



## TRANSCRIPTION DES DÉBATS

### AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

**Validation d'un avis économique - Avis économique – SHINGRIX indiqué dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) chez les adultes de 50 ans ou plus et les adultes de 18 ans ou plus, présentant un risque accru de zona (GLAXOSMITHKLINE) – ECO-EFFI 647**

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.**- Je vous propose que l'on commence par l'avis économique de SHINGRIX. Ce sont les chefs de projet qui vont nous présenter le dossier avec Madame Granon et Madame Monmousseau comme rapporteurs.

**Une cheffe de projet, pour la HAS.**- Bonjour à tous, nous allons vous présenter le dossier SHINGRIX dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes chez les adultes de 65 ans ou plus, immunocompétents et immunodéprimés. On remercie les rapporteurs sur ce dossier qui étaient Claire Granon et Fanny Monmousseau, ainsi qu'un chef de projet pour son aide sur la partie méthodologique.

Nous allons maintenant passer aux éléments de contexte. SHINGRIX est un vaccin recombinant adjuvanté non vivant qui a obtenu une première AMM en mars 2018 dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes chez les adultes de 50 ans ou plus. Il a obtenu une extension d'AMM en août 2020 dans la prévention du zona et des NPZ chez les adultes de 18 ans ou plus présentant un risque accru de zona.

Le 29 février 2024, le collège de la HAS a validé les recommandations vaccinales contre le zona. La vaccination est recommandée chez les adultes immunocompétents de 65 ans et plus, préférentiellement avec le vaccin SHINGRIX. La HAS recommande également la vaccination par SHINGRIX chez les personnes de 18 ans et plus, dont le système immunitaire est défaillant en raison de pathologies innées ou acquises ou encore d'un traitement.

A noter également que ZOSTAVAX, qui est un autre vaccin recommandé dans la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes chez les adultes de 65 ans à 74 ans immunocompétents, ne sera plus commercialisé d'ici fin juin 2024 et que SHINGRIX sera le seul vaccin disponible dans la prévention du zona et des NPZ.

Si jamais vous avez des questions plus précises sur les recommandations vaccinales, nous avons également une cheffe de projet côté SESPEV qui est présente pour y répondre et que nous remercions.

Le laboratoire a sollicité un SMR important et une ASMR II. Il revendique un impact 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.

Le prix modélisé est de [REDACTED] euros, toute taxe comprise par dose, sachant que SHINGRIX nécessite l'administration de deux doses avec un intervalle de deux mois entre chaque dose et le chiffre d'affaires est de [REDACTED] d'euros en deuxième année de commercialisation.

Le 27 mars 2024, la CT a rendu un avis favorable au remboursement de SHINGRIX dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes chez les adultes de 65 ans et plus et les adultes de 18 ans et plus ayant un risque accru de zona, selon les recommandations de la HAS en vigueur datant du 29 février 2024. SHINGRIX a obtenu un SMR important et une ASMR III, et sa population cible est d'environ 16 millions de personnes.

Je vais vous dire quelques mots sur la pathologie et la prise en charge. Le zona est une réactivation du virus de la varicelle zona qui reste quiescent dans les ganglions spinaux et autres ganglions nerveux après la primo-infection de la varicelle. Les manifestations se caractérisent par des éruptions cutanées avec douleur, des démangeaisons, des engourdissements. La principale complication est la névralgie post-zostérienne, la NPZ, qui se définit comme une douleur neuropathique persistante au-delà de trois mois après le début de l'éruption cutanée aiguë due au zona. Cela concerne environ 5 à 30 % des cas.

La prise en charge du zona repose sur l'administration d'un traitement antiviral dans les 72 premières heures de l'éruption afin de limiter la réplication virale et l'inflammation et de diminuer l'intensité des NPZ. Un seul vaccin est disponible en prévention. Il s'agit de ZOSTAVAX chez les adultes âgés de 65 ans à 74 ans immunocompétents, mais qui ne sera bientôt plus commercialisé.

Les données disponibles pour SHINGRIX, pour les adultes immunocompétents de 50 ans ou plus, reposent principalement sur deux études de phase III, contrôlées versus placebo, randomisées en double aveugle, évaluant l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance de SHINGRIX après un schéma vaccinal à deux doses.

On a l'étude ZOE-50 chez 15 411 sujets de 50 ans ou plus et l'étude ZOE-70 chez 13 900 sujets de 70 ans ou plus. On a également une étude Zoster-049 qui est une étude de suivi de phase IIIb en ouvert qui a évalué l'efficacité et la tolérance à long terme sur 10 ans de SHINGRIX chez environ 50 % des sujets initialement vaccinés dans les études ZOE-50 et ZOE-70.

L'efficacité de SHINGRIX chez les adultes âgés de 18 ans ou plus ayant une immunodéficiencia ou une immunodépression repose sur plusieurs études de phase III et notamment l'étude Zoster-

002 qui a évalué l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance de SHINGRIX après un schéma vaccinal à deux doses chez 1 846 sujets de 18 ans ou plus qui ont reçu une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques.

Je laisse maintenant la parole au chef de projet pour l'analyse critique de l'efficience.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Merci. Concernant l'analyse de l'efficience, l'objectif était d'évaluer l'efficience de SHINGRIX par rapport aux alternatives cliniquement pertinentes dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes chez les adultes de 65 ans ou plus immunocompétents ou immunodéprimés. Cet objectif nous apparaissait cohérent avec la demande de remboursement et l'AMM obtenue, car il exclut de l'analyse les patients immunodéprimés âgés de 18 à 64 ans. Cependant, l'impact de cette exclusion sur le résultat n'est pas attendu important et il est en partie exploré dans le cadre d'une analyse exploratoire dont les limites sont discutées par l'industriel.

Une analyse coût-utilité complétée d'une analyse coût-résultat a été développée par l'industriel en adoptant une perspective collective restreinte au système de santé. Nous tenons à rappeler qu'il était attendu une analyse coût-efficacité fondée sur les années de vie gagnées. 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 d'une analyse coût par année de vie gagnée nous apparaissait acceptable.

Cependant, l'analyse coût-résultat exploratoire qui estime les coûts par zona ou NPZ évités, les NPZ ce sont les névralgies post-zostériennes, donc les complications, nous paraissait intéressante, mais n'a pas été retenue dans le cadre de cette analyse.

A nouveau, ce qui motive le fait de ne pas retenir les ACR, analyses coût-résultat, c'est notamment la définition de ces critères, de ces coûts par zona et NPZ évités qui est incertaine et manque de reproductibilité d'une analyse à une autre. Toutefois, les résultats de cette analyse sont présentés dans le cadre du complément C.

Pour ce qui est de l'horizon temporel, un horizon temporel de 30 ans a été retenu en analyse de référence. L'industriel a justifié ce choix par l'évolution naturelle de la maladie, l'âge moyen d'apparition du zona et de ses complications, l'espérance de vie des patients ainsi que la persistance de la protection immunitaire. Le choix de cet horizon temporel nous apparaissait acceptable au regard des éléments proposés présentés par l'industriel et de la disponibilité d'analyses de sensibilité qui explorent l'impact associé à des horizons temporels plus restreints.

Pour information, un horizon temporel de 20 ans est associé à une augmentation du RDCR de 3,5 %.

Enfin, un taux d'actualisation conforme aux recommandations de 2,5 % est modélisé en analyse de référence.

Pour ce qui est désormais de la population d'analyse, il s'agit des patients immunocompétents ou immunodéprimés âgés de 60 ans et plus. Cette population n'est donc pas complètement superposable à la population demandée au remboursement et éligible à un traitement par SHINGRIX. L'exclusion des patients âgés de 18 à 64 ans est toutefois acceptable en raison de leur faible proportion au sein de la population cible et de la robustesse qui est limitée des données disponibles dans cette population spécifique, que ce soit en termes de coût ou en termes de qualité de vie et encore d'efficacité.

On note notamment en fonction du statut immunodéprimé des patients et de l'origine de cette immunodépression des différentiels en termes d'efficacité vaccinale entre les patients. Cela complique également l'intégration de cette population.

L'absence d'analyse en sous-population dans le cadre de l'analyse de référence et spécifique de cette population immunodéprimée est toutefois regrettable, étant donné l'intérêt tout particulier de SHINGRIX au sein de cette population. L'intérêt de SHINGRIX a bien été signifié et souligné au sein de la population immunodéprimée. Ne pas être en mesure d'apprécier l'efficacité de SHINGRIX au sein de cette dernière et particulièrement de manière spécifique nous apparaît regrettable, d'où la réserve mineure qui vous est proposée et présentée.

Toutefois, en parallèle, l'industriel présente différentes analyses qui explorent d'autres populations, notamment une population composée de patients immunocompétents âgés de 75 ans et plus qui est associée à une augmentation du RDCR de 25 % ; une population immunocompétente âgée de 65 à 74 ans qui permet d'inclure un comparateur, le traitement ZOSTAVAX, au sein de l'analyse ; enfin, une population définie à partir des recommandations du Haut Conseil de Santé publique qui, elle, permet d'inclure les patients immunodéprimés de 18 à 64 ans. Toutefois, les hypothèses relatives à ces différentes analyses sont présentées de manière limitée.

Pour ce qui est de la sélection des comparateurs, l'industriel a développé une analyse de référence appréciant l'efficacité de SHINGRIX par rapport à l'absence de vaccination chez les patients immunocompétents ou immunodéprimés âgés de 65 ans et plus. Une interrogation avait porté sur l'inclusion de ZOSTAVAX dans le cadre de l'analyse de référence, ce dernier étant

indiqué au sein d'une population bien précise. Toutefois son inclusion ne semble plus informative en raison de l'arrêt de commercialisation à venir, en juin prochain, et de la faible couverture vaccinale qui était associée à ce dernier.

Il faut cependant noter qu'en absolu, une couverture vaccinale limitée reste associée à un nombre de patients qui est important, compte tenu des effectifs impliqués. L'industriel a tout de même développé une analyse complémentaire permettant d'intégrer ZOSTAVAX, qui, dans le cadre de cette analyse, est dominé par SHINGRIX.

Pour ce qui est désormais de la population simulée, il s'agit des patients immunocompétents et immunodéprimés de 65 ans et plus. Il faut savoir que la population simulée est répartie par classes d'âge au sein du modèle, de 65 à 69 ans, de 70 à 79 ans et de plus de 80 ans. Un taux de mortalité spécifique des différentes classes d'âge est appliqué, et la construction de ces classes a été soutenue, notamment sur avis d'experts, et est retrouvée de manière similaire dans la littérature.

L'interrogation toutefois par rapport à la population simulée et sa représentativité porte sur l'efficacité vaccinale qui a été estimée. A-t-elle été estimée au sein d'une population qui est transposable à la population que l'on est en train de simuler ? Sachant que les seules caractéristiques démographiques qui sont simulées sont les répartitions de la population par rapport à leur classe d'âge et les taux de mortalité associés à ces différentes classes. Elles ont été estimées et renseignées directement à partir des données de l'INSEE.

En termes d'analyse de la représentativité de la population simulée, nous n'avons que peu d'éléments, d'où la proposition d'une réserve mineure, à savoir : « 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. »

A nouveau, nous vous proposons également une seconde réserve mineure, toujours par rapport à la population simulée, à savoir : « 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 patients de 65 ans et plus immunodéprimés. »

Cette seconde réserve vient faire écho notamment à l'inclusion « sommaire » des patients immunodéprimés au sein de la population d'analyse, car leur inclusion au sein de la population simulée n'est rendue possible que par l'utilisation et le recours à des données épidémiologiques, à savoir l'incidence du zona et les névralgies post-zostériennes qui ne précisent pas l'immunocompétence des patients. C'est-à-dire que les données issues de l'INSEE ne font pas état que les patients soient immunodéprimés ou non et, de facto, on considère que l'on est en train

de modéliser des patients qui peuvent être à la fois immunocompétents et immunodéprimés. Mais les données après qui vont être appliquées à ces patients, à savoir des données d'efficacité vaccinales, ne vont être, elles, qu'issues de patients immunocompétents, d'où notre réserve mineure à ce sujet.

Concernant la structure du modèle, l'industriel a choisi de modéliser l'histoire de la maladie au moyen d'un modèle de Markov avec les états de santé suivants : sain, zona, névralgie post-zostérienne, rémission, récurrence du zona et de ses complications et décès. Le modèle permet donc de suivre trois cohortes distinctes qui vont être définies en termes d'âge et auxquelles sont appliquées des données d'incidence de zona, de complication et des taux de mortalité spécifiques. L'efficacité vaccinale qui va être appliquée à ces cohortes est, elle aussi, différenciée. On vous parlera par la suite de la modélisation de l'effet traitement au cours du temps.

La structure proposée dans son ensemble nous paraît acceptable et semble retranscrire l'histoire de la maladie. Le choix de modéliser une récurrence de la maladie interroge, notamment au regard des données utilisées pour renseigner cet état de santé, de l'incertitude qui entoure ce choix de modélisation, qui aurait dû être testée ou au moins explorée dans le cadre d'analyse de sensibilité.

D'où la proposition de la réserve mineure à ce sujet : « 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. »

Un second point par rapport à la structure du modèle, ici présentée, les discussions attenantes portaient principalement sur l'adaptation du modèle, l'adaptation d'une structure initiale et moins sur la structure en elle-même par rapport à ce qui pouvait exister dans le cadre de la littérature. C'est là aussi un des sujets de notre analyse critique.

Enfin, concernant les évènements intercurrents, seuls les évènements indésirables ont été modélisés dans le cadre de l'analyse de référence, à savoir quatre types d'évènements indésirables, ceux locaux, ceux ayant nécessité une prise en charge en urgence des patients, ceux qui ont pu conduire à une consultation chez le médecin généraliste, enfin les évènements dits graves. Par rapport à ces évènements indésirables et à leur sélection, nous avons peu d'éléments, d'où la réserve mineure qui est proposée.

Toutefois, ces derniers sont renseignés à partir des données des essais cliniques et l'analyse de sensibilité qui ne les considère pas n'est pas associée à une variation significative des résultats, d'où la proposition d'une réserve simplement mineure.

Par rapport aux arrêts de traitement que l'on aurait pu s'attendre à voir modélisés dans le cadre de l'analyse de référence, aucun n'est considéré en analyse de référence. L'analyse de sensibilité qui est associée, considère que seulement 70 % des patients traités par SHINGRIX initialement vont recevoir leur deuxième dose. C'est un sujet que nous aurions souhaité voir plus discuté par l'industriel, que ce soit en termes de proportion de patients complétant réellement leur schéma vaccinal.

Toutefois, comme vous le voyez, les résultats de l'analyse de sensibilité ne témoignent pas de variations importantes du RDCR. D'où la proposition d'une réserve mineure : « L'exploration de l'incertitude relative à la complétion du schéma vaccinal est limitée et les hypothèses associées à l'analyse de sensibilité ne sont pas discutées. »

**Une cheffe de projet, pour la HAS.-** Concernant la gestion de la dimension temporelle, la durée de simulation est de 30 ans avec des cycles de un an et des corrections de demi-cycle. La perte d'efficacité vaccinale repose sur les données de l'étude de suivi Zoster-049 qui a suivi environ 50 % des patients des études ZOE-50 et ZOE-70 sur 8 ans.

La perte d'efficacité a été modélisée via une régression linéaire, comme vous pouvez le voir sur le graphique sur la diapositive. Une perte d'efficacité annuelle de 1,5 % pour les 65 à 69 ans a été modélisée, et elle est de 2,3 % pour les 70 ans et plus. La modélisation de la perte d'efficacité vaccinale via une régression linéaire nous semble limitée et peu robuste, notamment car cette régression repose sur sept points de mesure à huit ans et qu'aucune méthode alternative n'a été proposée.

Cela interroge d'autant plus que lors de la soumission à l'international, notamment auprès du KCE, qui est l'agence belge, une recherche de la fonction permettant le *best fit* aux données avait été réalisée. Ils avaient conclu qu'une fonction un mois exponentielle permettait de coller au mieux les données de perte d'efficacité vaccinale disponibles à travers l'étude Zoster-049.

De plus, malgré nos demandes lors de l'échange technique, aucune exploration de l'incertitude inhérente à la perte d'efficacité vaccinale n'a été réalisée par l'industriel. Nous proposons ainsi une réserve importante ayant pour libellé : « 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. »

Nous allons maintenant passer aux probabilités de transition. La mesure de l'efficacité vaccinale repose sur les études ZOE-50 et ZOE-70 qui, pour rappel, étaient des études chez les personnes

supérieures à 50 ans immunocompétentes. Les données d'incidence du zona et des NPZ reposent sur les données du réseau Sentinelles de 2005 à 2008. Les probabilités de récurrence du zona et des NPZ reposent sur un avis d'expert. Il est fait l'hypothèse que leur récurrence est identique à leur incidence. La modélisation d'une récurrence du zona n'est, selon nous, pas acceptable, notamment car les données du réseau Sentinelles, sur lesquelles repose la modélisation de l'incidence, ne différencient pas les patients avec un premier zona de ceux avec un zona récurrent. Ainsi, la modélisation d'un taux de récurrence entraîne un double comptage de ces patients.

De plus, selon l'industriel, aucune donnée n'est disponible pour permettre de différencier les zonas incidents et les zonas récurrents. Malgré nos demandes lors de l'échange technique, aucune analyse en scénario n'a été proposée par l'industriel concernant ces taux de récurrence. Nous aurions souhaité, a minima, une analyse en scénario fixant le taux à 0 %.

Nous proposons ainsi une réserve importante ayant pour libellé : « La modélisation d'une récurrence de la maladie n'est pas acceptable étant donné l'absence de données robustes permettant d'estimer les taux de récurrence, du risque de double comptage des patients avec un zona et de l'absence d'exploration de l'incertitude entourant cette hypothèse. Puisqu'il n'y a pas de mortalité spécifique aux zonas modélisés, ces données de mortalité de l'INSEE en population générale sont employées.

Concernant l'analyse complémentaire qui intègre ZOSTAVAX, nous avons également une méta-analyse en réseau qui a été fournie afin de mesurer l'efficacité relative de SHINGRIX versus ZOSTAVAX. Cette analyse est disponible dans l'avis CEESP, mais ne sera pas présentée en commission au vu de son intérêt limité.

Nous allons maintenant passer à la qualité de vie. Pour vous donner quelques éléments de contexte, lors de la soumission initiale du dossier d'efficience, la qualité de vie reposait sur les données de la littérature, bien que des questionnaires EQ-5D-3L aient été collectés lors des essais cliniques de SHINGRIX. Nous leur avons demandé, lors de l'échange technique, de modéliser la qualité de vie à travers les données de l'essai, sauf argumentation solide du contraire de leur part. Ainsi, post-échange technique, la qualité de vie dans le dossier repose sur les questionnaires EQ-5D-3L des essais ZOE-50 et ZOE-70.

Les questionnaires ont été collectés uniquement chez les patients ayant présenté un épisode de zona, ce qui correspond à seulement 37 sujets des bras SHINGRIX, soit 0,25 % des sujets, et 477 sujets des bras placebo, soit 3,25 %. En raison du trop faible nombre de sujets du bras SHINGRIX, seules les données du bras placebo ont été utilisées dans la modélisation.

L'industriel a fait l'hypothèse d'une équivalence entre le score d'utilité moyen lors de la phase aiguë du zona et sur l'ensemble du zona, ainsi que sur les névralgies post-zostériennes, notamment car le recueil des données était limité aux quatre premières semaines suivant la survenue d'un épisode de zona. Cela ne permettait donc pas de saisir l'impact de l'intégralité d'un épisode de zona ou d'un NPZ sur la qualité de vie.

Nous proposons ainsi une réserve importante ayant pour libellé : « 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 ou d'une névralgie post-zostérienne sur la qualité de vie. » A noter également que le laboratoire avait mis en place une étude pharmacoépidémiologique dans le but de générer des données d'utilité spécifiques à la France. Cette étude n'a pas permis d'obtenir des utilités exploitables, notamment car trop peu de patients ont été inclus dans cette étude. De ce fait, nous reviendrons là-dessus, mais nous proposons de souligner lors de la conclusion : « L'absence de données de qualité de vie robustes qui semblent très étonnantes dans un contexte d'une pathologie fréquente et ayant un fort impact sur la qualité de vie des patients. »

Les désutilités liées aux événements indésirables sont issues de la littérature et sont appliquées par doses de vaccin. Cependant, leur intégration dans le modèle est très peu décrite par l'industriel, notamment sur les catégories prises en compte, sachant que deux catégories d'événements indésirables sont considérées dans l'article, alors que quatre catégories sont considérées dans le modèle. Nous ne disposons d'aucune information sur la durée des événements indésirables pris en compte. Nous proposons une réserve mineure ayant pour libellé : « L'intégration des désutilités liées aux événements indésirables, dont le modèle est insuffisamment décrit par l'industriel. »

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Pour ce qui est de l'estimation des coûts, les différents postes de coûts qui ont été intégrés dans l'analyse sont les coûts d'acquisition, ceux de prise en charge d'un zona en ville ou à l'hôpital, ceux liés à la prise en charge des événements indésirables, enfin les coûts de transport.

Pour ce qui est de la valorisation des coûts liés à un zona en ville, elle repose principalement sur une étude issue de la littérature. Les données liées à cette étude sont relativement anciennes, datant de 2005. L'industriel avance que la prise en charge du zona n'a été que modifiée de manière partielle depuis, et que les ordres de grandeur restent similaires à travers le temps. Cette hypothèse nous paraissait acceptable, bien qu'incertaine.

Pour ce qui est des coûts de prise en charge liés à l'hôpital, ils sont fondés principalement sur les résultats d'une étude PMSI qui n'a pas distingué les séjours selon que le zona soit un diagnostic

principal associé ou associé significatif. Nous avons demandé à l'industriel de préciser ce point et de considérer en analyse de référence que les hospitalisations ayant le zona pour diagnostic principal. Il nous a été répondu que cela n'était pas possible étant donné le jeu de données disponibles. Nous vous proposons la réserve importante associée : « La valorisation des hospitalisations dues aux événements de zona et de névralgies post-zostériennes à partir d'un diagnostic principal, diagnostic associé et diagnostic associé significatif est source d'incertitude et susceptible de surestimer les dépenses associées à ces postes de coût.

Pour ce qui est de la validation, quatre exercices avec la validation technique ont été réalisés de manière relativement conforme aux recommandations. Toutefois pour ce qui est de la validation interne, du fait des données à disposition et de leur articulation dans le modèle, elle n'a pas été possible.

Pour ce qui est de la validation externe, les données du modèle à un an ont été comparées avec celles des données du réseau Sentinelles. Nous vous proposons la réserve mineure suivante à ce sujet : « L'exercice de validation externe proposé n'est pas acceptable, car il aborde la comparaison du modèle au même ensemble de données que ceux utilisés pour calibrer le modèle. » Les données Sentinelles étaient déjà utilisées dans le modèle, et ne pouvaient être mobilisées dans le cadre d'un exercice de validation externe.

Enfin, pour ce qui est de la validation croisée, cet exercice a été réalisé avec l'analyse économique présente dans la publication de Bresse et al. Toutefois, ce que l'on peut préciser, c'est que la validation croisée ne porte que sur des résultats en termes de RDCR et est limitée, car elle ne porte pas sur la construction de l'analyse économique dans la littérature.

Pour ce qui est des résultats de l'analyse de référence, l'estimation du RDCR de SHINGRIX versus l'absence de vaccination dans la population d'analyse aboutit à un RDCR de 145 098 euros par QALY.

Il y a évidemment tout un ensemble de résultats pour les différentes analyses en sous-population que nous avons présentées précédemment. Nous n'avons pas forcément le temps de vous les présenter ici. Toutefois, si vous avez des questions, nous les avons disponibles dans des diapositives masquées. N'hésitez pas si vous souhaitez plus de détails à leur sujet.

Concernant l'exploration de l'incertitude et les analyses de sensibilité probabilistes et déterministes, la probabilité de 80 % pour SHINGRIX d'être coût efficace est atteinte pour une disposition à payer de 166 412 euros par QALY et les trois paramètres dont la variabilité impacte le plus l'estimation du RDCR sont l'incidence du zona, la perte d'efficacité de SHINGRIX au sein de

la population supérieure à 70 ans et le pourcentage de cas de zonas présentant et aboutissant à des névralgies post-zostériennes.

Pour ce qui est des analyses en scénario, celles qui témoignent le plus d'impact sur le RDCR sont l'actualisation, ce qui est notamment attendu en raison de l'horizon temporel, l'efficacité et le fait de prendre en compte l'efficacité estimée chez les patients immunodéprimés, l'utilisation des données de qualité de vie de la littérature, qui était celle initialement utilisée, et un peu plus étonnant aussi, le coût d'administration. Une analyse en scénario considèrerait un coût d'administration pondéré selon que la vaccination soit réalisée par les pharmaciens et les médecins, et était associée à un impact sur le RDCR de près de 10 %.

**Une cheffe de projet, pour la HAS.-** Nous allons maintenant passer à l'analyse de l'impact budgétaire. L'objectif de l'analyse est d'estimer les conséquences financières liées à l'introduction sur le marché de SHINGRIX sur un horizon temporel de cinq ans en France, dans la population de 65 ans ou plus. La perspective adoptée est celle de l'assurance-maladie obligatoire. Deux scénarios sont comparés, celui qui n'inclut pas l'introduction de SHINGRIX et qui correspond à la prise en charge actuelle sans ZOSTAVAX, et un second scénario qui inclut le SHINGRIX dans la prise en charge chez les personnes âgées de 65 ans ou plus.

La population cible correspond à la population adulte âgée de 65 ans ou plus, composée selon l'INSEE de 14 millions à 725 000 personnes, soit 91,7 % de la population cible totale de SHINGRIX, en raison de l'exclusion de 1,3 million de personnes supérieures à 18 ans immunodéprimées. Durant l'année, près de 800 000 nouvelles personnes atteignent l'âge de 65 ans et seront éligibles à la vaccination.

Le modèle est de type prévalent/incident à cohorte ouverte. La couverture vaccinale modélisée est de ■■■ % en année 1 et passe à ■■■ % en année 5. Pour information, la couverture vaccinale actuelle sous ZOSTAVAX est inférieure à 0,3 %. Les taux de couverture vaccinale devraient effectivement être supérieurs avec l'introduction de SHINGRIX, notamment au vu de son efficacité et de sa mise à disposition chez les patients immunodéprimés, ainsi que de la simplification du calendrier vaccinal et l'autorisation de prescription et d'administration des vaccins par les pharmaciens et les infirmiers.

Toutefois, une anticipation d'un taux de presque ■■■ % en année 5, soit ■■■ fois plus élevé qu'actuellement semble assez irréaliste. L'industriel a réalisé une analyse en scénario qui anticipe des taux pessimistes, mais qui sont de ■■■ % en année 5, ce qui semble toujours très élevé.

Ainsi, le choix retenu en analyse de référence est susceptible de surestimer l'impact budgétaire associé à la disponibilité de SHINGRIX dans l'indication. Nous proposons une réserve mineure ayant pour libellé : « Les taux de couverture vaccinale retenus sont incertains et semblent surestimés au regard du contexte vaccinal dans l'indication. »

Concernant les parts de marché, puisque SHINGRIX sera le seul vaccin disponible dans la prévention du zona et des NPZ, ces parts de marché seront de 100 % avec une population rejointe en année 5 de [REDACTED] personnes.

Les coûts intégrés sont identiques à ceux de l'analyse de l'efficacité et font l'objet d'une analyse critique similaire, avec une réserve importante sur la valorisation du zona à l'hôpital. Nous proposons également une réserve mineure concernant l'absence de prise en compte des coûts de transport qui n'a pas été justifiée par l'industriel.

Concernant les résultats, en cumul sur cinq ans, [REDACTED] personnes seront vaccinées par SHINGRIX pour un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur cinq ans, lié principalement aux coûts d'acquisition et d'administration du vaccin.

Les analyses en scénario ayant le plus d'impact sont celles sur les taux de couverture vaccinale. Le scénario le plus optimiste ambitionne un taux de couverture de [REDACTED] % en année 5 et vient augmenter l'impact budgétaire de 16,2 %, et le scénario le plus pessimiste a un taux de couverture de [REDACTED] % en année 5 et diminue l'impact budgétaire de 14,1 %.

L'industriel a également réalisé une analyse en scénario avec une répartition de l'administration du vaccin à 60 % pour les pharmaciens versus 40 % pour les médecins, qui entraîne une diminution de l'impact budgétaire de 4,7 %. On peut voir que l'impact budgétaire est très sensible au prix, avec une diminution de [REDACTED] % lorsque le prix diminue de [REDACTED] %.

L'analyse de sensibilité déterministe montre que la population d'analyse a une influence très importante sur l'impact budgétaire, avec une fluctuation de plus ou moins 20 % lorsque la population d'analyse augmente ou diminue de 20 %. L'incidence des cas de zona a également un impact plus modéré sur les résultats, avec un impact de plus ou moins de 2,1 %, lorsque l'incidence augmente ou diminue de 20 %.

Je laisse la parole à l'autre chef de projet pour la synthèse des réserves.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Merci, elle va être relativement brève. Au total, sur l'analyse de l'efficacité, quatre réserves importantes vous ont été présentées et six mineures. Concernant l'analyse d'impact budgétaire, ce sont deux réserves importantes et deux réserves mineures. Si vous souhaitez rebondir sur l'une d'entre elles, ou sur quelconque élément de la présentation,

nous sommes disponibles pour répondre à vos questions. En parallèle, nous avons aussi la conclusion disponible pour vous la présenter.

Nous vous remercions pour votre attention.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Merci beaucoup pour cette présentation. S'il n'y a pas de questions à ce stade, je vous propose que l'on passe aux interventions des rapporteurs.

**M<sup>me</sup> GRANON.-** Je vais prendre la parole. Merci beaucoup aux chefs de projet, pour le gros travail qu'on a fait ensemble, mais surtout que vous avez fait votre très bonne présentation. Merci au chef de projet pour ses conseils et merci à Fanny pour tes conseils, tes remarques et ta réflexion sur le dossier.

On est dans un dossier d'une infection qui est rarement létale, le zona, mais qui est très enquinante et qui touche surtout des populations les plus âgées, les plus fragiles, parfois avec des cumuls de pathologies, et ces fameuses populations immunodéprimées. Cela m'a titillée dès le début. Le fait que cela ne soit pas pris en compte correctement dans la population d'analyse et la population simulée, ça m'a chagrinée. C'est tout de même à eux que s'adresse le bénéfice de ce vaccin, puisque jusqu'à présent, avec le vaccin ZOSTAVAX, ils ne pouvaient pas en bénéficier, puisque c'était un vaccin vivant.

Maintenant, l'arrêt de ZOSTAVAX ouvre un grand tapis rouge devant SHINGRIX. On aurait aimé qu'il y ait un peu plus de soins apportés à la prise en compte de cette population immunodéprimée. Le dossier à deux réserves mineures sur ça. Cela a été le sujet de discussion. Si on avait eu un GT, j'aurais bien porté devant le GT la discussion : faut-il rester en réserve mineure ou pas ?

Deuxième point, la complétion du schéma vaccinal dans les essais cliniques. On a quelques cas où il n'y a pas eu de deuxième dose. Ces cas n'ont pas été analysés, on n'a pas de suivi, on n'a pas tellement d'informations sur les raisons et sur les conséquences. Toutes les analyses qui ont été faites ont été faites uniquement sur le schéma vaccinal complet.

Cela aurait été intéressant parce que c'est une vaccination qui est peut-être douloureuse, qui est certainement coûteuse. Vous avez vu les tarifs du vaccin, la dose est [REDACTED] à peu près de l'ancien vaccin ZOSTAVAX qui était pris en charge à 30 %. Là on arrive à quelque chose comme [REDACTED] euros pour les deux doses. Il est tout à fait possible et entendable qu'une partie de la population à qui on va proposer cette vaccination en reste à une seule dose. On ne sait pas du tout ce qui va se passer en termes d'immunocompétences et en termes d'effets secondaires. Là, c'est dommage.

Troisième chose, c'était sur les pertes d'efficacité. On a vu que les pertes d'efficacité étaient estimées sur les personnes immunocompétentes également et avec un schéma très linéaire. On perd l'efficacité de façon linéaire, ce qui m'a un peu surpris, alors que pour l'étude belge, on voyait plus quelque chose qui était exponentiel et qui correspondait peut-être plus aux notions qu'on a, de plus on est vieux et plus on perd, que simplement de façon linéaire. Là, cela n'a pas été non plus très exploré.

Enfin, qu'avais-je noté d'autre ? Surtout sur les coûts. Les analyses de coûts avec le PMSI, c'est très bien, mais quand on retrouve dans les diagnostics principaux. Ils nous ont tout de même donné la liste des dix diagnostics principaux retrouvés dans les mesures de coûts, et le troisième en termes de fréquence, c'est l'insuffisance cardiaque qui, à mon sens clinique, est rarement reliée directement à un zona. Cela veut dire que les coûts de l'insuffisance cardiaque ont été repris dans l'analyse des coûts. On retrouve également des infarctus cérébraux. Là, c'est pareil, ce n'est pas en lien direct avec le zona.

Cela s'explique, parce que probablement, soit la personne avait un zona, soit elle a développé un zona en cours d'hospitalisation, soit elle avait des séquelles de zona et qu'on avait la trace du zona dans ce séjour.

On a également en neuvième position la fracture du fémur, là aussi relativement peu imputable au zona.

C'était un peu la limite de ces analyses de coûts. Les prospectives pour la vaccination, effectivement, comme l'ont souligné les chefs de projet, passaient de ■■■ % à ■■■ %. On voudrait bien, mais ce n'est pas très vraisemblable.

C'est un dossier que j'ai trouvé très facile à lire, intéressant, mais qui aurait mérité tout de même une discussion avec le groupe, et je reste un peu sur ma faim.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Ce que je vous invite à faire aujourd'hui dans l'exercice, c'est que vous avez fait une première remarque sur une réserve mineure avant, j'aimerais bien que l'on la discute ensemble, celle-ci également. L'objet, c'est de discuter en CEESP et de voir si effectivement on a besoin d'une autre discussion ou pas pour arriver à se mettre d'accord ou s'il y a un échange. On aura tout de même des échanges.

Madame Fourneyron, j'ai vu que vous leviez la main, je ne sais pas si vous voulez parler avant ou si on finit de voir quels étaient le...

**M<sup>me</sup> FOURNEYRON.-** Non, on peut laisser Fanny finir, peut-être en tant que co-rapporteuse. Je m'inscris dans la discussion, j'aurai un point tout à l'heure.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** D'accord, merci. Globalement, vous avez dit : j'aurais aimé qu'on discute sur la première réserve mineure, je vous invite justement à lancer la discussion.

**M<sup>me</sup> GRANON.-** La discussion, c'était : étant donné la population d'analyse, restons-nous sur une réserve mineure ? J'aimerais bien entendre les arguments dans un sens ou dans l'autre, c'était ça la question.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Vous auriez été pour une réserve importante, c'est ça ?

**M<sup>me</sup> GRANON.-** Oui, personnellement.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** On va peut-être ouvrir la discussion sur ce point. Le chef de projet peut-il nous rappeler pourquoi on est resté sur une réserve mineure dans la proposition ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Oui, par rapport à la proposition, c'était notamment étant donné la part des patients immunodéprimés par rapport aux patients immunocompétents à qui était destiné **SHINGRIX** et donc l'impact associé qui pouvait être attendu, limité sur l'estimation du RDCR. Après, c'est aussi à mettre en parallèle avec le manque de données d'efficacité, de qualité de vie et économiques qui permettent de différencier les patients immunodéprimés dans l'analyse des patients immunocompétents.

C'est-à-dire qu'on revendique ici une simulation d'une population immunodéprimée sans avoir, quelque part, aucune donnée qui permette d'estimer le parcours de soins de ces patients et donc de représenter l'histoire de leur maladie et l'histoire de leur prise en charge.

C'est vrai que ce sujet est présent. Après, c'est plus un arbitrage entre ce qu'on pouvait attendre de l'industriel, étant donné les données disponibles, et une limite qui est présente.

Sous-entendu, ma réponse c'est qu'on entend l'argument qui est que la part des patients immunodéprimés au sein de la population de l'indication est limitée, certes, donc l'impact associé sur les résultats peut être attendu comme limités, toutefois, nous n'avons pas les données qui permettraient aussi leur inclusion de manière spécifique dans le modèle. C'est une limite à notre critique, et la réserve mineure était une manière de l'apprécier.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Juste pour que l'on comprenne bien, je vais essayer de résumer. Je veux juste que vous validiez ou invalidiez. Ce que je comprends, c'est que vous dites globalement, théoriquement, pour répondre mieux à la question, il aurait fallu que l'on fasse comme cela, mais à partir du moment où les données ne sont pas disponibles, ce qui a été fait est acceptable, c'est pour cela que vous êtes plutôt sur une réserve mineure. Ai-je bien compris l'argumentaire ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Le premier point par rapport à la mineure, c'est plus de dire que s'ils avaient été inclus, on s'attendrait à ce qu'il n'y ait pas une variation importante des résultats par rapport à la mineure.

L'argument des données disponibles, ou du manque de données qui permettraient de les inclure de manière spécifique, je le mettrai peut-être plus entre guillemets, dans la mesure où l'industriel est aussi à l'origine de ces données et ne s'est pas forcément donné les moyens d'intégrer ces patients de manière bien spécifique.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Ce qui justifie votre choix de la mineure. Madame Granon, vous n'êtes pas d'accord avec cette façon de voir, pour présenter une importante ?

**M<sup>me</sup> GRANON.-** Non, j'entends bien les arguments. Je regrette simplement qu'il n'y ait pas de patients dans les essais pivots, immunodéprimés, ce qui aurait été tout de même plus enrichissant, et que dans la population d'analyse, ils ne soient pas mieux représentés. J'entends bien l'argument, c'est pour ça qu'il y a discussion, ça représente partie qui n'est pas très importante quantitativement, donc ça ne changera pas la face du monde en termes quantitatifs. Pour autant, c'est dommage qu'on ne l'ait pas mieux explorée pour la prendre en compte. Mais ce n'est pas un argument bloquant pour moi. Peut-être que Fanny a des choses à dire aussi.

**M<sup>me</sup> MONMOUSSEAU.-** Oui, c'est vrai que j'étais restée sur une réserve mineure aussi en cohérence avec d'autres dossiers précédents, et ce qui est important en termes de données complémentaires, ce sera justement de pouvoir recueillir le maximum de données possible à l'avenir sur cette population de 18 ans et plus immunodéprimés, à la fois en termes d'efficacité, de qualité de vie, de tolérance, etc.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Vous auriez été plutôt pour une réserve mineure ou importante ?

**M<sup>me</sup> MONMOUSSEAU.-** Ça ne me choquait pas la réserve mineure.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** D'accord, je vais donner la parole à Madame Fourneyron et Emmanuel Rusch. Je ne sais pas si Madame Fourneyron, c'était en rapport direct à la discussion actuelle ou sinon je passe la parole à Emmanuel, si c'est le cas. Je vous écoute.

**M<sup>me</sup> FOURNEYRON.-** C'est sur la population, mais ce n'est pas sur le niveau de réserve, mais je peux peut-être vous le dire. C'est plutôt sur un aspect de cosmétique sur l'avis, sur ce point. C'est vrai que j'ai bloqué et ça m'a bloquée dans la lecture de l'avis, pour une question de clarté ou de lisibilité. Quand on a la présentation et la discussion entre nous aujourd'hui, on comprend, mais à la lecture pure de l'avis, j'avais bloqué.

En page 4 dans l'avis, on parle d'une population revendiquée cible de 16 millions. En page 10, on parle de 14,7 millions, mais libellé de la même façon. C'est vrai qu'au début, je me suis dit il y a 1,3 million qui partent. En lisant, j'ai fini par comprendre, enfin, j'ai deviné j'ai pré-supposé qu'il s'agissait des patients immunodéprimés de 18 à 64 ans sans pouvoir vraiment le confirmer dans les chiffres.

J'en profite aussi pour signaler une coquille sur les chiffres, parce que quand on continue à descendre le projet d'avis, en page 15, on parle des 16 millions, mais il manque un chiffre. On ne sait pas si c'est 16 650 000 ou 16 065 000 et ça change tout, parce qu'on n'arrive plus à retrouver ou pas les pourcentages.

C'est à la fois du détail, mais comme on voit que c'est tout de même un peu un nœud, je crois qu'il faut qu'on soit vigilant et être clair quand on parle de population de laquelle on parle.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Par rapport à ce point, souhaitez-vous qu'on l'intègre devant vous ou peut-on peut-être le noter ?

**M<sup>me</sup> FOURNEYRON.-** Non, ça peut être en dehors, simplement, il faut être clair sur les chiffres. Sinon, il y a trop de variations, on se promène entre des nombres de patients.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Accepteriez-vous de nous formuler ce propos via un mail et nous l'intégrons dans la présentation CEESP, après pour validation ?

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** C'est une clarification.

**M<sup>me</sup> FOURNEYRON.-** Ça marche

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Un grand merci.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Sur ce point, comme on y est, Madame Fourneyron, vous seriez plutôt pour une réserve mineure ou importante ?

**M<sup>me</sup> FOURNEYRON.-** Mineure ne m'avait pas choquée, effectivement, sur ça.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Merci. Emmanuel.

**M. RUSCH.-** Merci pour ce beau dossier, un sujet vaccination important. Je voulais juste poser quelques questions. On est dans un contexte un peu particulier parce qu'on a un autre vaccin qui est en fin de course, si je puis m'exprimer comme ça. ZOSTAVAX va s'arrêter, c'est un vaccin vivant, donc il ne pouvait pas s'appliquer effectivement sur les patients immunodéprimés.

On a ce médicament SHINGRIX qui n'est pas un médicament, je me trompe peut-être et, c'est peut-être une question, mais qui est tout de même un médicament dont l'autorisation de mise

sur le marché dans un certain nombre de pays date de plusieurs années, cinq ans, à peu près, pourriez-vous me confirmer ça ou est-ce que je me trompe ? Il est largement utilisé, me semble-t-il, dans d'autres pays.

Toujours dans les éléments de contexte, pour être bien sûr de comprendre par rapport au précédent vaccin, même s'il n'y a pas de comparaison avec le précédent vaccin, me semble-t-il, dans le dossier, c'est ce que vous avez évoqué, on a un RDCR qui, entre 2014 et l'ancien vaccin, est aujourd'hui multiplié par six, à peu près. Je comprends que le vaccin est plus efficace, et son périmètre un peu différent.

J'avais également une autre question, et en termes de questions, je m'arrêterai là, qui porte sur la qualité de vie. J'ai eu le sentiment en vous écoutant et en lisant le dossier que les éléments de qualité de vie, notamment EQ-5D, étaient recueillis sur un échantillon relativement restreint. Cela m'a interrogé au regard de l'ancienneté de ce traitement. Ce que j'aurais pu penser comme étant des données a priori disponibles, c'est que la réserve ne soit qu'importante sur un sujet aussi majeur que la qualité de vie. Cela m'a interrogé.

Peut-être sur un point de détail, je ne suis pas tout à fait sûr d'avoir bien compris en lisant le document sur des données de coût. Je ne retrouve pas les éléments de cohérence entre les coûts qui sont annoncés au début de l'avis et les tableaux de coûts à cinq ans en termes d'impact budgétaire. Je me demandais si c'était totalement cohérent. C'est peut-être plutôt du détail.

Pour ce qui serait ma posture sur la question de l'avis de la réserve mineure concernant la discussion précédente, je suis partagé parce que la question de l'application des données sur les patients immunodéprimés est tout de même, de mon point de vue, du point de vue des usagers, un sujet important. Je trouve que cela « minore » le point de vue des usagers que de dire que ce sujet est mineur, même si l'impact sur le RDCR n'est pas majeur. Je ne sais pas si je me fais bien suivre. Je trouve que c'est un sujet de santé publique important, cette question de vaccination.

Les recommandations du calendrier vaccinal sont bien présentes sur le sujet. La HAS a précisé le 7 mars le calendrier vaccinal et les recommandations sur ce vaccin. On se retrouve finalement avec un ensemble de données qui ne me semble pas tout à fait à la hauteur des enjeux de ce vaccin.

Merci à vous.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Merci, Emmanuel. J'entends, mais j'aimerais que l'on rappelle, si jamais quelqu'un peut le faire, parce que je ne l'ai pas sous les yeux, et que l'on relise la signification de la réserve mineure et de la réserve importante, pour que l'on remette bien en perspective ce que

l'on va vouloir dire en le disant. J'ai retenu que la réserve mineure avait un rapport avec l'effet qu'aurait ce choix méthodologique sur les résultats. J'imagine que c'est pour cela que le chef de projet a fait ce choix en disant que bien que ce soit regrettable, l'effet sur les résultats serait plutôt mineur, n'est-ce pas ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Oui, tout à fait. On partage le sentiment qu'a exprimé Emmanuel par rapport aux jeux de données à disposition, versus les attentes entourant ce produit.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Comme je trouve que ça rejoint ce que disait Madame Granon, je vais vous redonner la parole tout de suite. J'ai l'impression que cela rejoint le sentiment de Madame Granon, c'est-à-dire que, d'un côté, c'est regrettable pour les éléments invoqués, mais, d'un autre côté, si l'on lit et si l'on essaye de voir quel serait l'effet sur les résultats, on voit qu'ils sont mineurs. Peut-être qu'une façon de concéder les deux, c'est de pouvoir le clarifier dans la réserve ou dans l'avis. Madame Granon, je ne vous ai pas laissé l'occasion de répondre.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Pour rebondir sur ce qu'on exprime, il me semble que cela restait relativement présent dans l'avis, cet aspect. Cela impacte faiblement les résultats, mais c'est tout à fait regrettable et c'est une population d'intérêt, et on le précise également dans la conclusion.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Très bien.

**M<sup>me</sup> GRANON.-** Je voulais juste changer, mais ce n'est pas du tout sur ce thème et répondre à Emmanuel sur la qualité de vie. Effectivement, je ne me suis pas appesantie dessus, c'est pour moi aussi très important. Dans les essais, les mesures, le recueil des données de qualité de vie ne concernaient que les épisodes de zona, à l'exclusion du reste des gens. On a donc une surreprésentation du bras placebo. Là aussi, le design de l'essai ne correspondait pas aux problèmes de la vie réelle. Ils n'ont pas mobilisé d'autres données pour l'alimenter, je te précise juste cela, c'est tout. Et c'est regrettable.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Je voulais vous demander aussi, Madame Granon, quels autres sujets vous auriez aimé que nous discussions tous ensemble ?

La main levée de la cheffe de projet, est-elle une réponse directement au sujet actuel ou est-ce de façon générale sur le dossier ? À ce moment-là, je demande à Madame Granon d'intervenir en premier.

**Une cheffe de projet, pour la HAS.-** Bonjour à tous. Merci beaucoup pour cette invitation. Juste une petite question parce que je n'ai pas très bien compris la définition de l'incidence qui a été incluse dans les cas de zona, issus du réseau Sentinelles. Parce que si j'ai bien compris, cette définition des cas de zona inclut les cas récurrents, mais ce que l'on avait compris lors de

l'évaluation de la recommandation vaccinale contre les zonas, c'est que le réseau Sentinelles inclut juste la première consultation pour un zona en phase aiguë et exclut toutes les visites sur ce compte pour les mêmes épisodes. C'était juste une précision, je voudrais juste éclaircir cette définition d'incidence des zonas.

**Une cheffe de projet, pour la HAS.-** Le réseau Sentinelles inclut effectivement les patients qui viennent pour un premier zona, mais n'exclut pas les patients qui vont revenir peut-être deux ans plus tard pour un zona récurrent. Effectivement, il ne prend pas en compte si c'est le même zona. Mais si c'est un patient qui, deux ans plus tard, va développer un nouveau zona, cela va être pris en compte dans le réseau Sentinelles. Je ne sais pas si c'est clair comme explication.

**Une cheffe de projet, pour la HAS.-** OK, on n'a pas trouvé la même définition que pour cela en fonction d'épisodes récurrents des zonas.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** C'est vrai que c'était ce qui nous avait été retourné. Cela a été l'objet des questions de l'échange technique, où on leur avait signifié qu'il nous semblait que le réseau Sentinelles prenait en compte la récurrence et pouvait être mobilisé pour renseigner l'incidence liée aux zonas. C'est ce qui nous avait été également retourné par l'industriel.

**Une cheffe de projet, pour la HAS.-** OK. Merci.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Merci. Madame Monmousseau, je ne vous ai pas laissé la parole encore, mais je voulais voir avec Madame Granon les points qu'elle aurait souhaité discuter, à part cette première réserve mineure dans le dossier.

**M<sup>me</sup> GRANON.-** Non, pour le moment, ça va. Fanny va avoir des choses à dire aussi.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Merci. Fanny, je vous laisse la parole.

**M<sup>me</sup> MONMOUSSEAU.-** Merci. Effectivement, c'est un dossier un peu particulier puisque les nouvelles recommandations en matière de vaccination contre le zona sont parues il y a quelques semaines. Lors de l'échange technique, on a demandé à l'industriel de modifier un certain nombre d'analyses pour pouvoir en tenir compte.

Le point important, et vous l'avez souligné, c'est que le vaccin qui était recommandé était contre-indiqué chez les patients immunodéprimés, alors même que ce sont les plus à risque d'être atteints par un zona. C'est important de s'y arrêter parce que dans la contribution patients, ils essayent de souligner les attentes de ces personnes immunodéprimées. Ils mettent en avant que les personnes immunodéprimées qui ont été interrogées souhaitent être protégées du zona sans avoir d'effets secondaires, sans avoir à faire non plus des rappels réguliers à l'image de ce qui a

pu être fait pour le Covid. Ils soulignent aussi le fait que cela leur permettrait de ne plus avoir à prendre de traitements prophylactiques. Ils sont aussi en demande de suffisamment d'informations, que ce soit sur le zona lui-même ou sur l'efficacité du vaccin chez les patients immunodéprimés.

Enfin, comme l'a dit Claire, un accent est mis sur l'importance d'une prise en charge du coût du vaccin par l'assurance-maladie pour tous les patients, y compris ceux qui ne sont pas sous ALD ou qui ne sont plus sous ALD. Ce sont les premiers points que je voulais souligner, les éléments de la contribution patient.

Ensuite, sur l'aspect coût-utilité, en particulier sur la qualité de vie, le dossier s'est heurté à la difficulté de mesurer précisément l'impact de SHINGRIX sur les QALY du fait de l'absence de données robustes de qualité de vie qui ont été recueillies dans les essais pivots. On note une variabilité assez importante du RDCR puisqu'il va baisser de 40 % si l'on utilise les données de la littérature.

On a cette analyse coût-utilité qui n'est pas complètement hyper robuste. On n'a pas d'analyse coût-efficacité en coût par année de vie gagnée parce qu'on l'a dit, il n'y a pas forcément de surmortalité significative. On a tout de même une estimation du coût par évènement évité qui a été réalisée en analyse exploratoire. C'est vrai que sur ce sujet, on a eu des discussions lorsqu'on s'est réuni ensemble. J'entends l'argument sur le fait que le CEPS ne peut pas se saisir de cette estimation parce qu'il y a un manque de reproductibilité, mais je pense tout de même que cette analyse apporte une information complémentaire dans ce contexte, où il n'y a pas d'analyse coût-efficacité et d'analyse coût-utilité qui n'est pas complètement robuste.

Le troisième point sur lequel je voulais insister est que sur un certain nombre d'hypothèses qui ont été formulées, on s'attend à ce qu'il y ait justement une analyse de sensibilité, une exploration pleine et entière de l'incertitude. C'est ce qui est recommandé par la HAS, et au moment de l'échange technique, il a été demandé à l'industriel d'explorer davantage de choses, de challenger certaines hypothèses, notamment sur la perte d'efficacité au cours du temps, sur le taux de récurrence.

Sur ces points, on a eu une certaine opposition de la part du laboratoire, considérant qu'il voulait limiter ses analyses aux hypothèses qui étaient supportées par les données observées. Je voulais juste rappeler qu'il me semble que l'objectif des analyses de sensibilité, c'est aussi d'explorer tous les cas limites pour pouvoir estimer les valeurs extrêmes du RDCR, puisque l'enjeu, c'est tout de même d'essayer de borner l'incertitude. Sur ce point, j'avais l'impression que le laboratoire n'avait pas envie de jouer totalement le jeu vis-à-vis des recommandations de la HAS.

Sur les autres points, cela a été déjà évoqué par les chefs de projet, par Claire, je ne vais pas revenir dessus.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Je vous remercie. Y a-t-il des éléments que vous auriez souhaité discuter ?

**M<sup>me</sup> MONMOUSSEAU.-** Plus sur l'analyse coût-résultat, en coût par évènement évité. Je trouve que c'est dommage de la laisser en complément, et de considérer qu'il y a un manque de reproductibilité, on ne s'en saisit pas et on n'en parle pas. C'est peut-être un débat un peu plus général sur la portée de ce type d'analyse.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Y a-t-il d'autres réactions, ou des gens qui souhaitent prendre la parole ? Je vois un chef de projet. Je te laisse la parole.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Rebonjour. Juste deux petites remarques. Pour la qualité de vie, on converge avec les rapporteurs et les autres points de vue qui sont entendables. Les limites sur l'incertitude ont été soulignées, et la conclusion que vous allez lire tout à l'heure avec certains adjectifs, va encore vous donner l'effet escompté que certains attendaient sur les limites de la qualité de vie. Il y avait une discussion, qui analyse qui soulève les incertitudes, tout en faisant attention dans quel contexte on donne une réserve majeure et dans quel contexte on ne donne pas une réserve majeure. C'est le premier point de vue. Je pense qu'avec la conclusion, vous allez avoir des éléments qui complètent l'intervention d'Emmanuelle et les autres membres.

Concernant les autres analyses autres que les analyses coût-résultat. Les experts du SEM qui ont instrumenté ce dossier ont mentionné ces analyses. En revanche, les analyses par coût évité, et là, je ne sais pas si je vais répéter cela 15 fois ou 16 fois depuis l'évaluation de ZOSTAVAX en 2014. Aujourd'hui dans l'évaluation économique, si on propose dans des guides méthodologiques sur les vaccins ou autres, des mesures reproductibles sur l'un, on peut les proposer. Il n'y a pas de fermeture, et je m'adresse là aux commentaires de Fanny, concernant l'utilisation d'un indicateur par évènement évité.

En revanche, d'un point de vue strictement économique, partout aujourd'hui, au CDC aux États-Unis, en santé publique Angleterre, en Allemagne, même si en Allemagne, on n'utilise pas l'évaluation économique des médicaments, on l'utilise pour les vaccins, un raisonnement par rapport à évènement évité dépend des pays, il dépend des définitions, il dépend des conceptions épidémiologiques. Il n'est pas reproductible comme un raisonnement par rapport au QALY qui est un indicateur de coûts d'opportunité.

Je pense que personne n'empêche aujourd'hui, les universitaires, les académiciens, de montrer que ces indicateurs sont reproductibles. On parle de ça depuis les années 70, mais aujourd'hui,

les seuls indicateurs qui sont utilisés dans l'évaluation économique et qui sont reproductibles avec imperfection, bien sûr, sont les années de vie gagnées et le QALY. Les années de vie gagnées sont les mêmes en Afghanistan, en France, aux Etats-Unis, par contre, la définition des événements évités, d'un point de vue méthodologique, pharmacoépidémiologique, soulève beaucoup de problèmes qui sont soulevés dans les grandes revues en bio-stat, dans les évaluations économiques.

C'est vrai que ce sont des dimensions qu'on peut utiliser si cette évaluation a été faite par nous-mêmes ici. Si cela a été fait par nous-mêmes, cela veut dire qu'on a un groupe de travail, cela veut dire qu'on a un consensus, on peut. Mais telle qu'elle a été faite dans certains dossiers depuis 2013 jusqu'à aujourd'hui, il y a beaucoup d'insuffisance concernant la manière dont on définit les événements évités par rapport aux états de modèle, par rapport à un tas de choses.

Le concept en soi, épidémiologiquement parlant et d'un point de vue santé publique, est bon, sauf que d'un point de vue validation, d'un point de vue évaluation économique, encore une fois, il faut montrer, il faut le proposer, il faut discuter, il faut montrer sa robustesse qui n'est pas aujourd'hui retenue, sauf erreur de ma part jusqu'à cet instant, au CDC aux Etats-Unis, partout et dans toutes les méthodologies économiques.

C'est pour cette raison qu'on est réticent pour quelque chose que les industriels peuvent utiliser à tort, que ce soit dans l'impact budgétaire, que ce soit dans l'analyse de l'efficacité, mais épidémiologiquement parlant, le concept est parlant d'un point de vue santé publique. Encore, faut-il que les définitions soient retravaillées. C'est pour cette raison qu'on était plutôt neutre en évoquant le concept, tout en ne faisant pas une critique pour le critiquer complètement, mais en même temps, on ne le retient pas aujourd'hui, à ce jour, à l'HAS, comme on ne le retient pas en Allemagne, aux Etats-Unis, en Angleterre et partout dans l'évaluation économique. Merci.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Merci. Emmanuel.

**M. RUSCH.-** Merci beaucoup, Fanny, le dernier chef de projet, pour toutes ces précisions. J'avais évoqué juste un petit détail sur les coûts tout à l'heure. En page 6, le coût d'acquisition et d'injection est de [REDACTED] sur les cinq ans, et en page 104, quand je fais la somme, ce n'est pas tout à fait la même chose. C'était un petit détail.

Peut-être une question juste sur l'analyse de l'impact budgétaire. L'hypothèse qui est faite, c'est un taux de remboursement de combien par l'assurance-maladie, pour être bien sûr de comprendre ?

**M. BEAUFILS, pour la HAS.-** Il regarde, Emmanuel.

**M. RUSCH.-** Parce que le ZOSTAVAX est pris en charge à 30 %, je crois, par l'assurance-maladie. Là, l'hypothèse de l'impact budgétaire, c'est quoi ? C'est 100 %.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Juste un instant, je reviens vers vous exactement pour avoir le bon taux.

**M. BEAUFILS, pour la HAS.-** Sur les chiffres, on vérifie, on corrige page 6 versus page 104.

**M. RUSCH.-** À moins que je me sois trompé.

**M. BEAUFILS, pour la HAS.-** Non, regarde, ne t'inquiète pas.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Pour revenir, comme on est sur les chiffres, effectivement, pour les commentaires précédents d'Emmanuelle Fourneyron, on va revoir la présentation de la population cible parce que c'est vrai que la population d'analyse a été modifiée post-échange technique avec l'inclusion des patients immunodéprimés. Sa présentation pouvait varier peut-être en fonction des dossiers. On s'assura que l'ensemble du projet d'avis soit cohérent de ce point de vue également. Je vous réponds de suite pour le taux de remboursement.

**M<sup>me</sup> MONMOUSSEAU.-** 65 %, je pense.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** J'ai une question, si je peux, si je ne double personne dans la liste. C'était par rapport aux remarques qu'on a faites dans l'impact budgétaire où, effectivement, on met en doute le taux de vaccination et la montée en puissance du taux de vaccination. On met en doute le fait que l'on puisse arriver à ■ %. Quel effet cela a sur la réserve que l'on peut mettre puisque, de toute façon, j'imagine que si le taux est plus important, on a un effet de surestimation de l'impact budgétaire dans ce cas ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Je suis désolé. Pourriez-vous reformuler ? Effectivement, si le taux de remboursement venait à être...

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Non, je ne parle pas du taux de remboursement, je parle du taux d'adoption, du taux de vaccination. Quand vous avez discuté l'impact budgétaire et qu'on a discuté la réserve, j'ai eu l'impression que globalement on disait qu'on doutait du fait qu'on arrive à ■ %. Quelles conséquences cela a sur notre décision et pourquoi c'est important ?

**Une cheffe de projet, pour la HAS.-** Cela a sûrement si cela avait sous-estimé l'impact budgétaire, bien sûr, d'où la réserve mineure.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** On n'a pas tout à fait la possibilité de savoir, on est d'accord, mais effectivement, cela ne semblerait important. C'était juste une question à ce sujet.

**Une cheffe de projet, pour la HAS.-** C'est tout de même [REDACTED] fois plus élevé que ce qu'on a actuellement.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Je comprends. Le chef de projet voulait-il dire quelque chose à ce sujet ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Non, mais j'étais juste complètement d'accord avec ta remarque. Je le disais à l'équipe. On vérifie la reformulation. C'est vrai qu'il y a une incertitude, comme tu le disais. A-t-elle été formulée ? On checke juste si on a dit la même chose. Je pense que dans la conclusion, on y reviendra. Merci Karine.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Sous réserve des reformulations que l'on pourra voir ensemble et des précisions, est-on prêt à voter l'avis de façon générale ou y a-t-il d'autres choses que l'on veut discuter ? Si tout le monde est d'accord, on va demander à Samantha de procéder au vote.

**M. RUSCH.-** Ne faut-il pas lire la conclusion de la commission ?

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Allez-y.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** « Compte tenu de ce qui précède, la Commission d'évaluation économique et de santé publique conclut que : au prix de [REDACTED] euros 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 névralgies post-zostériennes chez les adultes de 65 ans ou plus, aboutit à un RDCR de 145 098 euros par QALY versus l'absence de vaccination.

Néanmoins, la portée de cette analyse économique est limitée en raison : de l'absence d'analyse chez la population immunodéprimée supérieure à 18 ans, qui aurait été pertinente étant donné de l'intérêt particulier d'une vaccination par SHINGRIX de cette population ; des difficultés de collecte de données de qualité de vie, peu compréhensibles au regard de la prévalence élevée du zona et de l'impact important de cette pathologie sur la qualité de vie des patients ; 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] individus. Toutefois, les résultats de l'analyse d'impact budgétaire sont à lire avec précaution en raison de l'incertitude sur les taux de couverture vaccinale qui seront effectivement observés en pratique courante.

L'analyse complémentaire réalisée chez les patients immunocompétents âgés de 65 à 74 ans, intégrant ZOSTAVAX, est finalement peu informative au regard de l'arrêt de commercialisation de ZOSTAVAX prévu pour juin 2024. »

Je vous permets de vous lire également les 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. »

Ceci rejoint les échanges que nous avons pu avoir.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Avant le vote, modifie-t-on justement la phrase sur l'incertitude autour de l'impact budgétaire ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Volontiers.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Peut-être en intégrant justement le fait qu'il est potentiellement surestimé. Emmanuel, je te laisse la parole pendant qu'on fait le changement.

**M. RUSCH.-** Je revenais juste sur l'hypothèse du taux de prise en charge par l'assurance-maladie. Là, l'impact budgétaire, c'est selon le point de vue de l'assurance-maladie ?

**Une cheffe de projet, pour la HAS.-** Oui, c'est ça.

**M. RUSCH.-** Ne faut-il pas, malgré tout, préciser que l'impact budgétaire à l'hypothèse d'une prise en charge à 65 %, parce qu'autrement l'impact budgétaire ne veut pas dire grand-chose, si c'est le point de vue de l'assurance-maladie.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Mais c'est défini par le SMR.

**M. RUSCH.-** Le taux de remboursement est fixé ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** C'est plus par rapport à d'autres avis d'analyse d'impact budgétaire. J'avoue que je ne l'avais pas souvent vu dans le cadre de la conclusion. Personnellement, ça ne dérange pas.

**M. RUSCH.-** Il n'y a pas besoin, ce n'est pas nécessaire ?

**M. BEAUFILS, pour la HAS.-** On ne l'a jamais précisé. C'est vrai qu'on a l'habitude de voir beaucoup de produits en oncologie, si c'est une prise en charge à l'hôpital, même si ce sont des produits en ville, ce sont finalement des prises en charge à 100 %, donc le sujet ne se pose pas. Néanmoins, on a déjà vu pas mal de produits en ville, et on ne l'a jamais précisé en fonction du taux de remboursement, soit revendiqué, soit obtenu in fine.

**M. RUSCH.-** D'accord. OK.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** La réécriture actuelle me va tout à fait. « En raison des taux de couverture vaccinale retenus élevés par rapport à la pratique courante », ça vous va ?

**Un chef de projet, pour la HAS.- C'est un peu hasardé, j'admets.**

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Je trouve ça bien ce que vous avez fait : « 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. » D'accord, ça vous va ? Après, pour les fautes de frappe, on les recorrige après, mais l'esprit du texte est là.

Ce texte vous semble répondre à nos discussions pour procéder au vote ? Ça vous convient ? Dans ce cas, je vais laisser Samantha opérer.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**M<sup>me</sup> FERNANDES, pour la HAS.-** J'ai 16 pour et 3 abstentions.

**M<sup>me</sup> CHEVREUL.-** Parfait. Merci beaucoup.