

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBER
2022

Focus

Vaccinatie tegen zona (herpes zoster): herzien advies van de HGR en kosteneffectiviteitsrapport van het KCE

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft haar advies over de vaccinatie tegen zona (herpes zoster) herzien: Advies 9684 (september 2022).¹ Deze herziening is er gekomen naar aanleiding van het beschikbaar komen, in 2020, van het recombinant vaccin tegen zona Shingrix® [zie Recente informatie in Folia december 2020]. Het vorige advies van de HGR dateert van augustus 2017, toen enkel het levend zonavaccin Zostavax® beschikbaar was. Daarnaast publiceerde het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) zopas haar kosteneffectiviteitsrapport van Shingrix®: KCE Reports 360A (oktober 2022).²

In onderstaand artikel vermelden we:

- de belangrijkste wijzigingen in het Advies van de HGR,
- het vaccinatieschema,
- de kosteneffectiviteitsanalyse door het KCE,
- enkele reflecties van het BCFI

De belangrijkste wijzigingen in het advies van de HGR

- De HGR beveelt vaccinatie met het **recombinante zonavaccin** aan bij **alle personen ≥ 60 jaar en bij immuungecompromitteerde volwassenen**, met inbegrip van patiënten ≥ 16 jaar onder immuunsuppressieve behandeling. [N.v.d.r.: de SKP voorziet gebruik “bij personen met verhoogd risico op herpes zoster” vanaf de leeftijd van 18 jaar].
- Het nieuwe advies geeft geen enkele plaats meer aan het levend zonavaccin. In het Advies van 2017 (toen enkel het levend zonavaccin beschikbaar was) werd systematische vaccinatie niet aanbevolen.

De HGR wijst in haar Advies op de hoge kostprijs van het recombinant vaccin (340,52 euro voor 2 doses, niet terugbetaald; situatie op 01/11/22).

Het vaccinatieschema (recombinant vaccin)

- **Primovaccinatie:** 2 injecties i.m. met een interval van minstens 2 maanden. Bij personen met voorziene immuundeficiëntie kan het interval tussen de 2 doses worden verkort tot 1 à 2 maanden.
- **Herhalingsinenting:** de noodzaak staat op dit ogenblik niet vast aangezien het nog niet duidelijk is hoe lang de bescherming van primovaccinatie voldoende hoog blijft, vooral bij immuungecompromitteerden (zie verder).

De kosten-effectiviteitsanalyse door het KCE

- Het KCE² besluit dat vaccinatie met Shingrix® van de doelgroepen zoals gedefinieerd door de HGR op dit ogenblik niet kosten-effectief is. De te verwachten gezondheidswinst door de vaccinatie is relatief beperkt en de huidige kostprijs is veel te hoog. We citeren uit het persbericht van het KCE:

“Opdat de strategie als kosteneffectief zou kunnen beschouwd worden, zou de prijs van het vaccin drastisch moeten zakken: van 170 € naar maximum 30 €. Maar zelfs bij deze prijs zou de budgettaire impact van terugbetaling hoog blijven: ongeveer 152 miljoen euro in het eerste jaar, gevolgd door 6,5 miljoen euro per jaar daarna. Een andere mogelijkheid zou zijn om enkel de mensen met een verzwakte immuniteit te vaccineren, omdat bij hen het voordeel van vaccinatie groter zou zijn. Maar een terugbetaling aan de volle prijs van het vaccin zou het RIZIV nog steeds een initieel budget vergen van 180 miljoen euro (gevolgd door 780 000 euro per jaar). De vraag is of dergelijke zware uitgaven te verantwoorden zijn om een ziekte te voorkomen zoals zona, die toch relatief mild blijft voor de meeste mensen. De finale beslissing zal door het RIZIV en de politieke wereld genomen moeten worden.”

- Het KCE formuleert in haar rapport een aantal aanbevelingen
 - aan het RIZIV, i.v.m. voorwaarden voor toekenning van terugbetaling,
 - aan de zorgverleners, i.v.m. prioritaire doelgroepen van vaccinatie in geval van terugbetaling en het belang van melden van vermoede bijwerkingen,
 - aan de wetenschappelijke wereld, i.v.m. het belang van blijvend onderzoek naar werkzaamheid, veiligheid en kosteneffectiviteit op lange termijn, en
 - aan Sciensano, i.v.m. het belang van epidemiologische opvolging van zona en PHN.

Enkele commentaren van het BCFI

Het recombinant vaccin biedt waarschijnlijk (op basis van indirecte vergelijkingen) hogere en langdurigere bescherming dan het levend vaccin, ook in de oudere populatie [zie Folia juli 2020 en Recente informatie in Folia december 2020].

Daarenboven kan het recombinant vaccin gebruikt worden bij immuungecompromitteerde patiënten, in tegenstelling tot het levend vaccin. Deze elementen hebben geleid tot de nieuwe aanbeveling van de HGR¹. Ondanks de pluspunten van het recombinante vaccin dienen in de beslissing om te vaccineren **een aantal elementen** te worden overwogen.

- **Bescherming tegen postherpetische neuralgie (PHN) is het belangrijkste doel van vaccinatie tegen zona, maar er moeten veel personen worden gevaccineerd om één geval van PHN te voorkómen.** Er moeten 334 mensen ouder dan 50 jaar (Number Needed to Vaccinate = NNV = 334) of 261 mensen ouder dan 70 jaar (NNV = 261) worden gevaccineerd met het recombinante vaccin om één geval van PHN (zie “+ meer info” voor definitie) te voorkómen over een periode van 3,8 jaar [ZOE-50 studie en ZOE-70 studie].^{3,4} De lagere NNV bij personen ouder dan 70 jaar is te verklaren door het hogere risico van PHN bij personen ouder dan 70 jaar dan bij jongere personen, maar ook in de oudere populatie blijft de NNV hoog. Dit heeft te maken met het geringe absoluut risico van PHN.

- PHN werd in de ZOE-studies gedefinieerd als een pijnscore van 3 of meer (op een schaal van 0 tot 10) gedurende meer dan 90 dagen na het ontstaan van de rash of die zich na meer dan 90 dagen na het ontstaan van de rash ontwikkelde.
- In de ZOE-studies² bedroeg de incidentie van PHN in de placebogroep 0,9 gevallen per 1 000 personen per jaar (ganse groep van 50-plussers) en 1,2 gevallen per 1 000 per jaar (enkel de 70-plussers).
- In het Advies van de HGR wordt vermeld: *“Omwille van het ontbreken van een uniforme definitie van PHN, is de incidentie ervan moeilijk te bepalen. Afhankelijk van het gekozen tijdsinterval zal het risico op PHN verschillend zijn. Pijn die 30, 60, 90, 120 of 180 dagen na HZ aanhoudt, is respectievelijk aanwezig in 18-30%, 13-18%, 10-12,4 %, 8,4% of 5% van de gevallen (Oxman et al., 2005).” en “PHN wordt gedefinieerd op basis van de duur van de pijn, die minstens 30 dagen aanhoudt na het ontstaan van de HZ-huiduitslag. PHN-neuralgie kan weken- tot jarenlang pijn van verschillende intensiteit veroorzaken. De helft van de patiënten beschrijft nagenoeg dagelijkse, invaliderende pijn die enkele minuten tot constant aanwezig is. PHN kan een belangrijke impact hebben op het fysiek en psychosociaal welbevinden (Katz et al., 2004)”.*
- In de Transparantiefiche “Zona” wordt voor de frequentie en ernst van PHN verwezen naar een Britse studie en een IJslandse studie.
 - In de Britse studie bedroeg de incidentie van PHN 0,5 per 1 000 personen per jaar, met meer dan 90% van de gevallen bij personen ouder dan 50 jaar. Na 1 maand had in de leeftijdsklasse 60-65 jaar nog 20% van de mensen pijn, in de leeftijdsklasse > 80 jaar nog 34%.
 - In de IJslandse studie (100 000 personen, follow-up van 7 jaar, 421 gevallen van zona) waren van de patiënten jonger dan 60 jaar 98% pijnvrij na 3 maanden en had 1,8% nog lichte pijn. Na 12 maanden bedroegen deze percentages 99% en 0,7%. Van de patiënten ouder dan 60 jaar was 80% pijnvrij na 3 maanden en had 13% nog lichte pijn, 2% matige pijn en 1,7% ernstige pijn. Na 12 maanden was 91% pijnvrij, en had 8% lichte pijn, 2% matige pijn en 0% ernstige pijn.

- **De beschermingsduur is nog niet exact gekend, zeker niet voor PHN en bij immuungecompromitteerden. Bij immuuncompetente 60-plussers bestaat de kans dat bij vaccinatie op (te) jonge leeftijd de bescherming verdwenen is op het ogenblik dat deze het meest noodzakelijk is.** Bij immuuncompetente personen blijft de bescherming tegen herpes zoster en tegen PHN hoog gedurende minstens 4 jaar na vaccinatie met het recombinant vaccin. Een follow-up van ongeveer de helft van de patiënten van de ZOE-studies (gevaccineerd op de leeftijd van gemiddeld 67 jaar) toont 7 jaar na de vaccinatie nog steeds een hoge bescherming tegen herpes zoster (> 84%), maar bescherming tegen PHN werd in de follow-up merkwaardig genoeg niet onderzocht.⁵ Gegevens tonen dat de immuunrespons tot minstens 10 jaar na de vaccinatie persisteert.⁶ In de studies bij immuungecompromitteerde personen is de follow-upduur beperkt tot 2 jaar.²
- **Immuungecompromitteerde patiënten en patiënten voorafgaand aan een immuunsuppressieve behandeling zijn een belangrijke doelgroep voor vaccinatie. De ervaring in deze populaties is echter nog beperkt en robuuste gegevens over concrete winst in het voorkomen van ernstige vormen van zona en PHN zijn zeer schaars.** Zoals voor elk niet-levend vaccin, kan de werkzaamheid bij immuungecompromitteerde patiënten verminderd zijn. Bij volwassenen die een autologe hematopoëtische stamceltransplantatie hebben ondergaan of die een hematologische maligniteit hebben, tonen gegevens van goede kwaliteit dat vaccinatie het risico van zona vermindert (bescherming van 70%). Bij de patiënten met een hematopoëtische stamceltransplantatie is er ook nog een daling van het risico van PHN.^{1,2} Het recombinant vaccin kan veilig gebruikt worden bij immuungecompromitteerde patiënten.
- **Het veiligheidsprofiel is gunstig, met wel zeer frequent lokale reacties en koorts.** Een Amerikaanse observationele studie levert een signaal van Guillain-Barré-syndroom (GBS) met het recombinant zonavaccin, met naar schatting 3 extra gevallen van GBS per miljoen doses bij personen van 65 jaar of ouder.⁷
- **De kostprijs van een primovaccinatie met het recombinant vaccin tegen zona is hoog (ongeveer 340 euro) en het KCE² stelt dat de vaccinatiestrategie zoals voorgesteld door de HGR, op dit ogenblik niet kosten-effectief is (te duur in vergelijking met de te verwachten gezondheidswinst).**

Specifieke bronnen

1 Hoge Gezondheidsraad (HGR). Advies. Vaccinatie tegen herpes zoster. September 2022 HGR nr. 9684.

2 Roberfroid D., Zeevaert R. et al. Evaluatie van het Shingrix vaccin tegen ZONA. Health Technology Assessment (HTA). Brussel. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2022. KCE Reports 360A. DOI : 10.57598/R360AS.

3 Cunningham A.L. et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. N Engl J Med 2016;375:1019-32 (doi: 10.1056/NEJMoa1603800)

- 4 Kerst J.F.A. en Stolk L.M.L. Gordelroosvaccin voor ouderen? *Geneesmiddelenbulletin* 2020;54:97-101 (doi:10.35351/gebu.nl.2020.9.16)
- 5 Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J et al. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase III Clinical Trials (ZOE-50 and ZOE-70) (79). *Clin Infect Dis.* 2022;74:1459-67 (doi: 10.1093/cid/ciab629)
- 6 Hastie A., Catteau G. et al. Immunogenicity of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Persistence and Anamnestic Response to Additional Doses Administered 10 Years After Primary Vaccination. *J. Infect. Dis.* 2021;224:2025-34 (<https://academic.oup.com/jid/article/224/12/2025/5851921>)
- 7 Goud R., Bradley L, Duffy J et al. Risk of Guillain-Barré Syndrome Following Recombinant Zoster Vaccine in Medicare Beneficiaries *JAMA Intern Med* 2021;181:1623-30 (doi:10.1001/jamainternmed.2021.6227)

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.