mais ne sont pas susceptibles de donner lieu à une demande d'extension d'indication.

1.1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers

Dans le cadre de ce dossier, la contribution commune des associations françaises ELLyE - Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir, Renaloo et HTaPFrance a été transmise à la HAS. Cette contribution met en avant la douleur et les séquelles associées aux épisodes de zona, ainsi que le besoin médical

actuellement non couvert chez les personnes immunodéprimées. Elle souligne l'attente qu'ont les personnes immunodéprimées par rapport à ce vaccin, malgré l'hésitation de certains patients en raison du manque d'informations dont ils disposent aujourd'hui sur le vaccin. Les patients espèrent que l'arrivée du vaccin permettra une mise en lumière de cette maladie et une meilleure information sur le zona et sur la question vaccinale en général.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de cette analyse est de caractériser l'efficience de SHINGRIX par rapport aux alternatives cliniquement pertinentes dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) chez les adultes de 65 ans ou plus immunocompétents ou immunodéprimés, afin de soutenir la demande de prise en charge de cette indication en France.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de SHINGRIX dans la population de l'indication est acceptable bien qu'elle soulève quatre réserves importantes et huit réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

Les réserves importantes portent sur :

- l'estimation d'une perte d'efficacité vaccinale à partir d'une régression manquant de robustesse et d'alternative explorée ;
- la modélisation d'une récurrence de la maladie reposant sur des données fragiles et l'absence d'exploration de l'incertitude associée à ce choix de modélisation ;
- les données de qualité de vie recueillies dans le cadre des essais cliniques, qui ne permettent pas de capter l'intégralité d'un épisode de zona et des douleurs post-zostériennes associées sur la qualité de vie des patients ;
- la valorisation de la prise en charge du zona à l'hôpital.

Les réserves méthodologiques mineures sont détaillées dans le tableau de synthèse des réserves.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué de ████████ € TTC par dose (deux doses étant nécessaires afin de compléter un schéma de primovaccination), sur un horizon temporel de 30 ans et selon les choix structurants et hypothèses méthodologiques retenus par l'industriel, l'analyse de l'efficience de SHINGRIX versus l'absence de vaccination aboutit à :

- un différentiel de coûts totaux actualisés de ████████ €. Les coûts d'acquisition de SHINGRIX représentent près de █████% du coût total de la stratégie avec SHINGRIX ;
- un différentiel de bénéfice de santé actualisé de 0,003 années pour les années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALY) ;
- un RDCR de SHINGRIX versus l'absence de vaccination de 145 098 €/QALY.

Toutes choses égales par ailleurs, les principaux paramètres affectant la variabilité du RDCR sont l'incidence annuelle du zona, la perte d'efficacité du vaccin chez les personnes de plus de 70 ans, le pourcentage de cas de zona avec NPZ et la perte de QALY liée au zona + NPZ, respectivement associés à des variations du RDCR de +27% à -18%, -17% à 24%, +12% à -10% et 9% à -8%.

La disposition à payer pour laquelle SHINGRIX a une probabilité d'être coût-efficace de 80% est de 166 412 €/QALY.

Bien que l'approche méthodologique retenue par l'industriel ne révèle pas de limites susceptibles d'invalider l'analyse, l'estimation du RDCR est incertaine en raison :

- du manque de données spécifiques des personnes immunodéprimées et de leur robustesse limitée, ne permettant pas d'apprécier l'efficacité de SHINGRIX au sein de cette population à risque et pour laquelle SHINGRIX représente un traitement d'intérêt ;
- du choix de modéliser une récurrence du zona et de l'absence de scénario alternatif ;
- de l'exploration limitée de l'incertitude quant à la perte d'efficacité du vaccin au cours du temps, et du manque de robustesse de la méthode retenue en analyse de référence ;
- de l'incertitude relative aux scores d'utilité estimés à partir des questionnaires (EQ-5D-3L) collectés lors des essais ZOE 50 et 70, associés à des taux de complétion très faible.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse est d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance maladie relatif à l'introduction sur le marché français de SHINGRIX en prévention du zona et des NPZ chez les adultes de 65 ans ou plus immunocompétents ou immunodéprimés, en comparaison à l'absence de mise à disposition de SHINGRIX.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de SHINGRIX est acceptable, bien qu'elle soulève deux réserves importantes et deux réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

Les deux réserves importantes portent sur :

- la prise en compte d'une récurrence de la maladie (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité) ;
- la valorisation des hospitalisations dues aux événements de zona et de NPZ (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).

Les réserves méthodologiques mineures sont détaillées dans le tableau de synthèse des réserves.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué de ████████ € TTC par dose, et selon les choix structurants et hypothèses méthodologiques retenus par l'industriel, l'impact budgétaire de SHINGRIX sur les dépenses de l'Assurance Maladie s'élève à ████████ d'euros cumulés sur 5 ans.

Le coût d'acquisition et d'administration du vaccin est la composante la plus importante de l'impact budgétaire lié à l'introduction de SHINGRIX. Il s'élève à ████████ d'euros.

Ce résultat repose sur une population rejointe par SHINGRIX à 5 ans s'élevant à près de ████████ d'individus. Ces estimations s'appuient sur des hypothèses de couverture vaccinale incertaines et susceptibles d'être surestimées.

1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission d'évaluation économique et de santé publique conclut que :

- Au prix de ████████ € TTC par dose et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, l'analyse de référence de l'efficacité de SHINGRIX en prévention du zona et des NPZ chez les adultes de 65 ans ou plus, aboutit à un RDCR de 145 098 €/QALY versus l'absence de vaccination.
- Néanmoins, la portée de cette analyse économique est limitée en raison :

- de l'absence d'analyse spécifique de la population immunodéprimée >18 ans, qui aurait été pertinente compte-tenu de l'intérêt particulier d'une vaccination par SHINGRIX de cette population (la population simulée en analyse de référence représente toutefois 92 % de la population éligible à SHINGRIX) ;
 - de la collecte des données de qualité de vie, relevant d'un protocole qui ne permet pas de capturer les variations de qualité de vie d'un patient développant un zona ;
 - de l'incertitude liée au choix de modélisation insuffisamment explorée, notamment en ce qui concerne la perte d'efficacité vaccinale.
- L'impact budgétaire s'élève à [REDACTED] d'euros cumulés sur 5 ans pour une population rejointe estimée à [REDACTED] personnes. Toutefois, les résultats de l'analyse d'impact budgétaire sont susceptibles d'être surestimés en raison des taux de couverture vaccinale retenus, élevés par rapport à la pratique courante.
 - L'analyse complémentaire réalisée chez les personnes immunocompétentes âgées de 65 à 74 ans, intégrant ZOSTAVAX, est finalement peu informative au regard de l'arrêt de commercialisation de ZOSTAVAX prévu pour juin 2024.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficience ont besoin d'être corroborés par une collecte de données comparatives de qualité de vie, idéalement recueillies en vie réelle.

Par ailleurs, il est souhaitable que le recueil de données en vie réelle permette de mieux renseigner la récurrence du zona chez un patient et l'évolution des douleurs associées par rapport à une primo-infection.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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.

Tableau 1 : Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Population d'analyse L'exclusion d'une partie de la population demandée au remboursement (patients immunodéprimés 18-64 ans) de la population d'analyse est regrettable, compte-tenu de l'intérêt particulier de SHINGRIX chez ces patients.	-		
Modélisation			
Population simulée Le recours à des données externes afin de documenter les caractéristiques démographiques de la population simulée induit une hétérogénéité entre ces caractéristiques et les données d'efficacité. La population simulée de l'analyse de référence n'est pas cohérente avec l'objectif de l'analyse, en raison de l'absence de modélisation de données d'efficacité et d'utilité spécifiques aux adultes de 65 et plus immunodéprimés.	- -		
Modèle La discussion relative à la structure du modèle retenue et à la définition des états de santé n'est pas étayée, notamment par rapport aux alternatives disponibles dans la littérature.	-		
Gestion de la dimension temporelle La modélisation de la perte d'efficacité vaccinale via une régression linéaire manque de robustesse, et le recours à une méthode alternative n'a pas été discutée par l'industriel. De plus, l'exploration de l'incertitude inhérente à l'évolution de l'efficacité vaccinale dans le temps n'a pas été réalisée.		+	
Méthodes d'estimation des probabilités de transition La modélisation d'une récurrence de la maladie n'est pas acceptable compte tenu : – de l'absence de données robustes permettant d'estimer les taux de récurrence ; – du risque de double comptage des patients avec un zona ; – de l'absence d'exploration de l'incertitude entourant cette hypothèse.		+	
Méthodes d'estimation des événements intercurrents La modélisation des événements indésirables (EIs) est insuffisamment décrite et manque de transparence. L'exploration de l'incertitude relative à la complétion du schéma vaccinal est limitée et les hypothèses associées à l'analyse de sensibilité proposée ne sont pas discutées.	- -		
Validation			
L'exercice de validation externe proposé n'est pas acceptable car il aborde la comparaison du modèle aux mêmes ensembles de données que ceux utilisés pour calibrer le modèle (i.e. réseau Sentinelles), bien que justifié par l'industriel en raison de l'absence de données alternatives identifiées.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Le recours aux données de l'EQ-5D-3L des essais ZOE-50 et ZOE-70 ne permet pas de capter l'intégralité d'un épisode de zona/NPZ sur la qualité de vie.		+	
L'intégration des désutilités liées aux EI dans le modèle est insuffisamment décrite par l'industriel.	-		
Mesure et valorisation des coûts			

Libellé de la réserve	-	+	++
La valorisation des hospitalisations dues aux événements de zona et de névralgie post-zostérienne (NPZ), à partir de diagnostic principal (DP), diagnostic associé (DA) et diagnostic associé significatif (DAS) est source d'incertitude et est susceptible de surestimer les dépenses associées à ce poste de coûts.		+	

Tableau 2 : Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Parts de marché et population rejointe			
Les taux de couvertures vaccinales retenus sont incertains et semblent surestimés au regard du contexte vaccinal dans l'indication.	-		
Données cliniques mobilisées			
La modélisation d'une récurrence de la maladie n'est pas acceptable compte tenu : – de l'absence de données robustes permettant d'estimer les taux de récurrence ; – du risque de double comptage des patients avec un zona ; – de l'absence d'exploration de l'incertitude entourant cette hypothèse (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).		+	
Mesure et valorisation des coûts			
La valorisation des hospitalisations dues aux événements de zona et de névralgie post-zostérienne (NPZ), à partir des diagnostic principal (DP), diagnostic associé (DA) et diagnostic associé significatif (DAS) est source d'incertitude et est susceptible de surestimer les dépenses associées à ce poste de coûts (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).		+	
L'absence de pris en compte des coûts de transport dans l'AIB n'est pas justifiée par l'industriel.	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3 : Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	SHINGRIX, poudre et suspension pour suspension injectable. Vaccin zona (recombinant, avec adjuvant) : – 1 flacon en verre de 50 microgrammes de poudre – 1 flacon en verre de 0,5 ml de suspension Le schéma de primovaccination comprend deux doses de 0,5 mL chacune : une dose initiale suivie d'une seconde dose administrée 2 mois plus tard. L'administration doit être faite par voie intramusculaire uniquement et de préférence dans le muscle deltoïde.
Laboratoire	GlaxoSmithKline.
Domaine thérapeutique	Classification ATC : J07BK03.
Motif de l'examen	Primo-inscription.
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux. Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2). Liste des produits et prestations remboursables (LPPR).
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 21/03/2018. SHINGRIX est indiqué dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) chez les adultes de 50 ans ou plus. Extension d'AMM centralisée en date du 25/08/2020 SHINGRIX est indiqué dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) chez les adultes de 18 ans ou plus, présentant un risque accru de zona.
Indication demandée au remboursement	Adultes immunocompétents de 65 ans et plus et chez les adultes de 18 ans ou plus présentant un risque accru de zona.
SMR revendiqué	SMR important.
ASMR revendiquée	ASMR importante (II).
Statut particulier	Sans objet.
Revendication d'incidence	Revendication d'une incidence sur l'organisation des soins par la réduction de l'incidence du zona, susceptible d'induire une réduction des complications associées au zona, et une réduction de la durée des hospitalisations liées au zona.
Accès dérogatoire	Sans objet.
Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande	– Chiffre d'affaires (HT) : ████████ € en année 1, ████████ € en année 2, ████████ € en année 3. – Population rejointe : ████████ patients en année 1, ████████ patients en année 2, ████████ patients en année 3.
Population cible revendiquée	Population cible : 14 725 470 personnes et 800 000 nouvelles personnes par an.
CA annuel toutes indications confondues	CA toutes indications confondues : ████████ d'euros HT en 2 ^e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée.

Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel (prix en vigueur au 5 juin 2024)

Allemagne : ████████ € par dose (PFHT).
 Espagne ████████ € par dose (PFHT).
 Italie ████████ € par dose (PPTTC).
 Royaume-Uni : ████████ GBP par dose (prix de vente au pharmacien).

AAP : autorisation d'accès précoce ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaires ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.

Tableau 4 : Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	SHINGRIX est un vaccin recombinant adjuvanté non vivant conçu pour induire de fortes réponses immunitaires cellulaires et humorales chez des sujets ayant une immunité préexistante contre le VZV induite par une primo-infection (varicelle) et qui présentent un risque accru de développer un zona en raison de l'âge ou d'une immunodéficience. L'antigène spécifique du VZV (glycoprotéine E - gE) a été combiné avec le système adjuvant AS01B pour augmenter à la fois l'ampleur et la durée de la protection procurée par le vaccin.
Pathologie concernée	Le zona est une maladie virale causée par la réactivation du virus varicelle-zona (VZV), resté latent au niveau des ganglions rachidiens de la moelle épinière après la primo-infection. Ces ganglions contiennent l'ADN génomique du VZV, mais ne contiennent pas de virus infectieux. La varicelle est l'expression clinique de la primo-infection par le VZV. Elle se caractérise par une éruption maculo-vésiculaire qui s'accompagne généralement de fièvre, de maux de tête, de malaises et d'une perte d'appétit. Son évolution est le plus souvent favorable. Il s'agit d'une infection très contagieuse, qui survient généralement durant l'enfance : 90 % des cas surviennent avant l'âge de 15 ans (1,2) et il est estimé qu'environ 99% de la population de 50 ans et plus en France a été infectée par le virus VZV et est dès lors à risque de développer un zona. Après des années de latence, le virus peut se réactiver et évoluer le long des fibres nerveuses jusqu'à la peau selon une distribution métamérique. Le VZV peut se réactiver dans les neurones sensoriels pour former des virions qui peuvent se propager d'un seul ganglion au tissu neural et au dermatome associé et ainsi provoquer le zona. Une diminution de l'immunité est considérée comme la raison la plus courante de réactivation du VZV et peut être le résultat du vieillissement, de maladies ou de thérapies immunosuppressives. Il s'agit d'une maladie fréquente qui ne survient que chez les personnes ayant contracté le VZV (via l'infection naturelle ou via la vaccination par vaccin vivant) et touche particulièrement les personnes à l'âge adulte.
Prise en charge thérapeutique	Les recommandations actuelles reposent sur un diagnostic précoce associé à un traitement antiviral dans les 72 premières heures et à un traitement antalgique. Ces mesures permettent une diminution de l'atteinte cutanée et de sa durée, ainsi qu'une baisse de l'intensité douloureuse associée à la phase aiguë du zona. Elles peuvent contribuer à prévenir en partie la survenue de complications dont la NPZ (1,2). Néanmoins, ces traitements antiviraux sont efficaces sur la durée de l'éruption mais pas directement sur la douleur qui débute souvent avant l'apparition des symptômes cutanés. ZOSTAVAX est le seul vaccin actuellement disponible pour la prévention du zona et des NPZ. Le HCSP a recommandé la vaccination par ZOSTAVAX aux sujets adultes âgés de 65 à 74 ans révolus (1). Ce vaccin vivant atténué est contre-indiqué chez les sujets immunodéprimés.

Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique

Le 29 février 2024, le collège de la HAS a validé les recommandations vaccinales du HCSP relatives à la prévention du zona et à la place de SHINGRIX dans cette vaccination : (3)

La HAS préconise la vaccination contre le zona des adultes immunocompétents de 65 ans et plus, préférentiellement avec le vaccin SHINGRIX.

La HAS recommande également la vaccination contre le zona avec le vaccin SHINGRIX des personnes de 18 ans et plus, dont le système immunitaire est défaillant, en raison des pathologies innées (par exemple un déficit immunitaire primitif) ou acquises (par exemple immunodépression liée à l'infection par le VIH) ou d'un traitement (par exemple la corticothérapie au long cours ou les traitements immunosuppresseurs).

Tableau 5 : Essais cliniques en cours – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Etudes en cours	Objectif de l'étude	Disponibilité des données
Etude Zoster-049 : Etude internationale de phase IIIb, en ouvert, multicentrique, de suivi à long terme (ZOE-LTFU) des études 110390 et 113077 (Zoster-006/022) évaluant l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité à long terme du vaccin sous-unitaire contre le zona (HZ/su) de GSK Biologicals, et l'évaluation d'une ou deux doses supplémentaires du vaccin selon un schéma d'administration au mois 0 ou aux mois 0 et 2 dans deux sous-groupes de sujets âgés	Cette étude de suivi des études ZOSTER-006/022 a pour objectif d'évaluer l'efficacité à long terme du vaccin Shingrix chez les sujets qui ont été précédemment vaccinés dans ces études avec un suivi total de 10 ans post dose 2.	ClinicalTrials.gov : NCT02723773 Fin d'étude prévue en juin 2023. Les premiers résultats de suivi à 10 ans d'une analyse intermédiaire ont été publiés en octobre 2022 (65). Les premiers résultats de suivi à 8 ans d'une analyse intermédiaire ont été publiés en octobre 2021 (64).
Etude Zoster-101 : Etude de phase IIIb, en ouvert, multicentrique, de suivi à long terme de Zoster-049 (suivi des études Zoster-006/022) évaluant l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité à long terme du vaccin sous-unitaire contre le zona (HZ/su) de GSK Biologicals, et l'évaluation d'une ou deux doses supplémentaires du vaccin selon un schéma d'administration au mois 0 ou aux mois 0 et 2 dans deux sous-groupes de sujets âgés	Cette étude de suivi de l'étude Zoster-049 apporte des données à 11- 15 ans post-vaccination.	ClinicalTrials.gov : NCT05371080 Fin d'étude prévue en août 2027.
Étude visant à tester la réponse immunitaire à long terme du vaccin sous-unitaire contre le zona (HZ) de GlaxoSmithKline (GSK) chez des adultes ayant subi une transplantation rénale et ayant déjà été	Cette étude est une étude de suivi de l'étude Zoster 041 qui a été réalisée chez des adultes ayant subi une transplantation rénale.	ClinicalTrials.gov : NCT04176939 Fin d'étude prévue en août 2024.

vaccinés, puis visant à vérifier si deux doses supplémentaires du vaccin sont bien tolérées et capables de générer une réponse immunitaire.		
Étude visant à évaluer la tolérance et l'immunogénicité du vaccin sous-unitaire contre le zona (HZ/su) de GlaxoSmithKline (GSK) lorsqu'il est administré en deux doses à des adultes âgés d'au moins 50 ans ayant déjà présenté un épisode de zona.	L'objectif de cette étude est d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité du vaccin Shingrix chez des adultes âgés de 50 ans et plus qui ont déjà eu un épisode de zona.	ClinicalTrials.gov : NCT04091451 Fin d'étude prévue en février 2024.

3. Complément B. Tableaux de synthèse

3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique

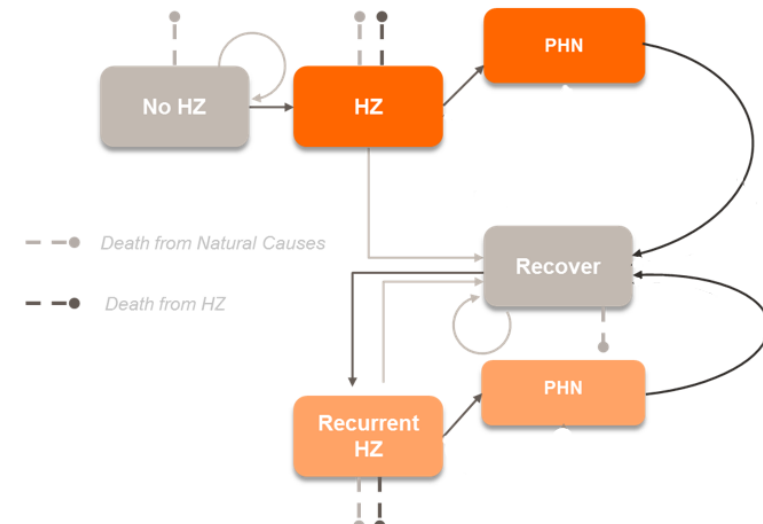
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Evaluer l'efficience de SHINGRIX par rapport aux alternatives cliniquement pertinentes dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) chez les adultes de 65 ans ou plus immunocompétents ou immunodéprimés.	L'objectif de l'évaluation économique n'est pas cohérent avec la demande de remboursement et l'AMM obtenue, excluant les patients immunodéprimés âgés de 18 à 64 ans. Cependant l'impact de cette exclusion sur les résultats est en partie exploré dans le cadre d'une analyse exploratoire dont les limites sont discutées par l'industriel.	Aucune (Cf. population simulée)
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (ACU) et analyse coût-résultat (ACR)	L'analyse coût-utilité est complétée d'une analyse exploratoire de type coût-résultat, exprimée en coût par « zona + NPZ » évités. Conformément au guide méthodologique pour l'évaluation économique de la HAS, il était attendu que l'analyse coût-utilité soit accompagnée d'une analyse coût-efficacité (ACE) fondée sur l'évaluation de la durée de vie. Toutefois, en raison de la faible surmortalité relative à la survenue du zona et de l'absence de différence entre les interventions sur la mortalité, l'absence de réalisation d'une ACE est acceptable. L'analyse exploratoire visant à comparer les coûts par « zona + NPZ » évités (ACR) n'est pas retenue. L'usage de ce critère pose question en raison de l'incertitude relative à sa validité et reproductibilité. En l'absence de littérature méthodologique et économique confirmant sa validité et reproductibilité, les résultats associés à ce critère sont fragiles (ces derniers sont présentés dans le complément C).	Aucune
Perspective : collective restreinte au système de santé	La perspective adoptée est acceptable.	Aucune
Horizon temporel : 30 ans Le choix de cet horizon temporel repose notamment sur : – l'histoire naturelle de la maladie, dont l'âge moyen d'apparition est de 59,4 ans et les complications peuvent persister trois mois après l'éruption cutanée ;	L'approche adoptée consiste à modéliser les événements sur un horizon de 30 ans, et à prendre en compte les bénéfices en termes d'années de vie ajustées sur la qualité de vie des patients au cours de la période définie. La prise en compte d'un horizon temporel au-delà de la période couverte par données observées est acceptable.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– l'espérance de vie dans la population générale ; – la persistance de la protection immunitaire. <i>Analyses de sensibilité : 20 ans (RDCR +3,5%)</i>	Le choix d'un horizon temporel à durée déterminée est recevable, bien que le choix d'une durée de 30 ans demeure arbitraire.	
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -18,6%) et 4,5% (RDCR +15,3%).</i>	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Population d'analyse : correspond aux patients immunocompétents ou immunodéprimés âgés de 65 ans et plus. Le périmètre de l'évaluation d'efficience a été restreint par rapport au périmètre de l'AMM et des recommandations vaccinales, en excluant les personnes immunodéprimées âgées de 18 à 64 ans. L'évaluation de l'efficience porte sur 92% de la population des recommandations vaccinales (soit 14 725 470 des 16 064 500 personnes qui la composent), les huit pourcents restants correspondent aux personnes immunodéprimées âgées de 18 à 64 ans. Analyse en sous-population – patients immunocompétents âgés de 75 et plus. Analyse complémentaire – patients immunocompétents âgés de 65 à 74 ans (éligibles à un traitement par ZOSTAVAX) ; <i>Analyse de sensibilité :</i> – Ensemble de la population concernée par les recommandations vaccinales du HCSP, e.g. adultes immunodéprimés âgés de plus de 18 ans et les adultes de plus de 65 ans immunocompétents (RDCR -37,5%).	La population d'analyse est partiellement superposable à la population demandée au remboursement et éligible à une vaccination par SHINGRIX. L'exclusion des patients immunodéprimés âgés de 18 à 64 ans de l'analyse de l'efficience est acceptable en raison de leur faible proportion au sein de la population cible (environ 8%) et de la robustesse limitée des données d'efficacité, d'utilité et de coûts spécifiques de ces derniers. Cependant, l'absence d'analyse de référence au sein de la population immunodéprimée est regrettable compte tenu de l'intérêt tout particulier de SHINGRIX dans la prévention du zona et de ses complications chez les patients immunodéprimés ne disposant pas d'alternatives préventives. Patients immunocompétents âgés de 65 à 74 ans (analyse complémentaire) et âgés de 75 ans et plus (analyse en sous-population) Concernant les analyses complémentaires et en sous-populations, celles-ci étaient cohérentes au moment de leur réalisation avec l'offre de soins et la disponibilité de ZOSTAVAX dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes chez les patients âgés de 65 à 74 ans immunocompétents. Dans le contexte d'un arrêt de commercialisation de ZOSTAVAX en juin 2024, l'analyse complémentaire intégrant ce comparateur est finalement peu informative.	Mineure
Options comparées Intervention évaluée : SHINGRIX Compareurs :	L'identification des interventions comparées à partir des recommandations de prévention et de prise en charge est justifiée et acceptable (cf. analyse critique de la population d'analyse).	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Analyse de référence - patients âgés de 65 ans et plus : absence de vaccination ; – Analyse en sous-population - patients immunocompétents 75 ans et plus : absence de vaccination ; – Analyse complémentaire - patients immunocompétents 65 à 74 ans : ZOSTAVAX, absence de vaccination. A ce jour, aucun vaccin ni traitement préventif n'est disponible chez le sujet immunodéprimé.		

Modélisation

Population simulée : patients immunodéprimés et immunocompétents âgés de 65 ans ou plus, dont les caractéristiques démographiques simulées sont issues des données de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) (répartition de la population par classe d'âge et de taux de mortalité par classe d'âge). Analyse de la représentativité : uniquement sur l'âge des patients et le genre.	Le choix de recourir à des données épidémiologiques issues de la littérature, afin de documenter les caractéristiques de la population simulée (répartition par classe d'âge et taux de mortalité), se heurte à l'utilisation d'efficacités vaccinales estimées au sein de populations hétérogènes (notamment les essais cliniques ZOE 50, ZOE 70 et <i>Shingles Prevention Study</i>). L'analyse de la représentativité des patients des essais ZOE 50 et ZOE 70 à la population française susceptible de bénéficier d'une vaccination par SHINGRIX est limitée à l'âge des patients et au genre alors que différents facteurs modificateurs d'effet ou facteurs de risques de la maladie sont identifiés dans la littérature (notamment les pathologies à l'origine d'immunosuppression ou encore l'ethnie). L'immunosuppression induite par une maladie ou par un traitement, facteur de risque de la maladie établi, constituait un critère d'exclusion des études ZOE (non repris dans l'indication de AMM). L'impact de cette différence n'est pas exploré mais présenté comme limité par l'industriel compte tenu de la faible proportion que représentent les patients immunodéprimés parmi les patients susceptibles d'être traités par SHINGRIX. L'absence de discussion quant à la représentativité de la population simulée en termes de genre ou d'ethnie à la population française est acceptable en raison des données disponibles limitées à date. Près de 77% de la population <i>modified total vaccinated</i> (MTV, de l'essai Zoster-022) est d'origine caucasienne et 55% de sexe féminin, rassurant quant à la transposabilité de la population au sein de laquelle l'efficacité vaccinale de SHINGRIX a été estimée. Au regard de l'objectif formulé, l'inclusion des patients immunodéprimés de plus de 65 ans au sein de l'analyse interroge et est insuffisamment détaillée compte-tenu des	Mineure
--	--	---------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	données prises en compte. Si les caractéristiques démographiques, les coûts liés à au suivi des zona et douleurs post-zostériennes sont spécifiques de patients immunocompétents et immunodéprimés, les données d'efficacité et d'utilité sont quant à elles spécifiques aux patients immunocompétents. L'incertitude autour de l'efficacité chez les patients de 65 ans et plus immunodéprimés est en partie explorée en analyse de sensibilité, en considérant l'efficacité vaccinale issue de l'étude Zoster-002 chez cette proportion de patients (13% de la population de 65 ans ou plus), entraînant une augmentation du RDCR de 10%. Une analyse de sensibilité portant sur l'ensemble des patients de 65 ans et plus immunodéprimés, sans pondération de l'efficacité avec celle des patients immunocompétents, aurait été intéressante.	Mineure
Modèle : modèle de Markov multi-cohortes comprenant trois cohortes réparties en groupes d'âge chez les personnes âgées de 65 ans ou plus (65-69, 70-79, 80+) à 6 états de santé.  Etats du modèle – No Herpes Zoster (HZ) : correspond à l'état sans zona ; – HZ : correspond à l'état zona, sans prise en compte des NPZ ; – Post-herpetic neuralgia (PHN) : correspond à l'état NPZ ;	La structure du modèle est cohérente avec l'évolution de la maladie et permet de prendre en compte l'expérience du zona et de ses complications. La structure du modèle n'a cependant pas été comparée à d'autres structures publiées dans la littérature. L'état de santé zona (HZ cf. figure 7 du rapport technique post-échange technique de l'industriel) intègre d'office les complications du zona autres que les NPZ, sans que l'impact de ce choix sur les résultats ne soit discuté ou exploré. Le choix de modéliser une récurrence de la maladie interroge au regard des données utilisées afin de renseigner cet état de santé (ne permettant pas de différencier le rang du zona). L'incertitude entourant ce choix de modélisation aurait dû être explorée dans le cadre d'analyses de sensibilité (absence de récurrence et possibilité de récurrence après différentes périodes), et reste donc inconnue.	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Recover : correspond à l'état rémission à la suite d'un épisode de zona/NPZ ; – Recurrent HZ : correspond à l'état zona récurrent sans prise en compte des NPZ ; – PHN ; correspond à l'état NPZ à la suite d'un zona récurrent.		
Événements intercurrents Événements indésirables (EIs) : – Nature des EIs modélisés : • Traités par des soins de ville ; • Nécessitant une prise en charge aux urgences du patient ; • Nécessitant une consultation avec un médecin généraliste ; • Nécessitant une hospitalisation des patients. – Source des données : • Bras SHINGRIX : études cliniques ZOE 50 et ZOE 70 ; Patients immunocompétents âgés de 65 à 74 ans (analyse complémentaire) • Bras ZOSTAVAX : études SPS (4) et ZEST (5). Hypothèse que les consultations médicales liées aux EIs pour ZOSTAVAX sont similaires à celles observées dans les groupes placebo des études ZOE. <i>Analyse de sensibilité :</i> – Absence de prise en compte des EIs (RDCR -0,3%).	La modélisation des EIs selon quatre catégories permet de tenir compte fidèlement du profil de tolérance de l'intervention. Patients immunocompétents âgés de 65 à 74 ans (analyse complémentaire) L'utilisation des données de tolérance issues de l'étude SPS (4) afin de documenter le profil de ZOSTAVAX est acceptable compte tenu des caractéristiques des patients inclus dans cette étude, notamment des patients adultes de plus de 60 ans, ne présentant pas d'immunosuppression induite soit pas une maladie ou un traitement. Le recours aux données de tolérance issues de l'étude ZEST (5) afin de modéliser la tolérance du ZOSTAVAX n'est pas acceptable, car spécifiques de patients âgés de 50 à 59 ans. Le recours à deux sources différentes afin de renseigner la tolérance au ZOSTAVAX n'a pas été justifié par l'industriel et l'impact de ce choix sur les résultats de l'analyse n'a pas été discuté. L'indexation de la consommation de ressources (consultation médicale) du bras ZOSTAVAX sur celle du bras « absence de vaccination » dans les essais ZOE 50 70 est acceptable.	Aucune
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 30 ans Cycles : 1 an, avec correction de demi-cycle Hypothèses d'extrapolation – Efficacité du vaccin appliquée dès le 1^{er} cycle. – Perte d'efficacité vaccinale mesurée par l'étude Zoster-049 sur un suivi de 8 ans de près de 50% des patients initialement inclus dans les essais ZOE-50 et ZOE-70	La durée de simulation est cohérente avec l'horizon temporel retenu. Une durée de cycle d'un an est acceptable au regard de la durée d'un épisode de zona accompagné de NPZ. La modélisation d'une perte d'efficacité linéaire est justifiée par l'industriel compte-tenu de l'étude Zoster-049, dans laquelle une baisse linéaire de l'efficacité au cours du temps sur les huit premières années de suivi est observée.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• Application d'une perte d'efficacité vaccinale contre le zona et les NPZ dans le temps par le biais d'une régression linéaire (publication de Boutry et al. [6]). - Modélisation d'une perte d'efficacité annuelle de 1,5% pour les 65 – 69 ans et de 2,3% pour les 70 ans et plus. Patients immunocompétents âgés de 65 à 74 ans (analyse complémentaire) Hypothèses d'extrapolation – Perte d'efficacité vaccinale mesurée par les études STPS (suivi à court terme) et LTPS (suivi à long terme de près de 8 ans) des patients initialement inclus dans l'essai SPS. • Modélisation d'une perte d'efficacité annuelle de 5,4% les 4 premières années puis de 5,1% ensuite.	Bien que l'utilisation d'une régression linéaire soit théoriquement understandable, la robustesse de la régression prise en compte n'est pas assurée car reposant uniquement sur sept points de mesure. Aucune méthode alternative de modélisation de la perte d'efficacité vaccinale n'a été proposée et discutée par l'industriel, alors que des approches alternatives ont été suggérées dans d'autres évaluations internationales telles que celle du KCE (7), où le meilleur ajustement aux données a été obtenu via une fonction (1 – exponentielle). L'impact de ce choix sur la modélisation de la perte d'efficacité et les résultats du modèle reste donc inconnu et est susceptible d'être important. De plus, aucune donnée n'est disponible pour mesurer l'efficacité vaccinale au-delà de la durée de suivi de l'étude Zoster-049. Une incertitude demeure sur la durée de protection conférée à long terme par SHINGRIX. Conformément au guide méthodologique pour l'évaluation économique à la HAS, il était attendu une exploration de l'incertitude inhérente à la persistance de l'effet vaccinal dans le temps. A minima une analyse en scénario considérant un effet vaccinal relatif nul après la période d'observation aurait dû être proposée. Afin d'alimenter la discussion, il aurait également été intéressant de comparer la cinétique de perte d'efficacité observée pour SHINGRIX à celle de vaccin avec un mécanisme d'action similaire. Par ailleurs, la plausibilité clinique d'une décroissance linéaire en fonction de l'âge et des comorbidités des patients n'a pas été discutée par l'industriel. Patients immunocompétents âgés de 65 à 74 ans (analyse complémentaire) Le choix de modéliser des cinétiques de perte d'efficacité différentes entre SHINGRIX et ZOSTAVAX est acceptable en raison des données de suivi à long terme disponibles pour les deux vaccins et de leur mécanisme d'action respectif. Toutefois, tel que formulé pour l'analyse de référence, il était également attendu une exploration de l'incertitude inhérente à la persistance de l'effet vaccinal de ZOSTAVAX dans le temps.	Importante
Méthodes d'estimation des probabilités de transition Sources de données Essais cliniques ZOE-50 et ZOE-70, de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo : efficacité vaccinale chez les patients immunocompétents de 50 ans ou plus et 70 ans ou plus respectivement ; – Essai clinique Zoster-002 sur les patients immunodéprimés du fait d'une greffe de cellules souches hématopoïétique : efficacité vaccinale chez les patients immunodéprimés ;	Le recours à l'étude Belchior et al. (8) reposant sur les données du réseau Sentinelles pour l'estimation de l'incidence du zona et des NPZ est acceptable. Cependant, ces données sont relativement anciennes (2005 - 2008) et l'évolution de l'estimation de l'incidence du zona et des NPZ n'a pas été discutée par l'industriel. La modélisation d'un taux de récurrence dans le modèle est source d'incertitude au regard des éléments suivants :	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve									
– Belchior et al. (8) : données d'incidence du zona et des NPZ issues des études françaises sentinelles de 2005 à 2008 ; – Avis d'experts : probabilité de récurrence du zona et des NPZ ; – INSEE : données de mortalité de la population générale française. Patients immunocompétents âgés de 65 à 74 ans (analyse complémentaire) – Méta-analyse en réseau (MAR) : efficacité vaccinale relative de SHINGRIX versus ZOSTAVAX ; • Le réseau (cf. Complément C) est constitué de : - l'essai ZOE-50 et ZOE-70 : essais de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo : efficacité vaccinale chez les patients de 50 ans ou plus et 70 ans ou plus respectivement - l'essai SPS : étude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de ZOSTAVAX chez des sujets de 60 ans et plus – Méthode : approche fréquentiste et modèle à effet fixes. Méthode d'estimation des probabilités de transition Les probabilités de transition entre les états de santé zona, mort naturelle, décès liés au zona, guérison, zona récurrent, se produisent en utilisant un cycle annuel et sont spécifiques à l'âge. – Probabilité de transition entre l'état sans zona et l'état zona L'incidence du zona est estimée à partir des données de Belchior et al. (8) <table> <tr> <th></th><th>Incidence zona</th><th>Sources</th></tr> <tr> <td>65-69 ans</td><td>0,00860</td><td>Belchior et al. (8)</td></tr> <tr> <td>70-79 ans</td><td>0,01010</td><td>Estimée à partir de Belchior et al. (8) - moyenne des catégories d'âges de 70-74ans et 74-79 ans</td></tr> </table>		Incidence zona	Sources	65-69 ans	0,00860	Belchior et al. (8)	70-79 ans	0,01010	Estimée à partir de Belchior et al. (8) - moyenne des catégories d'âges de 70-74ans et 74-79 ans	– le réseau Sentinelles ne différencie pas les patients ayant un premier zona de ceux ayant un zona récurrent, ainsi il n'est pas exclu que la modélisation d'un taux de récurrence entraîne un risque de double comptage des patients avec un zona, en faveur du produit évalué ; – les sujets ayant un antécédent de zona étaient exclus des études ZOE-50 et ZOE-70. L'efficacité de SHINGRIX chez ces patients est donc inconnue ; – l'hypothèse selon laquelle le taux de récurrence est identique au taux d'incidence est fondée sur avis d'experts, et aucune source alternative n'est mobilisée. Il était a minima attendu que des analyses en scénario soit réalisées afin d'évaluer l'impact de ce choix sur les résultats du modèle, notamment une analyse considérant un taux de récurrence nul. Le choix de ne pas modéliser une surmortalité spécifique au zona ou aux NPZ est understandable, au regard de la très faible mortalité associée à cette pathologie. Patients immunocompétents âgés de 65 à 74 ans (analyse complémentaire) La MAR réalisée sur laquelle repose l'estimation des probabilités de transition dans la sous-population d'analyse des patients immunocompétents âgés de 64 à 75 ans n'est pas suffisamment documentée et présente certaines limites : – la taille réduite du réseau ; seuls deux réseaux ont été identifiés pour mesurer l'efficacité relative des vaccins sur le risque de zona et de NPZ ; – l'incertitude sur la prise en compte de potentiels modificateurs de l'effet des traitements ; • trois potentiels modificateurs d'effet de traitement ont été retenus dans la MAR : l'âge, le genre et l'ethnie. Compte-tenu du nombre limité d'essais disponibles, une analyse statistique permettant de tester l'impact de ces potentiels modificateurs d'effet sur les résultats n'a pas été réalisée ; • le genre n'est pas distribué de façon homogène entre les études, et, aucune stratification n'a pas été réalisée sur cette variable ; – les résultats obtenus via la MAR interrogent, notamment l'efficacité vaccinale contre les NPZ et les intervalles de confiance associés, similaires entre les tranches d'âge 65 – 69 ans et 70 ans et plus que ce soit pour SHINGRIX ou ZOSTAVAX versus l'absence de vaccination.	Importante
	Incidence zona	Sources									
65-69 ans	0,00860	Belchior et al. (8)									
70-79 ans	0,01010	Estimée à partir de Belchior et al. (8) - moyenne des catégories d'âges de 70-74ans et 74-79 ans									

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
> 80 ans	0,01125	Estimée à partir de Belchior et al. (8) - moyenne des catégories d'âges 80-84 ans et 85 ans et plus	Bien que les résultats suggèrent une efficacité supérieure de SHINGRIX par rapport à ZOSTAVAX, ces résultats sont à lire avec précaution en raison d'une forte incertitude quant à la robustesse des résultats obtenus via la MAR.	
– Probabilité de transition entre l'état zona et l'état NPZ				
La fréquence des NPZ est estimée à partir de l'étude Belchior et al. (8)				
	Incidence NPZ	Sources		
65-69 ans	0,13000	Belchior et al (2016)		
70-79 ans	0,1600	Estimé à partir de Belchior et al. (8) (moyenne des catégories d'âges de 70-74ans et 74-79 ans)		
> 80 ans	0,1950	Estimé à partir de Belchior et al. (8) (moyenne des catégories d'âges 80-84 ans et 85 ans et plus)		
– Probabilité de transition entre les états zona/NPZ et l'état guérison				
Aucune surmortalité spécifique n'est directement associée à un zona ou à une NPZ. Ainsi, la probabilité de transition dans l'état guérison est égale à (1 – probabilité de mortalité de la population générale).				
– Probabilité de transition entre l'état guérison et l'état zona récurrent				
La probabilité de récurrence du zona est identique à la probabilité d'incidence du zona, selon avis d'experts. L'industriel justifie également cette hypothèse en raison de l'incidence considérée dans l'étude Belchior et al. (8), qui ne différencie pas les zonas par rang.				
– Probabilité de transition entre l'état zona récurrent et l'état NPZ				
La probabilité de récurrence des NPZ est identique à la probabilité d'incidence des NPZ, selon avis d'experts.				
– Probabilité de transition entre tous les états et l'état décès				

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
La mortalité par classe d'âge est issue de la mortalité de la population générale de l'INSEE 2024. <i>Analyse de sensibilité ;</i> – <i>Prise en compte de l'efficacité chez les patients immunodéprimés (RDCR +10%) ;</i> – <i>(Patients immunocompétents âgés de 65 à 74 ans) : comparaison naïve entre SHINGRIX et ZOSTAVAX (RDCR -3 %)</i>		
Méthodes d'estimation des événements intercurrents Événements indésirables (EIs) : Sélection des EIs observés dans les études cliniques ZOE-50 et ZOE-70 selon 4 catégories : – EIs traités par des soins de ville ; – EIs nécessitant une prise en charge aux urgences du patient ; – EIs nécessitant une consultation avec un médecin généraliste ; – EIs nécessitant une hospitalisation des patients. Il a été fait l'hypothèse que les proportions d'EIs sont équivalentes pour les deux doses de vaccination. Arrêts de traitement : NA (schéma vaccinal défini) Absence de modélisation d'arrêt de traitement. <i>Analyse de sensibilité :</i> – <i>Couverture vaccinale deuxième dose 70% (RDCR -2,1%)</i>	Événement indésirables La modélisation des EIs est insuffisamment explicitée et manque de transparence. Aucune information n'est donnée sur le seuil de sélection des EIs, ou encore sur la manière dont sont répartis les EIs dans les différentes catégories (ci-contre). Les fréquences données pour chaque catégorie d'EIs ne peuvent donc pas être vérifiées et retrouvées avec les informations données par l'industriel. Arrêt de traitement L'absence de modélisation d'arrêt de traitement et cohérente avec les données d'efficacité modélisées, estimées sur la population mTVC, excluant notamment de l'analyse les patients qui n'avaient pas reçu la deuxième vaccination ou qui avaient développé un cas confirmé de ZH avant les 30 jours suivant la deuxième vaccination. Le critère de jugement principal des essais cliniques ZOE 50 et 70 ont été évalués sur les populations mTVC. En pratique courante, il est attendu qu'une certaine proportion de patients ne complète pas leur schéma vaccinal, à l'image des résultats des essais cliniques versés au dossier, faisant état de 5% de patients n'ayant pas reçu une seconde dose de SHINGRIX. La proportion de patients ne complétant pas les deux doses de vaccination devrait d'autant plus être supérieure en vie réelle que dans le cadre réglementé d'un essai clinique. L'industriel a réalisé une analyse en scénario considérant un schéma vaccinal complet pour 70% des patients. L'efficacité observée entre les 2 doses dans les essais cliniques est alors appliquée aux patients ne complétant pas leur schéma vaccinal. Les hypothèses relatives à cette analyse en scénario ne sont pas discutées ni justifiées. Une	Mineure Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	exploration plus approfondie de l'incertitude relative à la complétion du schéma vaccinal était attendue.	
Validation		
Validation technique – Vérification des valeurs d'entrée et des formules afin d'identifier les possibles erreurs d'écriture ; – Test de la fonctionnalité de tous les menus et vérification du caractère plausible des résultats ; – Réalisation de toutes les analyses de sensibilité et vérification de l'alignement des résultats sur les conclusions principales. Le contrôle qualité a été réalisé par une personne n'ayant pas participé au développement du modèle. Validation interne – Absence de validation interne justifiée en raison : • de l'impossibilité de comparer le nombre d'épisodes de zona/NPZ simulés dans le modèle et observés dans les essais car le modèle ne repose pas strictement sur les données des essais ZOE-50 et ZOE-70 ; • de l'absence de phénomène d'attrition dans le modèle, contrairement aux essais ZOE-50 et ZOE-70 ; • de la surreprésentation des patients âgés de 70 ans et plus dans les essais ZOE-50 et ZOE-70 par rapport à la population modélisée. Validation externe – Les données du modèle à 1 an ont été comparées avec les données du Réseau Sentinelles. Validation croisée – Exercice de validation croisée avec l'évaluation économique de ZOSTAVAX, complétée avec les données de la publication de Bresse et al. (9).	Validation technique L'exercice de validation technique a été décrit par l'industriel. Validation interne L'absence d'exercice de validation interne compte tenu des éléments présentés est justifiée. Validation externe L'exercice de validation externe proposé aborde la comparaison du modèle aux mêmes ensembles de données que ceux utilisés pour calibrer le modèle (réseau Sentinelles), ce qui ne constitue pas un processus de validation acceptable. L'industriel justifie l'impossibilité de réaliser un exercice de validation externe sur un ensemble de données alternatif en raison de l'absence d'autres sources de données épidémiologiques recensant les cas de zona en France. Validation croisée L'exercice de validation croisée avec l'évaluation économique de ZOSTAVAX se limite aux résultats en termes de RDCR, en raison de l'absence d'estimations brutes de cas de zona et de NPZ dans l'avis CEESP de ZOSTAVAX et dans la publication de Bresse et al. (9). Les deux modèles sont semblables concernant les données d'incidence du zona, étant donné le recours à la même source de données. Des différences sont observées en termes de structure de modèle, de données de qualité de vie ainsi que de données de coûts. Les différences en termes de RDCR par QALY s'expliquent principalement par le choix de l'horizon temporel ainsi que les désutilités liées au zona et aux NPZ. Les désutilités liées à un zona ne peuvent toutefois pas être comparées entre les dossiers, notamment car dans le modèle de ZOSTAVAX les désutilités associées aux épisodes de zona et de NPZ sont modélisées par grade de sévérité, contrairement à SHINGRIX.	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	L'industriel n'a pas réalisé de validation croisée avec des analyses économiques soumises à l'étranger. Il aurait notamment été intéressant de comparer les choix réalisés dans le présent dossier avec ceux de l'analyse soumise à l'agence HTA Belge (KCE), particulièrement en ce qui concerne la modélisation de la perte d'effet vaccinale.	

Estimation de l'utilité

Sources de données : recueil de données au cours des essais cliniques ZOE-50 et ZOE-70 via le questionnaire EQ-5D-3L. Valorisation sur matrice française.

- Score d'utilité de base : utilité de la population générale française issue de la population 65-80 ans et + (Szende et al (2014) [83]) mesurée à partir du questionnaire EQ-5D-3L.

Catégories d'âge	Utilité de base des patients du modèle
65-69	0,81
70-74	0,81
75-79	0,735
80+	0,735

- Application de désutilités associées à un zona/NPZ selon les scores d'utilité des bras placebo des études ZOE-50 et ZOE-70 :
 - Hypothèse d'équivalence des scores moyens d'utilité pendant les 4 premières semaines du zona et tout au long de l'épisode de zona (90 jours) et de la survenue d'une NPZ.
- Application de scores de désutilité sur les EI issues de l'article de Le et Rotheberg (11).
 - Il a été supposé qu'une réaction locale/générale au vaccin entraînait une perte de QALY de 0,0001 et qu'une réaction grave entraînait une perte de QALY de 0,0082 ;
 - Les désutilités sont appliquées par dose de vaccin.

Scores d'utilité introduits dans le modèle

Le protocole de collecte de questionnaires EQ-5D-3L dans les essais cliniques ZOE-50 et ZOE-70 ne permet pas de capturer les variations de qualité de vie d'un patient développant un zona. Le recours à ces données est source d'incertitude en raison :

- du recueil des données limité aux quatre premières semaines suivant la survenue d'un épisode de zona, ne permettant pas de saisir l'impact de l'intégralité d'un épisode de zona ou des NPZ sur la qualité de vie ;
- des données disponibles uniquement chez les patients immunocompétents ;
- du recueil des questionnaires limité aux sujets ayant présenté un zona, entraînant un taux de complétion extrêmement faible : 0,25% des sujets du bras SHINGRIX (37 patients) et 3,25% des sujets du bras placebo (477 patients) des essais ZOE-50 et ZOE-70 ;
- de l'impossibilité de réaliser un modèle statistique permettant de prendre en compte l'aspect longitudinal des données.

Le choix de recourir aux données du bras placebo des essais pour modéliser la qualité de vie, en raison du trop faible nombre de sujets ayant complété le questionnaire dans le bras SHINGRIX est acceptable. Toutefois, la différence importante de désutilité liée au zona observée entre les sujets vaccinés et les sujets non vaccinés n'a pas été discutée par l'industriel.

Une analyse en scénario a été réalisée afin d'apprécier l'impact sur les résultats du recours à une source de données alternative (Curran et al. [77]) afin d'estimer les désutilités associées à un épisode de zona et aux NPZ. Cette analyse en scénario entraîne une forte diminution du RDCR (-42,3%), soutenant le caractère conservateur du choix réalisé en analyse de référence. Toutefois, le niveau de variabilité du RDCR associée à cette analyse montre qu'il existe une forte incertitude liée aux utilités dans le présent dossier.

Importante

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM	Réserve
Catégories d'âge	Utilité sans zona	Perte de QALY liée à un zona	Perte de QALY liée à un zona + NPZ	D'une manière générale, il est regrettable de ne pas disposer de données robustes d'utilité dans une maladie ayant principalement un impact sur la qualité de vie des patients. L'intégration des désutilités liées aux EI dans le modèle est insuffisamment décrite. La source utilisée pour estimer les désutilités (Le et Rotheberg (11)) considère deux catégories d'EIs, alors que quatre catégories d'EIs sont considérées dans le modèle, sans que la méthode d'intégration soit expliquée par l'industriel. En outre, aucune information sur la modélisation des durées des EIs pris en compte n'est donnée par l'industriel.	Mineure
65-69	0,810	0,016	0,136		
70-79	0,777	0,018	0,145		
80+	0,735	0,014	0,110		
Analyses de sensibilité : – scores d'utilité issues de la littérature (Curran et al. [77]) (RDCR -42,3%) ; – non prise en compte des désutilités liées aux EIs (RDCR -4,6%).					

Estimation des coûts

Les coûts sont exprimés en €, 2022.

Les postes de coûts pris en compte dans l'analyse de référence sont les :

- coûts des traitements ;
- coûts de prise en charge d'un zona en ville ;
- coûts de prise en charge d'un zona à l'hôpital ;
- coûts de prise en charge des EI ;
- coûts de transport.

L'estimation des coûts est détaillée dans le complément C, section 4.5.

Analyse de sensibilité :

- Administration de SHINGRIX par les médecins (40%) et pharmaciens (60%) (RDCR -9%) ;

L'identification, la mesure et la valorisation des coûts est dans l'ensemble acceptable, à l'exception des coûts liés à la prise en charge du zona.

Le choix d'appliquer de manière systématique l'honoraire de dispensation pour toute exécution d'ordonnance pour les patients âgés de plus de 70 ans à tous les patients bénéficiant de vaccin est acceptable, l'impact sur les résultats est incertain mais attendu limité en raison du montant limité de l'honoraire.

S'il est attendu que la vaccination par SHINGRIX puisse être en partie assurée par les pharmaciens, les proportions de patients vaccinés par ces derniers demeurent très incertaines. L'analyse en scénario proposée permet de rendre compte d'une pratique vaccinale plus proche de celle attendue en vie réelle. La valorisation de l'administration par les pharmaciens dans le cadre de cette analyse de sensibilité ne semble cependant pas prendre en compte la consultation chez le médecin généraliste à l'origine de la prescription initiale.

Concernant l'estimation des coûts liés à la prise en charge d'un zona :

- la valorisation des coûts associés à la prise en charge du zona, fondée sur les données de l'étude de Mick et al. (13) et sur les résultats d'une étude PMSI (cf. Complément C, section 4.5) présente plusieurs limites :
 - l'étude PMSI réalisée ne permet pas d'identifier les coûts d'hospitalisation dues aux événements de zona et de NPZ à partir de diagnostics principaux (DP), mais

Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	comprend les diagnostics associés (DA) et diagnostics associés significatifs (DAS) ; • l'étude repose sur des données anciennes, à savoir 108 cas de zona incidents observés sur l'année 2005 (collectées auprès 42 médecins). La prise en charge du zona n'ayant pas été modifiée substantiellement depuis, l'hypothèse selon laquelle les ordres de grandeurs sont similaires est acceptable. L'estimation du coût de prise en charge en demeure très incertaine ; • le coût associé à la prise en charge du zona composite, dans la mesure où il intègre la consommation de ressources liée à la prise en charge des complications du zona, autres que les NPZ. Ce choix, motivé par les données disponibles dans l'indication, induit la simulation implicite de complications de la maladie en termes de coût. – L'intégration de données intermédiaires dans le fichier Excel du modèle ne facilite pas l'évaluation de la simulation. Les ordres de grandeurs des coûts retenus semblent toutefois plausibles.	

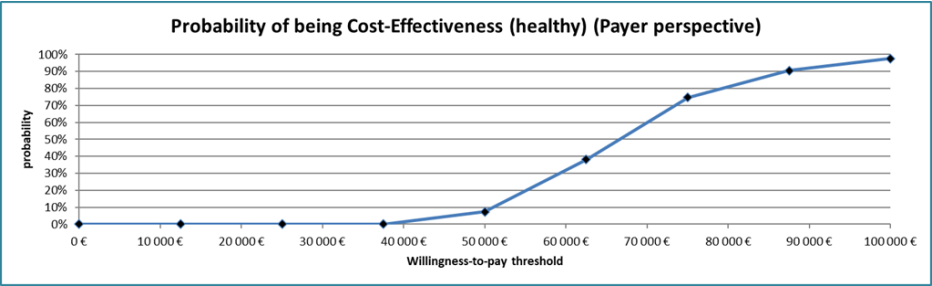
Analyse de l'incertitude

Analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres (DSA) – 109 paramètres ont été testés, considérant les bornes des IC95% lorsque disponibles, et à défaut les bornes arbitraires (+/- 20%) ; – Variables testées : données épidémiologiques (incidence zona, incidence NPZ, récurrence zona et récurrence NPZ) ; mortalité ; données d'utilité (scores d'utilité et pertes d'utilité) ; Analyses de sensibilité déterministes en scénarios – Horizon temporel : 20 ans ; – Taux d'actualisation : 0% ; 4,5% ; – Données d'efficacité : Prise en compte de l'efficacité chez les patients immunodéprimés ; – Utilités : Scores d'utilité issues de la littérature, indépendant du statut vaccinal ; – Événements indésirables : Absence d'EI ; Pas de prise en compte des désutilités liées aux EI. – Coût d'administration : Administration des vaccins par un pharmacien et un médecin : répartition 60% - 40%, respectivement ;	L'exploration de l'incertitude relative aux choix structurants, sources de données, hypothèses choix de modélisation et aux paramètres est clairement présentée. Le nombre d'analyses de sensibilité en scénario est insuffisant. L'exploration de l'incertitude générée par les choix de modélisation s'en voit limitée. Des analyses de sensibilité en scénario étaient notamment attendues sur les paramètres tels que le taux de récurrence du zona ou la modélisation de la perte d'efficacité vaccinale.	Aucune (Cf. limites relevées ci-dessus)
--	--	--

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Couverture vaccinale 2nde dose : 70%. Analyse de sensibilité probabiliste (PSA) – Nombre de simulations : 1 000 ; – 21 paramètres intégrés dans la PSA ; – Distributions de probabilité associées aux paramètres du modèle : • Bêta : incidence du zona, incidence des NPZ, taux de récurrence (zona, NPZ), mortalité du zona, données d'utilité, données d'efficacité ; • Gamma : données de coûts (coût d'acquisition, d'administration, prise en charge du zona, prise en charge des NPZ, prise en charge des EIs).		

3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

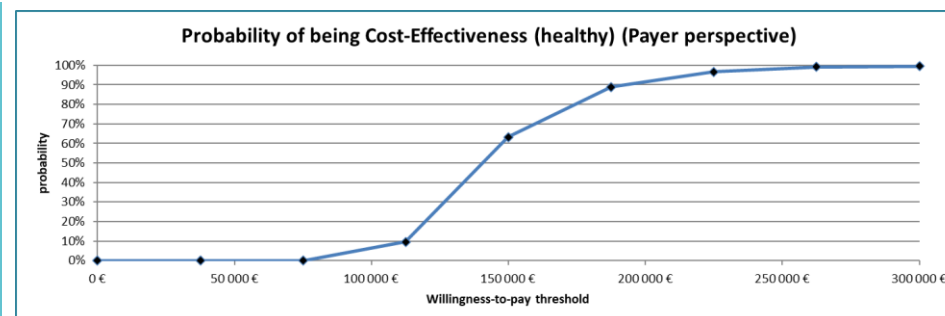
Résultats de l'analyse de référence				Analyse probabiliste associée	
Résultats Sur un horizon temporel de 30 ans, SHINGRIX est associé à un gain en QALY et à un coût supplémentaire par rapport à l'absence de vaccination. La vaccination par SHINGRIX est associée à un RDCR de 145 098 €/QALY.				A l'issue des 1 000 simulations de Monte Carlo (cf. Figure 19 – complément C), le RDCR moyen versus l'absence de vaccination est estimé à 148 606 €/QALY (similaire à celui de l'analyse référence 145 098 €/QALY). La probabilité de 80% pour SHINGRIX d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 166 412 €/QALY.	
Résultats actualisés, rapportés à un sujet – population d'analyse				Courbe d'acceptabilité - critère de résultats €/QALY - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - avril 2024 	
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	RDCR (€/QALY)		
Absence de vaccination	██████	8,905	-		
Vaccination par SHINGRIX	519,25	8,908	145 098		
Résultats actualisés, pour une population de 1 000 000 de sujets – population d'analyse					
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	RDCR (€/QALY)		
Absence de vaccination	██████████	8 904 961	-		
Vaccination par SHINGRIX	519 248 489	8 908 041	145 098		
Résultats – analyse en sous-populations : patients âgés de plus de 75 ans				La probabilité de 80% pour SHINGRIX d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 207 910 €/QALY. Courbe d'acceptabilité : Analyse en sous-populations 75 ans ou plus immunocompétents – source : rapport technique de l'industriel après échange technique - avril 2024	
Interventions	Coûts totaux par sujet (€)	Zona+NPZ	QALYs par patient	RDCR Coût/cas évités	RDCR Coût/QALY

Absence de vaccination	■	135 382	7,014	Référence	Référence
SHINGRIX	516,29	31 487	7,016	4 318 €/cas évités vs Absence de vaccination	179 317 €/QALY vs Absence de vaccination

Sur un horizon temporel de 30 ans, et pour la population de 65 à 74 ans immunocompétente, SHINGRIX est associé à un gain en QALY et à un coût supplémentaire par rapport à ZOSTAVAX et à l'absence de vaccination. La vaccination par SHINGRIX est associée à un RDCR de 133 767 €/QALY versus l'absence de vaccination et à un RDCR de 140 559 €/QALY versus ZOSTAVAX.

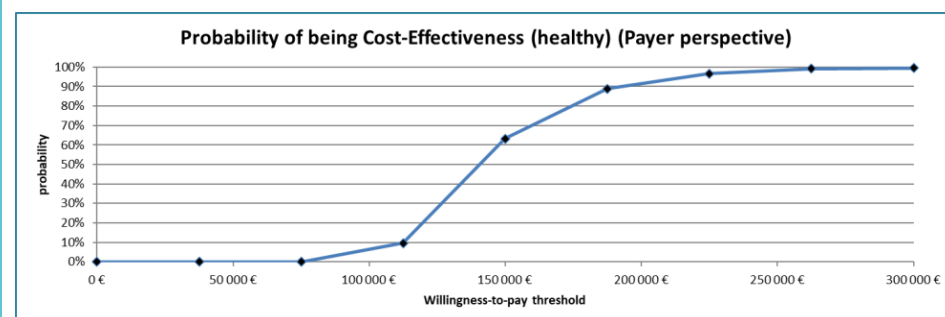
Résultats – analyse complémentaire : patients de 65 à 74 ans immunocompétents, incluant zostavax

Interventions	Coûts totaux par sujet	Zona+NPZ	QALYs par patient	RDCR Coût/cas évités	RDCR Coût/QALY
Absence de vaccination	■	201 833	10,669	Référence	Référence
ZOSTAVAX	213,21€	171 361	10,670	4 471 €/cas évités versus Absence de vaccination	120 402€/QALY versus Absence de vaccination
SHINGRIX	526,12 €	63 067	10,672	2 889€/cas évités vs ZOSTAVAX	140 559€/QALY vs ZOSTAVAX



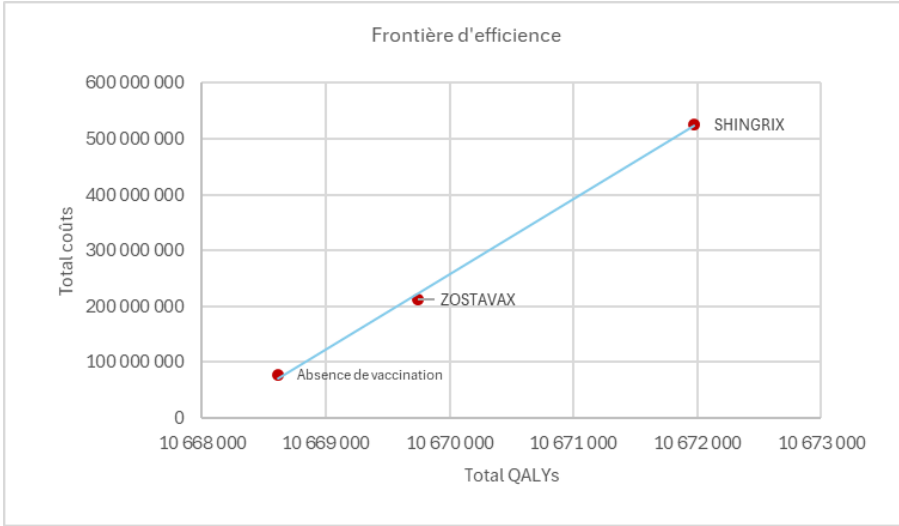
La probabilité de 80% pour SHINGRIX d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 168 309 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité sous-population 65 à 74 ans immunocompétents - critère de résultats €/QALY - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - avril 2024



ZOSTAVAX dominé (dominance étendue)	
3 237 €/cas évités vs Absence de vaccination	133 767€/QALY vs Absence de vaccination*

Frontière d'efficience



Exploration de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

Analyse en scénario	Δ Coûts (€)	Δ QALY	RDCR / QALY (€)	Δ RDCR / QALY (analyse de référence)
Analyse de référence	██████	0,003	145 098	-
Taux d'actualisation de 0%	██████	0,004	118 156	- 18,6 %
Taux d'actualisation de 4,5%	██████	0,002	167 360	15,3 %
Prise en compte de l'efficacité chez les patients immunodéprimés	██████	0,003	159 486	9,9 %
Utilisation des pertes de QALY de la publication de Curran et al. (14)	██████	0,005	83 774	- 42,3 %

Analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres

Figure 1 : Diagramme en tornade analyse de référence (€/QALY) - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - avril 2024

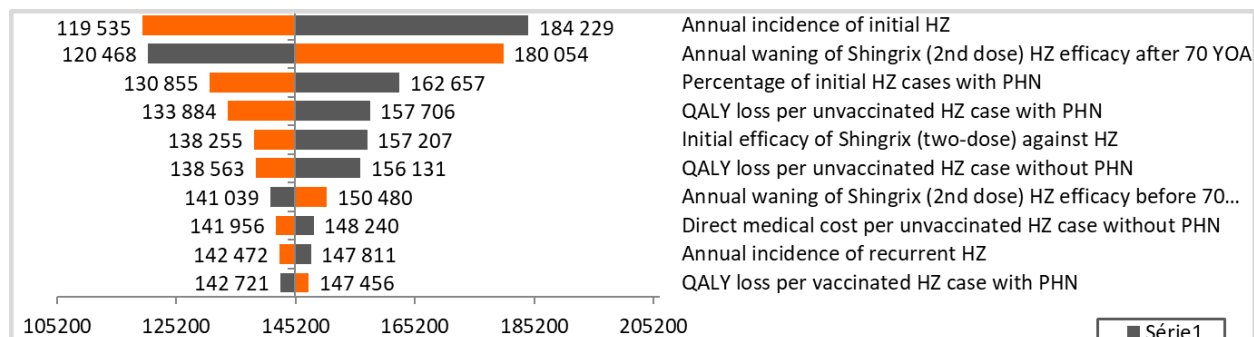


Tableau 6 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres du modèle (€/QALY) - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - avril 2024

Analyse principale – RDCR 145 098 €/QALY			RDCR associé à l'analyse (€/QALY)		Variation du RDCR (%)	
	Valeur de référence	Variation	Borne basse	Borne haute	Min	Max
Incidence du zona	65 – 69 ans : 0,00860 70 – 79 ans : 0,01010 80+ ans : 0,01125	Belchior et al. (8) + variation arbitraire de +/- 20%	184 229	119 535	27,0	-17,6
Perte d'efficacité SHINGRIX ≥70 ans	95,4%	89,7% ; 100,0% : IC de l'étude ZOSTER 049	120 468	180 054	-17,0	24,1
Pourcentage de cas de zona avec NPZ	65 – 69 ans : 0,130 70 – 79 ans : 0,160 80+ ans : 0,195	Belchior et al. (8) + variation arbitraire de +/- 20%	162 657	130 855	12,1	-9,8
Perte de QALY liée au zona + NPZ chez les patients non vaccinés	65 – 69 ans : 0,016 70 – 79 ans : 0,018 80+ ans : 0,014	Données EQ-5D-3L des essais ZOE 50 et 70	157 706	133 884	8,7	-7,7

3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Estimer les conséquences financières liées à l'introduction sur le marché de SHINGRIX, sur un horizon temporel de 5 ans en France dans la population de 65 ans ou plus.	L'objectif de l'AIB est cohérent avec celui de l'analyse de l'efficience. L'exclusion des patients immunodéprimés âgés de 18 à 65 ans acceptable compte tenu de leur faible représentation au sein de la population de l'indication sollicitée au remboursement (cf. population cible ci-après).	Aucune
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire (AMO)	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : 5 ans	Le choix d'un horizon temporel de 5 ans est conforme aux recommandations méthodologiques. Il a été justifié par l'industriel compte-tenu de l'absence d'arrivée à court terme d'autre vaccin ou traitement dans l'indication concernée.	Aucune
Population d'analyse : correspond aux patients immunocompétents ou immunodéprimés âgés de 65 ans et plus.	La population d'analyse est cohérente avec l'objectif de l'AIB et en partage les limites.	Aucune
Population cible : Conformément au choix de population d'analyse, l'analyse d'impact budgétaire est restreinte aux patients âgés de 65 ans et plus. Selon la pyramide des âges INSEE au 1er janvier 2023 (15), la population des adultes âgés de 65 ans ou plus est composée de 14 725 470 personnes. Durant l'année, près de 800 000 nouvelles personnes atteignant l'âge de 65 ans seront éligibles à la vaccination. La population cible est supposée constante tout au long de l'horizon temporel.	Le calcul de la population cible prévalente à partir des données de l'INSEE est acceptable et est cohérent avec la population d'analyse. L'exclusion de la population adulte de moins de 65 ans immunodéprimée est acceptable au regard de sa part limitée au sein de la population de l'indication (soit 1 339 030 patients [9%], estimation à partir nombre de patients bénéficiant d'une affection longue durée (ALD). Ainsi, la population cible prévalente de l'analyse d'impact budgétaire, représente près de 92 % de la population pour laquelle la recommandation de vaccination par SHINGRIX est établie. L'hypothèse selon laquelle la population cible est constante au cours du temps est acceptable bien que l'application d'un taux de croissance annuelle selon les données de l'INSEE aurait été plus plausible.	Aucune
Scénarios comparés : – Scénario avec SHINGRIX ; – Scénario sans SHINGRIX.	Les scénarios comparés sont cohérents avec l'objectif formulé par l'industriel. L'exclusion de ZOSTAVAX de l'analyse d'impact budgétaire est acceptable en raison de son arrêt de commercialisation prévu à partir de juin 2024.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	En l'absence de stratégie vaccinale alternative dans le zona et les douleurs post zostériennes, la construction des scénarios et la sélection des interventions sont acceptables.	

Parts de marché et population rejointe

Couverture vaccinale

L'industriel justifie la hausse de la couverture vaccinale avec SHINGRIX par rapport à ZOSTAVAX en raison :

- de la mise à disposition de SHINGRIX dans une indication plus large que ZOSTAVAX, incluant les personnes immunodéprimées ;
- de l'efficacité démontrée chez ces patients ;
- des données de couverture vaccinale disponibles aux USA.

Tableau 7 : Couverture vaccinale scénario « avec SHINGRIX » - source : rapport technique de l'industriel post échange technique – avril 2024

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
65-69 ans	████	████	████	████	████
70-74 ans	████	████	████	████	████
75-79 ans	████	████	████	████	████
+80 ans	████	████	████	████	████

En raison de l'arrêt de commercialisation de ZOSTAVAX, dans le scénario « sans SHINGRIX » le taux de couverture vaccinale sera à 0% en raison de l'absence d'autre vaccin disponible dans la prévention du zona.

Parts de marché

En raison de l'arrêt de commercialisation de ZOSTAVAX, SHINGRIX aura 100% des parts de marché dans le scénario « avec SHINGRIX ».

L'anticipation d'une hausse du taux de couverture vaccinale avec SHINGRIX est incertaine bien qu'entendable en raison de son efficacité démontrée et de sa mise à disposition chez la population immunodéprimée. La simplification du calendrier vaccinal et l'autorisation de prescription et d'administration des vaccins par les pharmaciens et les infirmiers devraient également être des leviers de couverture vaccinale.

Toutefois, au regard des données de couverture vaccinale disponibles pour ZOSTAVAX, faisant état d'un taux de couverture inférieure à ██████ l'anticipation de taux de couverture de ██████ en année 5 pour SHINGRIX semble très élevée. D'autant plus que le schéma vaccinal de SHINGRIX peut s'avérer plus contraignant pour les patients (deux doses contre une dose pour ZOSTAVAX).

L'exploration de l'incertitude relative à la couverture vaccinale de SHINGRIX au moyen d'analyses en scénario, considérant des taux couvertures alternatifs mais similaires, est limitée. Une analyse de sensibilité considérant des taux de couvertures plus proches de ceux observés avec ZOSTAVAX aurait été intéressante.

L'estimation de l'impact budgétaire est très sensible, comme en atteste l'analyse simulant une couverture vaccinale de ██████ en année 5 et associée à une diminution de l'impact budgétaire de 14,1%.

Dans le contexte actuel de la prévention du zona, le choix retenu en analyse de référence est susceptible de surestimer l'impact budgétaire associé à la disponibilité de SHINGRIX dans l'indication.

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel						Analyse critique SEM	Réserve																																																										
Tableau 8 : Parts de marché scénario « avec SHINGRIX » - source : rapport technique de l'industriel post échange technique – avril 2024 <table><tr><th></th><th>Année 1</th><th>Année 2</th><th>Année 3</th><th>Année 4</th><th>Année 5</th></tr><tr><td>65-69 ans</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td></tr><tr><td>70-74 ans</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td></tr><tr><td>75-79 ans</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td></tr><tr><td>+80 ans</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td></tr></table> Tableau 9 : Population rejointe – scénario « sans SHINGRIX » <table><tr><th></th><th>Année 1</th><th>Année 2</th><th>Année 3</th><th>Année 4</th><th>Année 5</th><th>Cumul</th></tr><tr><td>Population rejointe</td><td>████████</td><td>████████ ████</td><td>████████ ████</td><td>████████ ████</td><td>████████ ████</td><td>████████ ████</td></tr></table> Tableau 10 : Population rejointe – scénario « avec SHINGRIX » <table><tr><th></th><th>Année 1</th><th>Année 2</th><th>Année 3</th><th>Année 4</th><th>Année 5</th><th>Cumul</th></tr><tr><td>Population rejointe</td><td>██████</td><td>██████</td><td>██████</td><td>██████ ████</td><td>██████ ████</td><td>██████ ████</td></tr></table> Analyses de sensibilité (cf. complément D, tableau 115) : – Scénario couverture vaccinale « optimiste » (IB 16,2%) ; – Scénario couverture vaccinale « pessimiste » (IB - 14,1%).							Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	65-69 ans	100%	100%	100%	100%	100%	70-74 ans	100%	100%	100%	100%	100%	75-79 ans	100%	100%	100%	100%	100%	+80 ans	100%	100%	100%	100%	100%		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul	Population rejointe	████████	████████ ████	████████ ████	████████ ████	████████ ████	████████ ████		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul	Population rejointe	██████	██████	██████	██████ ████	██████ ████	██████ ████		
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5																																																												
65-69 ans	100%	100%	100%	100%	100%																																																												
70-74 ans	100%	100%	100%	100%	100%																																																												
75-79 ans	100%	100%	100%	100%	100%																																																												
+80 ans	100%	100%	100%	100%	100%																																																												
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul																																																											
Population rejointe	████████	████████ ████	████████ ████	████████ ████	████████ ████	████████ ████																																																											
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul																																																											
Population rejointe	██████	██████	██████	██████ ████	██████ ████	██████ ████																																																											
Modèle de l'AIB Le modèle d'impact budgétaire est un modèle de type prévalence incidence à cohortes ouvertes. Il repose sur les cohortes d'âges suivants :						Le choix d'un modèle multi-cohortes définies en fonction de cohortes d'âge est pertinent en raison d'une pathologie qui diffère selon l'âge des patients. Dans un objectif de simplification du modèle, les individus restent dans leur cohorte tout au long de l'horizon temporel, sans possibilité de transition entre les cohortes	Aucune																																																										

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– 65-69 ans ; – 70-74 ans ; – 75-79 ans ; – +80 ans. Chaque cohorte d'âge représente un nombre d'individus susceptibles de faire un zona +/- NPZ, de se faire vacciner et de décéder. Pour chaque cohorte d'âge, la probabilité de décès représente les sorties de cohortes. Pour la cohorte d'âge la plus jeune, de nouvelles entrées sont intégrées chaque année, représentant l'arrivée dans cette cohorte d'individus de la cohorte d'âge précédente non encore éligible à la vaccination. Pour les autres cohortes, aucune entrée n'est considérée étant donné que chaque cohorte est suivie tout au long de l'horizon temporel choisi donc possiblement jusqu'à un âge supérieur à l'âge maximum de la cohorte d'entrée. La couverture vaccinale annuelle détermine le nombre d'individus vaccinés.	d'âge. Ce choix est acceptable, néanmoins son impact sur les résultats n'a pas été discuté par l'industriel.	

Données cliniques mobilisées

Zona et des douleurs post-zostériennes – Incidences estimées à partir du modèle de l'InVS (Belchior et al. [8]) ; – Récurrence : hypothèse que les probabilités de récurrence du zona sont identiques aux probabilités d'incidence des NPZ (avis d'experts). Efficacité vaccinale – SHINGRIX – zona : issues des essais ZOE 50 & 70 ; – SHINGRIX – NPZ : issues des RCP. Tolérance – Profil de tolérance de SHINGRIX issu des essais ZOE 50 & 70. Mortalité – Estimée à partir des données de l'INSEE. <i>Analyses de sensibilité :</i>	L'intégration des données cliniques et des paramètres d'efficacité mobilisés dans l'analyse d'impact budgétaire est clairement présentée. L'ampleur de l'incertitude relative à l'efficacité vaccinale dans le temps dans le cadre de l'analyse de l'efficacité n'est pas transposable à l'analyse d'impact budgétaire, en raison de l'horizon temporel à 5 ans de l'AIB et des données à disposition permettant de modéliser la perte d'efficacité vaccinale jusqu'à 8 ans. La modélisation d'un taux de récurrence fait l'objet d'une analyse critique similaire à celle de l'analyse de l'efficacité.	Importante
--	---	-------------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- Données d'incidence du réseau Sentinelles pour le zona et de l'étude ARIZONA pour les NPZ (IB 0,2%) ; - Données d'efficacité des études Zoster-039 et Zoster-002 (population immuno-déprimée) (IB 0,2%) ; - Non prises en compte des EIs (IB -0,2%).		
Mesure et valorisation des coûts		
Les postes de coûts considérés sont : - coûts d'acquisition et d'administration des vaccins - coûts de prise en charge d'un zona en ville ; - coûts de prise en charge d'un zona à l'hôpital ; - coûts de prise en charge des EI. Analyses de sensibilité : - administration par un pharmacien à 60% et par un médecin à 40% (IB -4,7%) ; - prix de SHINGRIX ■■■ % (IB - 9,5%) ; - prix de SHINGRIX ■■■ % (IB -19%) ; - prix de SHINGRIX ■■■ % (IB -28,5%).	Concernant la valorisation des hospitalisations dues aux événements de zona et de névralgie post-zostérienne (NPZ), celle-ci fait l'objet d'une analyse critique similaire à celle de l'analyse de l'efficience. Seuls les coûts médicaux directs ont été pris en considération dans l'analyse d'impact budgétaire. Les coûts directs non médicaux, tels que les coûts de transport ont été exclus. L'absence de pris en compte des coûts de transport dans l'AIB n'est pas justifiée par l'industriel. L'impact attendu sur les résultats reste toutefois faible. Bien que l'industriel mentionne que SHINGRIX pourra être administré par un médecin généraliste ou un pharmacien, il a été fait l'hypothèse en analyse principale que l'administration sera réalisée uniquement par un médecin généraliste (en cohérence avec l'analyse coût-utilité).	Importante Mineure
Analyses de sensibilité		
Analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres (DSA) 16 paramètres ont été testés, considérant les bornes des IC95% lorsque disponibles, et à défaut les bornes arbitraires (+/- 20%) dont les 10 premiers paramètres sont présentés dans le [complément D]. Analyses de sensibilité déterministes en scénarios Incidence : données du réseau Sentinelles pour le zona et étude ARIZONA pour les NPZ Efficacité : données d'efficacité des études Zoster-039 et Zoster-002 Tolérance : non prises en compte des EIs Coûts : administration par un pharmacien à 60% et un médecin à 40%	Les analyses de sensibilité déterministes ainsi que les analyses de sensibilité en scénario sont décrites.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Couverture vaccinale : couverture « pessimiste » ; couverture « optimiste » – Prix de SHINGRIX : diminution de [REDACTED]		

3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire								Exploration de l'incertitude				
Population rejointe								Tableau 11 : Analyse de sensibilité sur certaines hypothèses				
Popula- tions d'in- térêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sen- sibilité	Impact budgé- taire	Variation de l'im- pact budgétaire
Population cible		14 725 470						Impact budgétaire de l'analyse de référence = ██████████ €				
Scénario SANS SHINGRIX								Couverture Vaccinale (AS 5A)	Année 1 : ██████████	Année 1 : ██████████	██████████	-14,1%
Popula- tion re- jointe	Pas de vac- cination	14 725 470	14 725 470	14 725 470	14 725 470	14 725 470	14 725 470		Année 2 : ██████████	Année 2 : ██████████		
									Année 3 : ██████████	Année 3 : ██████████		
Survenue du zona	Cas de Zona	138 660	157 064	175 030	199 465	216 418	886 638		Année 3 : ██████████	Année 4 ██████████		
	Cas de Zona + PHN	22 639	25 421	28 129	33 779	36 640	146 608		Année 4 ██████████	Année 5 : ██████████		
Scénario AVEC SHINGRIX									Couverture vaccinale (AS 5B)	Année 5 : ██████████		
Popula- tion re- jointe	SHINGRIX	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	Année 1 : ██████████		Année 1 : ██████████		
	Pas de vac- cination	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	Année 2 : ██████████		Année 2 : ██████████		
Survenue du zona	Cas de Zona	138 406	131 816	124 751	122 115	113 258	630 346	Année 3 : ██████████		Année 3 : ██████████		
	Cas de Zona + PHN	22 595	21 048	19 492	20 258	18 489	101 881	Année 4 ██████████		Année 4 : ██████████		
								Année 5 : ██████████		Année 5 : ██████████		

Prix SHINGRIX (AS 6A)	de [REDACTED] PPTTC	€ Diminution de [REDACTED] : [REDACTED] €	-9,5%
Prix SHINGRIX (AS 6B)	de [REDACTED] PPTTC	€ Diminution de [REDACTED] % : [REDACTED]	-19,0%
Prix SHINGRIX (AS 6C)	de [REDACTED] PPTTC	€ Diminution de [REDACTED] : [REDACTED] €	-28,5%

Impact budgétaire

Tableau 12 : Coûts annuels par poste de coûts pour chaque scénario

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Scénario « sans SHINGRIX »						
Coût d'acquisition (€)	0	0	0	0	0	0
Coût d'administration (€)	0	0	0	0	0	0
Coût de suivi zona (€)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Coût de suivi zona+NPZ	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Coût des Els (€)	0	0	0	0	0	0
Coût total (€)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Scénario « avec SHINGRIX »						
Coût d'acquisition (€)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Coût d'administration (€)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Coût de suivi zona (€)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Coût de suivi zona+NPZ (€)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Coûts des Els (€)	17 520	267 634	448 573	754 778	901 971	2 390 477
Coût total (€)	68 952 149	193 138 638	284 395 128	436 725 610	510 500 892	1 493 712 417

Tableau 13 : Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de SHINGRIX dans la prise en charge de l'indication évaluée

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
IB lié aux coûts d'acquisition (€)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
IB lié aux coûts d'administration (€)	1 060 635	16 357 726	27 730 683	45 163 609	54 589 797	144 902 449
IB lié aux coûts de suivi Zona (€)	-74 423	-7 880 375	-15 412 673	-24 080 800	-31 635 313	-79 083 585
IB lié aux coûts de suivi Zona + NPZ (€)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
IB lié aux coûts des événements indésirables (€)	17 520	267 634	448 573	754 778	901 971	2 390 477
IB total (€)	██████	██████	██████	██████	██████	██████

4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficience

4.1. Contexte de la demande

4.1.1. Description de la population cible

Au regard des recommandations vaccinales du 29 février 2024, la population cible de SHINGRIX est représentée par les personnes âgées de 65 ans ou plus, ainsi que par les personnes de 18 ans ou plus « à risque accru de zona », représentées principalement par les personnes immunodéprimées ou immunodéficientes.

Selon la pyramide des âges INSEE au 1er janvier 2024, la population des adultes âgés de 65 ans ou plus est composée de 14 725 470 personnes. Au cours de l'année 2023, 832 038 nouvelles personnes atteignant l'âge de 65 ans seront éligibles à la vaccination. Le nombre de personnes immunodéprimées ou immunodéficientes dans la tranche d'âge des 18 - 64 ans peut être approché via les ALD correspondant aux pathologies entraînant une immunodéficiência ou dont les traitements sont immunosuppresseurs, à savoir :

Tableau 14 : Nombre de bénéficiaires des ALD relatives aux immunodépressions (20-64 ans) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

ALD	Intitulé	Nombre de bénéficiaires en 2019 chez les 20*-64
7	Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immuno-déficiência humaine (VIH)	111 660
21	Vascularites, lupus érythémateux systémique, sclérodermie systémique	70 940
22	Polyarthrite rhumatoïde évolutive	109 890
24	Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives	169 990
25	Sclérose en plaques	88 880
28	Suites de transplantation d'organe	11 360
30	Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétiques	779 310
	Total	1 339 030

Source : « Effectif, prévalence et caractéristiques des bénéficiaires d'une ALD en 2019 » (16) * Données disponibles par tranche d'âge de 10 ans (10-19 ans non séparés en 10-17 ans et 18-19 ans)

La population totale éligible au vaccin SHINGRIX est donc d'environ 16 millions de personnes (65 ans ou plus + 18 ans ou plus présentant une immunodépression), soit environ 800 000 nouvelles personnes chaque année.

4.1.2. Etudes et développements en cours

Tableau 15 : Etude et développement en cours – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Etudes en cours	Objectif de l'étude	Disponibilité des données
Etude Zoster-049 : Etude internationale de phase IIIb, en ouvert, multicentrique, de suivi à long terme (ZOE-LTFU) des études 110390 et 113077 (Zoster-006/022) évaluant l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité à long terme du vaccin sous-unitaire contre le zona (HZ/su) de GSK Biologicals, et l'évaluation d'une ou deux doses supplémentaires du vaccin selon un schéma d'administration au mois 0 ou aux mois 0 et 2 dans deux sous-groupes de sujets âgés	Cette étude de suivi des études ZOSTER-006/022 a pour objectif d'évaluer l'efficacité à long terme du vaccin Shingrix chez les sujets qui ont été précédemment vaccinés dans ces études avec un suivi total de 10 ans post dose 2.	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02723773 Fin d'étude prévue en juin 2023. Les premiers résultats de suivi à 10 ans d'une analyse intermédiaire ont été publiés en octobre 2022 (65). Les premiers résultats de suivi à 8 ans d'une analyse intermédiaire ont été publiés en octobre 2021 (64).
Etude Zoster-101 : Etude de phase IIIb, en ouvert, multicentrique, de suivi à long terme de Zoster-049 (suivi des études Zoster-006/022) évaluant l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité à long terme du vaccin sous-unitaire contre le zona (HZ/su) de GSK Biologicals, et l'évaluation d'une ou deux doses supplémentaires du vaccin selon un schéma d'administration au mois 0 ou aux mois 0 et 2 dans deux sous-groupes de sujets âgés	Cette étude de suivi de l'étude Zoster-049 apporte des données à 11- 15 ans post-vaccination.	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05371080 Fin d'étude prévue en août 2027.
Étude visant à tester la réponse immunitaire à long terme du vaccin sous-unitaire contre le zona (HZ) de GlaxoSmithKline (GSK) chez des adultes ayant subi une transplantation rénale et ayant déjà été vaccinés, puis visant à vérifier si deux doses supplémentaires du vaccin sont bien tolérées et capables de générer une réponse immunitaire.	Cette étude est une étude de suivi de l'étude Zoster 041 qui a été réalisée chez des adultes ayant subi une transplantation rénale.	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04176939 Fin d'étude prévue en août 2024
Étude visant à évaluer la tolérance et l'immunogénicité du vaccin sous-unitaire contre le zona (HZ/su) de GlaxoSmithKline (GSK) lorsqu'il est administré en deux doses à des adultes âgés d'au moins 50 ans ayant déjà présenté un épisode de zona.	L'objectif de cette étude est d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité du vaccin Shingrix chez des adultes âgés de 50 ans et plus qui ont déjà eu un épisode de zona.	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04091451 Fin d'étude prévue en février 2024.

Tableau 16 : Etudes en cours dans les populations à risque accru de zona – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Etudes	Age de la population	Début planifié	Pays
Tolérance et efficacité de Shingrix dans le lupus érythémateux systémique ou la sclérose en plaques	18+	2023	Etats-Unis
Efficacité et tolérance de Shingrix chez les patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique	18+	2023	Etats-Unis
Efficacité et tolérance de Shingrix dans la polyarthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires de l'intestin	18+	2023	Etats-Unis
Efficacité et tolérance de Shingrix chez les transplantés d'organes solides	18+	2023	Etats-Unis
ISS France Réponse immunitaire du vaccin Shingrix chez les personnes vivant avec le VIH (> 50 ans) par rapport à un groupe témoin apparié selon l'âge	50+	2023	France/Suisse

4.1.3. Synthèse des données cliniques

Tableau 17 : Principales études du développement clinique de SHINGRIX – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

N° d'étude / code	Type de l'étude	Objectif	Durée
Population adulte (≥ 50 ans)			
Zoster-006 / ZOE-50	Phase III, RCT vs. placebo (≥ 50 ans)	Efficacité, immunogénicité, tolérance	5 ans (2 août 2010 - 24 juillet 2015)
Zoster-022 / ZOE-70	Phase III, RCT vs. placebo (≥ 70 ans)	Efficacité, immunogénicité, tolérance	5 ans (2 août 2010 - 24 juillet 2015)
Zoster-049 / ZOE-LTFU	Phase IIIb, suivi en ouvert	Efficacité, tolérance	En cours (débutée en 2016)
Zoster-060	Phase IIIb, suivi en ouvert	Immunogénicité	2,5 ans (avril 2016 – Octobre 2018)
Population adulte (≥ 18 ans)			
Zoster-002	Phase III, RCT vs. placebo (greffe CSH)	Efficacité, immunogénicité, tolérance	4,5 ans (13 juillet 2012-1er février 2017)
Zoster-015	Phase I/IIa, RCT vs. placebo (VIH)	Immunogénicité	2,5 ans (septembre 2010 - mai 2013)
Zoster-028	Phase II/III, RCT vs. placebo (tumeur solide traitée par CT)	Immunogénicité	3 ans (mars 2013-mai 2016)
Zoster-039	Phase III, RCT vs. placebo (hémo-pathies malignes)	Immunogénicité, analyse post-hoc sur l'efficacité	4 ans (mars 2013- janvier 2017)

Zoster-041	Phase III, RCT vs. placebo (transplanté rénaux sous IS chroniques)	Immunogénicité	3 ans (mars 2014 - avril 2017)
-------------------	--	----------------	--------------------------------

CSH : cellules souches hématopoïétiques ; CT : chimiothérapie ; IS : immunosuppresseurs ; RCT : étude randomisée contrôlée.

4.1.4. Synthèse des évaluations économiques

Tableau 18 : Résumé des évaluations économiques soumises à une agence d'HTA dans la prévention du zona – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Référence	Type de modèle	Perspective Horizon temporel	Population(s) simulée(s)	Comparateurs	Résultats (RDCR)
SESCS (17) Espagne Date soumission Date publication : 2018	Modèle de Markov avec des cycles annuels	Analyse de référence : NHS Analyse complémentaire : perspective sociétale Horizon temporel : vie entière	Analyse de référence : Population générale entre 65 ans et 75 ans Analyses de scénario par groupes d'âge chez les patients de plus de 50 ans Analyse en sous-groupe chez les patients immunodéprimés	Absence de vaccination et ZOSTAVAX	6 930 €/QALY versus absence de vaccination ZOSTAVAX dominé
STIKO (18) Allemagne Date soumission Date publication : 2019	Modèle de Markov avec des cycles de 3 mois	Perspective sociétale Horizon temporel : vie entière	Analyse de référence : Population générale de plus de 50 ans	Absence de vaccination	23 934 €/QALY versus absence de vaccination 1 774 €/Zona évité versus absence de vaccination
NACI (19) Canada Date de soumission Juin 2018	Modèle de cohorte	Perspective système de santé Horizon temporel : vie entière	Population générale L'analyse de référence prévoit la vaccination des personnes âgées de 65 ans. Des analyses complémentaires ont également porté sur la vaccination des personnes âgées de 50 à 85 ans.	Absence de vaccination ZOSTAVAX	SHINGRIX versus absence de vaccination : RDCR variant de la réalisation d'économie à 6 356 \$/QALY ZOSTAVAX versus absence de vaccination : RDCR variant de 7 673 \$/QALY à 37 249 \$/QALY

Tableau 19 : Résumé des évaluations économiques publiées – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Référence	Type de modèle	Perspective Horizon temporel	Population(s) simulée(s)	Comparateurs	Résultats (RDCR)
Curran et al. 2018A (20) USA	Modèle de Markov multi-cohorte Cycle de 1 an	Perspective sociétale Horizon temporel : vie entière	Population générale de plus de 50 ans Cohortes d'âge : 50–59 ans, 60–64 ans, 65–69 ans, 70–79 ans, 80 ans et plus	Absence de vaccination ZOSTAVAX	SHINGRIX vs Absence de vaccination : 11,863 \$/QALY SHINGRIX vs ZOSTAVAX permet de réaliser des économies (de 96 millions \$) chez la population âgée de 60 ans et plus. RDCR non disponible.
Curran et al. 2018B (20) USA	Modèle de Markov multi-cohorte Cycle de 1 an	Perspective sociétale Horizon temporel : vie entière	Population générale de plus de 60 ans déjà vaccinée par ZOSTAVAX	Absence de revaccination Revaccination avec ZOSTAVAX	SHINGRIX vs Absence de revaccination 58 793 \$/QALY SHINGRIX vs revaccination avec ZOSTAVAX permet de réaliser des économies (de 84 millions \$).
Dooling et al. 2018 (21) USA	NA	Perspective sociétale Horizon temporel : vie entière	Population immunocompétente de plus de 50 ans	Absence de vaccination ZOSTAVAX	SHINGRIX vs Absence de vaccination : 31 000 \$/QALY
Le and Rotheberg. 2018A (22) USA	Modèle de Markov multi-cohorte Cycle de 1 an	Perspective sociétale Horizon temporel : vie entière	Population immunocompétente de plus de 60 ans. Cohortes d'âge : 60–69 ans 70–79 ans, 80 ans et plus	Absence de vaccination ZOSTAVAX	SHINGRIX vs Absence de vaccination : 20 038 à 30 084 \$/QALY ZOSTAVAX est dominé par SHINGRIX
Le and Rotheberg. 2018B (23) USA	Modèle de Markov multi-cohorte Cycle de 1 an	Perspective Horizon temporel : vie entière	Population générale âgée de 50 à 59 ans Population immunocompétente vaccinée avec SHINGRIX entre 0 à 10 ans après la vaccination par ZOSTAVAX administré à 60, 70 et 80 ans	Absence de vaccination	Le RDCR de SHINGRIX était de 151 430 \$/QALY à 50 ans Le RDCR de SHINGRIX est inférieur à 100 000 \$/QALY à 53,2 ans Le RDCR de SHINGRIX est inférieur à 50 000 \$/QALY à 57,1 ans Le RDCR de SHINGRIX en rappel immédiat était

Référence	Type de modèle	Perspective Horizon temporel	Population(s) simulée(s)	Comparateurs	Résultats (RDCR)
					supérieur à 100 000 \$ /QALY à tous les âges.
Prosser et al. 2019 (24) USA	Modèle état-transition	Perspective sociétale (analyse de référence) et système de santé Horizon temporel : vie entière	Population immunocompétente de plus de 50 ans	Absence de vaccination ZOSTAVAX	Les RDCRs selon la perspective sociétale de SHINGRIX versus l'absence de vaccination variaient selon l'âge de 10 000\$/QALY à 47 000 \$/QALY. Pour les personnes âgées de 60 ans et plus, les RDCRs étaient < 60 000 \$/QALY. La vaccination par ZOSTAVAX a été dominée par la vaccination par SHINGRIX dans tous les groupes d'âge ≥ 60 ans.
Carpenter et al. 2019 (25) USA	Modèle de Markov multi-cohorte Cycle de 1 an	Perspective sociétale Horizon temporel : vie entière	Population générale de plus de 50 ans Cohortes d'âge 50 ans et plus, 60 ans et plus, 70 ans et plus	Absence de vaccination ZOSTAVAX	Les RDCRs de SHINGRIX versus l'absence de vaccination aux âges de 50, 60 et 70 ans sont respectivement de 91156 \$, 19 300 \$ et 1 407 \$ par QALY. Les RDCRs de SHINGRIX vs ZOSTVAX aux âges de 50, 60 et 70 ans sont respectivement de 118 535\$, 42 712\$ et 88 251\$ par QALY
Ortega Sanchez. 2021 (26) USA	Modèle d'analyse décisionnelle (cohorte statique)	Perspective sociétale (analyse de référence) et système de santé Horizon temporel : Espérance de vie spécifique à l'âge ou 30 ans	Population immunodéprimée Cohortes d'âge : 19 – 29 ans, 30 – 39 ans, 40 – 49 ans	Absence de vaccination	SHINGRIX a permis de réaliser des économies chez les patients greffés de cellules souches (scénario de référence) et chez les patients atteints d'un myélome multiple (analyse en scénario) Dans les autres groupes de patients étudiés (analyse en scénario), le RDCR de SHINGRIX était : Hémopathie maligne : 10 000\$/QALY VIH : 79 000\$/QALY Lymphome non-hodgkinien : 99 000\$/QALY

Référence	Type de modèle	Perspective Horizon temporel	Population(s) simulée(s)	Comparateurs	Résultats (RDCR)
					Affections auto-immunes et inflammatoires : 208 000 \$/QALY
Salem et al. 2022 USA (27)	Modèle de Markov Cycle de 1 an	Perspective : Horizon temporel : 30 ans	Population immunodéprimée	Absence de vaccination	SHINGRIX versus Absence de vaccination a permis de réaliser des économies chez les patients greffés de cellules souches (scénario de référence) et chez les patients transplantés rénaux (Analyse en scénario)
Drolet et al. 2019 Canada (28)	Modèle d'analyse décisionnelle (cohorte statique)	Perspective système de santé Horizon temporel : vie entière	Analyse absence de vaccination : population âgée de plus de 50 ans Analyse avec ZOSTAVAX : population âgée de 65 à 75 ans	Absence de vaccination	SHINGRIX Vs absence de vaccination : variant de la réalisation d'économies à 25 881\$/QALY SHINGRIX Vs ZOSTAVAX : variant de la réalisation d'économies à 130 587\$/QALY
McGirr et al. 2019 (29) Canada	Modèle de Markov Cycle de 1 an	Perspective payeur	Population générale de plus de 60 ans	Absence de vaccination ZOSTAVAX	SHINGRIX versus l'absence de vaccination : 28 360 \$/QALY SHINGRIX versus ZOSTAVAX : 2 396 \$ / QALY
NACI. 2018 (19) Canada	NA	Perspective système de santé Horizon temporel : vie entière	Population générale L'analyse de référence prévoit la vaccination des personnes âgées de 65 ans. Des analyses complémentaires ont également porté sur la vaccination des personnes âgées de 50 à 85 ans.	Absence de vaccination ZOSTAVAX	Dans le scénario de référence (65 ans), les RDCRs médians de SHINGRIX versus l'absence de vaccination variaient d'une situation de dominance à 6 356 \$/QALY pour différents coûts du vaccin. Les RDCRs de ZOSTAVAX versus absence de vaccination variaient de 7,673 \$/QALY à 37 249 \$/QALY
Comité sur l'Immunisation du Québec. 2018 (30) Canada	Modèle de cohorte statique	Perspective système de santé Horizon temporel : vie entière	Population générale Cohortes d'âge pour le scénario de référence : 60 à 80 ans	Absence de vaccination ZOSTAVAX	SHINGRIX versus Absence de vaccination : Le RDCR est relativement stable entre 50 et 85 ans, variant de 5 116 \$/QALY à 28 310 \$/QALY pour des âges à la vaccination et un prix du vaccin différents.

Référence	Type de modèle	Perspective Horizon temporel	Population(s) simulée(s)	Comparateurs	Résultats (RDCR)
			Analyses supplémentaires pour des âges à la vaccination de 50, 85 et 90 ans		ZOSTAVAX versus Absence de vaccination : Les résultats du modèle suggèrent que la vaccination avec ZOSTAVAX est plus coût-efficace entre 65 et 75 ans, variant de 13 294 \$/QALY à 42 845 \$/QALY pour des âges à la vaccination et un prix du vaccin différents.
Ultsch et al. 2017 (31) Allemagne	Modèle de Markov de cohorte statique Cycle de 3 mois	Perspective sociétale Horizon temporel : vie entière	Population générale Cohortes d'âge : 50 – 54 ans, 55 – 59 ans, 60 – 64 ans, 65 – 69 ans, 70 – 74 ans, 75 – 79 ans, 80 ans et plus	Absence de vaccination ZOSTAVAX	SHINGRIX versus Absence de vaccination RDCR : 23.934€ /QALY ZOSTAVAX versus Absence de vaccination RDCR : 88.357€ /QALY
Oorschot et al. 2018 (32) Allemagne	Modèle de Markov de cohorte statique	Perspective sociétale Horizon temporel : vie entière	Population générale Cohortes d'âges : 60 ans et plus, 70 ans et plus	Absence de vaccination	RDCR de 37 000€ et 44,000€/QALY, pour les cohortes d'âge ≥ 60 et ≥ 70 YOA, respectivement.
STIKO. 2019 (18) Allemagne	Modèle de Markov de cohorte statique Cycle de 3 mois	Perspective sociétale Horizon temporel : vie entière	Population générale âgée de plus de 50 ans	Absence de vaccination	RDCR de 23 934 € / QALY
Curran et al. 2021 (33) Allemagne	Modèle de Markov Multi-cohorte Cycle de 1 an	Perspective sociétale Horizon temporel : vie entière	Population générale Cohortes d'âge : 50 - 59 ans, 60 – 64 ans, 65 – 69 ans, 70 – 79 ans,	Absence de vaccination	RDCR pour une vaccination à 60 ans : 26 K€/QALY RDCR pour une vaccination à 70 ans : 35 K€/QALY

Référence	Type de modèle	Perspective Horizon temporel	Population(s) simulée(s)	Comparateurs	Résultats (RDCR)
Pieters et al. 2022 (34) Belgique	Modèle mixte Markov/arbre de décision	Perspective health care payer Horizon temporel : vie entière	Population immunocompétente âgée de 50 à 85 ans	Absence de vaccination ZOSTAVAX ZOSTAVAX + booster 10 ans après	Dans le modèle logarithmique : ZOSTAVAX et ZOSTAVAX + booster est dominé par SHINGRIX pour tout âge de vaccination. Le RDCR de SHINGRIX versus Absence de vaccination varie de 87 412 €/QALY pour une vaccination à 50 ans à 125 938 €/QALY à 85 ans Dans le modèle exponentiel : SHINGRIX est dominé par une stratégie ZOSTAVAX + booster pour une vaccination à 50 et 60 ans. Les stratégies ZOSTAVAX et ZOSTAVAX + booster sont dominées par SHINGRIX pour une vaccination à 79, 80 et 85 ans. Le RDCR de SHINGRIX versus absence de vaccination varie de 272 907 €/QALY à 70 ans à 148 311 €/QALY à 85 ans
De Boer et al. 2018 (35) Pays bas	Modèle mixte Markov/arbre de décision	Perspective sociétale Horizon temporel : 15 ans	Population générale Cohortes d'âge : 50 – 59 ans, 60 – 69 ans, 70 – 79 ans, 80 ans et plus	Absence de vaccination ZOSTAVAX ZOSTAVAX + booster 10 ans après	L'efficacité de SHINGRIX était maximisée pour la cohorte de 70 ans, avec des prix maximaux au seuil estimés à 109,9€ (274,91€) pour un seuil de consentement à payer de 20 000 € (50 000 €)
JCVI. 2019A (36) Royaume-Uni	NA	NA	Population immunocompétente Cohorte d'âge : 50 – 90 ans	Absence de vaccination ZOSTAVAX	SHINGRIX est susceptible d'être la stratégie la plus efficace à 56-71 ans. En fonction du prix de la dose, la vaccination par SHINGRIX pourrait être efficace à des âges plus avancés.
JCVI. 2019B (37)	NA	NA	Population immunodéprimée	Absence de vaccination	Au prix supposé de SHINGRIX, la stratégie la plus rentable dans la

Référence	Type de modèle	Perspective Horizon temporel	Population(s) simulée(s)	Comparateurs	Résultats (RDCR)
Royaume-Uni			Cohorte d'âge : 50 – 90 ans		population immunodéprimée âgée de 50 à 90 ans.
You et al. 2018 (38) Chine	Modèle de Markov Cycle de 1 mois	Perspective sociétale Horizon temporel : vie entière	Population générale Cohortes d'âge : 50 ans et plus, 60 ans et plus, 70 ans et plus	Absence de vaccination	Le RDCR observé pour SHINGRIX versus l'absence de vaccination était : à 50 ans de 64 341 \$/QALY, avec un report de la vaccination à 60 ans de 47 442 \$/QALY et à 70 ans de 46 267 \$/QALY.
You et al. 2019 (39) Chine	Modèle de Markov	Perspective sociétale Horizon temporel : vie entière	Population générale Cohortes d'âge : Homme 50 – 80 ans Femme 50 – 80 ans	Absence de vaccination	SHINGRIX est efficient pour les hommes et les femmes âgés de 50 à 80 ans à un prix par dose de 80 \$. SHINGRIX est efficient pour les hommes âgés de 54 à 74 ans et les femmes âgées de 50 à 79 ans à un prix par dose de 100 \$; SHINGRIX est efficient pour les femmes âgées de 58-72 ans à un prix par dose de 120 \$.
Hoshi et al. 2019 (40) Japon	Modèle mixte Markov/arbre de décision	Perspective payeur Horizon temporel	Population générale Cohorte d'âge : 65 ans et plus	Absence de vaccination ZOSTAVAX	Les RDCR des stratégies utilisant le même vaccin étaient presque similaires, à savoir : 23 942 \$US (80-84 ans) ou 31 221 \$US (65-84 ans) par QALY pour la stratégie ZOSTAVAX ; 47.838 \$US (âge 80-84 ans) par QALY ou 57 078 \$ US (65-84 ans) par QALY pour la stratégie SHINGRIX
Shiragami et al. 2019 (41) Japon	Modèle de Markov statique multi-cohorte Cycle de 1 an	Perspective payeur Horizon temporel : vie entière	Population générale Cohorte d'âge : 65 ans et plus	Absence de vaccination	RDCR de ¥4,316,457/QALY pour une perspective payeurs et ¥4,036,020/QALY pour une perspective sociétale.
GSK PBAC Submission. 2018 (42) Australie	Modèle de Markov multi-cohorte Cycle de 1 an	Perspective Horizon temporel : vie entière	Population générale Cohortes d'âge :	Absence de vaccination ZOSTAVAX	Les RDCR sont compris entre 15 000 \$/QALY - 45 000 \$/QALY et 105 000 \$/QALY - 200 000 \$/QALY

Référence	Type de modèle	Perspective Horizon temporel	Population(s) simulée(s)	Comparateurs	Résultats (RDCR)
			60 - 69 ans 70 – 79 ans 80 ans et plus		

4.2. Présentation et analyse de la méthodologie

4.2.1. Objectif de l'analyse

Tableau 20 : Nombre de patients sous ALD en 2020 chez les 20-64 ans et 65 ans ou plus – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

ALD	Intitulé	Nombre de bénéficiaires en 2022 chez les 20-49 ans	Nombre de bénéficiaires en 2022 chez les 65 ans et plus
7	Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH)	111 660	21 840
21	Vascularites, lupus érythémateux systémique, sclérodermie systémique	70 940	75 280
22	Polyarthrite rhumatoïde évolutive	109 890	144 690
24	Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives	169 990	46 920
25	Sclérose en plaques	88 880	23 060
28	Suites de transplantation d'organe	11 360	7 490
30	Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique	779 310	1 590 500
	Total	1 339 030	1 909 790
Proportion de personnes immunodéprimées non prise en compte dans l'évaluation d'efficacité parmi les patients immunodéprimés		41%	

Source : « Effectif, prévalence et caractéristiques des bénéficiaires d'une ALD en 2022 » (43) Tableau II : effectifs de patients pris en charge pour ALD30-31-32, par type d'affection, sexe et tranche d'âge, pour le régime général en 2022 (effectifs arrondis à la dizaine)

Les données de l'INSEE font état d'une population de 14 725 470 personnes de plus de 65 ans en France (quel que soit le statut immunitaire)(44). La population non prise en compte des adultes immunodéprimés de 18-64 ans représente 1 376 610 personnes et représentent 8,3% de la population cible définie conformément aux recommandations vaccinales du 29 février 2024.

Au regard de la variabilité des types d'immunodéficience ainsi que de la proportion de sujets concernés, il a été fait le choix de limiter l'analyse aux 65 et plus.

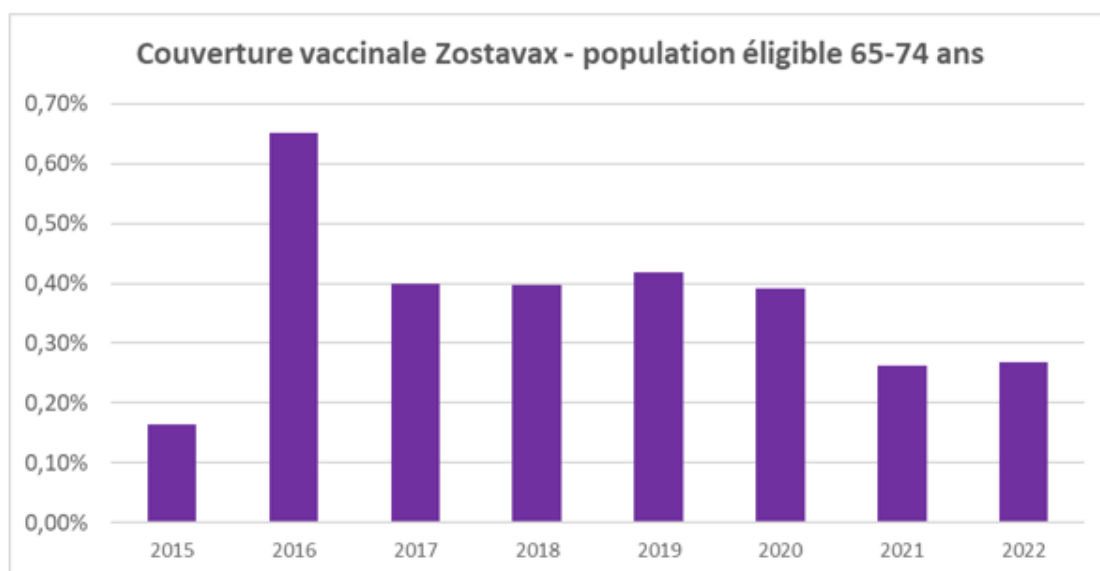
L'évaluation d'efficacité de SHINGRIX porte donc sur 91,7% de sa population cible.

Cette restriction permet notamment de réduire l'incertitude autour de la transposabilité des populations immunodéprimées considérées dans les études par rapport à l'ensemble des sujets âgés de 18 à 64 ans présentant un risque accru de zona dans la population française. L'incertitude est attachée aux caractéristiques des populations (épidémiologie notamment, limitation de la notion de risque accru à certaines causes entraînant une immunodéficience) et à l'efficacité mesurée de SHINGRIX dans les différents essais relatifs à ces populations. Concernant l'efficacité, il convient cependant de noter que des analyses de sensibilité ont été mises en œuvre.

En conséquence, l'impact attendu de la non prise en compte des sujets à risque accru de zona âgée de 18 à 64 est limité.

4.2.2. Interventions retenues

Figure 2 : Couverture vaccinale de ZOSTAVAX sur la population éligible 65-74 ans (Données GERS - données internes GSK) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024



4.2.3. Synthèse des choix structurants

Tableau 21 : Synthèse des choix structurants et analyses de sensibilité associées – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Libellé	Choix structurants	Justification/référence	Analyse de scénario ou de sensibilité
Population d'analyse	Prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) chez les adultes de 65 ans ou plus (immunodéprimés et immunocompétents)	La population est déterminée selon les recommandations du HCSP puis restreinte en fonction de la disponibilité des données épidémiologiques.	Analyse en scénario exploratoire dans l'ensemble de la population de recommandation vaccinale : population d'analyse de référence + adultes immunodéprimés de 18-64 ans.
Sous-population	Sous-population 1 : Prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) chez les adultes de 65-74 ans immunocompétents Sous-population 2 : Prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) chez les adultes de 75 ans ou plus (immunodéprimés et immunocompétents)	Les recommandations existantes pour le vaccin ZOSTAVAX en font un comparateur dans la sous-population 1 tandis qu'il n'est pas retenu comme tel dans la population d'analyse plus large et dans la sous-population 2	
Horizon temporel	30 ans	Histoire naturelle et effet attendu de SHINGRIX	— 20 ans (AS 1)
Taux d'actualisation	2,5% sur les coûts et les résultats	Recommandations de la HAS	— 0% (AS 2a) — 4,5% (AS 2b)
Interventions comparées	Analyse de référence : absence de vaccination	Recommandations de prise en charge	ZOSTAVAX est un comparateur retenu dans l'analyse en sous-population 1 chez les sujets de 65-74 ans : ZOSTAVAX et absence de vaccination par une NMA

4.3. Modélisation

4.3.1. Population simulée

Tableau 22 : Comparatif de la population immunodéprimée et de la population générale de plus de 65 ans en France – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

	Nombre de personnes
Patients immunodéprimés de 65 ans ou plus (ALD 7 – 9 – 21 – 22 – 22 – 24 – 25 – 28 – 30)	1 909 780
Population générale de plus de 65 ans (INSEE 2024)	14 725 470

Source : « Effectif, prévalence et caractéristiques des bénéficiaires d'une ALD en 2022 » (43) Tableau II : effectifs de patients pris en charge pour ALD30-31-32, par type d'affection, sexe et tranche d'âge, pour le régime général en 2022 (effectifs arrondis à la dizaine) + pyramide des âges INSEE 2024 (44)

Tableau 23 : Population française âgée de 65 ans et plus en France – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

	Nombre de personnes
65 – 69 ans	3 908 807
70 – 79 ans	6 460 192
≥ 80 ans	4 094 830

Figure 3 : Caractéristiques démographiques par âge des cohortes mTVC de l'essai ZOE-50 – CSR ZOE-50 page 262 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Table 32 Summary of demographic characteristics by age group (modified Total Vaccinated Cohort - Final HZ efficacy analysis)

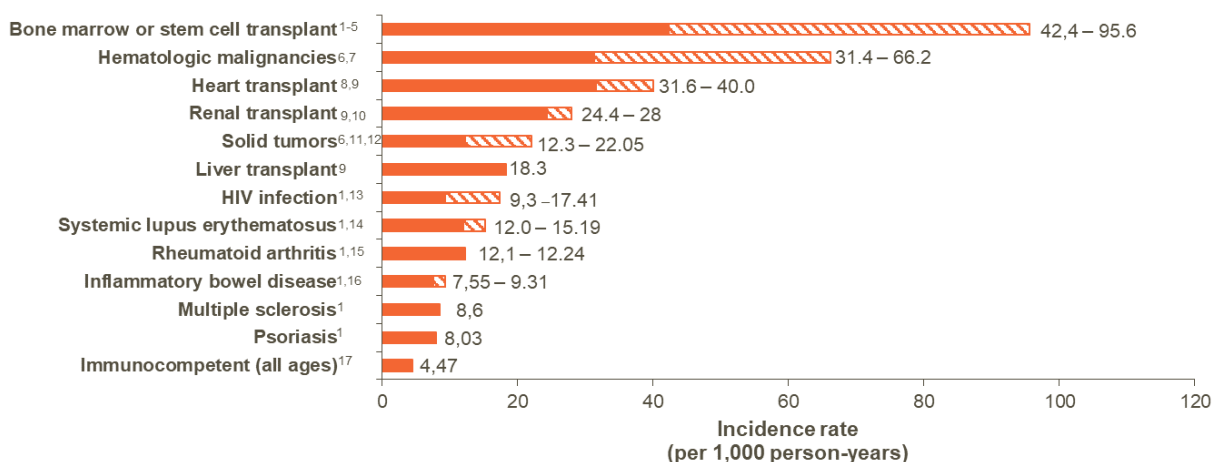
		50-59YOA				60-69YOA				≥70YOA				Total			
		HZ/su N = 3492		Placebo N = 3525		HZ/su N = 2141		Placebo N = 2166		HZ/su N = 1711		Placebo N = 1724		HZ/su N = 7344		Placebo N = 7415	
Characteristics	Parameters or Categories	Value or n	%	Value or n	%	Value or n	%	Value or n	%	Value or n	%	Value or n	%	Value or n	%	Value or n	%
Age (years) at vaccination dose: 1	Mean	54.6	-	54.5	-	64.3	-	64.4	-	75.4	-	75.3	-	62.3	-	62.2	-
	SD	2.9	-	2.9	-	2.8	-	2.9	-	4.7	-	4.6	-	9.0	-	9.0	-
	Median	55.0	-	55.0	-	64.0	-	64.0	-	74.0	-	74.0	-	60.0	-	60.0	-
	Minimum	50	-	48	-	60	-	60	-	70	-	70	-	50	-	48	-
	Maximum	59	-	59	-	69	-	69	-	96	-	95	-	96	-	95	-
Gender	Female	2220	63.6	2284	64.8	1311	61.2	1303	60.2	952	55.6	957	55.5	4483	61.0	4544	61.3
	Male	1272	36.4	1241	35.2	830	38.8	863	39.8	759	44.4	767	44.5	2861	39.0	2871	38.7
Ethnicity	American hispanic or latino	436	12.5	445	12.6	221	10.3	233	10.8	123	7.2	130	7.5	780	10.6	808	10.9
	Not american hispanic or latino	3056	87.5	3080	87.4	1920	89.7	1933	89.2	1588	92.8	1594	92.5	6564	89.4	6607	89.1
Geographic Ancestry	African Heritage / African American	90	2.6	78	2.2	25	1.2	25	1.2	11	0.6	20	1.2	126	1.7	123	1.7
	American Indian or Alaskan Native	5	0.1	3	0.1	1	0.0	1	0.0	2	0.1	1	0.1	8	0.1	5	0.1
	Asian - Central/South Asian Heritage	3	0.1	2	0.1	0	0.0	1	0.0	1	0.1	1	0.1	4	0.1	4	0.1
	Asian - East Asian Heritage	528	15.1	537	15.2	331	15.5	327	15.1	221	12.9	216	12.5	1080	14.7	1080	14.6
	Asian - Japanese Heritage	144	4.1	148	4.2	83	3.9	84	3.9	72	4.2	72	4.2	299	4.1	304	4.1
	Asian - South East Asian Heritage	2	0.1	6	0.2	3	0.1	8	0.4	2	0.1	3	0.2	7	0.1	17	0.2
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0.0	1	0.0	1	0.0	1	0.0	0	0.0	1	0.1	1	0.0	3	0.0
	White - Arabic / North African Heritage	21	0.6	22	0.6	9	0.4	9	0.4	13	0.8	10	0.6	43	0.6	41	0.6
	White - Caucasian / European Heritage	2401	68.8	2425	68.8	1547	72.3	1557	71.9	1330	77.7	1331	77.2	5278	71.9	5313	71.7
	Other	298	8.5	303	8.6	141	6.6	153	7.1	59	3.4	69	4.0	498	6.8	525	7.1

Figure 4 : Caractéristiques des sujets de l'essai ZOE-70 cohorte mTVC –CSR ZOE-70 page 278 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Table 22 Summary of demographic characteristics (modified Total Vaccinated Cohort-ZOSTER-022)

		HZ/su N = 6541		Placebo N = 6622		Total N = 13163	
Characteristics	Parameters or Categories	Value or n	%	Value or n	%	Value or n	%
Age (years) at vaccination dose: 1	Mean	75.5	-	75.5	-	75.5	-
	SD	4.6	-	4.7	-	4.7	-
	Median	74.0	-	74.0	-	74.0	-
	Minimum	70	-	62	-	62	-
	Maximum	96	-	95	-	96	-
Gender	Female	3564	54.5	3636	54.9	7200	54.7
	Male	2977	45.5	2986	45.1	5963	45.3
Ethnicity	American hispanic or latino	526	8.0	525	7.9	1051	8.0
	Not american hispanic or latino	6015	92.0	6097	92.1	12112	92.0
Geographic Ancestry	African Heritage / African American	74	1.1	61	0.9	135	1.0
	American Indian or Alaskan Native	1	0.0	8	0.1	9	0.1
	Asian - Central/South Asian Heritage	3	0.0	5	0.1	8	0.1
	Asian - East Asian Heritage	828	12.7	846	12.8	1674	12.7
	Asian - Japanese Heritage	276	4.2	287	4.3	563	4.3
	Asian - South East Asian Heritage	7	0.1	4	0.1	11	0.1
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3	0.0	3	0.0	6	0.0
	White - Arabic / North African Heritage	36	0.6	44	0.7	80	0.6
	White - Caucasian / European Heritage	5045	77.1	5090	76.9	10135	77.0
	Other	268	4.1	274	4.1	542	4.1

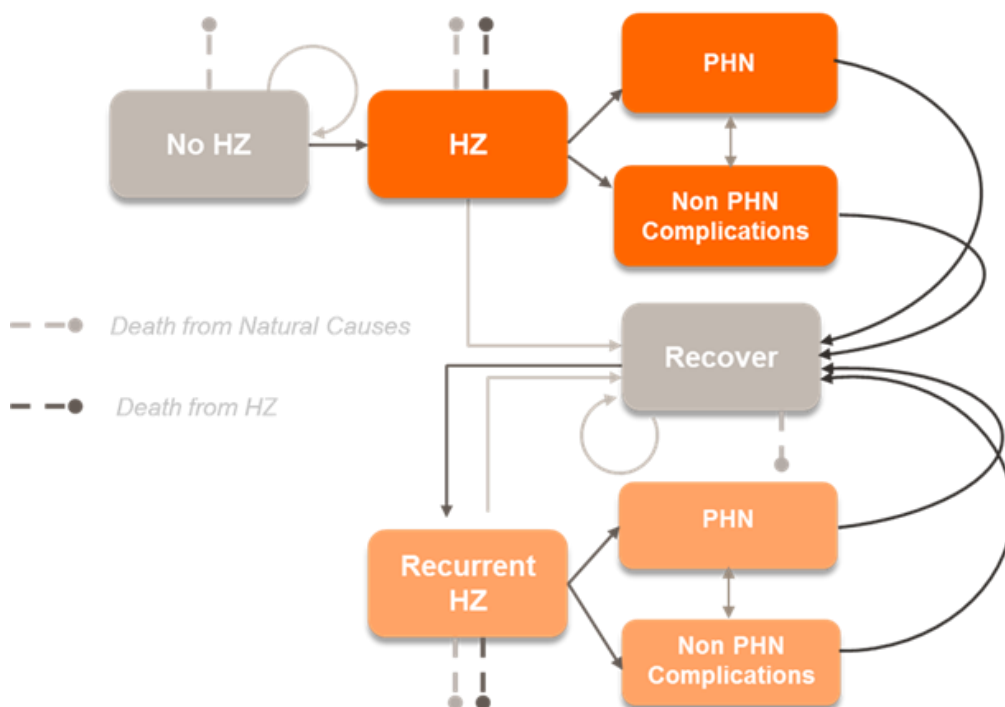
Figure 5 : Taux d'incidence du zona en fonction du type d'immunodépression – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024



4.3.2. Type de modèle

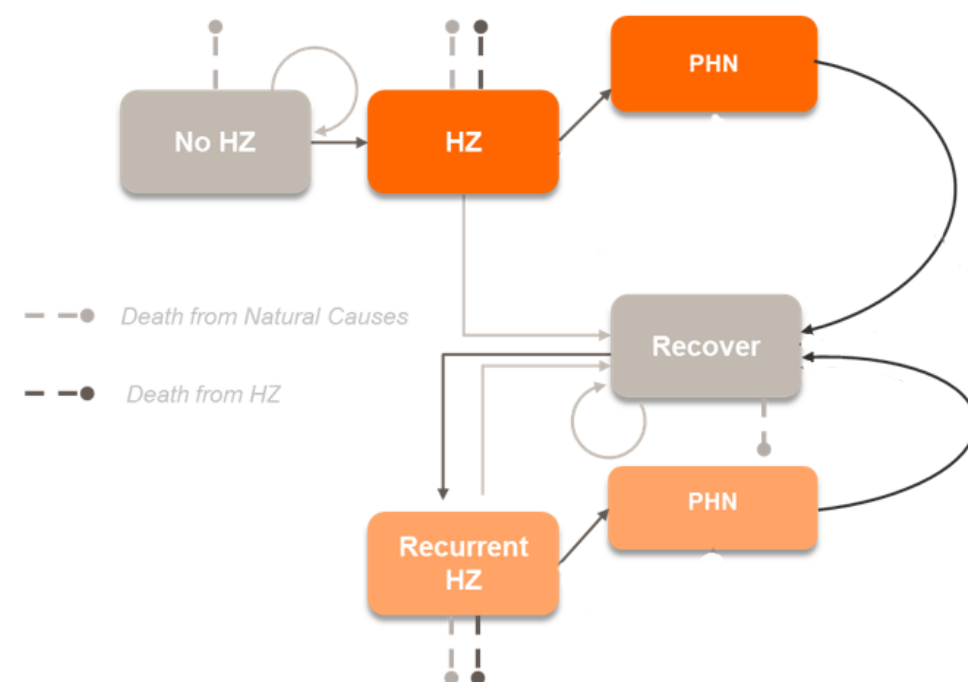
4.3.2.1. Présentation de la structure initiale du modèle

Figure 6 : Structure du modèle initial – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024



4.3.2.2. Présentation des adaptations spécifiques à la France

Figure 7 : Structure du modèle adaptée pour la France – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024



Légende : HZ, zona sans prise en compte des NPZ ; PHN, NPZ ; Recurrent HZ, récurrence du zona sans prise en compte des NPZ

4.3.3. Intégration des données cliniques

4.3.3.1. Estimation des probabilités associées au risque d'infection

Incidence du zona

Tableau 24 : Incidence du zona – Modèle InVS – Belchior et al 2016 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

INCIDENCE	Incidence zona	Sources
60-64 ans	0,0076	Belchior et al 2016
65-69 ans	0,0086	
70-74 ans	0,0099	
74-79 ans	0,0103	
80-85 ans	0,0115	
85 ans et plus	0,011	

Tableau 25 : Incidence du zona – Evaluation d'efficacité SHINGRIX – analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

INCIDENCE	Incidence zona	Sources
65-69 ans	0,00860	Belchior et al 2016
70-79 ans	0,01010	Estimé à partir de Belchior et al 2016 (moyenne des catégories d'âges de 70-74ans et 74-79 ans)
> 80 ans	0,01125	Estimé à partir de Belchior et al 2016 (moyenne des catégories d'âges 80-84 ans et 85 ans et plus)

Récurrence du zona

Concernant la récurrence du zona, les données de Belchior le modèle développé par l'InVS et présenté dans Belchior et al 2016 reposent entièrement sur les données du réseau Sentinelle (page 2380, paragraphe Incidence Data).

La notion de rang du zona est absente des données du réseau Sentinelle. Aussi, dans les statistiques présentées par le réseau Sentinelle, tous les zonas sont considérés de la même manière et la notion de récurrence n'est pas prise en compte. Ainsi, l'incidence considérée dans le modèle de Belchior et al et dans le nôtre est une incidence aveugle du rang du zona observé dans la vie d'un individu. Il convient donc de considérer que l'incidence du zona dans le modèle coût-efficacité est la même pour tous les individus, qu'ils aient ou non fait un zona au préalable.

De plus, les experts ont indiqué qu'il n'était pas attendu de différence entre l'incidence et la récurrence du zona (Cf. Annexe 4). Ainsi, il est fait l'hypothèse que les probabilités de récurrence du zona sont identiques aux probabilités d'incidence du zona.

Incidence des NPZ

De la même manière que pour les données d'incidence du zona, les données liées aux NPZ reposent sur la publication de l'InVS. La même méthodologie a été retenue pour estimer les données manquantes. Les données sont présentées ci-après.

Tableau 26 : Proportion de NPZ – Modèle InVS – Belchior et al 2016 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

INCIDENCE	Proportion de NPZ	Sources
60-64 ans	0,1175	Belchior et al 2016
65-69 ans	0,13	
70-74 ans	0,15	
74-79 ans	0,17	
80-85 ans	0,1925	
85 ans et plus	0,1975	

Pour l'incidence dans les tranches d'âge 70-79 ans et plus de 80 ans, les moyennes des données considérées dans le modèle de l'InVS pour les catégories 70-74 ans et 75-79 ans d'un côté et 80-84 ans et plus de 85 ans de l'autre ont été utilisées.

Tableau 27 : Proportion de NPZ à partir des données de l'InVS – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

	Proportion NPZ	Sources
65-69 ans	0,13000	Belchior et al 2016
70-79 ans	0,1600	Estimé à partir de Belchior et al 2016 (moyenne des catégories d'âges de 70-74ans et 74-79 ans)
> 80 ans	0,1950	Estimé à partir de Belchior et al 2016 (moyenne des catégories d'âges 80-84 ans et 85 ans et plus)

Récurrence des NPZ

Les experts ont indiqué qu'il n'était pas attendu de différence entre l'incidence et la récurrence des NPZ (Cf. Annexe 4). Ainsi, il est fait l'hypothèse que les probabilités de récurrence du zona sont identiques aux probabilités d'incidence des NPZ.

Synthèse des données d'incidence de l'analyse de référence

Tableau 28 : Bornes basses et hautes issues de la publication de l'InVs pour l'incidence du zona – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Âge	Borne basse	Borne haute
65-69 ans	0,0074	0,0098
70-79 ans	0,00795	0,01115
> 80 ans	0,0092	0,0138

Scénario relatif aux données d’incidence

Afin d’explorer l’incertitude autour des données épidémiologiques, une analyse en scénario sur la base des données du réseau Sentinelles (Bilan d’activité de l’année 2021) (45) et de l’étude ARIZONA (46) est menée.

Le réseau Sentinelles est un réseau de recherche et de veille en France, dont l’objectif est de constituer une base de données à des fins de veille sanitaire. Les données sont recueillies au travers des médecins généralistes (et n’intègrent donc pas l’ensemble des professionnels de santé pouvant être amenés à prendre en charge un cas de zona).

L’étude ARIZONA est une étude observationnelle, prospective qui avait pour objectif de suivre l’impact du zona chez les patients et l’impact sur la qualité de vie, en lien avec la persistance des NPZ.

Ainsi, le réseau Sentinelles a permis de collecter les données d’incidence du zona en France, et l’étude ARIZONA a permis de renseigner les données d’incidence des NPZ. Ces données sont présentées dans le Tableau 29.

Concernant les données prises en compte dans le modèle pour cette analyse en scénario, l’hypothèse d’équivalence entre l’incidence et la récurrence des événements zona et NPZ est également considérée.

Tableau 29 : Données d'incidence et de récurrence du zona et des NPZ pour l'analyse en scénario – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

	Zona (incidence/récurrence)	NPZ (incidence/récurrence)
	Réseau Sentinelles	Etude ARIZONA
65 – 69 ans	0,00700	0,09700
70 – 79 ans	0,00950	0,14300
≥ 80 ans	0,01149	0,14300

Données prises en compte pour l’analyse exploratoire intégrant les sujets immunodéprimés de 18-64 ans

Pour l’analyse exploratoire intégrant les sujets immunodéprimés de 18-64 ans, les données d’incidence d’une modélisation récente de l’impact de la vaccination dans cette population (Curran et al 2023) (77) a été considérée.

Tableau 30 : données épidémiologiques retenus pour les immunodéprimés de 18-64 ans (Curran et al 2023) – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

	Incidence Zona	Taux de NPZ
18-64 ans immunodéprimés	0,06	12,9%

4.3.3.2. Estimation des probabilités associées à l'efficacité des vaccins

Efficacité de SHINGRIX

L'efficacité de SHINGRIX a été mesurée à 1 an, au travers des deux essais ZOE-50 et ZOE-70 et de leur analyse poolée.

Tableau 31 : Données d'efficacité de SHINGRIX sur le zona – RCP SHINGRIX* – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Age (ans)	SHINGRIX			Placebo			Efficacité (%) [IC à 95%]
	Nb sujets	Nb Zona	Tx incidence/ 1 000 PA	Nb sujets	Nb Zona	Tx incidence/ 1 000 PA	
ZOE-50**							
≥ 50 ans	7 344	6	0,3	7 415	210	9,1	97,2 [93,7 ; 99,0]
ZOE-5 et ZOE-70 groupées***							
≥ 70 ans	8 250	25	0,8	8 346	284	9,3	91,3 [86,8 ; 94,5]

* Adapté du RCP, tableau 2 page 8

* Sur une période médiane de suivi de 3,1 ans

** Sur une période médiane de suivi de 4,0 ans. Les données pour les sujets âgés de 70 ans et plus proviennent des analyses groupées prédéfinies au protocole de ZOE-50 et de ZOE-70 (mTVC) car ces analyses fournissent les estimations les plus robustes sur l'efficacité du vaccin pour ce groupe d'âge.

Figure 8 : Perte d'efficacité dans le temps pour SHINGRIX, données issues de l'étude Zoster-049 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

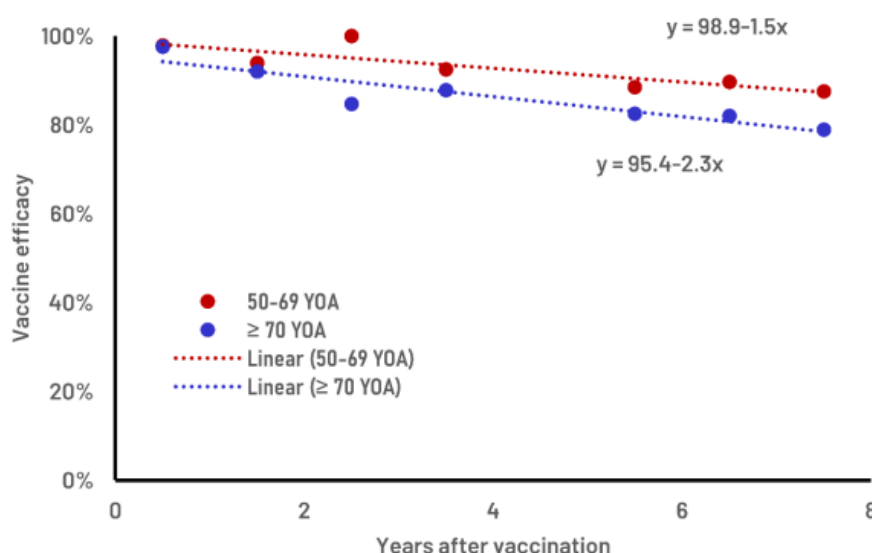


Tableau 32. Données d'efficacité de SHINGRIX sur les NPZ – RCP SHINGRIX* – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Age (ans)	SHINGRIX			Placebo			Efficacité (%) [IC à 95%]
	Nb sujets	Nb NPZ	Tx incidence/ 1 000 PA	Nb sujets	Nb NPZ	Tx incidence/ 1 000 PA	
ZOE-50**							
≥ 50 ans	7 340	0	0,0	7 413	18	0,6	100,0 [77,2 ; 100]
ZOE-5 et ZOE-70 groupées***							
≥ 70 ans	8 250	4	0,1	8 346	36	1,2	88,8 [68,7 ; 97,1]

* Adapté du RCP, tableau 3 page98

* Sur une période médiane de suivi de 3,1 ans

** Sur une période médiane de suivi de 4,0 ans. Les données pour les sujets âgés de 70 ans et plus proviennent des analyses groupées prédéfinies au protocole de ZOE-50 et de ZOE-70 (mTVC) car ces analyses fournissent les estimations les plus robustes sur l'efficacité du vaccin pour ce groupe d'âge.

Efficacité de SHINGRIX chez les patients immunodéprimés

Tableau 33 : Population Immunocompétente et immunodéprimés chez les plus de 65 ans – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

	Population totale	Population Immunocompétente	Population immunodéprimés
65 – 69 ans	3 931 306	3 536 996	394 310
70 – 79 ans	6 653 685	5 799 225	854 460
≥ 80 ans	4 140 479	3 479 469	6 610 10

Tableau 34 : Efficacité du vaccin SHINGRIX chez les patients de plus de 65 ans immunocompétents et immunodéprimés – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

	Efficacité Zona Immunocompétent	Efficacité Zona Immunodéprimé	Efficacité NPZ Immunocompétent	Efficacité NPZ Immunodéprimé
65 – 69 ans	97,20%	68,20%	100%	89,30%
70 – 79 ans	91,30%	68,20%	88,80%	89,30%
≥ 80 ans	91,30%	68,20%	88,80%	89,30%

Tableau 35 : Données d'efficacité vaccinale de SHINGRIX pour l'analyse de sensibilité prenant en compte les patients immunodéprimés – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

	Efficacité zona	Efficacité NPZ
65 – 69 ans	94,3%	98,9%
70 – 79 ans	88,3%	88,9%
≥ 80 ans	87,6%	88,9%

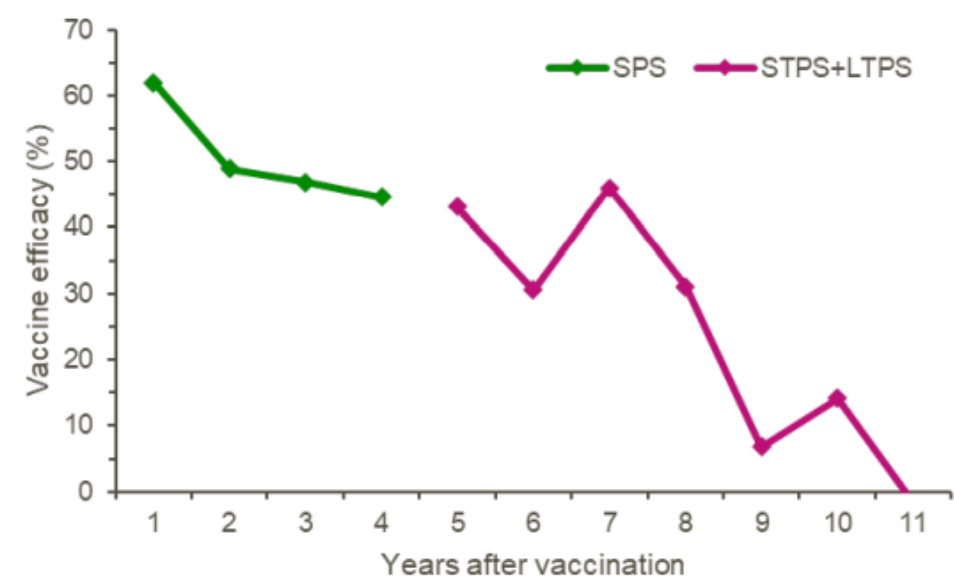
Tableau 36 : Efficacité vaccinale pour la population adulte immunodéprimées 18-64 ans (Curran et al 2023) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

	Efficacité Zona	Efficacité NPZ
18-49 ans immunodéprimés	71,8%	89,3%
50-64 ans immunodéprimés	67,3%	89,3%

Tableau 37 : Efficacité de ZOSTAVAX en prévention d'un épisode de zona ou de névralgies post-zostériennes – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Catégorie d'âges (ans)	Efficacité vaccinale contre le zona (%)	Efficacité vaccinale contre les NPZ (%)
60-69	63,89	65,69
70-79	40,85	73,38

Figure 9 : Perte d'efficacité de ZOSTAVAX – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024



Intégration de l'efficacité de ZOSTAVAX et SHINGRIX au temps 0 via une méta-analyse en réseau : analyse en sous-population chez les patients âgés de 65 à 74 ans avec ZOSTAVAX

Méthodologie de la NMA

Tableau 38 : Critères PICOS de la revue de littérature associée à la comparaison indirecte – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Critères PICOS	Efficacité vaccinale contre le zona (%)
Population	Adults aged 50 years or older, who have no prior HZ infection. Studies conducted in immunocompromised patients (i.e. do not include healthy subjects) will be excluded.
Intervention	Interventions of interest include all HZ vaccines, regardless of the dose, schedule, preparation, or route of administration
Comparators	Comparators of interest include other herpes zoster vaccines, placebo or no intervention. Studies that evaluate a different dose, schedule, preparation, or route of the same intervention of interest, will be included.
Outcomes	The outcomes of interest for the research question are depicted below: Efficacy Incidence of HZ (entire duration of follow-up) Incidence of HZ (repeated measures) Incidence of PHN (entire duration of follow-up) Incidence of other HZ complications (ie. HZ ophthalmicus, and visceral, dermatologic, neurologic/neurovascular, and cardiovascular conditions) at last assessed follow-up 5) HZ burden of illness mean score Safety Total discontinuations Serious adverse events Reactogenicity Injection site/local reactions (pain, redness, and swelling at injection site) Systemic/general reactions (fatigue, fever, myalgia, gastrointestinal symptoms, and headache) Vaccine associated systemic/general reactions (fatigue, fever, myalgia, gastrointestinal symptoms, shivering and headache)
Study design	Full-text publications and conference abstracts showing new results of phase II, III and IV RCTs are of interest The search will have no time or language restriction. Studies will be limited to human studies

Figure 10 : Flow-chart de la sélection des études pour la NMA – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

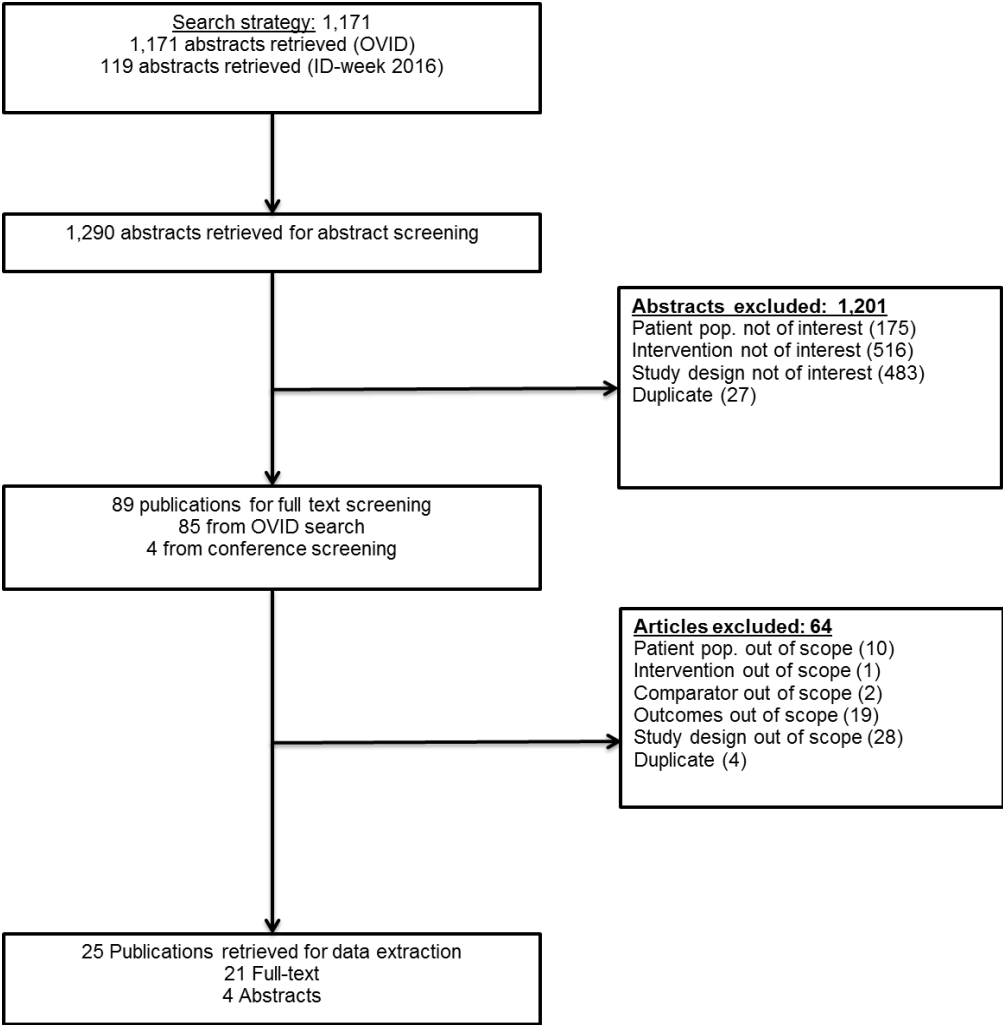
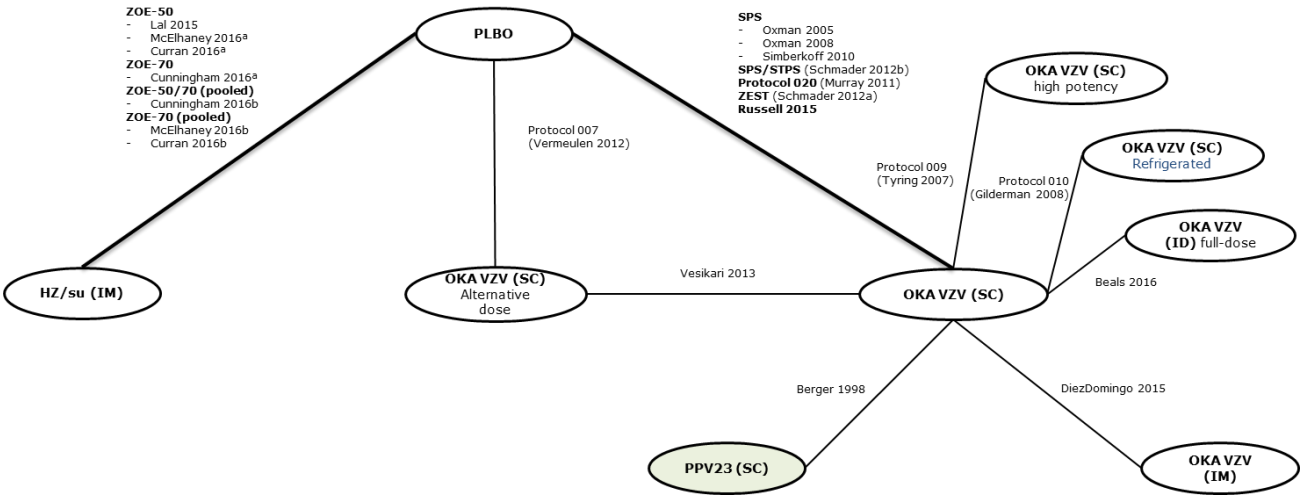


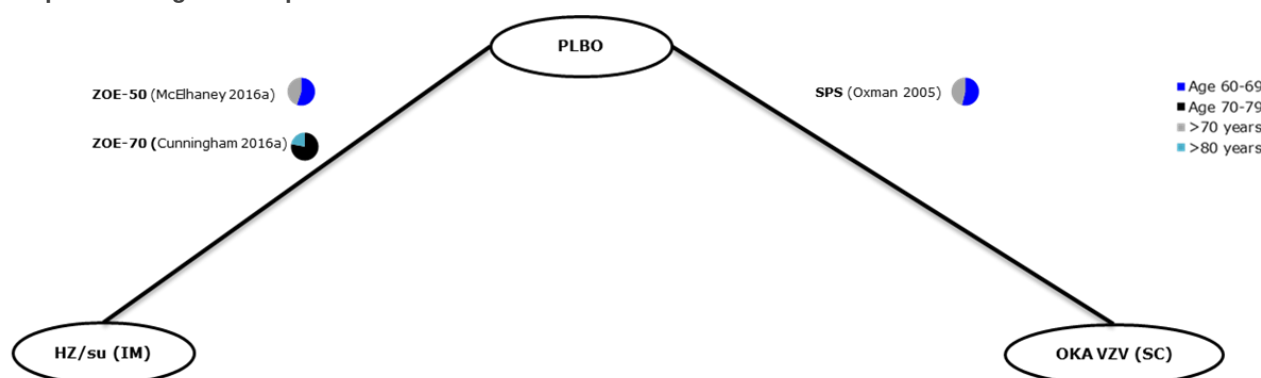
Figure 11 : Réseau global d’évidence (efficacité, réactogénicité et tolérance) – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024



RÈGLES DE DÉCISION – Sélection des études – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

1. Les résultats des cohortes vaccinées modifiées sont préférés à ceux des cohortes vaccinées totales pour l'efficacité, sur la base des essais ZOE. Pour les résultats relatifs à l'innocuité et à la réactogénicité, les cohortes vaccinées totales sont préférées aux populations des sous-études d'innocuité.
2. Les données regroupées sont préférées aux données des essais individuels lorsque le nombre de patients n'est pas compromis.
3. La sélection des données sera basée sur la maximisation du nombre de patients pour un groupe d'âge donné. La raison en est qu'il est préférable d'éviter d'exclure des patients dans la mesure du possible afin de conserver la taille de l'échantillon pour alimenter les analyses.
4. La sélection des données sera basée sur la maximisation de la durée du suivi lorsque les patients évalués sont les mêmes. La raison en est que les résultats de McElhaney sont basés sur une analyse de fin d'étude.
5. Les données du STPS et les données groupées du SPS/STPS ne sont pas intéressantes par rapport à celles du SPS, étant donné le croisement entre le placebo et le SPS et le fait que le STPS sélectionne, de préférence les patients du SPS, qui n'ont pas eu d'événement HZ.
6. Lorsque les résultats associés à un critère sont rapportés par plusieurs citations et que les résultats sont identiques, la publication complète sera citée, ou si plusieurs publications complètes sont disponibles, la publication la plus ancienne sera référencée.

Figure 12 : Réseau de la NMA pour le risque de zona chez les plus de 60 ans – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024



Studies that report data of interest, but alternative data selected based on "decision rules":

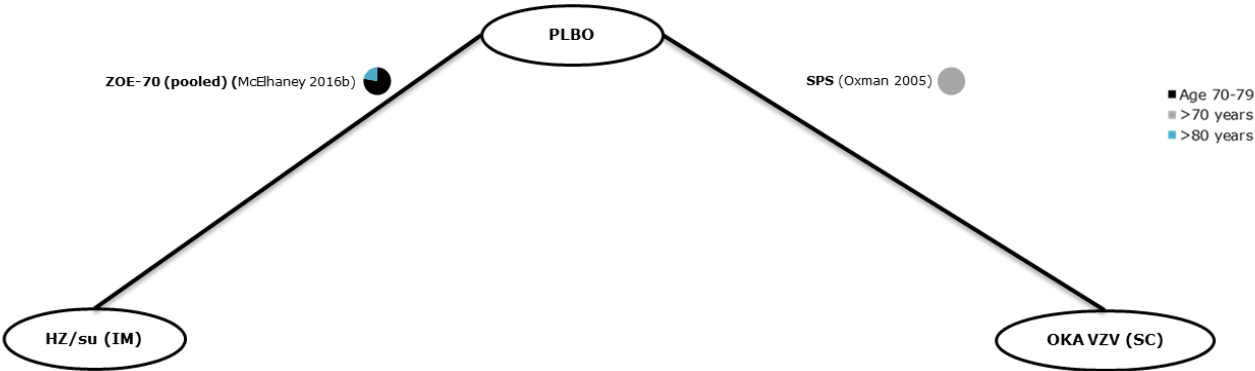
ZOE-50: Lal 2015 (rule 4)

ZOE-70 (pooled): Cunningham 2016b, McElhaney 2016b (rule 2)

SPS: Oxman 2008 (rule 6)

SPS/STPS: Schmader 2012b (rule 5)

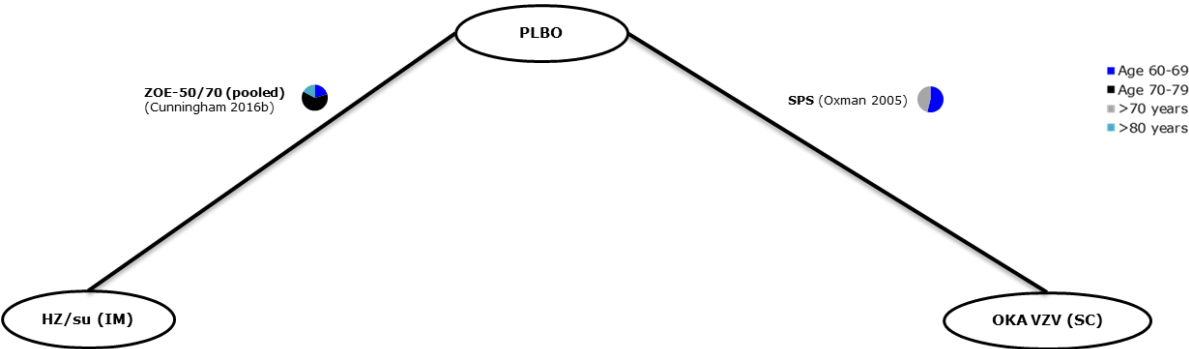
Figure 13 : Réseau de la NMA pour le risque de zona chez les plus de 70 ans – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024



Studies that report data of interest, but alternative data selected based on “decision rules”:

- ZOE-50: Lal 2015 (rule 2)
- ZOE-70: Cunningham 2016a (rule 2)
- ZOE-70 (pooled): Cunningham 2016b (rule 4)
- SPS: Oxman 2008 (rule 6)

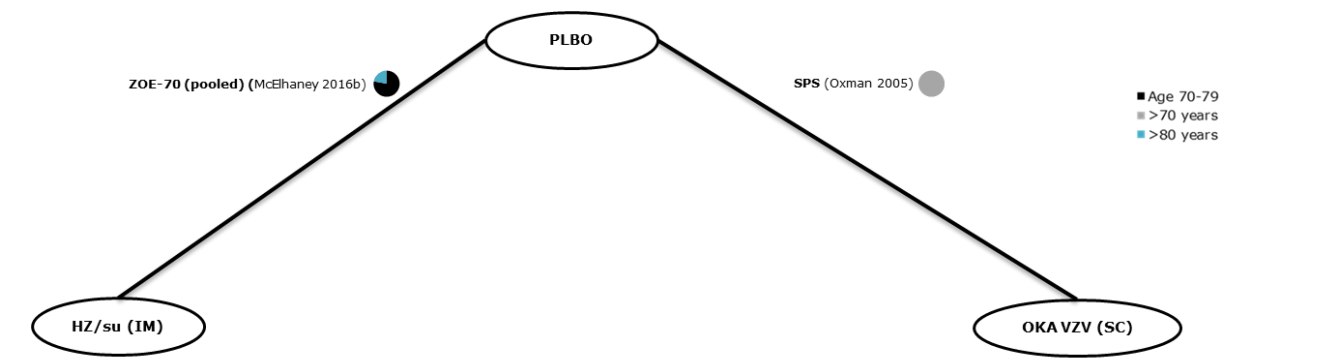
Figure 14 : Réseau de la NMA pour le risque de NPZ chez les plus de 60 ans – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024



Studies that report data of interest, but alternative data selected based on “decision rules”:

- ZOE-50: McElhaney 2016a (rule 2)
- ZOE-70 (pooled): McElhaney 2016b (rule 2)
- SPS: Oxman 2008 (rule 6)
- SPS/STPS: Schmader 2012b (rule 5)

Figure 15 : Réseau de la NMA pour le risque de NPZ chez les plus de 70 ans – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024



Studies that report data of interest, but alternative data selected based on “decision rules”:

ZOE-50/70 (pooled): Cunningham 2016b (rule 4)

SPS: Oxman 2008 (rule 6)

Méthode de réalisation de la NMA

Tableau 39 : Résultats de l'efficacité vaccinale issus de la NMA – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

Paramètres	SHINGRIX versus absence de vac- cination	ZOSTAVAX versus absence de vac- cination
Efficacité vaccinale contre le zona (≥60 ans)	0,93 (0,89 ; 0,95)	0,51 (0,44 ; 0,57)
Efficacité vaccinale contre le zona (≥70 ans)	0,91 (0,87 ; 0,94)	0,37 (0,25 ; 0,48)
Efficacité vaccinale contre les NPZ (≥60 ans)	0,89 (0,70 ; 0,96)	0,66 (0,48 ; 0,78)
Efficacité vaccinale contre les NPZ (≥70 ans)	0,89 (0,69 ; 0,96)	0,67 (0,44 ; 0,80)

Tableau 40 : Paramètres d'efficacité de l'analyse en sous-population des sujets de 65-79 ans intégrant ZOSTAVAX comme comparateur – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

Paramètres	SHINGRIX versus absence de vac- cination	ZOSTAVAX versus absence de vac- cination
Efficacité vaccinale contre le zona 65-69 ans	0,93 (0,89 ; 0,95)	0,51 (0,44 ; 0,57)
Efficacité vaccinale contre le zona ≥70 ans	0,91 (0,87 ; 0,94)	0,37 (0,25 ; 0,48)
Efficacité vaccinale contre les NPZ 65-69 ans	0,89 (0,70 ; 0,96)	0,66 (0,48 ; 0,78)
Efficacité vaccinale contre les NPZ ≥70 ans	0,89 (0,69 ; 0,96)	0,67 (0,44 ; 0,80)

Analyse de sensibilité relative à la NMA

Une analyse de sensibilité a été réalisée via une comparaison naïve qui permet de tenir compte des efficacités au temps 0 estimées pour les deux vaccinas en cohérence avec les données d’efficacité à long terme et les pertes d’efficacité linéaire observées et modélisées via une régression linéaire.

Dans le cadre de cette analyse, au temps 0, les efficacités de ZOSTAVAX sont donc les suivantes :

Tableau 41 : Efficacité de ZOSTAVAX au temps 0 dans le modèle coût-résultat – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

Catégorie d’âges (ans)	Efficacité vaccinale contre le zona (%)	Efficacité vaccinale contre les NPZ (%)
60-69	69,29	71,09
70-79	46,28	78,78

4.3.3.3. Estimation des probabilités associées au décès des patients

Tableau 42 : Mortalité de la population générale – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

Catégories d’âge	Zona
18 – 49 ans	0,000869
50 – 54 ans	0,00327
55- 59 ans	0,00510
60 – 64 ans	0,00770
65 – 69 ans	0,01070
70 – 74 ans	0,01070
75 – 79 ans	0,03679
80 – 84 ans	0,05810
85 – 89 ans	0,05810
90 – 94 ans	0,18300
95 – 99 ans	0,18300
≥ 100 ans	0,18300

4.3.4. Estimation des probabilités d'occurrence associées aux événements intercurrents

4.3.4.1. Événements indésirables

Tableau 43 : Proportions des EI répartis par catégories – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Catégories d'âge (ans)	SHINGRIX	ZOSTAVAX
Local		
50-59	0,8530	0,4950
60-69	0,7980	0,3170
>70	0,6880	0,3170
GP		
50-59	0,0172	0,0072
60-69	0,0138	0,0072
>70	0,0127	0,0072
ER		
50-69	0,0004	0,0002
>70	0,0018	0,0002
Hospitalisation		
Tous âges confondus	0,0004	0,0003

Tableau 44 : Taux d'EIs pour la population adulte immunodéprimées 18-64 ans (Curran et al 2023) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

	Local	ER	GP	Serious
18-49 ans immunodéprimés	0,845	0,0045	0,0203	0,0045
50-64 ans immunodéprimés	0,827	0,00	0,0170	0,0022

4.4. Identification, mesure et valorisation des utilités (méthode)

4.4.1. Source de données

4.4.1.1. Données d'utilité de la population générale

Tableau 45 : Score d'utilité par âge de la population anglaise – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Catégories d'âge	Base case
65-69	0,81
70-74	0,81

75-79	0,735
80+	0,735

4.4.1.2. Estimation de la perte d'utilité liée à un zona ou aux NPZ

Les scores d'utilité des bras placebo des études ZOE-50 et ZOE-70 ont été analysées par une méthode de type LS Means stratifiée par classe d'âge et valorisées par le value set français (47).

Tableau 46 : Score d'utilité EQ-5D-3L – Méthode LS Means – Cohorte mTVC, ZOE-50/ZOE-70 – Bras placebo – Value set français – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

							95% CI	
Age Group	Timepoint	N	Mean	SD	LS Means	SE	LL	UL
60 - 69 ans	Pre-HZ	89	0,8827	0,1757	0,8827	0,0275	0,8288	0,9367
	Day 0	41	0,6703	0,3196	0,6688	0,0344	0,6013	0,7364
	Week 1	78	0,7552	0,2611	0,7363	0,0286	0,6802	0,7923
	Week 2	85	0,7852	0,2498	0,7890	0,0279	0,7344	0,8437
	Week 3	86	0,8009	0,2787	0,7995	0,0278	0,7449	0,8541
	Week 4	77	0,8031	0,3417	0,8027	0,0290	0,7459	0,8595
	Mean Day 0 – Week 4				0,7593	0,0206	0,7190	0,7996
70 - 79 ans	Pre-HZ	210	0,8446	0,1979	0,8391	0,0179	0,8041	0,8741
	Day 0	117	0,6361	0,3379	0,6478	0,0211	0,6064	0,6891
	Week 1	179	0,6836	0,2696	0,6907	0,0188	0,6539	0,7275
	Week 2	188	0,6991	0,2911	0,6972	0,0185	0,6609	0,7334
	Week 3	196	0,7341	0,2549	0,7285	0,0183	0,6927	0,7643
	Week 4	199	0,7758	0,2553	0,7753	0,0182	0,7395	0,8111
	Mean Day 0 – Week 4				0,7079	0,0133	0,6818	0,7340
≥80 ans	Pre-HZ	66	0,7273	0,2731	0,7255	0,0319	0,6629	0,7880
	Day 0	35	0,5580	0,3821	0,5382	0,0381	0,4634	0,6130
	Week 1	58	0,6079	0,2879	0,6191	0,0331	0,5541	0,6841
	Week 2	58	0,6521	0,2712	0,6573	0,0334	0,5918	0,7227
	Week 3	58	0,6215	0,3118	0,6241	0,0335	0,5583	0,6898
	Week 4	58	0,6888	0,2894	0,6942	0,0337	0,6281	0,7603
	Mean Day 0 – Week 4				0,6266	0,0240	0,5796	0,6736

The PRE-HZ score is the closest scheduled yearly assessment closest to the beginning of the HZ episode.

Mean Day 0 – Week 4 is the mean of the 5 assessments during the HZ episode.

N by timepoint is the number of subjects with a utility value at that timepoint.

LSmeans Estimate=Least Squares mean Estimates SE= Standard Error LL=Lower Limit, UL=Upper Limit

LSmeans obtained from the longitudinal mixed model

Figure 16 : Méthode d'estimation de la proportion de patients avec des névralgies aiguës et subaiguës liées à un épisode de zona aux jours 30 et 60 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

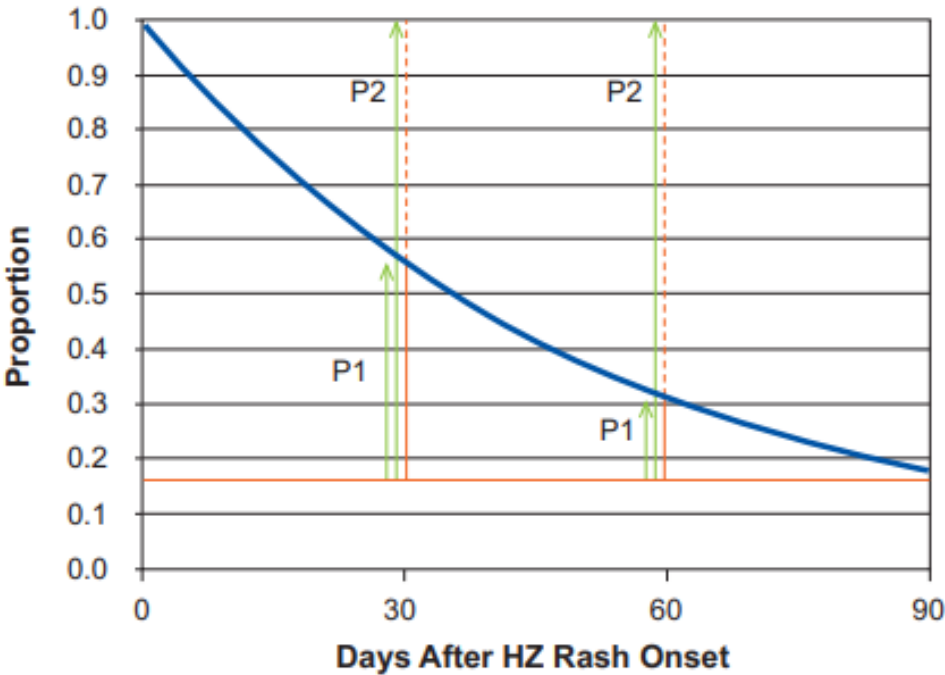


Tableau 47 : Pertes de QALY dans l'analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Catégories d'âge	Utilités sans zona	Perte de QALY liée à un zona	Perte de QALY liée à un zona +NPZ
65-69	0,810 [0,7826-0,8374]	0,016 [0,014-0,019]	0,136 [0,121-0,151]
70-79	0,777 [0,7437-0,8103]	0,018 [0,016-0,019]	0,145 [0,135-0,155]
80+	0,735 [0,6958-0,7742]	0,014 [0,011-0,016]	0,110 [0,092-0,127]

Analyse de sensibilité sur les pertes de QALY

Une analyse de sensibilité a été menée sur les pertes de QALY estimées par l'application de la même méthode d'estimation que décrite précédemment pour l'analyse de référence aux données issues d'une étude menée par GSK « Quality-Adjusted Life Year (QALY) losses associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia in immunocompromised (IC) and IC-free individuals aged >50 years of age, in the UK population » de Curran et al (2017)(48).

L'objectif de cette étude est d'estimer les pertes de QALY associées aux épisodes de zona et aux épisodes de NPZ chez les patients âgés de 50 ans ou plus au Royaume-Uni. Cette étude considère les patients immunocompétents et les patients immunodéprimés.

Les auteurs ont réalisé une revue systématique de la littérature (SLR) recensant les utilités relatives à un épisode de zona et aux NPZ. Seules des études qui ont été peer-reviewed ont été ciblées. La recherche a été menée sur Medline et Embase :

- 11 termes de recherche ciblaient les études liées au zona et aux NPZ
- 47 termes de recherche ciblaient la qualité de vie
- 15 termes de recherche ciblaient les analyses coûts-efficacité.

Tableau 48 : Pertes de QALY liées à un épisode de zona ou aux NPZ – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

Perte d'utilité liée à un zona ou aux NPZ	Zona Perte de QALY (Borne haute-Borne basse)	NPZ Perte de QALY (Borne haute-Borne basse)
65 – 69 ans	0,02300 (0,01-0,0715)	0,19233 (0,106-0,314)
70 – 79 ans	0,02371 (0,012-0,0715)	0,24215 (0,156-0,314)
80 ans et plus	0,02408 (0,012-0,0715)	0,24515 (0,156-0,314)

Analyse exploratoire intégrant les sujets immunodéprimés de 18-64 ans

Tableau 49 : Données sources pour le calcul des utilités à baseline – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Population française (INSEE)	Utilités (Szende et al 2014)
18-24 ans	5 628 150	0,924
25-34 ans	7 810 974	0,921
35-44 ans	8 578 922	0,883
45-49 ans	4 141 330	0,893
50-54 ans	4 538 614	0,893
55-59 ans	4 427 076	0,836
60-64 ans	4 261 843	0,836

Tableau 50 : Perte de QALY pour la population adulte immunodéprimées 18-64 ans (Curran et al 2023) – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

	Perte de QALY Zona	Perte de QALY NPZ	Utilité à baseline
18-49 ans immunodéprimés	0,0047	0,1972	0,905
50-59 ans immunodéprimés			0,865
60-64 ans immunodéprimés			0,836

4.4.2. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation de la qualité de vie

Tableau 51 : Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l’évaluation de la qualité de vie – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Scores d'utilité de la population générale	Indépendant du traitement reçu	Données non exploitables dans les essais cliniques	/
	Issus de la littérature pour la population au Royaume-Uni		/
Désutilités associées aux Zona, NPZ et événements indésirables (EI)	Issues de la littérature		Données des essais pour le bras « Absence de vaccination » valorisées pour la France

4.5. Identification, mesure et valorisation des coûts (méthode)

Tableau 52 : Indice des prix à la consommation pour les biens et services de santé – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

Année	IPC biens et services de santé
2022	102,12
2021	102,20
2020	102,74
2019	102,38
2018	102,44
2017	101,49
2016	100,23
2015	100,00

Source : Institut national de la statistique et des études économiques INSEE

4.5.1. Méthode d’estimation des coûts par poste

4.5.1.1. Coûts relatifs aux vaccins

Tableau 53 : PPTC par boîte du vaccin SHINGRIX – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

	Conditionnement	PPTC par boîte	PPTC avec honoraires
SHINGRIX 1ère dose	1 unité	██████	██████
SHINGRIX 2nde dose	1 unité	██████	██████

Tableau 54 : Valorisation d’une consultation chez le médecin généraliste – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

Médecin	Nombre d’actes réalisés – 2020 (Ameli)	Honoraires totaux – 2020 (Ameli)	Coût moyen calculé par consultation (en €2020)	Coût actualisé (en €2022), sans transport
Généraliste	195 603 843	7 843 577 140 €	40,10 €	39,85 €

Tableau 55 : PPTC par boîte du vaccin ZOSTAVAX – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

	Conditionnement	PPTC par boîte	PPTC avec honoraires
ZOSTAVAX (dose unique)	1 unité	104,36 €	107,47 €

4.5.1.2. Coûts de prise en charge d'un zona en ville

Figure 17 : Distribution du coût moyen de prise en charge d'un cas de zona et d'un cas de NPZ selon les perspectives de la sécurité sociale et de la société (graphique issu de l'article de Mick et al.) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

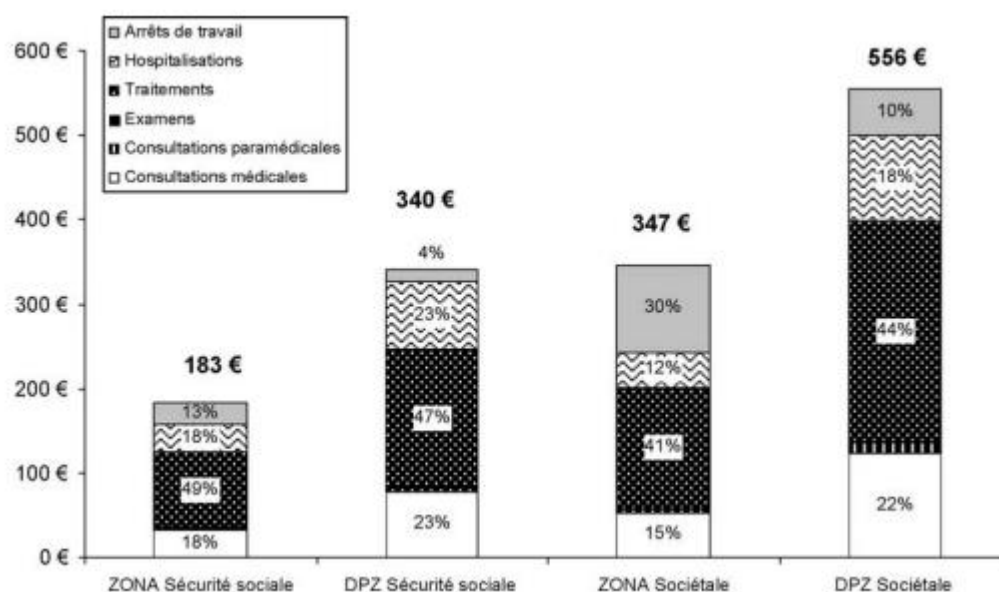


Tableau 56 : Coût de prise en charge d'un zona et d'un NPZ en ville – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Catégories d'âge (ans)	Coût total d'un Zona par patient	Coût total d'une NPZ par patient
65-69 ans	229,87 €	457,32 €
70-79 ans		
> 80 ans		

4.5.1.3. Coûts de prise en charge d'un zona à l'hôpital

Présentation de l'étude PMSI

Une étude PMSI a été réalisée afin d'estimer les coûts hospitaliers annuels liés à l'hospitalisation pour un zona et/ou NPZ au total et par sous-groupes définis par l'âge et le statut immunitaire, en France de 2013 à 2020.

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective réalisée sur le PMSI à partir du champ MCO (Médecine, chirurgie et obstétrique).

Les patients ont été inclus dans l'étude au moment de leur hospitalisation pour un zona et/ou des NPZ entre 2013 et 2020. Deux populations différentes selon l'âge à l'inclusion ont été considérées :

- Population pédiatrique : âge < 18 ans. Pour cette population, si suffisamment de patients étaient identifiés (au moins 30), seule la description des caractéristiques des patients a été faite,
- Population adulte : âge ≥ 18 ans. Cette population a fait l'objet d'une analyse complète décrite dans le rapport d'étude

Des analyses en sous-groupe ont été réalisées :

- Adultes immunodéprimés âgés de 18 ans ou plus,
- Adultes immunocompétents âgés de 18 ans ou plus,

- Adultes âgés de 50 ans ou plus. Les analyses ont été réalisées sur les catégories d'âges suivantes :
- 50-59 ans
- 60-64 ans
- 65-69 ans
- 70-79 ans
- ≥ 80 ans

Ces catégories d'âges sont conformes à celle du modèle économique et permettront de tenir compte de l'évolution de l'incidence en fonction de l'âge.

Tableau 57 : 10 premiers DP observés dans l'étude PMSI – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

	Diagnostic principal	nb de sé-jours	%
B02	ZONA	18007	27,9%
Z51	SOINS MED., NCA	2908	4,5%
I50	INSUF. CARD.	2099	3,2%
R52	DOULEUR, NCA	1863	2,9%
J18	PNEUMOPATHIE A MICRO-ORG. SAI	1142	1,8%
J44	MAL. PULM. OBSTRU. CHRON., NCA	874	1,4%
I63	INFARCTUS CEREB.	722	1,1%
Z09	EX. DE CTRL. APRES TRAITEMENT D'AFF. AUTRES QUE LES TUM. MALIGNES	612	0,9%
S72	FRAC. DU FEMUR	573	0,9%
R53	MALAISE ET FATIGUE	551	0,9%

Tableau 58 : 10 premiers GHM observés dans l'étude PMSI – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

	GHM	nb de sé-jours	%
09M08	Affections dermatologiques sévères	6980	10,8%
18M03	Maladies virales, âge supérieur à 17 ans	4070	6,3%
02M03	Infections oculaires aiguës sévères	3593	5,6%
01M05	Infections du système nerveux à l'exception des méningites virales	3322	5,1%
05M09	Insuffisances cardiaques et états de choc circulatoire	2037	3,2%
04M05	Pneumonies et pleurésies banales, âge supérieur à 17 ans	1710	2,6%
23Z02	Soins Palliatifs, avec ou sans acte	1342	2,1%
01M04	Méningites virales	1094	1,7%
01M21	Douleurs chroniques rebelles	1731	2,7%
11M04	Infections des reins et des voies urinaires, âge supérieur à 17 ans	958	1,5%

Résultats de l'étude PMSI

Tableau 59 : Coût annuel moyen par patient (2013-2020) hospitalisé pour zona ou NPZ, en €2022 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

	Immunocompétents		Immunodéprimés		Total	
	HZ	NPZ	HZ	NPZ	HZ	NPZ
65-69 ans	5 968 €	4 317 €	8 349 €	8 052 €	6 845 €	5 457 €
70-79 ans	6 439 €	4 769 €	8 200 €	7 936 €	6 925 €	5 542 €
+80 ans	6 283 €	5 943 €	7 448 €	7 225 €	6 427 €	6 109 €

Calcul du taux d'hospitalisation par catégorie d'âge

Méthode

Tableau 60 : Nombre annuel moyen (N) de zona et de NPZ nécessitant une hospitalisation de 2013 à 2020 - étude PMSI – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

	Population adulte totale (Zona ou NPZ) de plus de 65ans	Population adulte totale (Zona) de plus de 65 ans	Population adulte totale (NPZ) de plus de 65 ans
Classe d'âge (ans)	Nombre annuel N	Nombre annuel N	Nombre annuel N
65-69	678	616	62
70-79	1713	1523	190
≥ 80	3843	3401	442
Total	8 081	7 254	827

Tableau 61 : Données d'incidence du zona et des NPZ estimées à partir de la publication de Belchior et al. (8) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Taux d'incidence HZ	Taux de NPZ
65-69	0,00860	0,13000
70-79	0,01010	0,16000
≥80	0,01125	0,19500

Tableau 62 : Données démographiques de la population française par catégorie d'âge – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Population française
65-69	3 931 393
70-79	7 653 685
≥80	4 140 479

Source : INSEE – Pyramides des âges (44)

Résultats

Tableau 63 : Taux d'hospitalisation pour un zona par catégorie d'âge – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Taux d'hospitalisation zona
65-69	1,8%
70-79	2,0%
≥80	7,3%

Tableau 64 : Taux d'hospitalisation pour un NPZ par catégorie d'âge parmi les patients présentant un NPZ – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Taux d'hospitalisation NPZ
65-69	1,4%
70-79	1,5%
≥80	4,9%

Calcul des coûts de prise en charge d'un zona avec ou sans NPZ

Coût de prise en charge d'un zona

Tableau 65 : Coût de prise en charge d'un zona – scénario de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Coûts Zona
65-69	350,30 €
70-79	361,73 €
≥80	682,34 €

Coût de prise en charge d'un zona suivi d'une NPZ

Tableau 66 : Coût d'un zona suivi d'une NPZ selon le type de prise en charge – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Zona pris en charge en ville et NPZ pris en charge à l'hôpital	Zona pris en charge à l'hôpital et NPZ pris en charge à l'hôpital	Zona pris en charge en ville et NPZ pris en charge en ville	Zona pris en charge à l'hôpital et NPZ pris en charge ville
65-69	5 686,87 €	12 302,00 €	687,19 €	7 302,32 €
70-79	5 771,87 €	12 467,00 €	687,19 €	7 382,32 €
≥80	6 338,87 €	12 536,00 €	687,19 €	6 884,32 €

Tableau 67 : Répartition de la prise en charge des NPZ à l'hôpital selon la prise en charge du zona associé – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Nombre de zona hospitalisé	Nombre de NPZ Hospitalisé	Nombre de zona et/ou NPZ Hospitalisé	Nombre de NPZ avec zona hospitalisé	Nombre de NPZ avec zona non hospitalisé
65-69	4850	498	5239	21,89%	78,11%
70-79	11960	1521	13108	24,52%	75,48%
≥80	26690	3534	29376	24,00%	76,00%

Tableau 68 : Coûts d'une prise en charge d'un zona + NPZ – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Coût « Zona+NPZ » si la NPZ est prise en charge à l'hôpital	Coût « Zona+NPZ » si la NPZ est prise en charge en ville	Coût « Zona+NPZ »
65-69	7 134,76 €	807,62 €	897,23 €
70-79	7 413,74 €	819,05 €	920,43 €
≥80	7 825,90 €	1 139,66 €	1 464,84 €

Synthèse des coûts de prise en charge d'un zona +/- NPZ

Tableau 69 : Coûts de suivi implémentés dans le modèle – Analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Coûts Zona	Coûts Zona+NPZ
65-69	350,30 €	897,23 €
70-79	361,73 €	920,43 €
≥80	682,34 €	1 464,84 €

Analyse en scénario Réseau Sentinelles et étude ARIZONA

Afin d'explorer l'incertitude sur les données de coûts de la prise en charge de la maladie, une analyse en scénario a été réalisée avec les données d'incidence du Réseau Sentinelles pour le zona et les données d'incidence de l'étude ARIZONA pour les NPZ (45,46).

Tableau 70 : Réseau sentinelles : Distribution des cas selon l'âge, et estimation des incidences des cas de zonas vus en consultation de médecin générale par tranche d'âge – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Effectif	Proportion (%)	Incidence estimée et IC 95%	Taux d'incidence brut pour 100 000 habitants et IC 95%
50-59	186	13,4	36 949 [30 886 – 43 021]	433 [362 – 504]
60-69	275	19,9	54 417 [46 950 – 61 884]	700 [604 – 796]
70-79	279	20,1	55 373 [47 903 – 62 843]	950 [822 – 1 078]
80-89	190	13,7	37 934 [31 725 – 44 143]	1205 [1 008 – 1 402]
≥90	43	3,1	8 741 [5 723 – 11 759]	961 [629 – 1 293]

Tableau 71 : Données d'incidence des NPZ issue de l'étude ARIZONA – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Taux d'incidence
50-59	0,097
60-69	0,097
70-79	0,097
80-89	0,143
≥90	0,143

Tableau 72 : Taux d'incidence issue du Réseau Sentinelles après pondération – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Taux d'incidence	Source
65-69	0,007	Données de la tranche d'âge 60-69 ans
70-79	0,00950	Donnée inchangée du Réseau Sentinelles
≥80	0,01149	Donnée pondérée

Tableau 73 : Taux d'hospitalisation pour un zona - analyse en scénario – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Taux d'hospitalisation zona
65-69	2,2%
70-79	2,1%
≥80	7,2%

Tableau 74 : Taux d'hospitalisation pour un zona + NPZ - analyse en scénario – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Taux d'hospitalisation NPZ
65-69	2,3%
70-79	2,7%
≥80	6,5%

Tableau 75 : Coûts de suivi en analyse en scénario – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Coûts Zona	Coûts Zona+NPZ
65-69	377,83 €	982,05 €
70-79	370,06 €	1 004,93 €
≥80	673,02 €	1 565,24 €

Analyse exploratoire patients immunocompétent de plus de 65 ans et patient immunodéprimé de plus de 18 ans

Tableau 76 : Coûts de prise en charge d'un Zona +/- NPZ à l'hôpital pour un patient de 18-64 ans immunodéprimé – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	HZ	NPZ
18-49 ans	8 930 €	6 723 €
50-59 ans	8 239 €	8 370 €
60-64 ans	8 609 €	7 631 €

Tableau 77 : Données d'incidence du zona et des NPZ estimées à partir de la publication de Curran et al 2023 - Analyse exploratoire – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Taux d'incidence HZ	Taux de NPZ
18-49	0,06	0,129
50-59	0,06	0,129
60-64	0,06	0,129

Tableau 78 : Cas de Zona et de NPZ hospitalisés chez les patients immunodéprimés de 18-64 ans – Etude PMSI – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Nombre annuel N	Nombre annuel N	Nombre annuel N
18-49	262	395	14
50-59	282	333	15
60-64	202	284	15

Tableau 79 : Population française des sujets immunodéprimés de 18-64 ans – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Population française
18-49	489 550
50-59	513 040
60-64	336 440

Tableau 80 : Taux d'hospitalisation pour un zona - analyse exploratoire – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Taux d'hospitalisation zona
18-49	1,3%
50-59	1,1%
60-64	1,4%

Tableau 81 : Taux d'hospitalisation pour un zona + NPZ - analyse exploratoire – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Taux d'hospitalisation NPZ
18-49	0,4%
50-59	0,4%
60-64	0,6%

Tableau 82 : Coût de prise en charge d'un zona – scénario de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Coûts Zona
18-49	346,90 €
50-59	316,58 €
60-64	347,71 €

Tableau 83 : Coût d'un zona suivi d'une NPZ selon le type de prise en charge – patients immunodéprimés de 18-64 ans – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Zona pris en charge en ville et NPZ pris en charge à l'hôpital	Zona pris en charge à l'hôpital et NPZ pris en charge à l'hôpital	Zona pris en charge en ville et NPZ pris en charge en ville	Zona pris en charge à l'hôpital et NPZ pris en charge ville
18-49	6 953,19 €	15 653,34 €	687,19 €	9 387,34 €
50-59	8 599,88 €	16 608,90 €	687,19 €	8 696,21 €
60-64	7 861,23 €	16 240,79 €	687,19 €	9 066,75 €

Tableau 84 : Répartition de la prise en charge des NPZ à l'hôpital selon la prise en charge du zona associé – patients immunodéprimés de 18-64 ans – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Nombre de zona hospitalisé	Nombre de NPZ Hospitalisé	Nombre de zona et/ou NPZ Hospitalisé	% de NPZ avec zona hospitalisé	% de NPZ avec zona non hospitalisé
18-49	1934	110	2007	33,64%	66,36%
50-59	2076	118	2155	33,05%	66,95%
60-64	1466	119	1547	31,93%	68,07%

Tableau 85 : Coûts d'une prise en charge d'un zona + NPZ ville/hôpital – patients immunodéprimés 18-64 ans – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Coût « Zona+NPZ » si la NPZ est prise en charge à l'hôpital	Coût « Zona+NPZ » si la NPZ est prise en charge en ville	Coût « Zona+NPZ »
18-49	9 879,61 €	804,22 €	837,16 €
50-59	11 246,93 €	773,90 €	812,80 €
60-64	10 537,06 €	805,03 €	860,62 €

Tableau 86 : Coûts d'une prise en charge d'un zona + NPZ – patients immunodéprimés 18-64 ans – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Classe d'âge (ans)	Coûts Zona	Coûts Zona+NPZ
18-49	346,90 €	837,16 €
50-59	316,58 €	812,80 €
60-64	347,71 €	860,62 €

4.5.1.4. Coût de prise en charge des EI

Tableau 87 : Forfait âge – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Tranche d'âge du modèle	Catégorie FU	Tarif
65-69ans	FU3	41,11€
70-74ans	FU3	41,11€
75-79ans	FU4	49,27€
80ans et +	FU5	49,27€

Tableau 88 : Coût de prise en charge de l'EI « ER » – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Tranche d'âge du modèle	Catégorie FU	FU	FPU
65-69ans	60,72€	41,11€	19,61€
70-79ans	64,80€	$(41,11+49,27)/2$	
80ans et +	68,88€	49,27€	

4.5.2. Synthèse des coûts du modèle

Tableau 89 : Ressources consommées et coûts unitaires – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Sources
Coût d'acquisition			
SHINGRIX	2 doses avec couverture vaccinale à 100%	██████ € par dose, soit ██████ € au total dont 3,11 € d'honoraires de dispensation pour chaque dose	Hypothèse GSK
ZOSTAVAX	500mg/m2, 2 fois par jour de j1 à j14	104,36 € avec 3,11 € d'honoraires de dispensation	Volume : RCP Valorisation : BdM-IT
Coût d'administration			
SHINGRIX	A chaque administration	39,85 € par administration	Consultation médecin généraliste, Ameli
ZOSTAVAX	1 par intraveineuse		
Coûts de suivi			
Zona	65-69 ans	350,30 €	Volume : PMSI, Sentinelles (analyse de sensibilité) Valorisation : PMSI
	70-79 ans	361,73 €	
	80+ ans	682,34 €	
Zona+NPZ	65-69 ans	897,23 €	Volume : PMSI, Sentinelles (analyse de sensibilité) Valorisation : PMSI
	70-79 ans	920,43 €	
	80+ ans	1 464,84 €	
Coûts liés aux événements indésirables			
Réactions locales	Cf. Tableau 43	0 €	SHINGRIX : Essais cliniques
Hospitalisations		0 €	ZOSTAVAX : SPS et ZEST (5) Valorisation : Ameli et Coûts ENC
Urgences		60,72 € pour les 65-69 ans 64,80 € pour les 70-79 ans 68,88 € pour les 80 ans et plus	Forfaits assurance maladie

4.6. Validation du modèle

4.6.1. Validation externe

Tableau 90 : Incidence du Zona – Réseau Sentinelles Bilan d’activité 2021 – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

	Nombre annuel de cas diagnosti- qués en médecine générale – réseau Sentinelles
60 – 69 ans	54 417 [46950 – 61 884]
70 – 79 ans	55 373 [47 903 – 62 843]
≥ 80 ans	46 675 [37 448 – 55 902]

Tableau 91 : Nombre d’épisodes de Zona estimés en année un par le modèle GSK – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

	Nombre de zona en année 1 du mo- dèle GSK (incidences du zona – ré- seau Sentinelles) Pour une population de 1 million de personnes	Nombre de zona en année 1 du mo- dèle GSK (incidences du zona – ré- seau Sentinelles) ramenés à la population française des +65 ans (14 725 470 individus)
65 – 69 ans	1 849	27 227
70 – 79 ans	4 247	62 539
≥ 80 ans	3 043	44 810

Tableau 92 : validation externe entre les estimations du réseau Sentinelles (bilan d’activité 2021) et la simulation du modèle GSK – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

	Nombre annuel de cas diagnosti- qués en médecine générale – réseau Sentinelles	Nombre de zona en année 1 du mo- dèle GSK (incidences du zona – ré- seau Sentinelles) ramenés à la population française des +65 ans (14 725 470 individus)
65 – 69 ans	27 209 [23 475 – 30 942]	27 227
70 – 79 ans	55 373 [47 903 – 62 843]	62 539
≥ 80 ans	46 675 [37 448 – 55 902]	44 810

4.6.2. Validité croisée

Tableau 93 : Comparaison des données d’incidence du zona - modèles MSD et GSK – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

	Incidence zona – Modèle Zostavax	Incidence zona – Modèle GSK
65-69 ans	0,00814	0,00860
70-79 ans	0,00995	0,01010
80-89 ans	0,01120	0,01125
≥ 89 ans	0,00930	

Tableau 94 : Comparaison des données de survenue des NPZ - modèles MSD et GSK – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

	Probabilité NPZ – Modèle Zostavax	Probabilité NPZ – Modèle GSK
65-69 ans	0.11400	0,13000
70-79 ans	0,14300	0,1600
80-89 ans	0,14300	0,1950
≥ 89 ans	0,14300	

4.7. Analyse de l’incertitude

4.7.1. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l’évaluation et sur les choix de modélisation

Tableau 95 : Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation (pour exemple) – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

Analyse principale	Analyse de sensibilité (AS)
Horizon temporel	AS 1
30 ans	20 ans
Taux d’actualisation	AS 2A et 2B
2,5%	0%
	4,5%
Données d’efficacité	AS 3
Prise en compte de l’efficacité dans la population immunocompétente	Prise en compte de l’efficacité chez les patients immunodéprimés (Zoster-002)
Utilités	AS 4
Scores d’utilité issues des études cliniques, valorisés par le value-set français	Scores d’utilité issues de la littérature, indépendant du statut vaccinal
Evénements indésirables	AS 5A et 5B
Prise en compte des EI	Absence d’EI
	Pas de prise en compte des désutilités liées aux EI
Coûts d’administration	AS 6
Administration des vaccins par un médecin généraliste	Administration des vaccins par un pharmacien et un médecin : répartition 60% - 40%, respectivement
Couverture vaccinale 2nde dose	AS 7
100%	70%

4.7.2. Analyses de sensibilité pour tester l'impact de la variabilité des paramètres du modèle

Tableau 96 : Analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sur les choix structurants et les choix de modélisation – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Variable	Valeur dans l'analyse de référence	Borne basse de l'analyse de sensibilité	Borne haute de l'analyse de sensibilité	Source/ justification des valeurs testées en analyse de sensibilité	Loi PSA	Justification
Données épidémiologiques						
Incidence zona 60-69 ans	0,00860	0,00688	0,01032	Belchior et al (8) + variation arbitraire de +/-20%	Beta	Taux d'incidence compris entre 0 et 1
Incidence zona 70-79 ans	0,01010	0,00808	0,01212			
Incidence zona 80 ans +	0,01125	0,00900	0,01350			
Incidence NPZ 60-69 ans	0,130	0,104	0,156			
Incidence NPZ 70-79 ans	0,160	0,128	0,192			
Incidence NPZ 80 ans +	0,195	0,156	0,234			
Récurrence zona	Identique incidence zona					
Récurrence NPZ	Identique incidence NPZ					
Mortalité						
Mortalité générale 65-74 ans	0,01070	Variation ±20%		Données INSEE 2023	Beta	Taux d'incidence compris entre 0 et 1
Mortalité générale 75-79 ans	0,03679					
Mortalité générale 80-84 ans	0,05810					
Mortalité générale 85 ans et +	0,18300					
Données d'utilités						
Scores à baseline 65-69 ans	0,810	0,7826	0,8374	Szende et al 2014	Beta	compris entre 0 et 1

Variable	Valeur dans l'analyse de référence	Borne basse de l'analyse de sensibilité	Borne haute de l'analyse de sensibilité	Source/ justification des valeurs testées en analyse de sensibilité	Loi PSA	Justification
Scores à baseline 70-79 ans	0,777	0,7437	0,8103			
Scores à baseline ≥ 80 ans	0,735	0,6958	0,7742			
Perte de QALY liée au zona 65-69 ans	0,016	0,014	0,019	Données EQ-5D-3L essais ZOE-50 et ZOE-70		
Perte de QALY liée au zona 70-79 ans	0,018	0,016	0,019			
Perte de QALY liée au zona 80 ans et +	0,014	0,011	0,016			
Perte de QALY liée au NPZ 65-69 ans	0,136	0,121	0,151			
Perte de QALY liée au NPZ 70-79 ans	0,145	0,135	0,155			
Perte de QALY liée au NPZ 80 ans et +	0,110	0,0920	0,127			
Données de coûts						
Coûts par zona 65-69 ans	350,30 €	Variation ±20%		Mick et al (49) données PMSI Variation arbitraire en l'absence de données	Gamma	Variables strictement positives sur un intervalle [0 ; +∞]
Coûts par zona 70-79 ans	361,73 €					
Coûts par zona 80 ans et +	682,34 €					
Coûts par NPZ 65-69 ans	897,23 €	Variation ±20%		Mick et al (49)+ données PMSI Variation arbitraire en l'absence de données		
Coûts par NPZ 70-79 ans	920,43 €					
Coûts par NPZ 80 ans et +	1 464,84 €					
Coût SHINGRIX	██████€ (inclus les honoraires de dispensation)	Voir analyse en scénario : - ██████████				

Variable	Valeur dans l'analyse de référence	Borne basse de l'analyse de sensibilité	Borne haute de l'analyse de sensibilité	Source/ justification des valeurs testées en analyse de sensibilité	Loi PSA	Justification
Coût d'administration	39,85 €	Variation ±20%		Variation arbitraire en l'absence de données		
Données d'efficacité						
Efficacité SHINGRIX zona < 70 ans	98,9%	94,0%	100,0%	IC95 de l'étude Zoster-049	Beta	Taux d'incidence compris entre 0 et 1
Efficacité SHINGRIX zona ≥ 70 ans	95,4%	89,7%	100,0%			
Efficacité SHINGRIX NPZ < 70 ans	100,0%	77,1%	100,0%	RCP de SHINGRIX		
Efficacité SHINGRIX NPZ ≥ 70 ans	88,8%	68,7%	97,1%			
Perte d'effet SHINGRIX < 70 ans	1,5%	0	3,4	IC95 de l'étude Zoster-049		
Perte d'effet SHINGRIX ≥ 70 ans	2,3%	0	3,4			
Données de tolérance						
Perte d'utilité EI SHINGRIX	0,0001 EI « local » 0,0082 EI « serious »	Variation ±10%		Le et Rotheberg 2018	Beta	Taux d'incidence compris entre 0 et 1
Coût des EI « ER » 64-65 ans	60,72 €	Variation ±10%		Variation arbitraire en l'absence de données	Gamma	Variables strictement positives sur un intervalle [0 ; +∞]
Coût des EI « ER » 70-79 ans	64,80 €					
Coût des EI « ER » 80 ans et +	68,88 €					

4.8. Résultats de l'analyse de référence

4.8.1. Critères principaux de santé

Tableau 97 : Résultats en QALYs et nombre de cas de l'analyse principale – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Résultats de santé	SHINGRIX	Absence de vaccination
QALYs	8 908 041	8 904 961
Nombre de Zona + NPZ	42 195	169 765

4.8.2. Résultats sur les coûts

Tableau 98 : Résultats sur les coûts de l'analyse principale – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

	SHINGRIX	Absence de vaccination
Coût total	519 248 489€	
Coût de vaccination		0 €
Coût de prise en charge des Zona et NPZ		
Coût des Eis	1 224 098€	0€
Coût par patient	519,25 €	€
Coût de vaccination		0 €
Coût de prise en charge des Zona et NPZ		
Coût des Eis	1,22€	0€

4.8.3. Résultats de l'analyse coût-résultat

Tableau 99 : Résultats de l'analyse principale rapportée à un sujet – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Interventions	Coûts totaux	Zona+NPZ	QALYs	RDCR Coût/cas évités	RDCR Coût/QALY
Absence de vaccination		0,168	8,905	Référence	Référence
SHINGRIX	519,25 €	0,042	8,908	3 502 €/cas évités	145 098 €/QALY

Tableau 100 : Résultats de l'analyse principale pour une population de 1 000 000 de sujets – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Interventions	Coûts totaux	Zona+NPZ	QALYs	RDCR Coût/cas évités	RDCR Coût/QALY
Absence de vaccination	████████	169 765	8 904 961	Référence	Référence
SHINGRIX	519 248 489€	42 195	8 908 041	3 502 €/cas évités	145 098 €/QALY

4.8.4. Exploration de l'incertitude autour de l'analyse de référence

Tableau 101 : Résultats de l'analyse de sensibilité quant aux choix structurants, aux hypothèses et choix de modélisation (RDCR en €/QALY) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Traitement	Total des coûts (€)	Total des QALYs	RDCR (€/QALY)	RDCR : Variation absolue (€)	RDCR : Variation proportionnelle (%)
Analyse principale			145 098 €/QALY		
Analyse 1 : horizon temporel de 20 ans					
Absence de vaccination	██████	8,449	-	-	-
SHINGRIX	516,29€	8,452	150 187€/QALY	5 089 €	+3,5%
Analyse 2A : taux d'actualisation de 0%					
Absence de vaccination	██████	10,869	-	-	-
SHINGRIX	527,31€	10,873	118 156€/QALY	26 942 €	-18,6%
Analyse 2B : taux d'actualisation de 4,5%					
Absence de vaccination	██████	7,745	-	-	-
SHINGRIX	514,62€	7,747	167 360€/QALY	22 262 €	+15,3%
Analyse 3 : prise en compte de l'efficacité chez les patients immunodéprimés (Zoster-002)					
Absence de vaccination	██████	8,905	-	-	-
SHINGRIX	523,96€	8,908	159 486€/QALY	14 388 €	+9,9%
Analyse 4 : Utilisation des pertes de QALY de la publication de Curran et al.					
Absence de vaccination	██████	8,902	-	-	-
SHINGRIX	519,25€	8,907	83 774€/QALY	61 324 €	-42,3%
Analyse 5A : pas de prise en compte des EI					
Absence de vaccination	██████	8,905	-	-	-

SHINGRIX	518,03 €	8,908	137 992€/QALY	7 106 €	-4,9%
Analyse 5B : Pas de prise en compte des désutilités liées aux EI					
Absence de vaccination	██████	8,905	-	-	-
SHINGRIX	519,25 €	8,908	138 370€/QALY	6 728 €	-4,6%
Analyse 6 : Répartition pharmacien – médecin pour l’administration des vaccins 60% versus 40%					
Absence de vaccination	██████	8,905	-	-	-
SHINGRIX	480,51 €	8,908	132 516€/QALY	12 582€	-8,7%
Analyse 7 : CV 2dose 70%					
Absence de vaccination	██████	8,905	-	-	-
SHINGRIX	453,20 €	8,908	142 119€/QALY	2 979€	-2,1%

Tableau 102 : Résultats de l'analyse de sensibilité quant aux choix structurants, aux hypothèses et choix de modélisation (RDCR en €/cas évité) – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

Traitement	Total des coûts (€)	Total des cas	RDCR (€/cas évité)	RDCR : Variation absolue (€)	RDCR : Variation proportionnelle (%)
Analyse principale			3 502 €/cas évité		
Analyse 1 : horizon temporel de 20 ans					
Absence de vaccination	████████	156 581	-	-	-
SHINGRIX	516 285 103€	34 686	3 684€/cas évité	182 €	+5,2%
Analyse 2A : taux d'actualisation de 0%					
Absence de vaccination	████████	169 765	-	-	-
SHINGRIX	527 311 080€	42 195	3 418€/cas évité	84€	-2,4%
Analyse 2B : taux d'actualisation de 4,5%					
Absence de vaccination	████████	169 765	-	-	-
² SHINGRIX	514 616 736€	42 195	3 551€/cas évité	49€	+1,4%
Analyse 3 : prise en compte de l'efficacité chez les patients immunodéprimés (Zoster-002)					
Absence de vaccination	████████	169 765	-	-	-
SHINGRIX	523 957 007€	53 023	3 867€/cas évité	365€	+10,4%
Analyse 4 : Utilisation des pertes de QALY de la publication de Curran et al.					
Absence de vaccination	████████	169 765	-	-	-
SHINGRIX	519 248 489€	42 195	3 502€/cas évité	0€	/

Analyse 5A : pas de prise en compte des EI					
Absence de vaccination	████████	169 765	-	-	-
SHINGRIX	518 028 281€	42 195	3 493€/cas évité	9€	-0,3%
Analyse 5B : Pas de prise en compte des désutilités liées aux EI					
Absence de vaccination	████████	169 765	-	-	-
SHINGRIX	519 248 489€	42 195	3 502€/cas évité	0€	/
Analyse 6 : Répartition pharmacien – médecin pour l’administration des vaccins 60% versus 40%					
Absence de vaccination	████████	169 765	-	-	-
SHINGRIX	480 508 205€	42 195	3 198€/cas évité	304€	-8,7%
Analyse 7 : CV 2ème dose 70%					
Absence de vaccination	████████	169 765	-	-	-
SHINGRIX	453 201 597€	63 290	3 576€/cas évité	74€	+2,1%

4.8.4.1. Incertitude relative aux données entrées dans le modèle

Analyses de sensibilité déterministes

Tableau 103 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

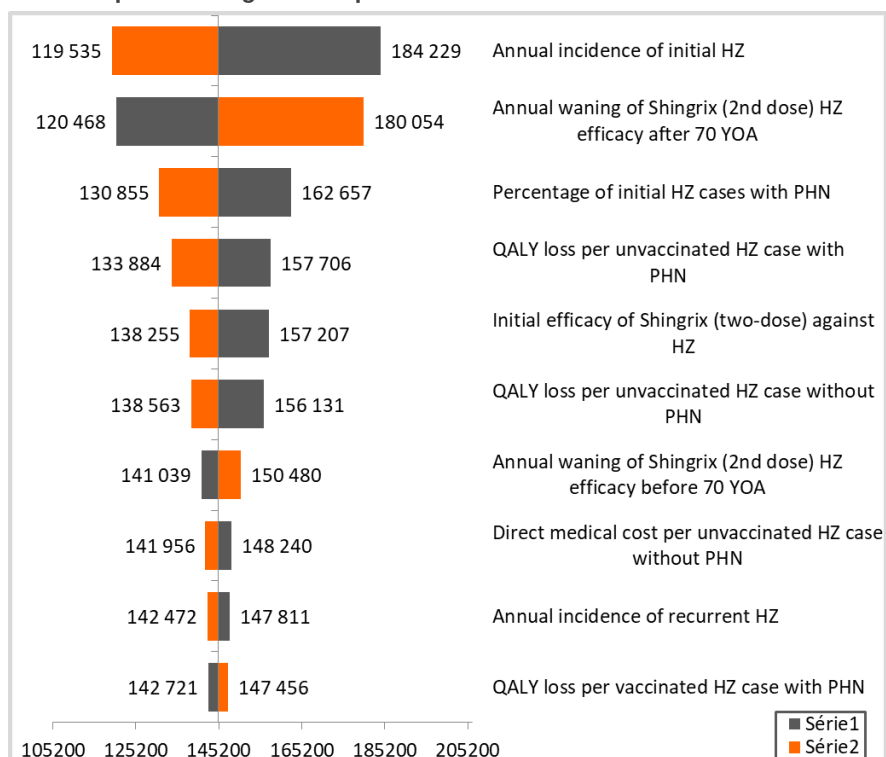
Paramètres	RDCR (€/QALY)		RDCR : Variation borne basse (%)	RDCR : Variation borne haute (%)
	Borne basse	Borne haute		

Analyse de référence : 145 098 €/QALY

Incidence du zona	184 229€	119 535€	27,0%	-17,6%
Perte d'efficacité SHINGRIX ≥70 ans	120 468€	180 054€	-17,0%	24,1%
Pourcentage de cas de zona avec NPZ	162 657€	130 855€	12,1%	-9,8%
Perte de QALY liée au zona + NPZ chez les patients non vaccinés	157 706€	133 884€	8,7%	-7,7%
Efficacité initiale SHINGRIX contre zona	157 207€	138 255€	8,3%	-4,7%
Perte de QALY liée au zona chez les patients non vaccinés	156 131 €	138 563 €	7,6%	-4,5%

Perte d'efficacité SHINGRIX <70 ans	141039€	150480€	-2,8%	3,7%
Cout de suivi par cas de zona	148 240 €	141 956 €	2,2%	-2,2%
Incidence de la récurrence du zona	147 811€	142 472€	1,9%	-1,8%
Perte de QALY liée au zona + NPZ chez les patients vaccinés	142 721 €	147 456 €	-1,6%	1,6%

Figure 18 : Diagramme de Tornado de l'analyse principale (RDCR en €/QALY) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024



Analyse de sensibilité probabiliste

Figure 19 : Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse principale – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

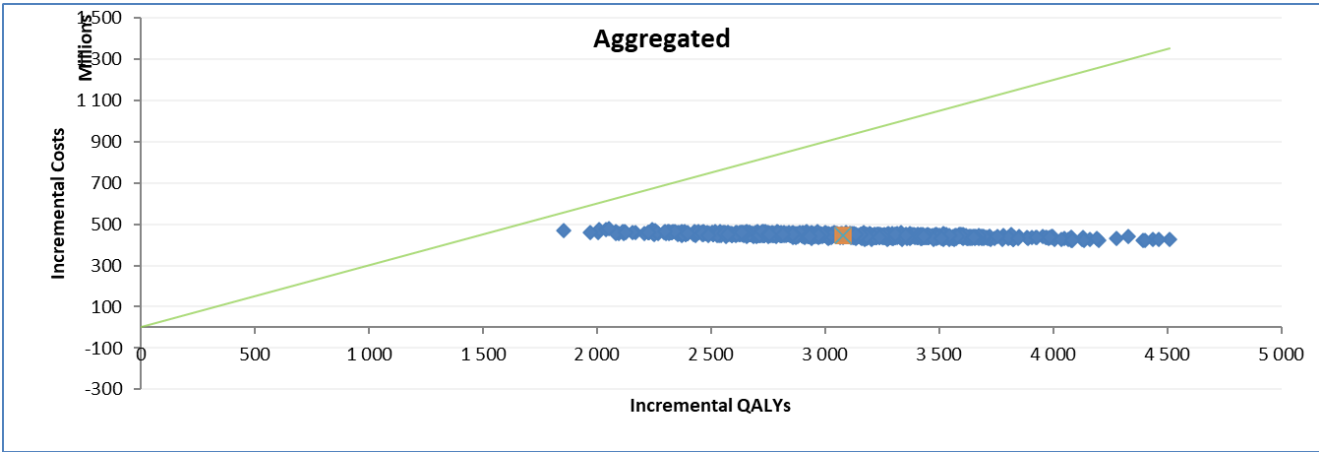


Figure 20 : Courbe d'acceptabilité de l'analyse principale – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

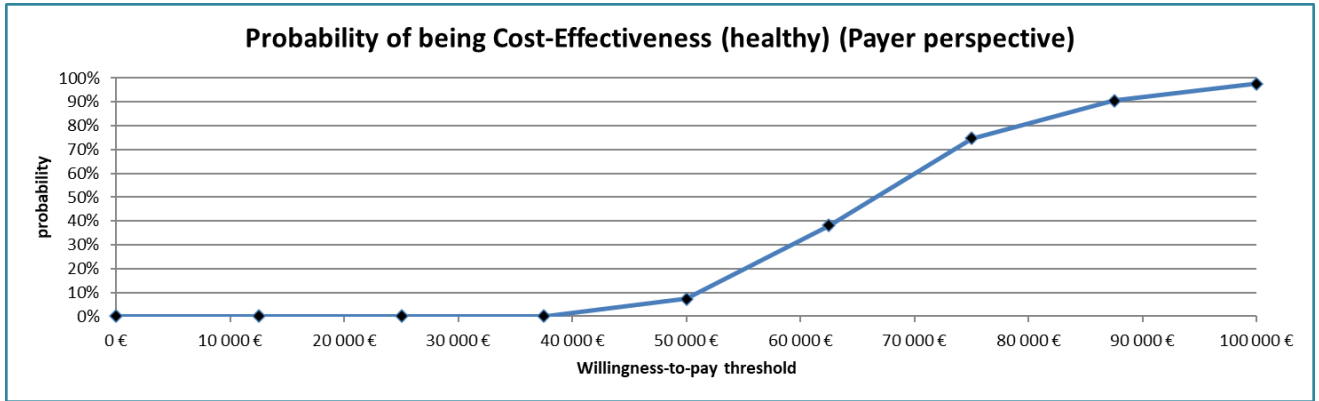
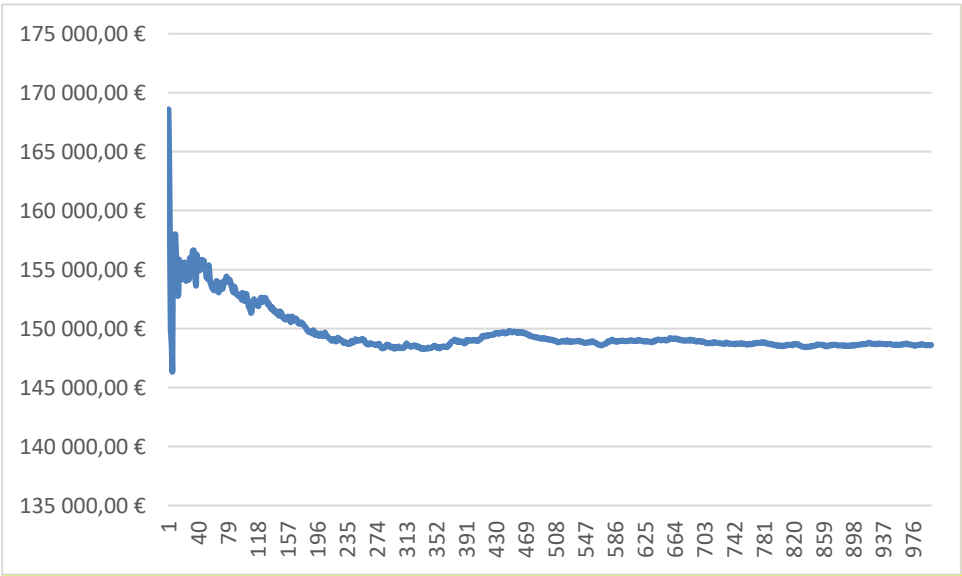


Figure 21 : fluctuation du RDCR moyen en fonction du nombre d'itérations de la PSA – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024



Analyse exploratoire sur la population complète de recommandation HCSP

En incluant dans l’analyse les sujets immunodéprimés de 18-64 ans les résultats sont les suivants :

Tableau 104 : Résultats de l'analyse principale pour une population de 1 000 000 de sujets – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

Interventions	Coûts totaux	Zona+NPZ	QALYs	RDCR	Coûts totaux
Absence de vaccination		236 528	9 467 002	Référence	Référence
SHINGRIX	528 963 789€	78 449	9 471 836	2 777 €/cas évités	90 782 €/QALY

4.9. Résultats des analyses en scénario sur le prix

4.9.1. Scénario 1 : diminution du prix de SHINGRIX de 10%

Tableau 105 : Résultats de l'analyse en scénario 1 : baisse du prix de 10% – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Interventions	Coûts totaux	Cas (zona+NPZ)	QALYs	RDCR Coût/cas évité	RDCR Coût/QALY
Absence de vaccination	██████████	169 765	8 904 961	Référence	Référence
SHINGRIX	477 833 709€	42 195	8 908 041	3 178 €/cas évité	131 648 €/QALY

Figure 22 : Nuage de points sur le plan coût-efficacité (Baisse de prix 10% analyse principale) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

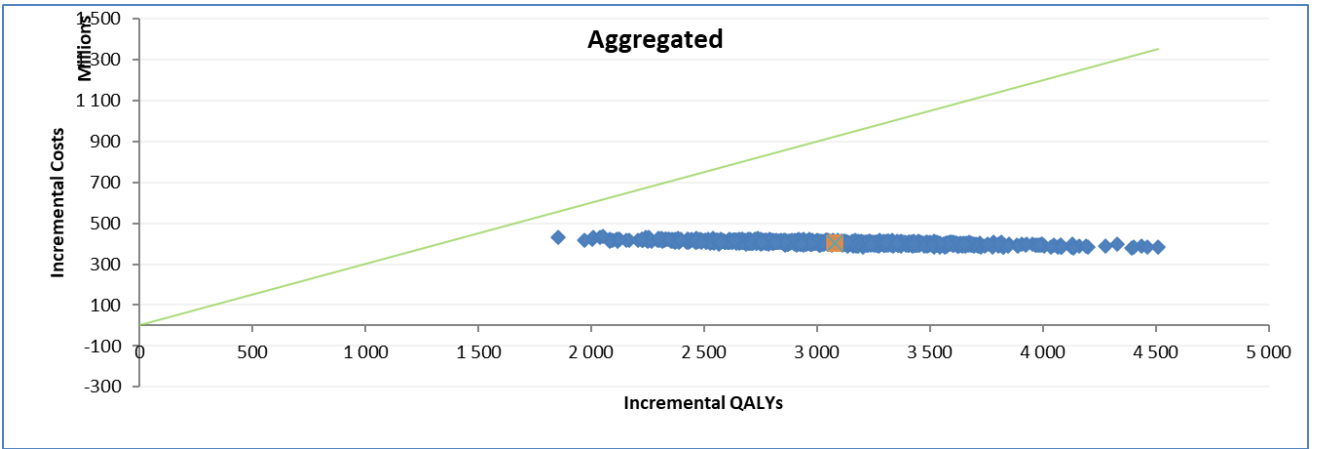
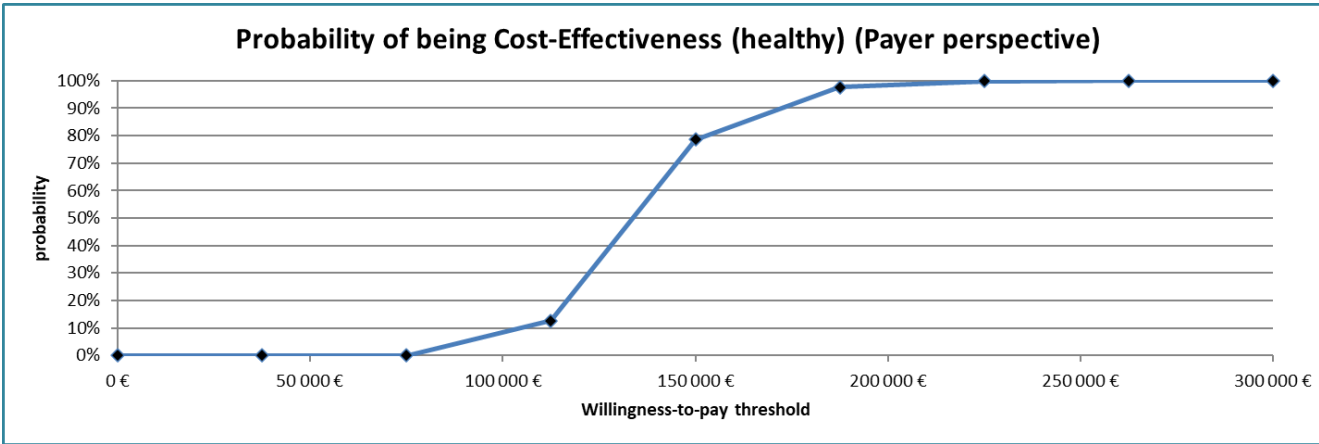


Figure 23 : Courbe d'acceptabilité (baisse de prix de 10% analyse principale) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024



4.9.2. Scénario 2 : diminution du prix de SHINGRIX de █%

Tableau 106 : Résultats de l'analyse en scénario 2 : baisse du prix de █% – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Interventions	Coûts totaux	Cas (zona+NPZ)	QALYs	RDCR Coût/cas évité	RDCR Coût/QALY
Absence de vaccination	██████████	169 765	8 904 961	Référence	Référence
SHINGRIX	436 418 929€	42 195	8 908 041	2 853€/cas évité	118 197€/QALY

Figure 24 : Nuage de points sur le plan coût-efficacité (Baisse de prix █% analyse principale) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

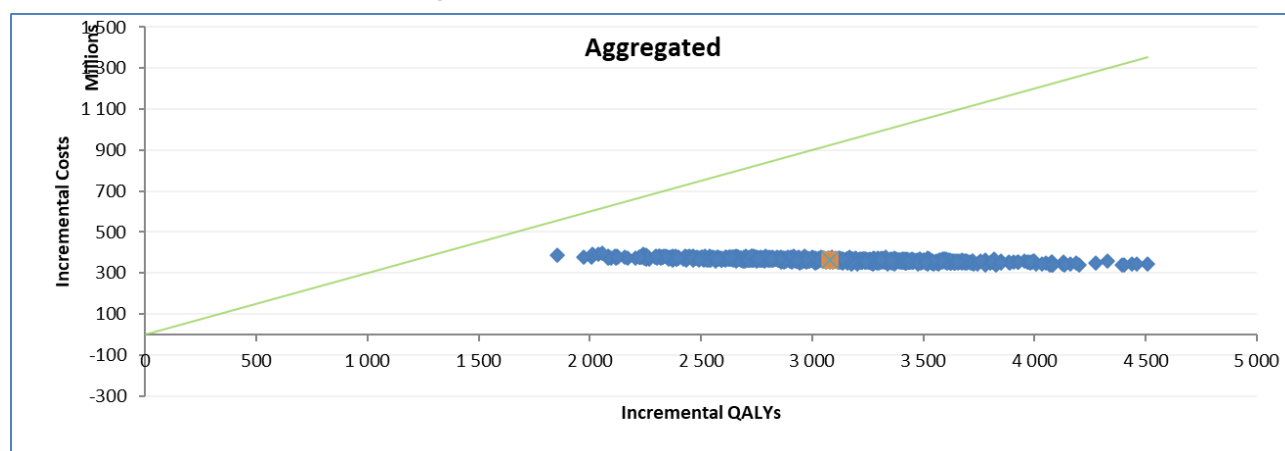
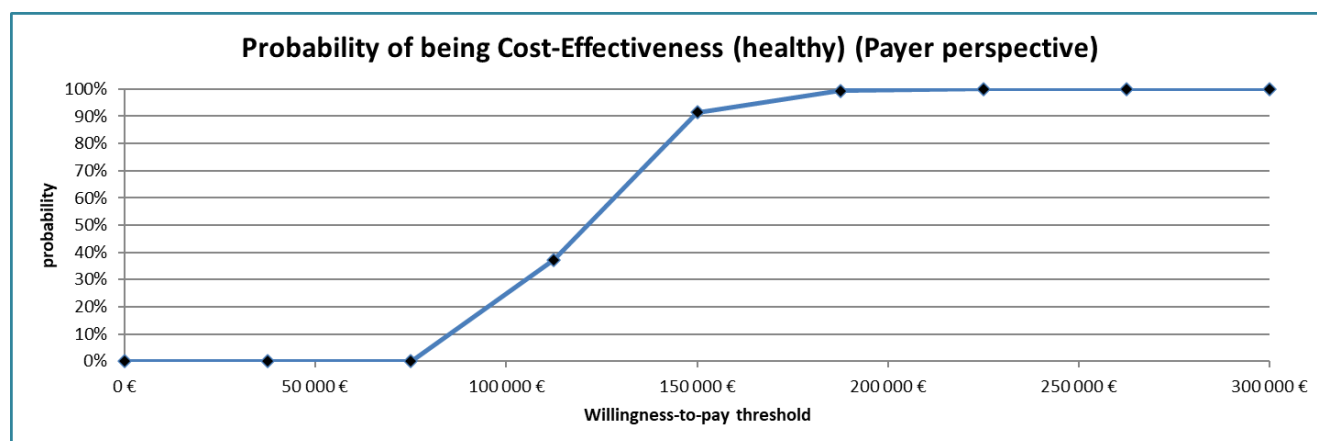


Figure 25 : Courbe d'acceptabilité (baisse de prix de █% analyse principale) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024



4.9.3. Scénario 3 : diminution du prix de SHINGRIX de █%

Tableau 107 : Résultats de l'analyse en scénario 3 : baisse du prix de █ – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Interventions	Coûts totaux	Cas (zona+NPZ)	QALYs	RDCR Coût/cas évité	RDCR Coût/QALY
Absence de vaccination	██████████	169 765	8 904 961	Référence	Référence

Interventions	Coûts totaux	Cas (zona+NPZ)	QALYs	RDCR Coût/cas évité	RDCR Coût/QALY
SHINGRIX	395 004 148€	42 195	8 908 041	2 528 €/cas évité	104 474€/QALY

Figure 26 : Nuage de points sur le plan coût-efficacité (Baisse de prix de 10% analyse principale) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

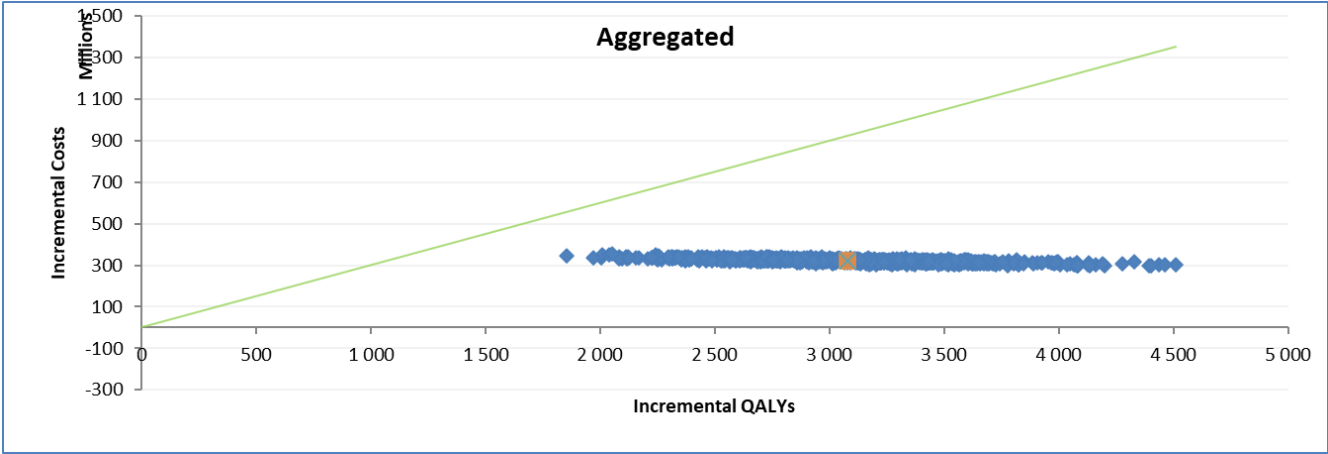
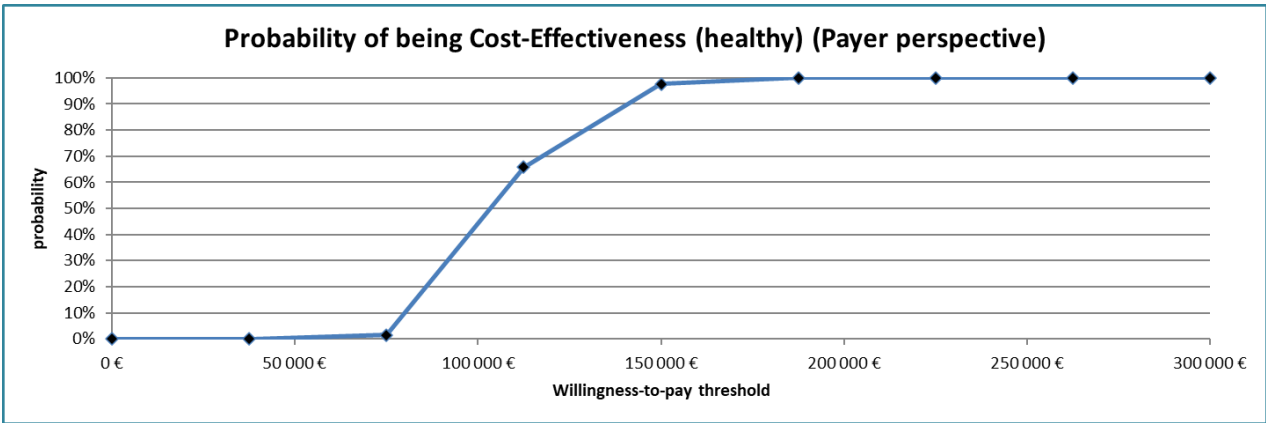


Figure 27 : Courbe d'acceptabilité (baisse de prix de 10% analyse principale) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024



5. Complément D. Analyse et résultats de l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Présentation et analyse de la méthodologie

5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

Perspective et horizon temporel

La perspective retenue en analyse de référence est une perspective assurance maladie obligatoire (AMO). Un horizon temporel de 5 ans est retenu en analyse de référence.

Population d'analyse et population cible

La population d'analyse de cette analyse d'impact budgétaire de SHINGRIX est représentée par les personnes âgées de 65 ans ou plus.

Selon la pyramide des âges INSEE au 1er janvier 2023 (50), la population des adultes âgés de 65 ans ou plus est composée de 14 725 470 personnes. Durant l'année, près de 800 000 nouvelles personnes atteignant l'âge de 65 ans seront éligibles à la vaccination.

Scénarios comparés

Cette analyse d'impact budgétaire propose de comparer deux scénarios.

Le premier n'inclut pas l'introduction de SHINGRIX et correspond à la prise en charge actuelle. Le second inclut SHINGRIX dans la prise en charge chez les personnes âgées de 65 ans ou plus.

5.1.2. Méthode et hypothèses

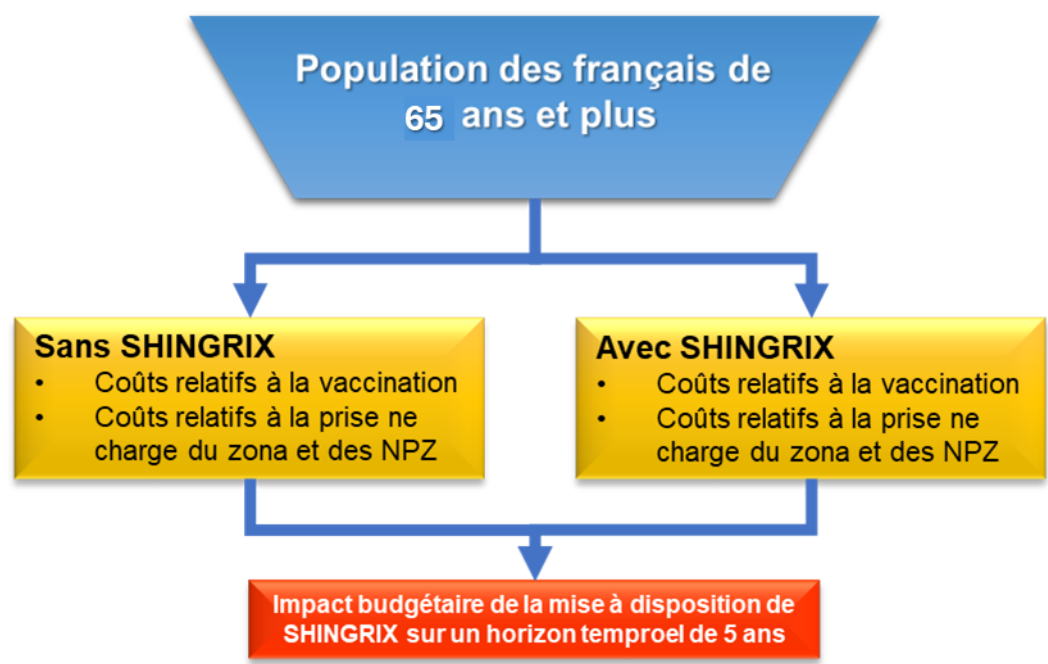
Description générale du modèle

Le modèle d'impact budgétaire a été développé sous Excel® et permet de comparer deux scénarios :

- Scénario « sans SHINGRIX » ;
- Scénario « avec SHINGRIX ».

L'impact budgétaire, Figure 28, est calculé sur l'ensemble de l'horizon temporel défini en comparant les coûts totaux du scénario « sans SHINGRIX », incluant l'absence de vaccination et ZOSTAVAX (pour les patients immunocompétents), à un scénario futur « avec SHINGRIX » dans lequel les patients peuvent recevoir SHINGRIX, ZOSTAVAX (pour les patients immunocompétents) ou une absence de vaccination.

Figure 28 : Structure du modèle d'impact budgétaire - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Avril 2024



Le modèle d'impact budgétaire est un modèle de type prévalence incidence.

Il repose sur des cohortes d'âge :

- 65-69 ans ;
- 70-74 ans ;
- 75-79 ans ;
- +80 ans.

Chaque cohorte d'âge représente un stock d'individus susceptibles de faire un zona +/- NPZ, susceptibles de se faire vacciner et susceptible de mourir.

Pour chaque cohorte d'âge, la probabilité de décès représente les sorties de cohortes.

Seulement pour la cohorte d'âge la plus jeune, de nouvelles entrées sont intégrées chaque année, représentant l'arrivée dans cette cohorte d'individus de la cohorte d'âge précédente non encore éligible à la vaccination.

Couverture vaccinale

Tableau 108 : Couverture vaccinale – Scénario sans SHINGRIX – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Scénario avec le produit évalué	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Justification
65-69 ans	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	Arrêt de commercialisation de ZOSTAVAX en juin 2024
70-74 ans	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	
75-79 ans	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	

+80 ans	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
---------	-------	-------	-------	-------	-------

Tableau 109 : Couverture vaccinale – Scénario avec SHINGRIX – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

Scénario sans le produit évalué	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Justification
65-69 ans	■	■	■	■	■	Le scénario de référence correspond à la couverture vaccinale attendue au regard des expériences des autres pays et de données de marché relatives à la France.
70-74 ans	■	■	■	■	■	
75-79 ans	■	■	■	■	■	
+80 ans	■	■	■	■	■	

Parts de marché

En termes de parts de marché, au vu de l’arrêt de commercialisation de ZOSTAVAX, dans le scénario avec SHINGRIX, ce dernier représente 100% des parts de marché. Pour rappel, dans le scénario sans SHINGRIX il n’est anticipé aucune couverture vaccinale faute de vaccin disponible pour la prévention du zona.

Tableau 110 : Parts de marché au sein de la population vaccinée – scénario avec SHINGRIX – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

Scénario avec le produit évalué	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Justification de la distribution des parts de marché
Part de marché SHINGRIX (%)						Arrêt de commercialisation de ZOSTAVAX en juin 2024
65-69 ans	100%	100%	100%	100%	100%	
70-74 ans	100%	100%	100%	100%	100%	
75-79 ans	100%	100%	100%	100%	100%	
+80 ans	100%	100%	100%	100%	100%	

Mesure et valorisation des coûts

Les postes de consommation de ressources pris en compte dans le modèle d’impact budgétaire sont ceux considérés dans l’analyse d’efficience. Seuls les coûts directs médicaux seront pris en considération. Aucun coût direct non médical, tel que les coûts de transport ne sera pris en compte.

Les postes de coûts directs médicaux pris en compte dans l’analyse sont les suivants :

- Coûts d’acquisition et coûts d’administration des vaccins dans la prévention du zona et NPZ :
 - 2 doses du vaccin SHINGRIX, conformément au RCP ;
 - 1 dose du vaccin ZOSTAVAX, conformément au RCP.
- Coûts de prise en charge de la maladie :
 - coûts de prise en charge en ville d’un zona et des NPZ ;
 - coûts de prise en charge à l’hôpital d’un zona et des NPZ.

Les coûts de suivi sont intégrés aux coûts de prise en charge de la maladie.

- Coûts des effets indésirables dû à la vaccination pour SHINGRIX et ZOSTAVAX

Dans le modèle, quatre types d'évènements indésirables sont considérés :

- les évènements indésirables « local », traités par des soins de ville ;
- les évènements indésirables « ER », nécessitant une prise en charge aux urgences du patient ;
- les évènements indésirables « GP », nécessitant une consultation avec un médecin généraliste ;
- les évènements indésirables « Serious », nécessitant une hospitalisation des patients.

5.2. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 111 : Effectifs des populations rejointes de l'analyse d'impact budgétaire – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Population cible		14 725 470					
Scénario SANS SHINGRIX							
Population rejointe	Pas de vaccination	14 725 470	14 725 470	14 725 470	14 725 470	14 725 470	14 725 470
Survenue du zona	Cas de Zona	138 660	157 064	175 030	199 465	216 418	886 638
	Cas de Zona + PHN	22 639	25 421	28 129	33 779	36 640	146 608
Scénario AVEC le produit évalué A							
Population rejointe	SHINGRIX	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	Pas de vaccination	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Survenue du zona	Cas de Zona	138 406	131 816	124 751	122 115	113 258	630 346
	Cas de Zona + PHN	22 595	21 048	19 492	20 258	18 489	101 881

Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 112 : Coûts annuels par poste de coûts pour chaque scénario – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Scénario « sans SHINGRIX »						
Coût d'acquisition	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût d'administration	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Coût de suivi zona						
Coût de suivi zona+NPZ						
EI	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût total						
Scénario « avec SHINGRIX »						
Coût d'acquisition						€
Coût d'administration						
Coût de suivi zona	41 283 449 €	37 949 958 €	34 760 337 €	37 658 349 €	33 720 781 €	185 372 873 €
Coût de suivi zona+NPZ	18 700 963 €	16 885 647 €	15 179 617 €	17 197 364 €	15 219 712 €	83 183 303 €
EI	17 520 €	267 634 €	448 573 €	754 778 €	901 971 €	2 390 477 €
Coût total						€

Impact budgétaire

Tableau 113 : Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de SHINGRIX dans la prise en charge de l'indication évaluée – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
IB lié aux coûts d'acquisition						
IB lié aux coûts d'administration						
IB lié aux coûts de suivi Zona	-74 423 €	-7 880 375 €	-15 412 673 €	-24 080 800 €	-31 635 313 €	-79 083 585 €
IB lié aux coûts de suivi Zona + NPZ	-36 855 €	-3 751 047 €	-7 296 384 €	-11 569 375 €	-15 321 727 €	-37 975 387 €
IB lié aux coûts des événements indésirables	17 520 €	267 634 €	448 573 €	754 778 €	901 971 €	2 390 477 €
IB total						€

5.2.1. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

Analyses de sensibilité en scénario

Tableau 114 : Analyse de sensibilité sur certaines hypothèses – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024

Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Impact budgétaire de l'analyse de référence = ██████████				
Données d'incidence (AS 1)	Données de l'InvS	Données du Réseau Sentinelles pour le zona Données de l'étude ARIZONA pour les NPZ	██████████	0,2%
Données d'efficacité de SHINGRIX (AS 2)	Données d'efficacité des études ZOE-50 et ZOE-70 Population immunocompétente	Données d'efficacité des études Zoster-039 et Zoster-002 Population immunodéprimée	██████████	0,2%
Données de tolérance (AS 3)	Prise en compte des EI	Non prises en compte des EI	██████████	-0,2%
Données de coûts (AS 4)	Administration par un médecin	Administration par le pharmacien à 60% et le médecin à 40%	██████████	-4,7%
Couverture Vaccinale (AS 5A)	Année 1 : ██████ Année 2 : ██████ Année 3 : ██████ Année 4 : ██████ Année 5 : ██████	Année 1 : ██████ Année 2 : ██████ Année 3 : ██████ Année 4 : ██████ Année 5 : ██████	██████████	-14,1%
Couverture vaccinale (AS 5B)	Année 1 : ██████ Année 2 : ██████ Année 3 : ██████ Année 4 : ██████ Année 5 : ██████	Année 1 : ██████ Année 2 : ██████ Année 3 : ██████ Année 4 : ██████ Année 5 : ██████	██████████	16,2%
Prix de SHINGRIX (AS 6A)	██████ € PPTTC	Diminution de █████ : █████	██████████	-9,5%
Prix de SHINGRIX (AS 6B)	██████ € PPTTC	Diminution de █████ █████	██████████	-19,0%
Prix de SHINGRIX (AS 6C)	██████ € PPTTC	Diminution de █████ : █████	██████████	-28,5%

Analyses déterministes

Tableau 115 : Analyses de sensibilité déterministe – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

Paramètres	Variation	Impact budgétaire		Variation en %	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Impact budgétaire en analyse de référence ██████████ €					
Efficacité SHINGRIX HZ ≥ 50 ans	IC95%	1 ██████████	██████████	0,0%	0,0%
Efficacité SHINGRIX HZ ≥ 70 ans	IC95%	██████████	██████████	0,1%	-0,1%
Efficacité SHINGRIX NPZ ≥ 50 ans	IC95%	██████████	██████████	0,3%	0,0%
Efficacité SHINGRIX NPZ ≥ 70 ans	IC95%	██████████	██████████	0,5%	0,0%
Incidence HZ	+/-20%	██████████	██████████	2,1%	-2,1%
Incidence NPZ	+/-20%	██████████	██████████	0,4%	-0,4%
Incidence AE ER SHINGRIX	+/-20%	██████████	██████████	0,0%	0,0%
Incidence AE PCP SHINGRIX	+/-20%	██████████	██████████	0,0%	0,0%
Perte d'efficacité SHINGRIX <70 ans	IC95%	██████████	██████████	0,0%	0,0%
Perte d'efficacité SHINGRIX ≥ 70 ans	IC95%	██████████	██████████	-0,1%	0,0%
Coût HZ	+/-20%	██████████	██████████	0,0%	0,0%
Coût HZ+NPZ	+/-20%	██████████	██████████	0,0%	0,0%
Coût AE ER	+/-20%	██████████	██████████	0,0%	0,0%
Coût AE PCP	+/-20%	██████████	██████████	0,0%	0,0%
Population d'analyse	+/-20%	██████████	██████████	-20,0%	20,0%
Couverture vac-cinale	+/-20%	██████████	██████████	0,0%	0,0%

Figure 29 : Diagramme de Tornado – source : rapport technique de l’industriel après échange technique – Avril 2024

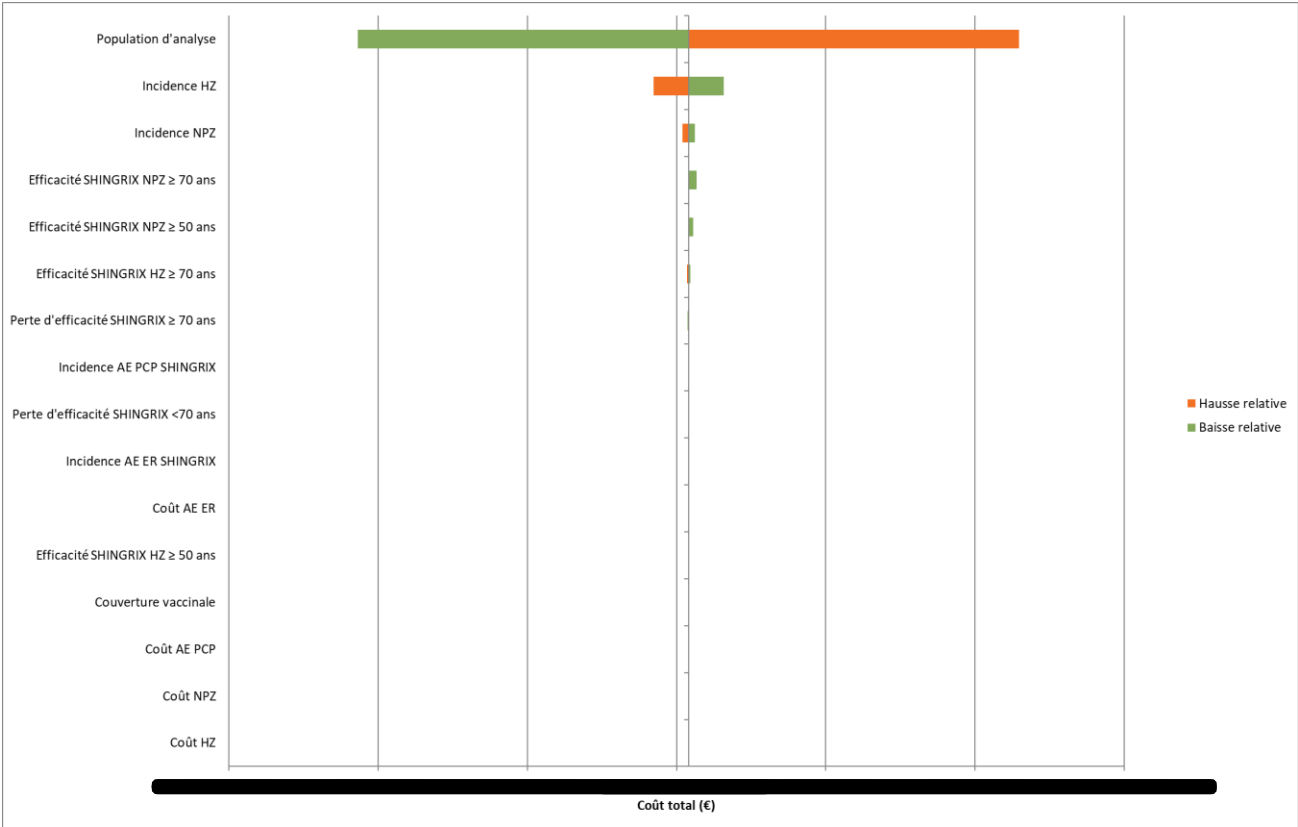


Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	111
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	112

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2020).

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 07/04/2023, actualisé le 30/04/2024) ;
- rapport technique de l'analyse de l'efficience « 20240408_M370_VYOO AGENCY_Rapport technique CEM_ET_VF » (dépôt le 07/04/2023, actualisé le 08/04/2024) ;
- version électronique du modèle économique au format Excel « 20240403_SHINGRIX_Modèle CE_ET_PSA » (dépôt le 07/04/2023, actualisé le 08/04/2024) ;
- rapport technique de l'impact budgétaire « 2024 04 08_Vyoo Agency_M370 SHINGRIX_Rapport Technique BIM ET_VF » (dépôt le 07/04/2023, actualisé le 08/04/2024) ;
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel « 20240405_VYOO Agency_BIM SHINGRIX_FRANCE_ET_AR » (dépôt le 07/04/2023, actualisé le 08/04/2024).
- Réponses aux questions techniques adressées le 22/03/2024 et reçues le 08/04/2024

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

Avertissements

L'échange technique est à l'initiative de la DEAI et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Ce point d'étape du processus d'expertise du dossier par le service n'a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l'industriel.

Les approches recommandées par la CEESP sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'évaluation économique et à l'analyse d'impact budgétaire.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse principale sont recommandées dans le modèle d'efficience ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour à la suite de l'échange technique doit(ont) être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides – notamment concernant les points synthétisés dans le tableau ci-dessous.

Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées.

GENERALITES

1. Pouvez-vous nous faire parvenir le(s) compte(s)-rendu(s) des échanges avec les experts sollicités ?
2. L'un des experts sollicités dans le cadre du dossier (██████) semble être également membre de l'association Renaloo ayant participé à l'élaboration de la contribution patients. Pouvez-vous justifier le recours à cet expert et compléter les avis recueillis de ceux d'un nouvel expert ?

3. Bibliographie : références et annexes

De manière générale pour le modèle de l'efficience et le modèle d'impact budgétaire, il est attendu que l'intégration des données d'entrée dans le modèle en permette l'identification et l'évaluation (notamment en termes de composition et de fréquence).

Il est attendu que les fichiers sources utilisés dans la valorisation des coûts pouvant être intégrés dans le modèle y soient intégrés (à titre d'exemple, les feuilles utilisées de l'ENCC), privilégiant l'utilisation de renvois et limitant les cellules renseignées de manière brutes.

En l'occurrence les fichiers et données intermédiaires permettant d'estimer les coûts dans le contexte français peuvent être partagés.

4. Concernant les rapports techniques :

- a. Pouvez-vous vous assurer de l'adéquation et la pertinence des références mentionnées dans les rapports techniques ? La présentation de plusieurs références ne semble pas transparente et interroge (notamment les données relatives à la mortalité, à la tolérance ou encore au taux d'incidence du zona).
- b. Pouvez-vous vérifier l'exhaustivité des annexes partagées (pour l'analyse de l'efficacité, ainsi que l'analyse d'impact budgétaire) ?
- c. Quand des données issues des annexes sont mobilisées, à titre d'exemple l'étude PMSI, il est attendu que les tables spécifiques soient indiquées.

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Objectif

5. Pouvez-vous mettre à jour l'analyse économique (efficacité et analyse d'impact budgétaire) dans l'objectif d'assurer sa cohérence avec les recommandations vaccinales du HCSP ?

Type d'analyse

6. Il est attendu que l'analyse de l'efficacité de SHINGRIX en termes d'euros par années de vie gagnées pondérées par leur qualité (€/QALY) soit complétée par une analyse de l'efficacité en termes d'euros par années de vie gagnées (€/AVG).

Population d'analyse

7. Pouvez-vous mettre à jour la population d'analyse de l'analyse de référence en conformité avec les recommandations vaccinales émises par le HCSP ?
8. Concernant la réalisation d'analyses en sous-populations :
 - a. Une exploration approfondie de l'incertitude relative aux analyses en sous-populations (analyses complémentaires) est attendue.
 - b. **Pouvez-vous conduire les analyses en sous-populations**, décrites ci-après, afin d'explorer l'hétérogénéité de la population d'analyse (notamment en termes d'âge et d'immunocompétence) :
 - i. Population immunocompétente âgée de 65 ans à 74 ans (sous-population pour laquelle l'inclusion de ZOSTAVAX est attendue) ;
 - ii. Population immunocompétente âgée de plus de 74 ans.

9. **Compte tenu de l'intérêt de SHINGRIX dans la population adulte (18 ans et plus) à risque accru de développer un zona, pouvez-vous réaliser une analyse complémentaire au sein de cette population, tout en précisant et discutant les limites associées ?**

Comparateurs

10. **Il est attendu que ZOSTAVAX soit intégré comme un comparateur de SHINGRIX uniquement chez les patients de 65 à 74 ans immunocompétents.**

Explication : Le rattrapage vaccinal des patients de 75 à 79 ans est révolu, ce dernier était prévu pour l'année suivant l'inscription de ZOSTAVAX au calendrier vaccinal.

11. **Conformément aux bonnes pratiques méthodologiques (e.g. guide HAS), la comparaison naïve des données des essais évaluant ZOSTAVAX aux données des essais évaluant SHINGRIX n'est pas méthodologiquement acceptable. Il est attendu que la méthode d'estimation des efficacités relatives la plus robuste et idéalement la plus conservatrice, soit retenue en analyse de référence.**

12. **Concernant la méta-analyse en réseau (MAR) :**

- Pouvez-vous justifier le recours aux données d'efficacité de SHINGRIX estimées au sein des populations mTVC des essais cliniques ZOE (c'est-à-dire excluant les adultes n'ayant pas reçu la seconde dose de vaccin ou dont le diagnostic de zona a été confirmé dans le mois suivant la seconde dose) ?
- Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité considérant les données d'efficacité de SHINGRIX estimées au sein des populations TVC des essais ZOE, et le cas échéant modifier les choix retenus en analyse de référence ?
- L'efficacité vaccinale contre les NPZ semble identique entre les groupes 65 – 69 ans et ≥ 70 ans pour SHINGRIX ainsi que pour ZOSTAVAX (tableau 51). Pouvez-vous discuter de la pertinence de ces résultats ?
- Pouvez-vous préciser les événements indésirables qui varient d'un essai à un autre ?
- Pouvez-vous discuter de l'existence de modificateurs d'effet autre que l'âge, le sexe et la race ?
- Dans le cadre de la construction du réseau, pouvez-vous justifier le choix de considérer la publication la plus ancienne dans le cas où différentes publications faisaient écho à la même étude ?

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

13. **Concernant la transposabilité de la population simulée à la population française susceptible de bénéficier d'un traitement par SHINGRIX :**
- Pouvez-vous présenter les caractéristiques cliniques pertinentes des patients de la population simulée et des sous-populations associées (au-delà des uniques caractéristiques intégrées dans le modèle) ?**

- b. Pouvez-vous justifier de cette transposabilité en particulier par rapport aux facteurs de risques (cf. section 1.1 du rapport technique de l'analyse de l'efficacité) ?
- c. Pouvez-vous présenter un tableau synthétique comparant les caractéristiques de la population d'analyse (population totale) et celles des sous-populations prises indépendamment les unes des autres ? Pouvez-vous interpréter les éventuelles différences entre les populations et discuter de leur impact sur les résultats de l'analyse économique ?

Structure du modèle

- 14. Pouvez-vous mettre à jour la structure du modèle au sein du fichier EXCEL ?

Gestion de la dimension temporelle

- 15. Pouvez-vous argumenter davantage le choix des cycles d'un an, au regard notamment de la durée d'un zona et de la prise en charge actuelle de cette pathologie ? Pouvez-vous discuter de l'impact de durées de cycles alternatives ?

Extrapolation

- 16. Concernant la modélisation d'une perte d'efficacité linéaire du vaccin :

- a. Pouvez-vous réaliser une analyse en scénario, où l'efficacité vaccinale de SHINGRIX au temps t_0 est égale à celle correspondant à la première date de point ?
- b. **Pouvez-vous vérifier la robustesse de la méthode d'estimation de la perte d'efficacité annuelle mobilisée dans l'analyse de référence, et le cas échéant, proposer une méthode alternative et robuste (tout en discutant des limites associées) ?**

Explication : Dans le rapport actuel de l'analyse de l'efficacité (p. 111), une « régression linéaire » a été utilisée pour modéliser la perte d'efficacité de SHINGRIX. Cependant, le nombre d'observations utilisées dans ces régressions est très faible (ne semblant pas dépasser 7 observations) et ne permet pas d'obtenir des estimations robustes.

- c. **Pouvez-vous justifier et discuter de la plausibilité clinique de modéliser de telles cinétiques de perte d'efficacité au regard des connaissances actuelles sur la pathologie ? Si des avis d'experts sont mobilisés, une argumentation approfondie est attendue.**
- 17. Pouvez-vous discuter de la plausibilité clinique de considérer des pertes d'efficacité différenciées entre les bras SHINGRIX et ZOSTAVAX, notamment au regard des mécanismes d'action ?
 - 18. Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité considérant une perte d'efficacité similaire pour les bras SHINGRIX et ZOSTAVAX ?
 - 19. **Pouvez-vous compléter les analyses de sensibilité proposées, relatives à l'exploration de l'incertitude inhérente à la persistance de l'effet traitement dans le temps ? Une**

analyse de scénario considérant un effet traitement relatif nul après la période d'observation est attendue.

Intégration des données cliniques et probabilité de transition

20. Concernant l'incidence et la récurrence du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) :

- a. Compte tenu de l'ancienneté des données relatives à l'incidence du zona (taux d'incidence annuel moyen entre 2005 et 2008), pouvez-vous vous assurer de l'absence de sources plus récentes ? En l'absence de sources alternatives, pouvez-vous discuter de l'évolution de ces données et de l'impact attendu sur les résultats ?
- b. **Pouvez-vous justifier que la source utilisée pour modéliser l'incidence du zona et des NPZ (i.e. Belchior et al. 2016 ainsi que les sources sur lesquelles reposent cette publication) ne prenne pas en compte les patients récurrents, afin d'éviter un double comptage de ces derniers ?**
- c. **L'hypothèse selon laquelle les taux de récurrence du zona et des NPZ sont identiques à leur taux d'incidence repose sur un avis d'expert. Pouvez-vous recourir à une source alternative fondée sur des données épidémiologiques robustes et publiées afin d'estimer les taux de récurrence ?**
- d. Pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité dans laquelle les taux de récurrence du zona et des NPZ sont fixés à 0% ?

21. Pouvez-vous vérifier la robustesse des méthodes d'estimation de l'incidence du zona, sur la base des données de l'InVS et des récurrences associées (cf. figures 6 et 7 du rapport technique, respectivement p. 94 et p. 95) ? Le cas échéant, pouvez-vous proposer une méthode alternative et robuste (tout en discutant des limites associées) ?

Explication : Question en lien avec l'estimation de la perte d'efficacité du vaccin SHINGRIX au cours du temps au moyen d'une régression linéaire (cf. 16.b).

22. **Pouvez-vous justifier l'hypothèse considérée en analyse de référence selon laquelle les individus suivent un schéma de vaccination complet ? A minima, il est attendu une analyse de sensibilité en scénario dans laquelle certains individus ne suivent pas un schéma vaccinal complet (i.e. ne reçoivent qu'une seule dose de vaccin), tout en considérant l'impact de ce choix sur les données d'efficacité et de tolérance modélisées (en lien avec la question 12.a) ?**

23. Pouvez-vous présenter un tableau reprenant l'ensemble des probabilités de transition entre les différents états du modèle et les sources utilisées pour l'estimation de ces probabilités ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

Une actualisation de la section sur les données d'utilité est attendue (justification des méthodes d'estimation retenues, intégration dans le modèle, exhaustivité des annexes etc.).

24. Concernant les utilités récoltées à travers le questionnaire EQ-5D-3L des études ZOE-50 et ZOE-70 :

- a. Sauf argumentation solide du contraire, il est attendu que ces données soient prises en compte dans l'analyse de référence.
- b. Pouvez-vous justifier l'hypothèse d'équivalence entre le score d'utilité moyen pendant la phase aiguë du zona et l'utilité sur l'ensemble du zona (90 jours) et en cas de survenue de NPZ ?
- c. Pouvez-vous justifier pourquoi le bras SHINGRIX des études ZOE-50 et ZOE-70 n'a pas permis de récolter des utilités exploitables ?
- d. Pouvez-vous présenter les scores d'utilité estimés à partir des questionnaires EQ-5D-3L (essais ZOE-50 et ZOE-70) par état de santé (zona ; NPZ), et par traitement reçu ou indépendant du traitement reçu (le choix retenu en analyse de référence devra être justifié).

25. Concernant l'étude pharmaco-épidémiologique menée par le laboratoire dans le but de générer des données d'utilité spécifiques à la France :

- a. Pouvez-vous expliquer et documenter les raisons pour lesquelles cette étude n'a pas permis d'obtenir des utilités exploitables ?
- b. Pouvez-vous présenter les données recueillies et les résultats associés ?

26. Concernant les désutilités associées aux événements zona et NPZ :

- a. Pouvez-vous justifier le choix des sources utilisées pour renseigner les désutilités ?
- b. Les données d'utilité relatives à la Grande Bretagne ont été retenues dans l'analyse de référence. Compte tenu du recul sur l'épidémiologie de la pathologie et les connaissances actuelles sur les modes de prises en charge dans les deux pays, pouvez-vous discuter de la transposabilité de ces scores d'utilité aux patients français ?
- c. Pouvez-vous justifier l'absence de recours à une matrice de valorisation française des données d'utilité relatives à la Grande Bretagne ? Sauf argument contraire, il est attendu que les données d'utilité soient valorisées selon les préférences françaises.
- d. Les pertes de QALY associées aux événements zona et NPZ ont été estimées en pondérant les utilités des sujets immunocompétents et immunodéprimés des 50 ans et plus, sachant que les données d'efficacité sont celles chez les patients immunocompétents. Pouvez-vous discuter la plausibilité de ce choix et son impact sur les résultats ?

- e. Pouvez-vous expliquer pourquoi les intervalles de confiance des pertes d'utilités sont identiques pour chaque classe d'âge (tableau 56 du rapport technique, p. 116) ?

27. Concernant les désutilités associées aux événements indésirables (EIs) :

- a. Pouvez-vous discuter de la pertinence de la source utilisée (Le et Rotheberg 2015) ?

Explication : La désutilité associée à une réaction locale dans l'article est fondée sur une hypothèse. De plus, la désutilité associée à une réaction grave semble faible.

- b. Pouvez-vous documenter davantage l'estimation de la perte d'utilité liée aux EIs ? Une discussion sur la plausibilité clinique des pertes d'efficacité liées aux EIs est attendue.

Explication : La source utilisée pour estimer les désutilités considère deux catégories d'EIs : les réactions locales et les réactions graves, alors que quatre catégories d'EIs sont considérées dans le modèle.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

28. Pouvez-vous détailler les coûts associés aux autres complications (hors NPZ) et justifier de l'absence d'un double comptage ?

29. Pouvez-vous préciser l'identification (consommation des ressources) et la valorisation des traitements symptomatiques et des traitements antiviraux ?

30. Concernant les coûts de prise en charge d'un zona à l'hôpital :

- a. En analyse de référence, sauf argumentation solide du contraire, il est attendu que seules les données issues de l'étude PMSI spécifiques des patients ayant pour diagnostic principal un zona soient prises en compte (i.e. exclusion des patients ayant le zona parmi les diagnostics associés). Les ressources spécifiques des patients ayant le zona parmi les diagnostics principaux ou associés pourront être considérées dans le cadre d'analyse de sensibilité en scénario.
- b. Pouvez-vous présenter les données issues de l'étude PMSI selon que les patients aient le zona pour « diagnostic principal » ; « diagnostic associé » ; « diagnostic principal ou diagnostic associé » ? Au regard de ces éléments, pouvez-vous discuter le choix retenu en analyse de référence ?
- c. Pouvez-vous décrire les motifs d'hospitalisation identifiés dans l'étude PMSI ?
- d. Pouvez-vous discuter des différences entre les coûts d'hospitalisation d'un zona et des NPZ selon les catégories d'âge (tableau 65 du rapport technique, p.126) ?

31. Pouvez-vous faire la distinction entre les coûts de suivi et les coûts des EIs dans les tableaux 88, 98 et 103 ?

32. Les données utilisées afin de valoriser le coût d'un zona en ville sont relativement anciennes (Article de Mick et al. 2010, basé sur l'étude EPIZOD de 2006). Pouvez-vous discuter de l'évolution de ces données et de l'impact attendu de cette évolution sur les résultats ?
-

VALIDATION

33. Pouvez-vous fournir un exercice de validation interne de la modélisation proposée dans l'analyse de référence ? L'absence d'un exercice de validation interne doit être justifiée et documentée.

34. Concernant la validation externe du modèle :

- a. Pouvez-vous développer l'exercice de validation externe présenté initialement ? La comparaison actuelle restreinte aux données mobilisées à un an n'est pas suffisante.

- b. Pouvez-vous utiliser une source alternative au Réseau Sentinelles pour réaliser un exercice de validation externe du modèle ?

Explication : L'étude Belchior et al. (2016) repose notamment sur des données d'incidence du zona issues du Réseau Sentinelles.

- c. Pouvez-vous présenter les résultats de cet exercice à l'aide de tableaux et les discuter ?

35. Pouvez-vous développer l'exercice de validation croisée et discuter davantage des différences entre l'évaluation économique de ZOSTAVAX et le présent dossier ?
-

ANALYSES DE SENSIBILITE

36. Concernant les analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres (DSA) :

- a. Pouvez-vous présenter la méthode de calcul des bornes inférieures et supérieures des paramètres dans le modèle d'efficience (cf. cellules C2 : D442, feuille « Profiles ») ? Dans le cas où ces valeurs seraient générées à l'aide de macro, pouvez-vous nous préciser le code VBA associé ?

- b. Pouvez-vous discuter de la pertinence d'explorer l'incertitude relative aux désutilités par bras de traitement dans le cadre de la DSA (cf. tableau 93) ?

37. Concernant l'analyse de sensibilité probabiliste (PSA) :

- a. Pouvez-vous vérifier l'implémentation de la PSA dans le modèle ?

Explication : Le RDCR probabiliste ainsi que les différentes estimations ponctuelles des RDCR (feuille « PSA results ») restent constantes après lancement de la PSA.

- b. Pouvez-vous discuter du nombre d'itérations nécessaires afin d'assurer la convergence des résultats de la PSA (le cas échéant à l'aide d'une représentation graphique) ?

- c. Concernant la courbe d'acceptabilité :

- i. Pouvez-vous fournir la disposition à payer pour laquelle SHINGRIX est coût-efficace à une probabilité de 80% ?

- ii. La figure 20 du rapport technique (p.150) mentionne une perspective « payer », alors que la perspective retenue en analyse de référence est restreinte au système de santé. Pouvez-vous clarifier ce point ?

38. Pouvez-vous compléter l'exploration de l'incertitude relative à l'analyse de l'efficacité de SHINGRIX en termes de coût par zona / NPZ évités (analyses en scénario et analyses de sensibilité déterministes et probabilistes) ?

Analyses d'impact budgétaire

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB.

Structure du modèle

1. Pouvez-vous davantage décrire et justifier le type de modèle retenu et l'approche sur laquelle il repose ?

Population cible

2. Pouvez-vous mettre à jour l'estimation de la population cible en tenant compte des recommandations vaccinales du HCSP ?

Parts de marché

3. Pouvez-vous justifier davantage le rationnel des parts de marché ?
4. Concernant la couverture vaccinale :
 - a. Pouvez-vous justifier le choix de considérer une couverture vaccinale dans le scénario « avec SHINGRIX » supérieure à celle dans le scénario « sans SHINGRIX » ?
 - b. Pouvez-vous réaliser des analyses en scénario considérant des couvertures vaccinales alternatives (considérant notamment des couvertures vaccinales identiques entre les scénarios, un différentiel de couverture vaccinale entre les scénarios plus et moins important) ?

Intégration des données cliniques

5. En cohérence avec la question n°6, il est attendu que ZOSTAVAX soit retenu comme comparateur de SHINGRIX uniquement chez les patients de 65 à 74 ans immunocompétents, sans prise en compte du rattrapage vaccinal de ZOSTAVAX révolu.

Coûts

6. Il semble y avoir une confusion entre le Forfait Âge (FU) et le Forfait Patient Urgence (FPU). Le coût de 19,61€ décrit dans le rapport (page 31) correspond au FPU et non au FU. Pouvez-vous corriger ce point ?

7. Pouvez-vous justifier et mettre à jour la valorisation des consultations chez le médecin généraliste ?

8. Pouvez-vous confirmer que les coûts associés aux infirmiers n'ont pas été pris en compte ?

Explication : Cf. p.20 du rapport technique de l'AIB, il est présenté que l'administration des vaccins ZOSTAVAX et SHINGRIX nécessitera respectivement un ou deux rendez-vous avec un médecin généraliste ou un infirmier pour son injection.

Analyses de sensibilité en scénario

9. Concernant l'incidence et la récurrence du zona et des NPZ, pouvez-vous réaliser une analyse de sensibilité dans laquelle les taux de récurrence du zona et des NPZ sont fixés à 0% ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 : Diagramme en tornade analyse de référence (€/QALY) - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - avril 2024	31
Figure 2 : Couverture vaccinale de ZOSTAVAX sur la population éligible 65-74 ans (Données GERS - données internes GSK) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	54
Figure 3 : Caractéristiques démographiques par âge des cohortes mTVC de l'essai ZOE-50 – CSR ZOE-50 page 262 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	56
Figure 4 : Caractéristiques des sujets de l'essai ZOE-70 cohorte mTVC –CSR ZOE-70 page 278 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	57
Figure 5 : Taux d'incidence du zona en fonction du type d'immunodépression – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	57
Figure 6 : Structure du modèle initial – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	58
Figure 7 : Structure du modèle adaptée pour la France – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	58
Figure 8 : Perte d'efficacité dans le temps pour SHINGRIX, données issues de l'étude Zoster-049 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	62
Figure 9 : Perte d'efficacité de ZOSTAVAX – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	64
Figure 10 : Flow-chart de la sélection des études pour la NMA – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	66
Figure 11 : Réseau global d'évidence (efficacité, réactogénicité et tolérance) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	66
Figure 12 : Réseau de la NMA pour le risque de zona chez les plus de 60 ans – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	67
Figure 13 : Réseau de la NMA pour le risque de zona chez les plus de 70 ans – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	68
Figure 14 : Réseau de la NMA pour le risque de NPZ chez les plus de 60 ans – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	68
Figure 15 : Réseau de la NMA pour le risque de NPZ chez les plus de 70 ans – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	69
Figure 16 : Méthode d'estimation de la proportion de patients avec des névralgies aiguës et subaiguës liées à un épisode de zona aux jours 30 et 60 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	74

Figure 17 : Distribution du coût moyen de prise en charge d'un cas de zona et d'un cas de NPZ selon les perspectives de la sécurité sociale et de la société (graphique issu de l'article de Mick et al.) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	77
Figure 18 : Diagramme de Tornado de l'analyse principale (RDCR en €/QALY) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	96
Figure 19 : Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse principale – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	97
Figure 20 : Courbe d'acceptabilité de l'analyse principale – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	97
Figure 21 : fluctuation du RDCR moyen en fonction du nombre d'itérations de la PSA – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	97
Figure 22 : Nuage de points sur le plan coût-efficacité (Baisse de prix 10% analyse principale) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	99
Figure 23 : Courbe d'acceptabilité (baisse de prix de 10% analyse principale) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	99
Figure 24 : Nuage de points sur le plan coût-efficacité (Baisse de prix 20% analyse principale) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	100
Figure 25 : Courbe d'acceptabilité (baisse de prix de 20% analyse principale) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	100
Figure 26 : Nuage de points sur le plan coût-efficacité (Baisse de prix 30% analyse principale) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	101
Figure 27 : Courbe d'acceptabilité (baisse de prix de 30% analyse principale) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	101
Figure 28 : Structure du modèle d'impact budgétaire - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - Avril 2024	103
Figure 29 : Diagramme de Tornado – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	109

Table des tableaux

Tableau 1 : Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2 : Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	9
Tableau 3 : Contexte administratif*	10
Tableau 4 : Contexte clinique	11
Tableau 5 : Essais cliniques en cours – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	12
Tableau 6 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres du modèle (€/QALY) - source : rapport technique de l'industriel après échange technique - avril 2024	32
Tableau 7 : Couverture vaccinale scénario « avec SHINGRIX » - source : rapport technique de l'industriel post échange technique – avril 2024	34
Tableau 8 : Parts de marché scénario « avec SHINGRIX » - source : rapport technique de l'industriel post échange technique – avril 2024	35
Tableau 9 : Population rejointe – scénario « sans SHINGRIX »	35
Tableau 10 : Population rejointe – scénario « avec SHINGRIX »	35
Tableau 11 : Analyse de sensibilité sur certaines hypothèses	39
Tableau 12 : Coûts annuels par poste de coûts pour chaque scénario	41
Tableau 13 : Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de SHINGRIX dans la prise en charge de l'indication évaluée	42
Tableau 14 : Nombre de bénéficiaires des ALD relatives aux immunodépressions (20-64 ans) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	43
Tableau 15 : Etude et développement en cours – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	44
Tableau 16 : Etudes en cours dans les populations à risque accru de zona – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	45
Tableau 17 : Principales études du développement clinique de SHINGRIX – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	45
Tableau 18 : Résumé des évaluations économiques soumises à une agence d'HTA dans la prévention du zona – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	46
Tableau 19 : Résumé des évaluations économiques publiées – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	47
Tableau 20 : Nombre de patients sous ALD en 2020 chez les 20-64 ans et 65 ans ou plus – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	53
Tableau 21 : Synthèse des choix structurants et analyses de sensibilité associées – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	55
Tableau 22 : Comparatif de la population immunodéprimée et de la population générale de plus de 65 ans en France – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	56

Tableau 23 : Population française âgée de 65 ans et plus en France – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	56
Tableau 24 : Incidence du zona – Modèle InVS – Belchior et al 2016 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	59
Tableau 25 : Incidence du zona – Evaluation d'efficience SHINGRIX – analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	59
Tableau 26 : Proportion de NPZ – Modèle InVS – Belchior et al 2016 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	60
Tableau 27 : Proportion de NPZ à partir des données de l'InVS – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	60
Tableau 28 : Bornes basses et hautes issues de la publication de l'InVs pour l'incidence du zona – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	60
Tableau 29 : Données d'incidence et de récurrence du zona et des NPZ pour l'analyse en scénario – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	61
Tableau 30 : données épidémiologiques retenus pour les immunodéprimés de 18-64 ans (Curran et al 2023) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	61
Tableau 31 : Données d'efficacité de SHINGRIX sur le zona – RCP SHINGRIX* – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	62
Tableau 32. Données d'efficacité de SHINGRIX sur les NPZ – RCP SHINGRIX* – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	63
Tableau 33 : Population Immunocompétente et immunodéprimés chez les plus de 65 ans – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	63
Tableau 34 : Efficacité du vaccin SHINGRIX chez les patients de plus de 65 ans immunocompétents et immunodéprimés – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	63
Tableau 35 : Données d'efficacité vaccinale de SHINGRIX pour l'analyse de sensibilité prenant en compte les patients immunodéprimés – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	64
Tableau 36 : Efficacité vaccinale pour la population adulte immunodéprimées 18-64 ans (Curran et al 2023) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	64
Tableau 37 : Efficacité de ZOSTAVAX en prévention d'un épisode de zona ou de névralgies post-zostériennes – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	64
Tableau 38 : Critères PICOS de la revue de littérature associée à la comparaison indirecte – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	65
Tableau 39 : Résultats de l'efficacité vaccinale issus de la NMA – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	69
Tableau 40 : Paramètres d'efficacité de l'analyse en sous-population des sujets de 65-79 ans intégrant ZOSTAVAX comme comparateur – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	69
Tableau 41 : Efficacité de ZOSTAVAX au temps 0 dans le modèle coût-résultat – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	70

Tableau 42 : Mortalité de la population générale – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	70
Tableau 43 : Proportions des EI répartis par catégories – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	71
Tableau 44 : Taux d'EIs pour la population adulte immunodéprimées 18-64 ans (Curran et al 2023) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	71
Tableau 45 : Score d'utilité par âge de la population anglaise – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	71
Tableau 46 : Score d'utilité EQ-5D-3L – Méthode LS Means – Cohorte mTVC, ZOE-50/ZOE-70 – Bras placebo – Value set français – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	73
Tableau 47 : Pertes de QALY dans l'analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	74
Tableau 48 : Pertes de QALY liées à un épisode de zona ou aux NPZ – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	75
Tableau 49 : Données sources pour le calcul des utilités à baseline – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	75
Tableau 50 : Perte de QALY pour la population adulte immunodéprimées 18-64 ans (Curran et al 2023) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	75
Tableau 51 : Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	75
Tableau 52 : Indice des prix à la consommation pour les biens et services de santé – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	76
Tableau 53 : PPTC par boîte du vaccin SHINGRIX – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	76
Tableau 54 : Valorisation d'une consultation chez le médecin généraliste – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	76
Tableau 55 : PPTC par boîte du vaccin ZOSTAVAX – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	76
Tableau 56 : Coût de prise en charge d'un zona et d'un NPZ en ville – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	77
Tableau 57 : 10 premiers DP observés dans l'étude PMSI – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	78
Tableau 58 : 10 premiers GHM observés dans l'étude PMSI – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	78
Tableau 59 : Coût annuel moyen par patient (2013-2020) hospitalisé pour zona ou NPZ, en €2022 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	79
Tableau 60 : Nombre annuel moyen (N) de zona et de NPZ nécessitant une hospitalisation de 2013 à 2020 - étude PMSI – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	79

Tableau 61 : Données d'incidence du zona et des NPZ estimées à partir de la publication de Belchior et al. (8) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	79
Tableau 62 : Données démographiques de la population française par catégorie d'âge – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	79
Tableau 63 : Taux d'hospitalisation pour un zona par catégorie d'âge – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	80
Tableau 64 : Taux d'hospitalisation pour un NPZ par catégorie d'âge parmi les patients présentant un NPZ – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	80
Tableau 65 : Coût de prise en charge d'un zona – scénario de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	80
Tableau 66 : Coût d'un zona suivi d'une NPZ selon le type de prise en charge – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	80
Tableau 67 : Répartition de la prise en charge des NPZ à l'hôpital selon la prise en charge du zona associé – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	80
Tableau 68 : Coûts d'une prise en charge d'un zona + NPZ – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	81
Tableau 69 : Coûts de suivi implémentés dans le modèle – Analyse de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	81
Tableau 70 : Réseau sentinelles : Distribution des cas selon l'âge, et estimation des incidences des cas de zonas vus en consultation de médecin générale par tranche d'âge – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	81
Tableau 71 : Données d'incidence des NPZ issue de l'étude ARIZONA – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	81
Tableau 72 : Taux d'incidence issue du Réseau Sentinelles après pondération – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	82
Tableau 73 : Taux d'hospitalisation pour un zona - analyse en scénario – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	82
Tableau 74 : Taux d'hospitalisation pour un zona + NPZ - analyse en scénario – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	82
Tableau 75 : Coûts de suivi en analyse en scénario – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	82
Tableau 76 : Coûts de prise en charge d'un Zona +/- NPZ à l'hôpital pour un patient de 18-64 ans immunodéprimé – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	82
Tableau 77 : Données d'incidence du zona et des NPZ estimées à partir de la publication de Curran et al 2023 - Analyse exploratoire – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	83
Tableau 78 : Cas de Zona et de NPZ hospitalisés chez les patients immunodéprimés de 18-64 ans – Etude PMSI – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	83

Tableau 79 : Population française des sujets immunodéprimés de 18-64 ans – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	83
Tableau 80 : Taux d'hospitalisation pour un zona - analyse exploratoire – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	83
Tableau 81 : Taux d'hospitalisation pour un zona + NPZ - analyse exploratoire – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	83
Tableau 82 : Coût de prise en charge d'un zona – scénario de référence – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	83
Tableau 83 : Coût d'un zona suivi d'une NPZ selon le type de prise en charge – patients immunodéprimés de 18-64 ans – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	84
Tableau 84 : Répartition de la prise en charge des NPZ à l'hôpital selon la prise en charge du zona associé – patients immunodéprimés de 18-64 ans – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	84
Tableau 85 : Coûts d'une prise en charge d'un zona + NPZ ville/hôpital – patients immunodéprimés 18-64 ans – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	84
Tableau 86 : Coûts d'une prise en charge d'un zona + NPZ – patients immunodéprimés 18-64 ans – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	84
Tableau 87 : Forfait âge – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	85
Tableau 88 : Coût de prise en charge de l'EI « ER » – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	85
Tableau 89 : Ressources consommées et coûts unitaires – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	86
Tableau 90 : Incidence du Zona – Réseau Sentinelles Bilan d'activité 2021 – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	87
Tableau 91 : Nombre d'épisodes de Zona estimés en année un par le modèle GSK – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	87
Tableau 92 : validation externe entre les estimations du réseau Sentinelles (bilan d'activité 2021) et la simulation du modèle GSK – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	87
Tableau 93 : Comparaison des données d'incidence du zona - modèles MSD et GSK – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	87
Tableau 94 : Comparaison des données de survenue des NPZ - modèles MSD et GSK – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	88
Tableau 95 : Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation (pour exemple) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	88
Tableau 96 : Analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sur les choix structurants et les choix de modélisation – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	89

Tableau 97 : Résultats en QALYs et nombre de cas de l'analyse principale – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	92
Tableau 98 : Résultats sur les coûts de l'analyse principale – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	92
Tableau 99 : Résultats de l'analyse principale rapportée à un sujet – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	92
Tableau 100 : Résultats de l'analyse principale pour une population de 1 000 000 de sujets – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	93
Tableau 101 : Résultats de l'analyse de sensibilité quant aux choix structurants, aux hypothèses et choix de modélisation (RDCR en €/QALY) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	93
Tableau 102 : Résultats de l'analyse de sensibilité quant aux choix structurants, aux hypothèses et choix de modélisation (RDCR en €/cas évité) – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	94
Tableau 103 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	95
Tableau 104 : Résultats de l'analyse principale pour une population de 1 000 000 de sujets – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	98
Tableau 105 : Résultats de l'analyse en scénario 1 : baisse du prix de 10% – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	99
Tableau 106 : Résultats de l'analyse en scénario 2 : baisse du prix de 20% – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	100
Tableau 107 : Résultats de l'analyse en scénario 3 : baisse du prix de 30% – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	100
Tableau 108 : Couverture vaccinale – Scénario sans SHINGRIX – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	103
Tableau 109 : Couverture vaccinale – Scénario avec SHINGRIX – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	104
Tableau 110 : Parts de marché au sein de la population vaccinée – scénario avec SHINGRIX – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	104
Tableau 111 : Effectifs des populations rejointes de l'analyse d'impact budgétaire – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	105
Tableau 112 : Coûts annuels par poste de coûts pour chaque scénario – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	105
Tableau 113 : Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de SHINGRIX dans la prise en charge de l'indication évaluée – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	106
Tableau 114 : Analyse de sensibilité sur certaines hypothèses – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	107
Tableau 115 : Analyses de sensibilité déterministe – source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Avril 2024	108

Références bibliographiques

1. Haut Conseil de la Santé Publique. Rapport relatif à la vaccination des adultes contre le zona avec le vaccin Zostavax®. 2013. [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/Rapport_HCSP_vaccination_adultes_avec_vaccin_Zostavax_25_10_2013.pdf
2. Commission de la Transparence. Avis de la Commission de la Transparence du 15 octobre 2014 pour Zostavax®. 2014. [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13478_ZOSTAVAX_PIC_Ins_Avis3_CT13478.pdf
3. HAS. Recommandations vaccinales contre le Zona. Place du vaccin Shingrix. 2024.
4. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2271-84.
5. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis*. avr 2012;54(7):922-8.
6. Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J, Tinoco JC, Yu CJ, Andrews C, et al. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis*. 20 juill 2021;74(8):1459-67.
7. Évaluation du vaccin Shingrix contre le Zona | KCE [Internet]. 2022 [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: <https://kce.fgov.be/fr/evaluation-du-vaccin-shingrix-contre-le-zona>
8. Belchior E, Lévy-Bruhl D, Le Strat Y, Herida M. Cost-effectiveness of a herpes zoster vaccination program among the French elderly people. *Hum Vaccin Immunother*. sept 2016;12(9):2378-82.
9. Bresse X, Annemans L, Préaud E, Bloch K, Duru G, Gauthier A. Vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia in France: a cost-effectiveness analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. juin 2013;13(3):393-406.
10. Szende A, Janssen B, Cabases J, éditeurs. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [Internet]. Dordrecht (NL): Springer; 2014 [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500356/>
11. Le P, Rothberg MB. Cost-Effectiveness of Herpes Zoster Vaccine for Persons Aged 50 Years. *Ann Intern Med*. 6 oct 2015;163(7):489-97.
12. Curran D, Patterson BJ, Carrico J, Salem A, La EM, Lorenc S, et al. Public health impact of recombinant zoster vaccine for prevention of herpes zoster in US adults immunocompromised due to cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 31 déc 2023;19(1):2167907.
13. Mick G, Gallais JL, Simon F, Pinchinat S, Bloch K, Beillat M, et al. [Burden of herpes zoster and postherpetic neuralgia: Incidence, proportion, and associated costs in the French population aged 50 or over]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2010;58(6):393-401.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse Coût Efficacité
ACR	Analyse Coût Résultat
ACU	Analyse Coût Utilité
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AV	Année de vie
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CT	Commission de la Transparence
DA	Diagnostic Associé
DAS	Diagnostic Associé Significatif
DEAI	Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation
DP	Diagnostic Principal
EIs	Evènements Indésirables
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
HT	Hors Taxe
HZ	Herpes Zoster (i.e. zona)
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INVS	Institut National de Veille Sanitaire
MTV	Modified Total Vaccinated
NPZ	Névralgie Post Zostérienne
PHN	Post-herpetic neuralgia (i.e. névralgie post zostérienne)
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
MAR	Méta Analyse en Réseau
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SEM	Service évaluation des médicaments
SMR	Service Médical Rendu
SPS	Shingles Prevention Study
STPS	Short - Term Persistence Substudy

TTC	Toutes Taxes Comprises
VVZ	Virus Varicelle Zona

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

