

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
15 octobre 2014**

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 9 juillet 2014
a fait l'objet d'une audition le 15 octobre 2014*

**ZOSTAVAX, poudre et solvant pour suspension injectable en
seringue préremplie****B/1 flacon en verre - 1 seringue préremplie en verre avec 2 aiguilles (CIP : 34009 375 930 0 7)**

Laboratoire SANOFI PASTEUR MSD

DCI	vaccin zona (vivant atténué)
Code ATC (2013)	J07BK02 (vaccin zona)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« ZOSTAVAX est indiqué pour la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes (DPZ). ZOSTAVAX est indiqué pour la vaccination des sujets de 50 ans et plus. »

SMR	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité modeste sur l'incidence du zona dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique, - la diminution de la protection vaccinale avec l'âge et au cours du temps, - la contre-indication de la vaccination en cas d'immunodépression, <p>la Commission considère que le service médical rendu par ZOSTAVAX est <u>modéré</u> dans la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.</p>
ASMR	<p>ZOSTAVAX apporte une amélioration du service médical rendu <u>mineure</u> (ASMR IV) dans la prévention du zona, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ZOSTAVAX est réservé à la vaccination des adultes âgés de 65 à 74 ans révolus avec un schéma vaccinal à une dose. Durant la première année suivant l'inscription du vaccin au calendrier vaccinal, les personnes âgées de 75 à 79 ans révolus pourront également être vaccinées.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 19 mai 2006, pour la forme congelée, dans la vaccination des sujets de 60 ans et plus</p> <p>Principaux rectificatifs :</p> <ul style="list-style-type: none">- 3 janvier 2007 : vaccin réfrigéré administration concomitante possible avec le vaccin antigrippal- 24 juillet 2007 : extension d'indication aux sujets de 50 ans et plus- 28 juillet 2008 : administration possible après un antécédent de zona- 21 février 2012 : administration possible en cas de traitement par corticostéroïdes à faible dose <p>L'AMM est associée à un PGR.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2013 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J07 Vaccins J07B Vaccins viraux J07BK Vaccins contre la varicelle-zona J07BK02 zona, virus vivant atténué
--------------------	---

02 CONTEXTE

Examen de la première demande d'inscription de la spécialité ZOSTAVAX, poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

ZOSTAVAX est un vaccin vivant atténué contre le virus varicelle-zona (VZV) produit sur cellules diploïdes humaines (MRC5) à partir de la même souche que le vaccin vivant atténué utilisé dans la prévention de la varicelle VARIVAX (souche OKA), avec un titre 14 fois plus élevé après reconstitution (19 400 Unités Formant Plages (UFP) pour ZOSTAVAX contre 1 350 UFP pour VARIVAX). Il s'agit du premier vaccin indiqué pour la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes (DPZ) chez les sujets de 50 ans et plus.

En décembre 2006, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) avait considéré que la vaccination large par le vaccin ZOSTAVAX ne pouvait être recommandée en raison¹ :

- de l'absence de corrélation démontrée entre l'immunité obtenue et la protection clinique ;
- de la méconnaissance de la durée de protection conférée et donc du possible recul de l'âge de survenu du zona ou de la nécessité d'une dose de rappel ;
- des modalités de conservation avant reconstitution (congélation) ;

¹ Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France relatif au vaccin contre le zona.
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Avis_du_22_septembre_2006_et_du_5_decembre_2006_relatif_au_vaccin_contre_le_zona.pdf

- de la disponibilité de traitements antiviraux dont l'utilisation précoce contribue à réduire les douleurs de la phase initiale de la maladie et la survenue de douleurs post-zostériennes.

Le CSHPF avait indiqué qu'il reconsidérerait sa position dès que des données seraient disponibles sur l'efficacité à long terme et sur l'intérêt d'un éventuel rappel vaccinal.

En 2013, suite à l'obtention de nouvelles données d'efficacité et à la mise à disposition d'une forme pouvant se conserver au réfrigérateur, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) s'est autosaisi afin de déterminer la place de ce vaccin dans le cadre des stratégies actuelles de vaccination de l'adulte. Suite à cette autosaisine, le HCSP a recommandé la vaccination contre le zona chez les adultes âgés de 65 à 74 ans (cf Annexe)^{2,3} :

« Le Haut Conseil de la Santé Publique recommande la vaccination contre le zona chez les adultes âgés de 65 à 74 ans révolus avec un schéma vaccinal à une dose. Durant la première année suivant l'inscription du vaccin au calendrier vaccinal, les personnes âgées de 75 à 79 ans révolus pourront être vaccinées dans le cadre d'un rattrapage.

Ce vaccin vivant, composé d'une souche virale atténuée du virus varicelle-zona, est contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées.

La nécessité d'une dose de rappel n'est actuellement pas connue. »

03 INDICATION THERAPEUTIQUE (EXTRAIT DU RCP)

« ZOSTAVAX est indiqué pour la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes (DPZ).
ZOSTAVAX est indiqué pour la vaccination des sujets de 50 ans et plus. »

04 POSOLOGIE (EXTRAIT DU RCP)

« Les sujets doivent recevoir une dose (0,65 mL) administrée par voie sous-cutanée.

La nécessité d'une seconde dose n'est actuellement pas connue.

Population pédiatrique :

ZOSTAVAX n'est pas indiqué pour la prévention de la varicelle et ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents. »

05 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES VACCINS (EXTRAIT DU RCP)

« ZOSTAVAX peut être administré en même temps que le vaccin antigrippal inactivé en 2 injections distinctes réalisées en des sites différents.

ZOSTAVAX ne peut pas être administré en même temps que le vaccin antipneumococcique polysidique comportant 23 valences car au cours d'une étude clinique, leur administration concomitante s'est traduite par une diminution de l'immunogénicité de ZOSTAVAX.

Il n'y a pas actuellement de données sur l'administration concomitante avec d'autres vaccins. »

² Avis du Haut Conseil de la Santé Publique du 25 octobre 2013 relatif à la vaccination des adultes contre le zona avec le vaccin Zostavax. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=390>

³ Rapport du Haut Conseil de la Santé Publique du 25 octobre 2013. Vaccination des adultes contre le zona. Place du vaccin Zostavax. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=390>

06 BESOIN THERAPEUTIQUE^{4,5}

Le virus varicelle-zona (VZV) est un virus de la famille des *Herpesviridae* capable de gagner le système nerveux périphérique lors de la primo-infection pour établir une infection latente pouvant générer, dans certains cas, une réactivation du virus.

La varicelle est l'expression clinique de la primo-infection par le VZV. Elle se caractérise par une éruption maculo-vésiculaire dont l'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). Au cours de la varicelle, la transmission du VZV se fait par les vésicules et surtout par la voie oropharyngée. La période de contagiosité débute 2 à 3 jours avant l'apparition des vésicules et se poursuit 4 à 5 jours après.

Le zona résulte de la réactivation du VZV, resté latent au niveau des ganglions rachidiens de la moelle épinière après la primo-infection. Il survient uniquement chez les personnes ayant eu précédemment une varicelle et se manifeste généralement, une seule fois, à l'âge adulte (60 % des cas surviennent après l'âge de 45 ans).

A la phase aiguë, le zona se manifeste par des douleurs radiculaires unilatérales accompagnées d'une éruption vésiculeuse, généralement limitées au dermatome correspondant au ganglion sensitif dans lequel a lieu la réactivation du virus. Les lésions se localisent habituellement au niveau thoracique (plus de 60 % des cas) mais des formes plus graves peuvent aussi se localiser au niveau ophtalmique (environ 5 à 10 %) ou auriculaire. Les douleurs de la phase aiguë sont des douleurs mixtes avec une composante inflammatoire (décrite comme coupante ou pulsatile) et une composante neuropathique (à type de décharges électriques ou d'allodynie au frottement). L'évolution naturelle de la phase aiguë est le plus souvent favorable en 2 à 3 semaines. La transmission du VZV est possible par contact direct pendant la semaine qui suit l'éruption vésiculeuse.

Les principales complications du zona sont des douleurs neuropathiques persistantes (majoritairement à type de brûlure ou d'allodynie au frottement) dans un territoire neurologique métamérique correspondant à celui affecté durant la phase aiguë. Ces douleurs sont qualifiées de « douleurs post-zostériennes » (DPZ) lorsqu'elles durent plus de 1, 3 ou 4 mois après l'éruption cutanée selon les définitions. Il n'existe pas de consensus sur la durée à partir de laquelle les douleurs peuvent être définies comme des DPZ mais la persistance au-delà de 3 mois après l'éruption est habituellement retenue⁶. Elles sont associées à un déficit sensitif plus ou moins important voire à des paresthésies ou des dysesthésies. D'autres complications systémiques plus rares mais plus graves peuvent également survenir, majoritairement chez les sujets immunodéprimés. Les atteintes ophtalmiques peuvent aboutir à une baisse définitive de l'acuité visuelle voire à une cécité. Les atteintes auriculaires les plus graves (syndrome de Ramsay-Hunt) peuvent être à l'origine de paralysie faciale périphérique. Les autres complications neurologiques sont exceptionnelles : méningite, troubles moteurs, syndrome de Guillain-Barré, hémiplégie controlatérale aux lésions cutanées, paralysies diaphragmatiques. Le zona peut également se généraliser, associant des atteintes cutanées étendues et des atteintes viscérales (myocardite, péricardite, encéphalite...). Les complications locales liées à la surinfection bactérienne des lésions sont peu fréquentes (2 %).

Les causes précises de la réactivation du VZV sont mal connues mais elle semble favorisée par une diminution de l'immunité cellulaire spécifique anti-VZV. Les principaux facteurs de risque de

⁴ Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France), Pilly E, Garré M. ECN. Pilly maladies infectieuses et tropicales: préparation ECN, tous les items d'inféctiologie, dossiers cliniques, lecture critique d'articles. Paris: Vivactis plus; 2012.

⁵ DGS - INPES. Guide des vaccinations. Edition 2012. Disponible en ligne : http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_zona.pdf.

⁶ Cunningham AL, Dworkin RH. The management of post-herpetic neuralgia. If early treatment fails, patients should be referred to pain clinics. *BMJ* 2000;321:778-9.

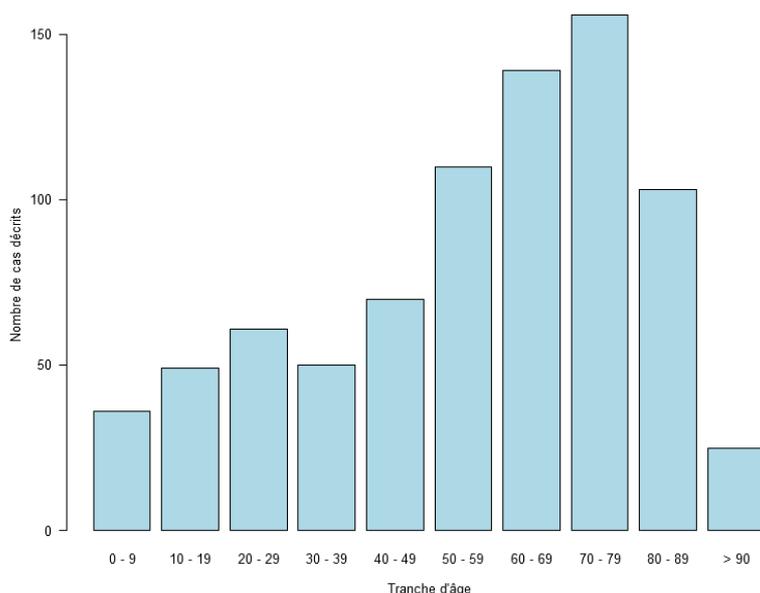
zona sont donc l'âge (phénomène d'immunosénescence), les maladies pouvant induire un déficit immunitaire (VIH, cancer) et les traitements corticoïdes et immunosuppresseurs. D'autres facteurs de risque sont également rapportés (sexe féminin, événements stressants, hérédité...). A l'inverse, il semble qu'une stimulation endogène (réactivation du VZV) ou exogène (contact avec des individus ayant la varicelle) de l'immunité cellulaire spécifique anti-VZV sont des facteurs protecteurs.

Les facteurs de risque de développer des DPZ sont l'âge avancé, l'existence de prodromes avant l'apparition de l'éruption, la sévérité de l'éruption, l'intensité initiale de la douleur et l'atteinte ophtalmologique.

En France, la séroprévalence^{7,8} du VZV dans la population générale adulte dépasse 95 % et 1,3 à 5 cas de zona pour 1 000 habitants sont observés chaque année. Le risque de développer un zona à l'échelle d'une vie en population générale est de 10 à 30 % en fonction des études^{9,10}.

Selon les données de surveillance du réseau Sentinelles de l'Inserm¹¹, l'incidence des premières consultations pour zona en phase aiguë a été de 478 pour 100 000 habitants en 2012, soit environ 304 000 cas de zona, dont 5,9 % de zonas ophtalmiques. Près de 70 % des patients ont reçu un traitement antiviral oral et 5 % un traitement par voie locale. L'incidence du zona augmente avec l'âge : environ deux tiers des cas de zona surviennent après 50 ans, et la moitié chez des patients de 60 ans et plus avec une incidence de 5 à 10 cas pour 1 000 habitants. En 2012, l'incidence du zona après 65 ans a été estimée à 130 000 cas.

Figure 1 : Distribution des cas de zona par tranche d'âge en France en 2012, d'après le bilan du réseau Sentinelles¹¹



Selon les études, les DPZ s'observent dans 12 à 28 % des cas au-delà de 90 jours³.

Actuellement, il n'existe aucun traitement préventif du zona et des douleurs post-zostériennes. Seuls certains antiviraux peuvent être utilisés dans le traitement du zona.

⁷ Sengupta N, Booy R, Schmitt HJ, Peltola H, Van-Damme P, Schumacher RF, Campins M, Rodrigo C, Heikkinen T, Seward J, Jumaan A, Finn A, Olcén P, Thiry N, Weil-Olivier C, Breuer J. Varicella vaccination in Europe: are we ready for a universal childhood programme? *Eur J Pediatr* 2008;167:47-55

⁸ Khoshnood B, Debruyne M, Lançon F, Emery C, Fagnani F, Durand I, Floret D. Sero prevalence of varicella in the French population. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:41-4.

⁹ Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walld R, Brownell M, et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 305-14.

¹⁰ Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-Zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *N Eng J Med* 2007; 356: 1338-43

¹¹ Réseau Sentinelles. Bilan annuel 2012. Disponible en ligne : <http://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?page=bilan>

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une AMM dans la prévention du zona.

Certains antiviraux peuvent être utilisés dans le traitement du zona. Il s'agit de :

NOM (DCI)	Indications	Prise en charge
ZOVIRAX et ses génériques (Aciclovir)	- traitement des infections à VZV chez le sujet immunodéprimé - traitement du zona grave par l'extension ou par l'évolutivité des lésions, chez le sujet immunocompétent - prévention des complications oculaires du zona ophtalmique	Oui
ORAVIR (famciclovir)	- traitement du zona et du zona ophtalmique chez le patient adulte immunocompétent - traitement du zona chez le patient adulte immunodéprimé	Oui
ZELITREX et ses génériques (Valaciclovir)	- traitement du zona et du zona ophtalmique chez l'adulte immunocompétent - traitement du zona chez le patient adulte présentant une immunodépression légère ou modérée	Oui

► Conclusion

Aucun médicament ne dispose d'une AMM dans la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui /Non	Population
Allemagne	Non	50 ans et plus
Australie	Evaluation en cours	60 à 79 ans
Autriche	Non	50 ans et plus
Canada	Evaluation en cours	60 ans et plus
Etats-Unis	Oui	60 ans et plus
Grèce	Non	60 ans et plus
Royaume-Uni	Oui	70 à 79 ans
Pays-Bas	Evaluation en cours	70 à 79 ans
Suisse	Non	70 à 79 ans
Suède	Oui	50 ans et plus

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les données d'efficacité et de tolérance de ZOSTAVAX issues des études suivantes :

- Chez l'adulte âgé de 60 ans et plus :
 - Etude 004 ou SPS (Shingles Prevention Study)¹² : 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 ;
 - Etudes de suivi ayant évalué la durée de protection vaccinale à court et long termes :
 - o Etude 004-05 ou STPS (*Short-Term Persistence Substudy*)¹³ : ayant évalué la durée de protection du vaccin chez une partie des sujets de l'étude SPS suivis 4 à 7 ans après la vaccination ;
 - o Etude 013 ou LTPS (*Long-Term Persistence Study*) : ayant évalué la durée de protection du vaccin chez une partie des sujets de l'étude SPS suivis 7 à 10 ans après la vaccination.
- Chez l'adulte âgé de 50 à 59 ans :
 - Etude 022 ou ZEST (*ZOSTAVAX Efficacy and Safety Trial*)¹⁴ : étude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle, ayant évalué l'efficacité, l'immunogénicité et la tolérance du vaccin chez des sujets âgés de 50 à 59 ans.

Les études ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance de ZOSTAVAX dans des circonstances spécifiques ont également été présentées :

- Etude 010¹⁵, comparant les formes réfrigérées et congelées du vaccin ;
- Etude 011¹⁶, comparant l'administration concomitante ou séquentielle avec le vaccin contre la grippe ;
- Etude 012¹⁷, comparant l'administration concomitante ou séquentielle avec le vaccin anti-pneumococcique 23 valent ;
- Etude JV-1¹⁸, comparant l'administration d'une dose unique et de deux doses de vaccin chez des sujets âgés de 70 ans et plus ;
- Etudes 014¹⁹ et 004-08²⁰, réalisées chez des sujets ayant des antécédents de zona ;

¹² Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in older Adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.

¹³ Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, et al. Persistence of the Efficacy of Zoster Vaccine in the Shingles Prevention Study and the Short-Term Persistence Substudy. *Clinical Infectious Diseases Advance Access* published July 24, 2012.

¹⁴ Schmader KE, Myron JL, Gnannjr JW, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Persons Aged 50 – 59 Years. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(7):922-8. Epub 2012 Jan 30.

¹⁵ Gilderman LI, Lawless JF, Nolen TM, et al. A Double-Blind, Randomized, Controlled, Multicenter Safety and Immunogenicity Study of a Refrigerator-Stable Formulation of Zostavax. *Clinical and Vaccine immunology*. 2008 Feb;15(2):314-9.

¹⁶ Kerzner B, Murray AV, Cheng E, et al. Safety and Immunogenicity Profile of the Concomitant Administration of Zostavax and Inactivated Influenza Vaccine in Adults Aged 50 and Older. *JAGS* 55:1499–1507, 2007.

¹⁷ MacIntyre CR, Egerton T, McCaughey M, et al. Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults ≥ 60 years old. *Hum Vaccin*. 2010;6:894-902.

¹⁸ Vesikari T et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated shingles (herpes zoster) vaccine (Zostavax) in individuals aged ≥ 70 years : a randomized study of a single dose versus two different two-doses schedules. *Hum Vaccin Immunother* 2013 ; 9 : 1-7

¹⁹ Mills R, Tying SK, Levin MJ, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subjects with a history of herpes zoster. *Vaccine* 2010 Jun 7;28(25):4204-9. Epub 2010 Apr 21.

²⁰ Morrison VA, Oxman MN, Levin MJ, et al. Safety of Zoster Vaccine in Elderly Adults Following Documented Herpes Zoster. 2013 Aug 15;208(4):559-63. doi: 10.1093/infdis/jit182. Epub 2013 Apr 30.

- Etude²¹ réalisée chez des sujets VVZ-séronégatifs ou faiblement séropositifs au VVZ ;
- Etude 017, réalisée chez des sujets recevant une corticothérapie au long cours ;
- Etude 002, réalisée chez des sujets atteints d'une BPCO ou d'un diabète.

Les résultats des études d'immunogénicité réalisées dans des circonstances spécifiques ont été intégrés au RCP et ne seront pas détaillés en raison de l'absence de corrélats de protection établis dans l'infection à VZV.

Des études observationnelles^{22,23,24}, réalisées de façon rétrospective à partir de bases de données américaines ont également été présentées.

09.1 Efficacité

9.1.1 Chez l'adulte âgé de 60 ans et plus

9.1.1.1 Etude SPS (Shingles Prevention Study)¹²

Objectif :

L'étude SPS avait pour objectif principal de déterminer si la vaccination par ZOSTAVAX permettrait de diminuer l'incidence et/ou la sévérité du zona et des DPZ chez des adultes âgés de 60 ans ou plus.

Méthode :

Il s'agit d'une étude multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, réalisée en double aveugle, aux USA, entre novembre 1998 et avril 2004.

Population de l'étude :

Les sujets non immunodéprimés âgés de plus de 60 ans ayant des antécédents de varicelle mais sans antécédents de zona pouvaient être inclus dans cette étude.

Vaccination :

Les sujets ont été randomisés en deux groupes (vaccin ou placebo à J0) selon un ratio 1 : 1 avec une stratification sur l'âge (60-69 ans et ≥ 70 ans) et sur le centre.

Un traitement antiviral par famciclovir a été proposé aux patients ayant eu un zona diagnostiqué moins de 72 heures après l'éruption cutanée ; le traitement antalgique a été laissé à l'appréciation de l'investigateur.

Critères de jugement :

Le critère de jugement principal était un critère composite prenant en compte l'incidence, la sévérité et la durée des douleurs associées au zona ainsi que de l'inconfort lié au zona : le score SDZ (*Sévérité des Douleurs associées au Zona*)²⁵, évalué pendant les 6 mois suivant le diagnostic

²¹ Macaladad N, Marcano T, Guzman M, et al. Safety and immunogenicity of a zoster vaccine in varicella-zoster virus seronegative and low-seropositive healthy adults. *Vaccine* 2007 ;25:2139-44

²² Tseng HF et al, Herpes Zoster Vaccine in Older Adults and the Risk of Subsequent Herpes Zoster Disease. *JAMA* 2011 ; 305 : 160-166

²³ Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. *PLoS Med.* 013;10(4):e1001420

²⁴ Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, Saag KG, Baddley JW, Curtis JR. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA.* 2012 Jul 4;308(1):43-9

²⁵ Le score SDZ est un score composite calculé à partir de l'aire sous la courbe du poids de la maladie en fonction du temps. Le poids de la maladie a été estimé à partir du score attribué par le patient à la douleur maximale ressentie au cours des 24 heures précédentes sur une échelle allant de 0 (pas de douleur) à 10 (pire douleur imaginable). Cette estimation a été réalisée environ un jour sur deux jusqu'à J11 de l'éruption, puis 1 fois par semaine à jusqu'à S8 ; par la suite l'estimation était réalisée 1 fois par semaine si le score dépassait 3 ou au minimum à S10, S12 puis toutes les 4 semaines jusqu'à S26.

de zona. L'incidence des DPZ²⁶ était co-critère principal. Les critères de jugements secondaires étaient :

- l'incidence du zona ;
- la durée des douleurs associées au zona²⁷ ;
- l'impact du zona sur la vie quotidienne²⁸.

Analyse statistique :

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 37 200 (18 600 par groupe) pour un suivi moyen de 4,5 ans en tenant compte d'une incidence annuelle du zona de 3 / 1 000 chez les sujets du groupe placebo, d'un taux annuel de perdus de vue de 10 % et en considérant que :

- 400 cas de zona devraient être observés pour détecter une diminution du score SDZ avec une puissance de 94 % et un risque d'erreur alpha de 5 % ;
- 62 cas de DPZ devraient être observés pour évaluer l'incidence des DPZ avec une puissance de 96 % et un risque d'erreur alpha à 5 %.

Une analyse réalisée en juin 2003 sur les 223 premiers cas de zona évaluables a conduit à réévaluer le nombre de cas de zona nécessaires à 750 car les hypothèses initialement retenues pour le calcul du score SDZ n'étaient pas vérifiées.

L'analyse principale des critères d'efficacité a porté sur la population en Intention de Traiter Modifiée (MITT), incluant tous les sujets randomisés et excluant les sujets ayant quitté l'étude ou ayant développé un zona au cours des 30 jours suivant la vaccination. Le dénominateur utilisé dans l'analyse principale a été le nombre de sujets inclus.

Résultats :

Au total, 38 546 sujets âgés de plus de 60 ans ont été randomisés pour recevoir une dose de ZOSTAVAX (n = 19 270) ou de placebo (n = 19 276). L'âge médian des sujets à l'inclusion était de 69 ans : 59 % avaient entre 60 et 69 ans, et 41 % avaient 70 ans ou plus.

L'analyse en MITT a porté sur 38 501 sujets, 19 254 dans le groupe vaccin et 19 247 dans le groupe placebo.

Le diagnostic de zona a été établi selon des critères cliniques.

Le score SDZ (critère principal) a été de 2,21 dans le groupe ZOSTAVAX contre 5,68 dans le groupe placebo. L'efficacité vaccinale sur le score SDZ a été de 61 % (IC 95 % [51,1 ; 69,1] ; p<0,001). Elle a été de 66 % chez les sujets âgés de 60 à 69 ans et de 55 % chez les sujets âgés de 70 ans et plus (NS).

L'incidence du zona a été de 315 cas [5,4 / 1 000 personnes-année] dans le groupe ZOSTAVAX contre 642 dans le groupe placebo [11,1 / 1 000 personnes-année] correspondant à une efficacité protectrice contre le zona de 51,3 % (IC 95 % [44,2 ; 57,6] ; p<0,001) soit une réduction absolue de 5,7 cas de zona pour 1 000 personnes-année. Cette efficacité a été de 63,9 % (IC 95 % [55,5 ; 70,9] chez les sujets âgés de 60 à 69 ans soit une réduction absolue de 6,9 cas de zona pour 1 000 personnes-année et de 37,6 % (IC 95 % [25,0 ; 48,1]) chez les sujets âgés de plus de 70 ans soit une réduction absolue de 4,3 cas de zona pour 1 000 personnes-année (p<0,001).

L'incidence des DPZ persistant plus de 3 mois après l'éruption cutanée a été de 27 cas [0,5 / 1 000 personnes-année] dans le groupe vacciné contre 80 cas [1,4 / 1 000 personnes-année] dans le groupe placebo correspondant à une efficacité vaccinale sur les DPZ de 66,5 % (IC 95 % [47,5 ; 79,2] ; p<0,001) et à une réduction absolue de 0,92 cas de DPZ pour 1 000 personnes-année.

²⁶ Dans l'étude SPS, les DPZ sont définies comme des douleurs associées au zona persistant ou apparaissant plus de 3 mois après le début de l'éruption cutanée.

²⁷ Dans l'étude SPS, une douleur est considérée cliniquement significative lorsque le patient attribue un score ≥ 3 à la douleur maximale ressentie au cours des 24 heures précédant l'évaluation sur une échelle allant de 0 (pas de douleur) à 10 (pire douleur imaginable).

²⁸ Dans l'étude SPS, l'impact du zona sur les activités de la vie quotidienne est estimé par un score (score ADLI pour « *Activities of Daily Living Interference* ») de 0 (aucune interférence) à 10 (interférence maximale) ; l'impact est jugé cliniquement significatif pour un score ADLI ≥ 2 pendant au moins 7 jours au cours des 6 mois suivants l'éruption cutanée.

Tableau 1 : Etude SPS – Efficacité vaccinale sur les critères principaux et l'incidence du zona (population MITT)

	ZOSTAVAX n=19 254		Placebo n=19 247		Efficacité* [IC 95%]
Nombre de cas de zona	315		642		
Nombre de cas DPZ	27		80		
Score SDZ** (critère principal)	Total	2,21	Total	5,68	61,1 % [51,1 ; 69,1]
	60-69 ans (n=10 370)	1,50	60-69 ans (n=10 356)	4,33	65,5 % [51,5 ; 75,5]
	≥ 70 ans (n=8 884)	3,47	≥ 70 ans (n=8 891)	7,78	55,4 % [39,9 ; 66,9]
Incidence des DPZ (pour 1000 patients-années)	Total	0,46	Total	1,38	66,5 % [47,5 ; 79,2]
	60-69 ans (n=10 370)	0,26	60-69 ans (n=10 356)	0,74	65,7 % [20 ; 87]
	≥ 70 ans (n=8 884)	0,71	≥ 70 ans (n=8 891)	2,13	66,8 % [43 ; 81]
Incidence du zona (pour 1000 patients-années)	Total	5,42	Total	11,12	51,3 % [44,2 ; 57,6]
	60-69 ans (n=10 370)	3,90	60-69 ans (n=10 356)	10,79	63,9 % [55,5 ; 70,9]
	≥ 70 ans (n=8 884)	7,18	≥ 70 ans (n=8 891)	11,50	37,6 % [25,0 ; 48,1]

* L'efficacité du vaccin est définie comme le pourcentage de diminution du critère évalué ou de son incidence par rapport au groupe comparateur (placebo).

** Le score SDZ de chaque groupe de traitement est la moyenne des scores individuels, pondérée par le nombre de sujet de chaque groupe, stratifiée selon l'âge ; un score de 0 était attribué aux sujets n'ayant pas eu de zona.

En considérant uniquement les sujets ayant eu un zona (prérequis à l'apparition d'une DPZ), l'incidence des DPZ a été de 8,6 % (27/315) dans le groupe vacciné contre 12,5 % dans le groupe placebo (80/642). Dans une analyse *post hoc* ajustée sur l'âge réalisée par la FDA²⁹, la réduction relative de l'incidence des DPZ chez les sujets vaccinés ayant eu un zona a été de 39 % (IC 95 % [7 ; 59]). Selon l'analyse par classe d'âge la réduction relative a été de 5 % (IC 95 % [-107 ; 56]) chez les sujets âgés de 60 à 69 ans (6,6 % (8/122) de DPZ dans le groupe vacciné contre 6,9 % (23/334) dans le groupe placebo), de 55 % (IC 95 % [18 ; 76]) chez les sujets âgés de 70 à 79 ans (7,7 % (12/156) de DPZ dans le groupe vacciné contre 17,2 % (45/261) dans le groupe placebo) et de 26 % (IC 95 % [-69 ; 68]) chez les sujets âgés de plus de 80 ans (18,9 % (7/37) de DPZ dans le groupe vacciné contre 25,5 % (12/47) dans le groupe placebo).

La durée médiane des douleurs associées au zona d'intensité ≥ 3 (sur une échelle de 0 à 10) a été diminuée de 2 jours dans le groupe vacciné (20 jours versus 22 jours ; p<0,001). Aucune différence n'a été observée concernant l'impact du zona sur la vie quotidienne.

9.1.1.2 Etudes STPS (Short-Term Persistence Substudy)¹³ et LTPS (Long-Term Persistence Study)

Deux études de suivi de l'étude SPS ont été réalisées en ouvert : l'étude STPS, entre octobre 2005 et mars 2006 puis l'étude LTPS, entre mars 2006 et février 2011.

²⁹ FDA. RCP et notice de ZOSTAVAX.

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM132831.pdf>

Au total 21 198 sujets de l'étude SPS ont été contactés pour participer à l'étude STPS. Parmi ces sujets, 14 270, ont été inclus : 7 320 préalablement vaccinés par ZOSTAVAX et 6 950 ayant préalablement reçu un placebo. La vaccination par ZOSTAVAX a été proposée aux sujets ayant reçu un placebo. Les 6 867 sujets vaccinés initialement ayant terminé le suivi de l'étude SPS ont été inclus dans l'étude LTPS.

Tableau 2 : Etudes SPS et STPS – Efficacité vaccinale sur les critères principaux et l'incidence du zona

Période	Effectifs		Score SDZ [IC 95%]	Incidence DPZ [IC 95%]	Incidence zona [IC 95%]
	ZOSTAVAX	Placebo			
Année 1	19 254	19 247	79,2 % [66,8 ; 86,9]	83,4 % [56,7 ; 95,0]	62,0 % [49,6 ; 71,6]
Année 2	19 024	18 948	54,9 % [32,0 ; 70,1]	69,8 % [27,3 ; 89,1]	48,9 % [34,7 ; 60,1]
Année 3	18 692	18 494	44,4 % [17,6 ; 62,5]	38,3 % [-44,7 ; 75,0]	46,8 % [31,1 ; 59,2]
Année 4	11 689	11 474	66,9 % [37,5 ; 82,5]	60,7 % [-36,3 ; 91,0]	44,6 % [20,5 ; 61,8]
Année 5	7 197	6 887	74,9 % [48,6 ; 87,7]	73,8 % [-37,8 ; 97,3]	43,1 % [5,1 ; 66,5]
Année 6	7 086	6 055	23,6 % [-58,1 ; 63,1]	32,0 % [-100,0 ; 87,3]	30,6 % [-6,0 ; 54,6]
Année 7*	4 054	2 237	72,5 % [9,9 ; 91,6]	60,0 % [-4,5 ; 97,1]	52,8 % [-16,5 ; 80,5]
Année 1 - 7	19 254	19 247	50,1 % [14,1 ; 71,0]	60,1 % [-9,8 ; 86,7]	39,6 % [18,2 ; 55,5]

* L'année 7 comprend un petit nombre d'événements et de personnes-années suivi au cours de l'année 8

L'étude non randomisée LTPS a permis d'obtenir des données de suivi jusqu'à 12 ans après la vaccination. Au total, 6 043 sujets ont terminé le suivi. La durée moyenne de suivi a été de 9,76 ans et la durée médiane de 10 ans.

L'efficacité vaccinale estimée par rapport à des valeurs théoriques au cours de la période de suivi de l'étude LTPS a été de 21,1 % (IC 95 % [10,9 ; 30,4]) pour l'incidence du zona, de 35,4 % (IC 95 % [8,8 ; 55,8]) pour l'incidence des DPZ et de 37,3 % (IC 95 % [26,7 ; 46,4]) pour le score SDZ.

9.1.2 Chez l'adulte âgé de 50 à 59 ans

9.1.2.1 Etude ZEST (ZOSTAVAX Efficacy and Safety Trial)¹⁴

Objectif :

L'étude ZEST avait pour objectif principal d'évaluer l'impact de la vaccination par ZOSTAVAX sur l'incidence du zona chez des adultes âgés de 50 à 59 ans.

Méthode :

Il s'agit d'une étude multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, réalisée en double aveugle, entre octobre 2007 et janvier 2010.

Population de l'étude :

Les sujets non immunodéprimés âgés de 50 à 59 ans ayant des antécédents de varicelle mais sans antécédents de zona pouvaient être inclus dans cette étude.

Vaccination :

Les sujets ont été randomisés en deux groupes (vaccin ou placebo à J1) selon un ratio 1 : 1.

Critères de jugement :

Le critère de jugement principal était l'incidence du zona.

Analyse statistique :

L'analyse principale des critères d'efficacité a porté sur la population en Intention de Traiter (ITT).

Résultats :

Au total, 22 439 sujets âgés de plus de 50 à 59 ans ont été randomisés pour recevoir une dose de ZOSTAVAX (n = 11 211) ou de placebo (n = 11 228). L'âge médian des sujets à l'inclusion était de 55 ans.

Le diagnostic de zona a été établi par un comité d'évaluation clinique puis validé par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) dans la majorité des cas (86 %).

Tableau 3 : Etude ZEST – Incidence du zona (population ITT)

	ZOSTAVAX n=11 211	Placebo n=11 228	Efficacité [IC 95%]
Nombre de cas de zona	30	99	
Incidence du zona (pour 1000 patients-années)	1,99	6,60	69,8 % [54,1 ; 80,6]

L'incidence du zona a été de 30 cas [2,0 / 1 000 personnes-année] dans le groupe ZOSTAVAX contre 99 dans le groupe placebo [6,6 / 1 000 personnes-année] correspondant à une efficacité protectrice contre le zona de 69,8 % (IC 95 % [54,1 ; 80,6]) soit une réduction absolue de 4,6 cas de zona pour 1 000 personnes-année.

9.1.3 Etudes observationnelles

Les résultats de 3 études observationnelles réalisées de façon rétrospective à partir de bases de données américaines ont également été présentés par le laboratoire :

- l'étude de Tseng et al.²² :

Cette étude a évalué le risque de survenue du zona après vaccination chez des sujets immunocompétents de 60 ans et plus à partir de l'analyse rétrospective des données de la KPSC (*Kaiser Permanente Southern California*) de 75 761 sujets vaccinés appariés à 227 283 sujets non vaccinés, entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2009. Les sujets inclus étaient âgés en moyenne de 69,6 ans. L'incidence du zona a été de 6,4 / 1 000 personnes-année (IC 95 % [5,9 ; 6,8]) chez les vaccinés contre 13,0 / 1 000 personnes-année (IC 95 % [12,6 ; 13,3]) chez les non vaccinés. Selon une analyse ajustée sur l'âge, le sexe, l'origine, le type de prise en charge et les maladies chroniques, la vaccination a été associée à une réduction du risque de zona (HR = 0,45 ; IC 95 % [0,42 ; 0,48]) et de zona ophtalmique (HR = 0,37 ; IC 95 % [0,23 ; 0,61]).

- l'étude de Langan et al.²³ :

Cette étude a notamment estimé l'efficacité vaccinale sur l'incidence du zona après vaccination chez des sujets immunocompétents ou immunodéprimés de 65 ans et plus à partir de l'analyse rétrospective des données de 766 330 bénéficiaires du programme Medicare dont 29 785 vaccinés, entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2009. L'incidence du zona a été de 5,4 / 1 000 personnes-année (IC 95 % [4,6 ; 6,4]) chez les vaccinés contre 10,0 / 1 000 personnes-année (IC 95 % [9,8 ; 10,2]) chez les non vaccinés. Selon une analyses ajustée sur l'âge, le sexe, l'origine, le niveau de revenu, l'immunodépression et les maladies chroniques, l'efficacité vaccinale contre le zona a été de 48 % (IC 95 % [39 ; 56]).

- l'étude de Zhang et al.²⁴ :

Cette étude a évalué le risque de survenue du zona après vaccination chez des sujets ayant une maladie auto-immune de 60 ans et plus, à partir de l'analyse rétrospective des données de 463 541 bénéficiaires du programme Medicare (292 169 atteints de polyarthrite rhumatoïde, 11 030 d'arthrite psoriasique, 89 565 de psoriasis, 66 751 de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et 4 026 de spondylarthrite ankylosante) dont 18 683 vaccinés, entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2009. Les sujets inclus étaient âgés en moyenne de 74 ans. L'incidence du zona a été de 7,8 / 1 000 personnes-année (IC 95 % [3,7 ; 16,5]) chez les vaccinés contre 11,6 / 1 000 personnes-année (IC 95 % [11,4 ; 11,9]) chez les non vaccinés. Selon une analyse ajustée sur les caractéristiques démographiques, le type de maladie auto-immune, le type de prise en charge et les co-traitements, la vaccination a été associée à une réduction du risque de zona (HR = 0,61 ; IC 95 % [0,52 ; 0,71]).

Compte tenu de la méthodologie de ces études et des différences de stratégie vaccinale entre la France et les USA (vaccination contre la varicelle mise en place depuis 1995 aux USA), ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données des études cliniques

Au cours des études cliniques, la tolérance de ZOSTAVAX a été évaluée chez environ 57 000 adultes âgés de 50 ans et plus.

Etude SPS :

Parmi les 19 270 sujets âgés de 60 ans et plus ayant reçu une dose de ZOSTAVAX, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des réactions locales transitoires à type d'érythème (35,8 %), de douleur (34,5 %) ou de gonflement (26,2 %). Ces réactions ont été significativement plus fréquentes dans le groupe vacciné. Des réactions systémiques considérées comme possiblement liées au vaccin ont été signalées dans 6,3 % des cas. Ces réactions ont été principalement des céphalées.

Durant les 42 jours suivant l'injection, le nombre et le type d'événements indésirables graves rapportés ont été comparables dans les deux groupes de traitement. Les éruptions varicelliformes au site d'injection ont été plus fréquemment rapportées dans le groupe vacciné comparativement au groupe placebo (20 cas soit 0,1 % versus 7 cas soit 0,04 %), mais les éruptions généralisées ont été signalées avec une fréquence similaire dans les deux groupes (18 cas soit 0,1 % versus 14 cas soit 0,1 %). Le VZV n'a été détecté dans aucun des 10 prélèvements disponibles et analysés par PCR. Les éruptions de type zona ont été moins fréquentes dans le groupe vacciné (17 versus 36). Le VZV sauvage a été détecté dans 25 des 41 prélèvements disponibles et analysés par PCR (5 pour ZOSTAVAX, 20 pour le placebo). La souche vaccinale du VZV n'a été détectée dans aucun de ces prélèvements.

Deux effets indésirables graves considérés comme liés au vaccin ont été rapportés : un cas de pseudo-polyarthrite rhizomélisque et un cas d'exacerbation d'un asthme préexistant.

Etude ZEST :

Le profil de tolérance de ZOSTAVAX dans l'étude ZEST a été comparable à celui observé dans l'étude SPS. Parmi les 11 184 sujets ayant reçu une dose de ZOSTAVAX, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des réactions locales transitoires. Un cas de réaction anaphylactique a été signalé et considéré comme lié au vaccin.

Les éruptions de type varicelle ou zona survenues dans les 42 jours suivant l'injection ont été plus nombreuses dans le groupe vacciné (69 éruptions varicelliformes dans le groupe ZOSTAVAX versus 55 cas dans le groupe placebo et 19 éruptions de type zona dans le groupe ZOSTAVAX versus 15 dans le groupe placebo). La souche vaccinale du VZV n'a été détectée dans aucun des 47 prélèvements disponibles et analysés par PCR.

Autres études :

Le profil de tolérance de ZOSTAVAX observé dans les autres études cliniques a été similaire à celui observé dans les SPS et ZEST avec une prédominance d'effets indésirables locaux et de céphalées.

9.2.2 Données de pharmacovigilance

L'analyse des données des études observationnelles et des données internationales de pharmacovigilance obtenues après huit années de commercialisation et environ 16 millions de doses vendues n'a pas mis en évidence de nouveau signal de pharmacovigilance pour cette spécialité.

09.3 Résumé & discussion

ZOSTAVAX est le premier vaccin indiqué pour la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes (DPZ) chez les sujets de 50 ans et plus. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué contre le VZV produit à partir de la souche OKA.

Les données d'efficacité disponibles pour le vaccin ZOSTAVAX (cf tableau 4) reposent majoritairement sur des critères subjectifs qui rendent leur interprétation et leur transposabilité difficiles. De plus, le choix du critère de jugement principal de l'étude SPS apparaît critiquable ; la démonstration de l'effet de ce vaccin sur l'incidence du zona (critère secondaire) eut été un critère plus pertinent.

Ces données montrent que l'efficacité protectrice de ZOSTAVAX contre le zona diminue lorsque l'âge de vaccination augmente : 69,8 % (IC 95 % [54,1 % ; 80,6 %] ; $p < 0,001$) chez l'adulte de 50 à 59 ans et 51,3 % (IC 95 % [44,2 % ; 57,6 %] ; $p < 0,001$) chez l'adulte de 60 ans et plus.

Les études observationnelles, avec leurs limites en termes de méthode et de transposabilité en France, montrent des résultats sur l'incidence du zona, du même ordre.

Tableau 4 : Synthèse des résultats d'efficacité des études SPS, STPS, LTPS et ZEST

Etude (type)	Population (Age moyen à l'inclusion)	Durée de l'étude (Délai post-vaccinal)	Effectifs		Efficacité*		
			ZOSTAVAX	Placebo	Score SDZ [IC 95%]	Incidence des DPZ [IC 95%]	Incidence du zona [IC 95%]
ZEST (phase III)	50-59 ans (54,8 ans)	2 ans (0 à 2 ans)	11 211	11 228			70 % [54 ; 81]
SPS (phase III)	≥ 60 ans (69,4 ans)	4,9 ans (0 à 4 ans)	19 270	19 276	61 % [51 ; 69]	67 % [48 ; 79]	51 % [44 ; 58]
STPS (suivi)	(73,3 ans)	2,2 ans (4 à 7 ans)	7 320	6 950	50 % [14 ; 71]	60 % [-10 ; 87]	40 % [18 ; 56]
LTPS (suivi)	(74,5 ans)	4,7 ans (7 à 10 ans)	6 867	-	37 % [27 ; 46]	35 % [9 ; 56]	21 % [11 ; 30]

* L'efficacité du vaccin est définie comme le pourcentage de diminution du critère évalué ou de son incidence par rapport au groupe comparateur (placebo).

Par ailleurs, l'efficacité de ZOSTAVAX semble s'annuler avec le temps et la nécessité de rappels itératifs dans un objectif de protection individuelle durable n'est pas établie. De ce fait, il existe un risque potentiel de report de la survenue du zona à un âge plus avancé, chez des personnes plus fragiles pour lesquelles les complications de la maladie sont plus fréquentes et plus graves.

Malgré une fréquence importante des réactions locales, le profil de tolérance du vaccin vivant atténué ZOSTAVAX est globalement satisfaisant.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP)², la vaccination contre le zona avec le vaccin ZOSTAVAX est recommandée **chez les adultes âgés de 65 à 74 ans révolus** avec un schéma vaccinal à une dose.

Durant la première année suivant l'inscription du vaccin au calendrier vaccinal, **les personnes âgées de 75 à 79 ans révolus** pourront également être vaccinées.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le zona est une maladie dont les complications (douleurs post-zostériennes, atteinte oculaire...) sont potentiellement graves.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.
- ▀ Il n'existe pas d'alternative vaccinale.

▀ Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, et bien que ne mettant pas en jeu leur pronostic vital, le poids du zona et des douleurs post-zostériennes (DPZ) sur la santé publique peut être considéré comme modéré du fait de l'incidence élevée du zona en population générale augmentant rapidement avec l'âge, et de ses répercussions importantes sur la qualité de vie des patients et des conséquences économiques qu'elle engendre³⁰.

En France, selon le réseau sentinelle, l'incidence annuelle du zona en 2012 est estimée à 4,4 - 5,2 nouveaux cas pour 1 000 en population générale. L'incidence la plus élevée concerne les personnes âgées de 70 à 80 ans avec 12 cas pour 1 000 [9 -15]¹¹, ce qui représenterait plus de 60 000 cas annuels dans cette classe d'âge³¹. Ainsi, le poids de la maladie au sein des populations plus jeunes concernées par les recommandations vaccinales du HCSP est faible.

La réduction de l'incidence du zona et des DPZ ne constitue pas un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies. Toutefois, la vaccination contre zona est désormais préconisée dans certaines populations (recommandations du HCSP²).

La vaccination contre le zona peut contribuer à une réduction du poids de la maladie sur la santé publique, en complément des mesures de prise en charge actuelle (traitement précoce antiviral). Cependant, contrairement à la plupart des vaccins, il n'est pas attendu de ZOSTAVAX un effet de protection des sujets non vaccinés.

Considérant les données d'efficacité vaccinale issues de l'étude SPS chez les sujets de 60 ans et plus sur l'incidence du zona de 51,3 %, IC 95 % [44,2 ; 57,6] (soit une réduction absolue de 5,7 cas de zona pour 1 000 personnes-année) et sur la réduction de l'incidence des DPZ de 39 %, IC 95 % [7 ; 59] chez les sujets ayant eu un zona, l'impact de ZOSTAVAX sur la réduction de la morbidité liée au VZV est considérée comme faible. L'efficacité protectrice sur la prévention du zona est moindre chez les sujets de 70 ans et plus par rapport aux sujets de 60 à 69 ans tandis que l'efficacité protectrice sur la prévention des DPZ en cas de zona semble limitée aux sujets de 70 à 79 ans.

De plus, l'efficacité vaccinale diminue significativement avec le temps (études STPS et LTPS) et devient incertaine pour prévenir le zona au-delà de 5 ans après la vaccination.

Par ailleurs, il n'est pas attendu de bénéfice de la vaccination sur le retentissement des activités de la vie quotidienne des patients et des effets indésirables à type de réactions locales sont fréquemment rapportés.

³⁰ Chidiac C, Bruxelles J, Daures JP, Hoang-Xuan T, Morel P, Leplège A, et al. Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France. Clin Infect Dis. 2001; 33(1): 62-9.

³¹ Bilan démographique 2013. Estimation INSEE au 1er janvier 2014 pour les 70-80 ans en France métropolitaine. Disponible sur http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age2b.htm

Cependant, la transposabilité des données des essais cliniques n'est pas assurée compte tenu des incertitudes liées à :

- la diminution de l'efficacité vaccinale lorsque l'âge de vaccination augmente ;
- la diminution de la protection vaccinale au cours du temps et la nécessité éventuelle d'un rappel à un âge plus avancé voire en situation d'immunoscénescence ;
- la possibilité de retarder la survenue de zona à un âge plus avancé et des conséquences associées (risque plus élevé de DPZ, de décompensation) ;
- des données insuffisantes disponibles sur l'efficacité vaccinale contre le zona ophtalmique et chez les patients très âgés ou avec un statut immunitaire altéré.

Le vaccin est ainsi contre-indiqué chez les sujets immunodéprimés et non recommandé chez les sujets très âgés (80 ans et plus), les plus à risque de présenter des formes graves de zona. Bien que des données en vie réelle soient disponibles aux Etats-Unis, elles ne permettent pas de lever à ce stade ces incertitudes.

Un impact sur l'organisation des soins pourrait être présumé en réduisant les hospitalisations associées au zona, toutefois cet impact est peu documenté à ce stade.

En conséquence, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact de ZOSTAVAX sur la santé publique dans les populations recommandées par le HCSP.

Compte tenu de :

- **l'efficacité modeste sur l'incidence du zona dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique,**
- **la diminution de la protection vaccinale avec l'âge et au cours du temps,**
- **la contre-indication de la vaccination en cas d'immunodépression,**

la Commission considère que le service médical rendu par ZOSTAVAX est modéré dans la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique dans son avis du 25 octobre 2013.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication, aux posologies de l'AMM et dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.

► Taux de remboursement proposé : 30 %

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au vu des données disponibles et de l'absence d'alternative vaccinale, la Commission considère que ZOSTAVAX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prévention du zona, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.

011.3 Population cible

La population cible de ZOSTAVAX est représentée par les personnes non immunodéprimées âgées de 65 à 74 ans révolus auxquelles s'ajoutent, durant la première année suivant l'inscription du vaccin au calendrier vaccinal, les personnes non immunodéprimées âgées de 75 à 79 ans révolus.

Selon les données de l'INSEE (projections de population 2007-2060 pour la France métropolitaine) et de l'assurance maladie³², cette population peut être estimée à :

1. Personnes âgées de 65 à 74 ans

Les personnes non immunodéprimées susceptibles d'être vaccinées tous les ans à 65 ans seraient environ 690 000. Pendant une période transitoire de rattrapage, les personnes non immunodéprimées âgées de 66 à 74 ans soit environ 4 317 000 adultes, pourront également être vaccinées.

2. Personnes âgées de 75 à 79 ans, durant la première année

Les adultes non immunodéprimés de 75 à 79 ans qui pourraient être vaccinés durant la première année suivant l'inscription du vaccin au calendrier vaccinal seraient environ 1 827 000.

À terme, après une période transitoire de rattrapage, la population cible de ZOSTAVAX sera d'environ **690 000 personnes/an**.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription et d'utilisation.

³² Pourcentages d'immunodéprimés : 65-69 ans =10,4 % ; 70-74 ans =12,6 % ; 75-79 ans =13,4 % (source : AMELI – ALD 2012)

Annexe : Avis du Haut Conseil de la santé publique du 25 octobre 2013 relatif à la vaccination des adultes contre le zona avec le vaccin ZOSTAVAX



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

**relatif à la vaccination des adultes contre le zona
avec le vaccin Zostavax®**

25 octobre 2013

Le vaccin Zostavax® a obtenu le 19 mai 2006 une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué produit sur cellules diploïdes humaines (MRC5) à partir de la souche OKA/Merck.

En décembre 2006, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section maladies transmissibles, a émis un avis relatif au vaccin contre le zona [1]. Il était considéré que dans l'état actuel des connaissances, la vaccination large par le vaccin contre le zona ne pouvait être recommandée.

En effet l'absence à l'époque de certaines données constituait un facteur limitant.

Le vaccin proposé était congelé, sa durée de protection n'était pas connue, la démonstration d'une corrélation entre l'immunité obtenue et la protection clinique n'était pas apportée. Par ailleurs, l'efficacité d'un éventuel rappel après l'âge de 70 ans n'était pas établie et l'hypothèse que le vaccin puisse retarder la survenue de zona à un âge plus avancé avait été soulevée. Enfin, il était considéré qu'un traitement précoce du zona par un antiviral permettait de réduire la durée des douleurs de la phase aiguë et des douleurs neuropathiques à distance.

Certaines de ces interrogations ont été levées ces dernières années.

Ce vaccin est actuellement disponible sous forme réfrigérée. La durée de protection est maintenant mieux connue avec un recul de plus de 7,5 ans. Le traitement précoce du zona par un antiviral ne réduirait pas l'incidence des neuropathies conférant tout son intérêt au vaccin et à la prévention. Enfin dans les études de suivi de cohorte de patients vaccinés, il ne semble pas y avoir d'augmentation de zona à un âge plus avancé.

De ce fait, le Haut Conseil de la santé publique s'est autosaisi afin de déterminer la place de ce vaccin dans le cadre des stratégies actuelles de vaccination de l'adulte.

L'argumentaire sur lequel s'appuient les recommandations suivantes est détaillé dans le rapport joint à cet avis.

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en compte :

1 - L'épidémiologie du zona en France et des douleurs post-zostériennes

Le zona est une pathologie fréquente qui touche particulièrement les personnes à l'âge adulte : plus de 60 % des cas surviennent après l'âge de 45 ans [2,3]. Les douleurs persistantes neuropathiques touchent essentiellement les personnes âgées de plus de 50 ans. Selon certaines études, jusqu'à près de 20 % des adultes ayant développé un zona présentent une douleur post-zostérienne (DPZ). Elle peut être particulièrement délétère lorsqu'elle survient sur un terrain particulier, personne âgée poly pathologique, fragile et polymédiquée. Dans ce contexte, des décompensations « en cascade » aggravent considérablement l'impact de cette maladie initialement locale. L'atteinte ophtalmologique est peu fréquente mais cliniquement préoccupante et génératrice de coûts importants.

Du fait de l'augmentation du nombre des personnes âgées dans la population française, le nombre de zona devrait ainsi parallèlement augmenter dans les prochaines années.

Les facteurs de risque sont pour certains bien identifiés (âge, origine ethnique...) mais pour d'autres moins bien définis (diabète, critères composites, polyopathologies...) et insuffisants pour expliquer pourquoi certaines personnes exposées aux mêmes facteurs de risque ne feront pas de zona au cours de leur vie. Le risque de survenue et de persistance des douleurs post-zostériennes (DPZ) est fortement lié à l'âge et aux comorbidités ayant comme conséquence un important « fardeau » chez les personnes âgées altérant considérablement la qualité de vie. L'incidence annuelle du zona est estimée à 3,4-4,4 cas pour 1 000 personnes en population générale¹ quels que soient les antécédents de zona. L'incidence la plus élevée concerne les personnes âgées de 65 ans et plus avec une incidence estimée entre 8 à 10 cas pour 1 000 personnes, ce qui représente plus de 100 000 cas annuels de zona. Les rechutes sont fréquentes. Il est donc difficile, en dehors de l'âge, de définir une population à risque pouvant être ciblée par une vaccination sélective.

2 - Les données concernant l'efficacité du vaccin [4-6]

Les données d'efficacité vaccinale résultent de l'étude « SPS » (*Shingles Prevention Study*), multicentrique, randomisée versus placebo, en double insu et stratifiée sur l'âge (60-69 ans et 70 ans et plus).

Le fardeau lié à la maladie (*Burden of illness - BOI*) a été étudié selon trois critères : l'incidence du zona, l'incidence des douleurs post-zostériennes (DPZ) et score de sévérité des douleurs associées au zona (SDZ). L'efficacité sur le score de sévérité des douleurs associées au zona était de 61,1% (IC à 95 % : 51,1-69,1). L'efficacité protectrice contre le zona était de 51,3 % (IC à 95% : 44,2 ; 57,6). Zostavax® a réduit l'incidence du zona de 63,9% (IC à 95% : 55,5 ; 70,9) chez les sujets âgés de 60 à 69 ans et de 37,6% (IC à 95% : 25,0 ; 48,1) chez les sujets de plus de 70 ans.

Pour étudier la persistance à long terme de l'efficacité vaccinale, un sous-groupe de sujets provenant de la SPS a été suivi dans deux études : la STPS (*Short-term Persistence Substudy*) et la LTPS (*Long-term Persistence Substudy*). Les données de persistance de la protection montrent que l'efficacité vaccinale diminue avec le temps mais persiste près de 10 ans :

Classes d'âge	Réduction en % de l'incidence du zona (IC* 95%)	Réduction en % du « poids de la douleur » (IC* 95%)	Réduction en % de l'incidence des DPZ (IC* 95%)
Données de l'étude pivot SPS (environ 3 ans de suivi)			
Tous les patients	51,3 (44,2-55,6)	61,1 (51,1-69,1)	66,5 (47,5-79,2)
60-69 ans	63,9 (55,5-70,9)	65,5 (51,5-75,5)	65,7 (20,4-86,7)
70 ans et plus	37,6 (25,0-48,1)	55,4 (39,9-66,9)	66,8 (43,3-81,3)
Données de l'étude LTPS (après 10 ans de suivi)			
60-69 ans	20,2 (6,7-32,2)	32,5 (16,6-45,4)	17,1 (-31,0-50,9)
70 ans et plus	22,4 (6,0-36,6)	42,5 (27,5-54,4)	49,7 (15,6-72,5)

*IC= intervalle de confiance à 95%

¹ Source : Réseau Sentinelles <http://www.sentiweb.org/>

3 - Les données concernant la tolérance

Les principales données de tolérance sont issues de l'étude pivot « SPS ». Les manifestations indésirables communément rapportées concernent principalement des réactions au site d'injection et des céphalées. Suite à l'analyse des données disponibles sur la réactogénicité de Zostavax® chez les adultes âgés de 60 ans et plus, le profil de sécurité d'emploi de ce vaccin apparaît satisfaisant et reste proche de celui défini au moment de son autorisation de mise sur le marché.

4 - Les données de pharmacovigilance

L'analyse des données de pharmacovigilance colligées pour plus de 13,6 millions de doses vendues durant six années et demie de commercialisation dans le monde n'a pas révélé de signal particulier, avec un taux de notifications des effets indésirables post-vaccination de l'ordre de 85/100 000 doses vaccinales et de 5,2 effets indésirables graves/100 000 (éruption de type zona, douleur, rash et fièvre).

5 - L'estimation du ratio coût-efficacité

La stratégie de vaccination la plus coût-efficace est la vaccination des sujets âgés de 70 ans. L'analyse de sensibilité probabiliste pour le modèle utilisant les données de l'étude LTPS montre que 100 % des simulations sont sous le seuil de 50 000 €/Qaly gagnée et 30 % sous le seuil de 30 000 €/Qaly gagnée. La vaccination à 65 ans ou 75 ans présente des résultats très proches. Les paramètres qui influencent le plus les résultats sont essentiellement la durée de protection vaccinale ainsi que, dans une moindre mesure, le prix du vaccin et l'incidence du zona. Une stratégie de vaccination contre le zona et les complications associées, des personnes immunocompétentes âgées de 65 ans et plus avec un rattrapage jusqu'à 74 ans révolus, apparaît justifiée d'un point de vue médico-économique. L'analyse n'a pas pu porter sur les sujets âgés de 76 à 79 ans, faute de données suffisantes concernant l'efficacité et la durée de protection conférées par la vaccination effectuée dans cette tranche d'âge.

Au total, le Haut Conseil de la santé publique considère que le vaccin zona a fait la preuve de sa capacité à réduire de façon significative le poids de la maladie, c'est-à-dire de l'intensité des douleurs post-zostériennes (61,1%), de leur incidence (66,5%) et de l'incidence du zona (51,3%).

Compte tenu des données de tolérance disponibles à ce jour, le profil de sécurité d'emploi de ce vaccin demeure satisfaisant. En outre, il n'existe à ce jour aucune alternative satisfaisante ni préventive, ni thérapeutique.

Le ratio coût-efficacité paraît acceptable par rapport aux seuils généralement admis. Compte tenu du fardeau de la maladie et d'une meilleure efficacité de vaccination chez les sujets plus jeunes, le choix est de vacciner dès 65 ans.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique recommande la vaccination contre le zona chez les adultes âgés de 65 à 74 ans révolus avec un schéma vaccinal à une dose. Durant la première année suivant l'inscription du vaccin au calendrier vaccinal, les personnes âgées de 75 à 79 ans révolus pourront être vaccinées dans le cadre d'un rattrapage.

Ce vaccin vivant, composé d'une souche virale atténuée du virus varicelle-zona, est contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées.

La nécessité d'une dose de rappel n'est actuellement pas connue.

Le CTV a tenu séance le 14 octobre 2013 : 15 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 15 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 25 octobre 2013 : 10 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 10 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Références

- [1] Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Avis du 22 septembre 2006 et du 5 décembre 2006 relatif au vaccin contre le zona.
- [2] Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 2271-84.
- [3] Frazer IH, Levin MJ. Paradigm shifting vaccines: prophylactic vaccines against latent varicella-zoster virus infection and against HPV-associated cancer. *Curr Opin Virol*. 2011 Oct; 1(4): 268-79.
- [4] Zostavax : EPAR Product Information (date décision modification AMM 13.02.13)
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf (consulté le 6/09/2013).
- [5] Zostavax : EPAR - Scientific discussion
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000674/WC500053460.pdf (consulté le 6/09/2013).
- [6] Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Persons Aged 50-59 Years. *Clin Infect Dis* 2012; 54:922-28.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 25 octobre 2013

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr