

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Vaccin zona (recombinant, avec adjuvant)

SHINGRIX,

poudre et suspension pour suspension injectable

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 27 mars 2024

- Vaccin zona
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement 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.

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission de la transparence considère que SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) doit être utilisé préférentiellement dans la prévention du zona chez les sujets adultes immunocompétents âgés de 65 ans et plus, conformément aux recommandations de la HAS en vigueur datant du 29 février 2024.</p> <p>L'utilisation du vaccin SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) est également recommandée dans la prévention contre le zona chez les sujets âgés de 18 ans et plus, dont le système immunitaire est déficient, en raison de pathologies innées (par exemple un déficit immunitaire primitif) ou acquises (par exemple immunodépression liée à l'infection par le VIH) ou d'un traitement (par exemple corticothérapie au long cours ou traitements immunosuppresseurs). Il est à noter que la vaccination des sujets immunodéprimés fera l'objet de recommandations spécifiques.</p>
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du besoin médical persistant de disposer de vaccins ayant démontré son efficacité dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes et notamment chez les personnes ayant des facteurs de risque ; - de la démonstration versus placebo de l'efficacité vaccinale (EV) de SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) sur la réduction du nombre de cas de zona, estimée à :

- 91,3 %, IC_{95%} = [86,8 ; 94,5] dans l'analyse groupée des études cliniques de phase III, randomisées, Zoster-006 et Zoster-022, chez les sujets immunocompétents de 50 ans et plus,
- 68,2 %, IC_{95%} = [55,6 ; 77,5] dans l'étude Zostzer-002 chez les sujets âgés de 18 ans et plus, dont le système immunitaire est défaillant, tel que chez les sujets ayant reçu une greffe autologue de CSH ;
- des données prises en compte par les recommandations de la HAS en vigueur, notamment :
 - des données d'efficacité issues des revues systématiques disponibles telles que la méta-analyse Mbinta et *al.* ayant conforté les résultats d'EV de SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) en vie réelle (79,3 %, IC_{95%} = [57,6 ; 89,7]), et la méta-analyse en réseau Tricco et *al.* ayant suggéré une supériorité de SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) par rapport à ZOSTAVAX (vaccin zona vivant atténué) pour la prévention du zona (cas confirmés et cas suspects),
 - des données d'immunogénicité obtenues chez les sujets immunocompétents âgés de 50 ans et plus ainsi que chez les sujets immunodéprimés âgés de 18 ans et plus ou ayant des maladies chroniques,
 - des données issues de l'étude de suivi ZOE-LFTU (à dix ans) ayant suggéré une EV globale du vaccin Shingrix de 81,6 %.
- d'un profil de tolérance favorable ;

et malgré :

- l'absence de données comparatives robustes chez les sujets immunocompétents par rapport au vaccin ZOSTAVAX (vaccin zona vivant atténué) disponible ;
- des incertitudes à long terme notamment sur la durée de protection conférée et la nécessité de rappel, notamment chez les sujets immunodéprimés. La nécessité de doses de rappel après la primovaccination n'a pas été établie (cf. RCP),

la Commission considère que SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (**ASMR III**) dans la stratégie thérapeutique selon les recommandations de la HAS en vigueur.

Population cible

La population cible est estimée à environ **16 millions de sujets**.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'immunogénicité, d'efficacité et d'acceptabilité	10
3.3 Profil de tolérance	13
3.4 Données d'utilisation	15
3.5 Modification du parcours de soins	15
3.6 Programme d'études	15
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	17
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	17
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	20
5.6 Autres recommandations de la Commission	21
6. Annexes	22
6.1 Annexe 1. Recommandations de la HAS	22
6.2 Annexe 2. Données issues des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant)	22
6.3 Publications Mbinta et <i>al.</i> 2022 et Tricco et <i>al.</i> 2018: Annexe 3	24

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mars 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM : « SHINGRIX est indiqué dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les adultes de 50 ans ou plus ; – les adultes de 18 ans ou plus, présentant un risque accru de zona <p>SHINGRIX doit être administré selon les recommandations officielles ».</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>Vaccin zona recombinant, avec adjuvant (code ATC : J07BK03)</p> <p>SHINGRIX, poudre et suspension pour suspension injectable</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon en verre de 50 microgrammes de poudre et 1 flacon en verre de 0,5 ml de suspension (CIP : 34009 301 418 6 1) – 10 flacons en verre de 50 microgrammes de poudre et 10 flacons en verre de 0,5 ml de suspension (CIP : 34009 550 533 6 1)
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	GLAXOSMITHKLINE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date de l'AMM initiale (procédure centralisée) : 21/03/2018</p> <p>Extension d'indication chez les adultes de 18 ans ou plus ayant un risque accru de zona : 25/08/2020</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	<p>« Le schéma de primovaccination comprend deux doses de 0,5 mL chacune : une dose initiale suivie d'une seconde dose administrée 2 mois plus tard.</p> <p>Si une flexibilité dans le schéma vaccinal est nécessaire, la seconde dose peut être administrée entre 2 et 6 mois après la première dose (voir rubrique 5.1 du RCP).</p> <p>Pour les sujets qui sont ou pourraient devenir immunodéficients ou immunodéprimés en raison d'une maladie ou d'un traitement, et qui pourraient bénéficier d'un schéma vaccinal raccourci, la deuxième dose peut être administrée 1 à 2 mois après la dose initiale (voir rubrique 5.1 du RCP). »</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un vaccin recombinant avec adjuvant non vivant.
Mécanisme d'action	En combinant l'antigène spécifique du VZV (la glycoprotéine) avec un système adjuvant (AS01B), SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) permet d'induire une réponse immunitaire cellulaire et humorale spécifique à l'antigène chez des sujets ayant déjà une immunité contre le VZV.
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>➔ AMM aux Etats-Unis</p> <p>Depuis octobre 2017, SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) dispose d'une AMM en prévention du zona chez les adultes de 50 ans ou</p>

plus. Depuis juillet 2021, SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) dispose d'une AMM chez les adultes de 18 ans ou plus, qui sont ou seront exposés à un risque accru de zona en raison d'une immunodéficience ou d'une immunosuppression causée par une maladie connue ou un traitement.

→ **Prise en charge dans l'Union européenne**

- Royaume-Uni : Populations de 70 ans ou plus à risque pour lesquelles ZOSTAVAX (vaccin zona vivant atténué) ne peut pas être utilisé ; Population en cours de réévaluation par le JCVI.
- Allemagne : Sujets de 60 ans ou plus, et sujets de 50 ans ou plus à risque en raison d'une immunosuppression.
- Pays-Bas : Adultes de 18 ans ou plus ayant une immunodéficience.
- Belgique : Adultes immunocompétents âgés de ≥ 60 ans ; Patients immunodéprimés, y compris ceux sous traitement immunosuppresseur âgés de ≥ 16 ans et également les patients sous traitement par anti-JAK.
- Espagne : 18 ans ou plus ayant une immunodéficience (marchés régionaux) ; 65 ans et plus (région de Madrid).
- Italie : Vaccination chez les sujets de 65 ans et ceux de 50 ans ou plus ayant un risque accru de zona (via des marchés régionaux).

Evaluation par la Commission

- Calendrier d'évaluation :
 - Date d'examen et d'adoption : 27 mars 2024.
- Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) - ELLyE - Ensemble Leucémie Lymphomes, Renaloo, HTaPFrance
- Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée¹

Description de la maladie

Le virus *Herpes zoster*, exclusivement humain, est responsable de deux entités cliniques : la varicelle et le zona. Le zona est une dermatose virale fréquente, qui touche particulièrement les personnes à l'âge adulte, causée par la réactivation du virus varicelle - zona (VZV), qui est resté latent au niveau des ganglions sensitifs chez les personnes ayant eu une varicelle (le plus souvent durant leur enfance).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le zona se manifeste par des douleurs radiculaires unilatérales accompagnées d'une éruption vésiculeuse, correspondant au ganglion sensitif dans lequel le virus était resté en latence. Les lésions se localisent habituellement au niveau thoracique, facial (zona ophtalmique) ou auriculaire. L'évolution naturelle de la phase aiguë est le plus souvent favorable en deux à trois semaines, mais peut être prolongée sur plus de quatre semaines si un traitement antiviral n'est pas instauré précocement.

Les complications, telles que les surinfections bactériennes, les manifestations neurologiques, méningites, encéphalites et en particulier les douleurs post-zostériennes (DPZ), touchent essentiellement les personnes âgées de plus de 50 ans. L'atteinte ophtalmologique est peu fréquente, mais cliniquement

¹ HAS. Recommandations vaccinales contre le Zona. Place du vaccin SHINGRIX. Validé par le Collège le 29 février 2024

préoccupante. La maladie peut avoir un impact, notamment, sur la qualité de vie des personnes souffrant de ces complications génératrices d'épisodes de dépression et/ou de perte d'autonomie.

Épidémiologie

Les causes précises de la réactivation du VZV sont mal connues, mais elle semble être favorisée par une diminution de l'immunité cellulaire spécifique anti-VZV. Les principaux facteurs de risque de zona ont été décrits dans une méta-analyse portant sur 88 études (de cohorte, transversales et analyses de cas) en 2020 :

- Immunosuppression (y compris l'infection par le VIH, quel que soit son stade) ;
- Cancers (notamment lymphomes et leucémies) ;
- Antécédents familiaux de zona ;
- Traumatisme physique ;
- Âge plus avancé ;
- D'autres facteurs de risque étaient le stress psychologique, le sexe féminin, les comorbidités (telles que le diabète, les maladies cardio-vasculaires, les maladies rénales, le lupus érythémateux systémique et les maladies inflammatoires chroniques intestinales).

En France métropolitaine, d'après le Réseau Sentinelles, le taux d'incidence annuel du zona dans la population française était de 346 nouveaux cas de zona pour 100 000 habitants, IC_{95%} = [324 ; 368] contre 418 en 2021. En 2022, les taux d'incidence annuels les plus hauts sont observés à partir de 50 ans, avec plus de 500 cas pour 100 000 habitants à partir de 60 ans. L'âge médian de survenue de zona est de 65 ans (min. 18 mois ; max. 101 ans), avec 69 % des cas âgés de 50 à 89 ans. La majorité des cas étaient des femmes (60,8 %), environ 5,6 % des cas survenaient dans un contexte d'immuno-dépression (70 % médicamenteuse et 4 % VIH) et 83 % des cas faisaient un zona pour la première fois. Seulement 8 patients étaient vaccinés contre le zona (0,8 %).

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge antalgique des DPZ (principalement neuropathiques) repose sur la prescription de traitements à marge thérapeutique étroite (par exemple, amitriptyline, gabapentine, prégabaline).

Le traitement 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 DPZ.

Les antiviraux pouvant être utilisés dans le traitement du zona sont les suivants (cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Antiviraux pouvant être utilisés dans le traitement du zona

NOM (DCI)	Indications
ZELITREX et ses génériques (valaciclovir) ²	<ul style="list-style-type: none"> - traitement du zona et du zona ophtalmique chez l'adulte immunocompétent - traitement du zona chez le patient adulte ayant une immunodépression légère ou modérée
ZOVIRAX et ses génériques (aciclovir)	<ul style="list-style-type: none"> - 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

² En raison de décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant l'autorisation des spécialités à base de valaciclovir, la Commission européenne a formé une saisine officielle au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE, afin de résoudre les divergences entre les RCP autorisés au niveau national et d'harmoniser ainsi ces RCP dans l'ensemble de l'Europe en 2010.

ORAVIR (famciclovir)

- traitement du zona et du zona ophtalmique chez le patient adulte immunocompétent
- traitement du zona chez le patient adulte immunodéprimé

Il est à noter qu'aucun antiviral ne dispose d'une AMM dans la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes.

Selon la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire sur la prophylaxie antivirale pour le VZV après allogreffe de CSH chez l'adulte datant de 2019³, il est recommandé :

- une prophylaxie anti-VZV par valaciclovir 500 mg 1 ou 2 fois/j (hors AMM) pour une durée minimale d'un an ou plus en cas de réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique ou d'immunosuppression prolongée ;
- vaccination anti-varicelle des patients séronégatifs pour le VZV au minimum 2 ans après l'allogreffe, et au minimum 3 mois après l'arrêt de l'immunosuppression, en l'absence de rechute de l'hémopathie sous-jacente et d'administration immunoglobulines polyclonales dans les 3 mois précédents le vaccin ;
- en cas d'exposition d'un patient allogreffé avec un sujet porteur d'une infection active à VZV ;
 - patient séropositif pour le VZV : risque de réinfection. Indication à un traitement curatif par valaciclovir 1 g 3/j pendant 21 jours,
 - patient séronégatif pour le VZV : immunoglobulines anti-VZV à débiter dans les 96 heures post-exposition + valaciclovir à dose curative.

En France, le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé en 2013⁴ l'utilisation du vaccin ZOSTAVAX (ZVL, vaccin zona vivant atténué) en raison de :

- sa capacité à réduire de façon significative le poids de la maladie, en matière d'intensité des DPZ (61,1 %), de leur incidence (66,5 %) et de l'incidence du zona (51,3 %) ;
- son profil de sécurité satisfaisant ;
- et un ratio coût/efficacité considéré acceptable par rapport à des seuils généralement admis.

Ainsi, le HCSP a recommandé la vaccination avec ZOSTAVAX (vaccin zona vivant atténué) chez tous les adultes de 65 à 74 ans révolus, en suivant un schéma à une seule dose. Pendant la première année après l'inscription du vaccin sur le calendrier vaccinal, toutes les personnes âgées de 75 à 79 ans pouvaient être vaccinées dans le cadre d'un rattrapage.

Plusieurs pays d'Europe et d'Amérique ont recommandé la vaccination contre le zona avec le vaccin SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus, ainsi que chez les adultes immunodéprimés de 18 ans et plus. Près de la moitié des pays a inclus dans ses recommandations l'administration du vaccin ZOSTAVAX (vaccin zona vivant atténué) et SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) chez les adultes immunocompétents. L'Allemagne, la Belgique et les Pays-Bas ont émis une recommandation préférentielle avec le vaccin SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) chez toutes les populations (immunodéprimées et immunocompétentes).

³ Brissot E, Alsuliman T, Beauvais D, Bonnin A, Mear JB, Souchet L, Villate A, Yakoub-Agha I, Bazarbachi A. Prophylaxie antivirale pour le CMV, l'HSV/VZV et le VHB après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) [Antiviral prophylaxis for CMV, HSV/VZV and HBV in allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult patients: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. Bull Cancer. 2020 Jan;107(1S):S1-S6. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2019.09.002. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31627903.

⁴ Haut conseil de la santé publique. Avis du 25 octobre 2013 relatif à la vaccination des adultes contre le zona avec le vaccin ZOSTAVAX. Paris: HCSP; 2013. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdo%20maine?clefr=389>

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique				
ZOSTAVAX (vaccin zona (vivant atténué)) MSD	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.	15/10/2014	MODERE dans la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique (adultes âgés de 65 à 74 ans révolus).	IV dans la prévention du zona, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique (adultes âgés de 65 à 74 ans révolus).

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles : le vaccin ZOSTAVAX et les antiviraux utilisés (aciclovir, valaciclovir, famciclovir). Néanmoins, il persiste un besoin de disposer de nouveaux vaccins ou stratégies vaccinales pour adapter l'offre vaccinale, en particulier chez les personnes ayant des facteurs de risque.

3. Synthèse des données

Les principales données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles à ce jour sont détaillées dans le RCP et dans les recommandations du collège de la HAS relatives au vaccin SHINGRIX (RZV, vaccin zona recombinant avec adjuvant) chez l'adulte (cf. [Annexe 1](#)).

3.1 Données disponibles

Les données soumises par le laboratoire sur le vaccin SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) reposent principalement sur les données des études suivantes prises en compte dans les recommandations de la HAS datant du 29 février 2024 (cf. [Annexe 2](#)) :

- Quatre études réalisées chez des adultes immunocompétents de 50 ans ou plus :
 - Deux études de phase III, contrôlées versus placebo, randomisées, en double-aveugle, évaluant l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance de SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) après un schéma vaccinal à 2 doses :

- chez 15 411 sujets de 50 ans ou plus (**Zoster-006 / ZOE-50⁵**) ;
- chez 13 900 sujets de 70 ans ou plus (**Zoster-022 / ZOE-70⁶**) ;

Une **analyse groupée des deux études Zoster-006 et Zoster-022** prévue et portant sur les données d'efficacité vaccinale sur la survenue de zona et de névralgies post-zostériennes a été réalisée.

- **Une étude de suivi de phase IIIb (Zoster-049 / ZOE-LTFU⁷)**, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance à long terme (10 ans) de SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) chez 7 294 sujets initialement vaccinés dans les études Zoster-006 et Zoster-022 (cette étude est en cours).
 - **Une étude de suivi de phase IIIb (Zoster-060⁸)**, en ouvert, évaluant l'immunogénicité à long terme (10 ans) chez 70 sujets de 60 ans ou plus vaccinés initialement dans l'étude Zoster-0039 selon un schéma vaccinal complet à la posologie de l'AMM, et évaluant l'immunogénicité après revaccination selon un schéma à 2 doses (aucun centre en France).
- ➔ **Cinq études réalisées chez des adultes âgés de 18 ans ou plus ayant une immunodéficience ou une immunodépression :**
- **Une étude de phase III (Zoster-002¹⁰)**, contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, évaluant l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance de SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) après un schéma vaccinal à 2 doses chez 1 846 sujets de 18 ans ou plus ayant reçu une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques.
 - **Quatre études d'immunogénicité :**
 - **Zoster-015¹¹** : étude de phase I/IIa, contrôlée versus placebo, randomisée, en groupes parallèles, en double-aveugle, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'immunogénicité du vaccin après un schéma vaccinal à 3 doses chez 123 sujets **adultes infectés par le VIH**.
 - **Zoster-028¹²** : étude de phase II/III, contrôlée versus placebo, randomisée, en groupes parallèles, en double-aveugle, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'immunogénicité du vaccin HZ/su après un schéma vaccinal à 2 doses chez 232 sujets ayant une **tumeur solide** et recevant une chimiothérapie.
 - **Zoster-039¹³** : étude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, en groupes parallèles, en double-aveugle, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'immunogénicité du

⁵ Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2087-96.

⁶ Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Diez-Domingo J, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1019-32.

⁷ Strezova A, Diez-Domingo J, Al Shawafi K, Tinoco JC, Shi M, Pirrotta P, et al. Long term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(10):ofac485.

⁸ Hastie A, Catteau G, Enemuo A, Mrkvan T, Salaun B, Volpe S, et al. Immunogenicity of the Adjuvanted Re-combinant Zoster Vaccine: Persistence and Anamnestic Response to Additional Doses Administered 10 Years After Primary Vaccination. *J Infect Dis*. 2021;224(12):2025-34.

⁹ Non présentée dans ce dossier du fait qu'il s'agissait d'une étude de phase II ayant évalué 3 schémas vaccinaux chez des sujets de 60 ans ou plus.

¹⁰ Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, Oostvogels L, Quittet P, Lopez-Jimenez J, et al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(2):123-33.

¹¹ Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schürmann D, Kegg S, Stoll M, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebocontrolled study. *J Infect Dis* 2015;211(8):1279- 87. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiu606>

¹² Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, Rubio-Viqueira B, Jung KH, Rodriguez Moreno JF, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: a randomized trial. *Cancer* 2019;125(8):1301-12. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.31909>

¹³ Dagnew AF, Ilhan O, Lee WS, Woszczyk D, Kwak JY, Bowcock S, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19(9):988-1000. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(19\)30163-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(19)30163-x)

vaccin HZ/su après un schéma vaccinal à 2 doses chez 517 sujets atteints d'une **hémopathie maligne** et une **analyse post-hoc de l'étude Zoster-039**.

- **Zoster-041¹⁴** : étude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, en groupes parallèles, en double-aveugle, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'immunogénicité du vaccin HZ/su après un schéma vaccinal à 2 doses chez 264 sujets **transplantés rénaux** sous traitement chronique immunosuppresseur.

À l'issue d'une recherche de la littérature scientifique existante depuis 2012 réalisée dans le cadre de l'élaboration des recommandations de la HAS, d'autres données issues de revues systématiques ou des méta-analyses ont été prises en compte dans les conclusions des recommandations de la HAS, il s'agit notamment de la méta-analyse de Mbinta et *al.*¹⁵ et de la méta-analyse en réseau de Tricco et *al.*¹⁶ ayant pris en compte les résultats d'EV issus des études ZOE-50 et ZOE-70 (cf. [Annexe 3](#)).

3.2 Synthèse des données d'immunogénicité, d'efficacité et d'acceptabilité

3.2.1 Données d'immunogénicité

➔ Chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus :

- Les études ont montré une augmentation significative des titres d'anticorps anti-gE chez les adultes de 50 ans et plus et de 70 ans et plus. **La réponse vaccinale trois mois après la deuxième dose était de 98,5 % chez les adultes de 50 ans et plus, et de 95,9 % chez les adultes âgés de 70 ans et plus. La réponse cellulaire vaccinale a été atteinte par 93,3 % des sujets.**
- Les études portant sur la persistance de la réponse immunitaire cellulaire et humorale du RZV ont montré qu'elles persistent jusqu'à dix ans après la vaccination.
- La réponse immunitaire humorale chez les adultes ayant des antécédents de zona a été semblable à celle des adultes sans antécédents de zona. Cette réponse vaccinale était inférieure chez les personnes ayant un antécédent de zona plus récent, en raison de la présence de valeurs plus élevées des anticorps spécifiques anti-gE avant la vaccination.
- Chez les adultes de 65 ans et plus ayant été vaccinés précédemment contre le zona, le vaccin RZV a induit une hausse des réponses humorales et à médiation cellulaire qui ont persisté jusqu'à un an après la seconde dose chez les adultes immunocompétents de 65 ans et plus, indépendamment de leur statut vaccinal antérieur.
- Les études ayant évalué la co-administration du vaccin RZV avec d'autres vaccins (vaccin contre le dTca, la grippe saisonnière, le pneumocoque et la COVID-19) ont démontré une non-infériorité des réponses immunitaires humorales. Concernant les réponses immunitaires des

¹⁴ Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, Kim SJ, Kim SI, Zaltzman J, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in chronically immunosuppressed adults following renal transplant: a phase 3, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2020;70(2):181-90. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz177>

¹⁵ Mbinta JF, Nguyen BP, Awuni PM, Paynter J, Simpson CR. Post-licensure zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev* 2022;3(4):e263-e75. [http://dx.doi.org/10.1016/s2666-7568\(22\)00039-3](http://dx.doi.org/10.1016/s2666-7568(22)00039-3)

¹⁶ Tricco AC, Zarin W, Cardoso R, Veroniki AA, Khan PA, Nincic V, et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k4029. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4029>

autres vaccins, tels que le vaccin IIV4 (contre la grippe) et le dTca, une non-infériorité n'a pas été constatée pour le sérotype B/Victoria et pour la pertactine pertussique respectivement.

→ **Chez les adultes immunodéprimés de 18 ans et plus ou ayant des maladies chroniques :**

- **Chez les patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques**, une augmentation des titres d'anticorps spécifiques anti-gE deux mois après l'administration des deux doses du vaccin a été constatée. Cependant, une importante réduction d'anticorps a été enregistrée, notamment, deux ans après la vaccination. Les adultes de 50 ans et plus ont présenté une réponse immunitaire plus importante que les adultes de 18 à 49 ans et plus, deux ans après la vaccination.
- **Chez les adultes atteints d'une hémopathie maligne qui ont été vaccinés**, une hausse significative des taux d'anticorps spécifiques par rapport au groupe placebo a été observée (rapport des concentrations moyennes géométriques [GMC ratio] : 29,75 p < 0,0001). Les valeurs médianes des lymphocytes CD4 [+2] ont augmenté considérablement dans le groupe vacciné. Néanmoins, une réduction a été observée un an après l'administration du RZV.
- **Les adultes de 18 ans et plus atteints d'une tumeur solide** ont présenté une élévation des titres d'anticorps spécifiques à l'antigène gE après l'administration des deux doses du vaccin. Une diminution des réponses immunitaires humorales et à médiation cellulaire a été constatée un an après l'administration du vaccin. Les TRV à médiation cellulaire enregistrés chez les vaccinés n'ont pas permis d'atteindre l'objectif du protocole.
- **Les patients ayant reçu une greffe d'organe solide et vaccinés avec le RZV** ont montré une augmentation statistiquement significative des titres d'anticorps anti-gE (GMC ratio : 14 [10,9 ; 18,0], p < 0,0001). Toutefois, un déclin de 55 % des titres d'anticorps a été observé, un an après la vaccination. Une hausse significative des titres médians CD4 [+2] a également été démontrée dans le groupe vacciné, deux mois après avoir reçu le vaccin RZV (augmentation de la moyenne géométrique [GMFR] : 17,26 [5,92 ; 50,36], p < 0,0001).
- **Chez les adultes ayant reçu une greffe de poumon**, une augmentation significative a été constatée, notamment après la deuxième dose. Une corrélation positive a été observée entre les titres d'anticorps spécifiques anti-gE et les taux d'avidité. Il n'existe pas de données concernant la persistance des réponses immunitaires au-delà d'un an.
- Au septième mois après l'administration de la troisième dose du RZV, **chez les personnes vivant avec le VIH** (avec un nombre de CD4 \geq 200 cellules/ μ L et sous TAR), une augmentation statistiquement significative des titres d'anticorps spécifiques anti-gE de 46 fois par rapport au groupe placebo a été constatée (p < 0,0001). Au septième mois, les patients vaccinés ont enregistré une augmentation statistiquement significative des titres médians CD4 [+2] de 22 fois par rapport au groupe placebo (p < 0,0001). Cette étude a démontré qu'une troisième dose n'a pas présenté d'avantages supplémentaires par rapport à un schéma à deux doses.

→ **Concernant la comparaison des réponses immunitaires des deux vaccins (SHINGRIX et ZOSTAVAX) contre le zona :**

- Les réponses vaccinales étaient plus importantes chez les vaccinés avec RZV que chez les vaccinés avec ZVL : les sujets vaccinés avec RZV ont montré une élévation plus importante d'anticorps neutralisants au VZV (1,6 versus 0,9 DO, p < 0,001) et anti-gE (2 versus 1,7, p = 0,0013).
- Les sujets immunisés avec RZV ont présenté une augmentation d'avidité d'anticorps spécifique anti-gE deux fois plus importante que les sujets ayant reçu le vaccin ZVL (p < 0,0001).
- Douze mois suivant la vaccination, les sujets vaccinés avec RZV ont présenté une avidité des anticorps anti-gE plus élevée que les sujets ayant reçu le vaccin ZVL (81 % versus 18 %, p < 0,001).

- Une corrélation positive a été constatée entre les niveaux d'avidité spécifique des anticorps anti-gE et les titres d'anticorps neutralisants ($r = 0,50$, $p < 0,0001$). Le niveau d'avidité des anticorps anti-gE et des anticorps neutralisants anti-VZV était plus élevé chez les sujets vaccinés avec RZV que chez les sujets ayant reçu le ZVL.

Un corrélat immunologique de la protection contre le zona n'a pas été établi ; par conséquent, le niveau de la réponse immunitaire qui assure cette protection n'est pas connu.

3.2.2 Données d'efficacité

- La revue systématique avec méta-analyse en réseau de Tricco et al.¹⁶ a montré une supériorité de vaccin RZV par rapport au vaccin ZVL pour la prévention du zona (cas confirmés et cas suspects). **Cependant, il s'agit de comparaisons indirectes de l'EV des deux vaccins.**
- Dans la population ayant des comorbidités ou immunodéprimée, le vaccin RZV s'est avéré être plus efficace que le ZVL pour prévenir le zona (~70 % versus ~50 %).
- D'après la revue systématique avec méta-analyse de Mbinta et al.¹⁵, l'efficacité vaccinale (EV) en vie réelle du vaccin SHINGRIX a été de 79,3 % IC_{95%} [57,6 ; 89,7], tandis que la méta-analyse des études ayant évalué l'EV en vie réelle¹⁵ de ZOSTAVAX a établi une protection contre le zona de 45,9 % IC_{95%} [42,2 ; 49,4] chez les adultes de 50 ans et plus.
- La protection induite par le ZVL a diminué de 60 % (lors de la première année suivant la vaccination) à 47 % après cinq ans post-vaccination. L'EV du RZV a été de 75,5 % IC_{95%} [41,5 ; 89,7] chez les sujets ayant reçu le vaccin ZVL cinq ans auparavant, ce qui est supérieur à l'EV du ZVL durant la cinquième année post-vaccination (47 %).
- L'étude de suivi ZOE-LFTU a suggéré une EV du vaccin RZV (suivi médian 9,6 ans) de 81,6 % IC_{95%} [75,2 ; 86,6]. À partir de la neuvième année, la protection contre le zona est passée à 73,2 %. Des études d'EV en vie réelle seront nécessaires pour établir une durée de protection conférée par le vaccin.
- Il semblerait que la vaccination avec RZV puisse améliorer la qualité de vie (réduction de la douleur) des sujets vaccinés (immunocompétentes et chez les personnes ayant reçu une greffe de CSH). Cependant, ces analyses ont été de caractère exploratoire.
- Le vaccin RZV a montré une efficacité supérieure à celle du placebo chez les sujets ayant reçu une greffe autologue de CSH : 68,2 % IC_{95%} [55,6 ; 77,5 %]. La protection diminue notamment au-delà des deux premières années suivant la vaccination. Il est à noter que ces résultats correspondent à des analyses exploratoires. En conséquence, l'étude pourrait avoir manqué de puissance.
- Le vaccin RZV a montré une réduction du risque du zona chez les personnes vaccinées âgées de 60 ans et plus atteintes d'une maladie inflammatoire de l'intestin par rapport à celles non-vaccinées (HR : 0,39 ; IC_{95%} [0,19 ; 0,80], $p = 0,01$).
- Les personnes immunodéprimées présentent un risque élevé de zona et de DPZ (quel que soit leur âge). Toutefois, à ce jour, il n'existe pas de données sur la durée de protection conférée par le vaccin RZV dans cette population, ce qui ne permet pas d'établir la nécessité des doses de rappel après la primovaccination. En conséquence, des données cliniques sur la durée de protection après le schéma primo vaccinal ainsi que l'EV après l'administration des rappels seront nécessaires pour déterminer l'intervalle entre la primovaccination et le rappel vaccinal, ainsi que le nombre de doses (une ou deux) chez les personnes immunodéprimées.
- Des études d'EV en vie réelle seront nécessaires pour établir la durée de protection conférée par RZV, ce qui permettrait de déterminer le délai pour les rappels ultérieurs, le cas échéant. À ce jour, l'AMM de RZV ne prévoit pas la possibilité de réaliser un rappel.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

Chez les adultes immunocompétents de 50 ans et plus :

- Le vaccin RZV (SHINGRIX) est associé à davantage d'EI locaux que le vaccin ZVL (ZOSTAVAX). Cela peut être dû à l'adjuvant dans le RZV, qui entraîne une meilleure réponse immunitaire et contribue à atténuer le déclin immunitaire naturel associé au vieillissement, mais participe possiblement à sa plus grande réactogénicité par rapport au ZVL.
- Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée entre les vaccins en ce qui concerne la survenue d'EIG, d'arrêts prématurés à cause d'un EI, de maladies à médiation immunitaire ou de décès.
- Concernant la co-administration du vaccin RZV avec d'autres vaccins, les sujets vaccinés simultanément avec le vaccin RZV et d'autres vaccins (VPC13, VPP23, dTca, grippe saisonnière, vaccin ARNm-1273) ont rapporté une proportion plus importante d'EI locaux (y compris des EI de grade III) par rapport à ceux du groupe contrôle. Les sujets ayant reçu conjointement les deux vaccins (RZV et un autre vaccin) ont également rapporté plus d'EI systémiques, comparativement au groupe contrôle. La fréquence d'EIG non sollicités (y compris les décès) a été comparable entre les deux groupes. Aucun décès, EIG ou maladie à médiation immunitaire n'a été considéré comme étant lié à la vaccination. Cependant, les sujets qui ont reçu le vaccin RZV et une dose du vaccin ARNm-1273 ont enregistré une fréquence plus élevée d'arthralgie et de fièvre.

Chez les adultes immunodéprimés de 18 ans et plus :

- Les sujets vaccinés avec RZV ont rapporté plus d'EI locaux et d'EI systémiques par rapport aux sujets non vaccinés. Les réactions ont été généralement légères ou modérées. – Le vaccin RZV n'a pas été associé à une augmentation de risque d'EIG ou de décès.
- Aucune différence de fréquence de survenue d'événements indésirables entre les adultes immunocompétents et immunodéprimés n'a été observée.

Sécurité post-autorisation du vaccin RZV (SHINGRIX) :

- Deux publications ont alerté sur la survenue de syndrome de Guillain-Barré (SGB) chez des adultes vaccinés avec RZV. Ces alertes ont conduit l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) à réexaminer la balance bénéfice/risque pour ce vaccin. À la suite de ce réexamen, l'ACIP a décidé de poursuivre la vaccination avec le RZV des adultes immunocompétents après avoir constaté un bénéfice supérieur par rapport au risque de SGB.

3.3.2 Données issues du Plan de Gestion de Risques

Le résumé des risques du PGR de SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant (version 7.0 du 12/10/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Risque de troubles potentiels à médiation immunitaire (pIMD) suite à la vaccination par SHINGRIX ; – Syndrome de Guillain-Barré ; – Réactivation du virus chez les personnes ayant des antécédents de zona.

- Efficacité à long terme et évaluation du besoin de doses additionnelles chez les adultes âgés de 18 ans ou plus ;
- Immunogénicité à long terme chez les adultes âgés de 18 ans ou plus ;
- Efficacité en vraie vie de SHINGRIX dans la prévention du zona, des névralgies post-herpétiques et autres complications liées au zona.

3.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Chez les adultes âgés de 50 ans et plus, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : douleur au site d'injection (68,1 % toutes intensités confondues /dose ; 3,8 % d'intensité sévère/dose), myalgie (32,9 % toutes intensités confondues /dose ; 2,9 % d'intensité sévère /dose), fatigue (32,2 % toutes intensités confondues /dose ; 3,0 % d'intensité sévère/dose) et céphalées (26,3 % toutes intensités confondues /dose ; 1,9 % d'intensité sévère /dose). La plupart de ces effets étaient de courte durée (durée médiane de 2 à 3 jours). Les effets indésirables rapportés comme sévères ont duré 1 à 2 jours.

Chez les adultes âgés de 18 ans et plus, qui sont immunodéficients ou immunodéprimés en raison d'une maladie ou d'un traitement, le profil de tolérance était comparable à celui observé chez les adultes âgés de 50 ans et plus. Il existe des données limitées chez les adultes âgés de 18 à 49 ans à risque accru de zona qui ne sont pas immunodéprimés.

Dans l'ensemble, l'incidence de certains effets indésirables était plus élevée dans les groupes d'âge plus jeunes :

- **études chez des adultes immunodéprimés âgés de 18 ans et plus** (analyse groupée) : l'incidence de la douleur au site d'injection, de la fatigue, des myalgies, des céphalées, des frissons et de la fièvre était plus élevée chez les adultes âgés de 18 à 49 ans par rapport à ceux âgés de 50 ans et plus.
- **études chez des adultes âgés de 50 ans et plus** (analyse groupée) : l'incidence des myalgies, de la fatigue, des céphalées, des frissons, de la fièvre et des symptômes gastro-intestinaux était plus élevée chez les adultes âgés de 50 à 69 ans par rapport à ceux âgés de 70 ans et plus.

Tableau listant des effets indésirables

Le profil de tolérance présenté ci-dessous est basé sur une analyse groupée des données issues d'études cliniques contrôlées versus placebo chez 5 887 adultes âgés de 50 à 69 ans et chez 8 758 adultes de 70 ans ou plus.

Dans les études cliniques menées chez des adultes immunodéprimés âgés de 18 ans et plus (1587 sujets), le profil de tolérance est comparable aux données présentées dans le tableau ci-dessous.

Les effets indésirables rapportés durant la surveillance après commercialisation sont présentés ci-dessous également.

Les effets indésirables rapportés sont classés selon les fréquences suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. »

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Lymphadénopathie

Affections du système immunitaire	Rare	Réactions d'hypersensibilité incluant éruption cutanée, urticaire, angio- œdème
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Symptômes gastro-intestinaux (incluant nausées, vomissements, diarrhée et/ou douleur abdominale)
Affections musculosquelettiques et systémiques	Très fréquent	Myalgie
	Peu fréquent	Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Réactions au site d'injection (telles que douleur, rougeur, gonflement), fatigue, frissons, fièvre
	Fréquent	Prurit au site d'injection, malaise

3.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a soumis deux publications d'études observationnelles une prospective¹⁷ et une autre rétrospective¹⁸ qui ont été prises en compte dans les recommandations en vigueur de la HAS.

3.5 Modification du parcours de soins

SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) est susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soins par rapport aux alternatives vaccinales disponibles du fait qu'il soit recommandé chez les personnes immunodéprimées.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier dans l'indication faisant l'objet de la présente demande :

→ Études cliniques interventionnelles

Étude	Schéma de l'étude	Disponibilité
Étude Zoster-101	Étude de phase IIIb, en ouvert, multicentrique, de suivi à long terme de Zoster-049 (suivi des études Zoster-006/022) évaluant l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité à long terme du vaccin sous-unitaire contre le zona (HZ/su) de GSK Biologicals, et l'évaluation d'une ou deux doses supplémentaires du vaccin selon un schéma d'administration au mois 0 ou aux mois 0 et 2 dans deux sous-groupes de sujets âgés Cette étude de suivi de l'étude Zoster-049 apporte des données à 11-15 ans post-vaccination.	ClinicalTrials.gov Identifiant: NCT05371080 Fin d'étude prévue en août 2027.
Étude Zoster-073 (EXT 041 Y4-10)	Étude visant à tester la réponse immunitaire à long terme du vaccin sous-unitaire contre le zona (HZ) de GlaxoSmithKline (GSK) chez des adultes ayant subi une transplantation rénale et ayant déjà été vaccinés, puis visant à vérifier si deux doses supplémentaires du vaccin sont bien tolérées et capables de générer une réponse immunitaire. Cette étude est une étude de suivi de l'étude Zoster 041 qui a été réalisée chez des adultes ayant subi une transplantation rénale (étude décrite dans le présent dossier).	ClinicalTrials.gov Identifiant: NCT04176939 Fin d'étude prévue en août 2024.

¹⁷ Sun Y, Kim E, Kong CL, Arnold BF, Porco TC, Acharya NR. Effectiveness of the recombinant zoster vaccine in adults aged 50 and older in the United States: a claims-based cohort study. Clin Infect Dis 2021;73(6):949-56. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab121>

¹⁸ Izurieta HS, Wu X, Forshee R, Lu Y, Sung HM, Agger PE, et al. Recombinant zoster vaccine (Shingrix): real-world effectiveness in the first 2 years post-licensure. Clin Infect Dis 2021;73(6):941-8. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab125>

Étude Zoster-062

Étude visant à évaluer la tolérance et l'immunogénicité du vaccin sous-unitaire contre le zona (HZ/su) de GlaxoSmithKline (GSK) lorsqu'il est administré en deux doses à des adultes âgés d'au moins 50 ans ayant déjà présenté un épisode de zona. L'objectif de cette étude est d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité du vaccin Shingrix chez des adultes âgés de 50 ans et plus qui ont déjà eu un épisode de zona.

ClinicalTrials.gov
Identifiant:
NCT04091451

Fin d'étude prévue
en février 2024.

→ Études en vie réelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité
Epi-Zoster-044 Ve Us/ Epi-Zoster-044 Ve	Étude post-autorisation non interventionnelle (observationnelle) visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du vaccin recombinant HZ/ su SHINGRIX chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) et de maladies inflammatoires de l'intestin aux États-Unis.	2022
Epi-Zoster-097 Ve Us Db/ Epi-Zoster-097	Étude visant à évaluer l'efficacité du vaccin recombinant HZ/ su SHINGRIX chez les patients atteints de maladies auto-immunes aux États-Unis.	2022
Epi-Zoster-039 Vs Us Db/ Epi-Zoster-39 Vs	Étude post-autorisation non interventionnelle (observationnelle) visant à évaluer la tolérance du vaccin recombinant HZ/su SHINGRIX chez les femmes enceintes adultes immunodéprimées (non définitif) aux États-Unis.	2023
Epi-Zoster-041 Vs Us Db/ Epi-Zoster-41 Vs-Us-Db	Étude visant à évaluer la tolérance et l'efficacité du vaccin recombinant HZ/ su SHINGRIX chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de lupus érythémateux systémique ou de sclérose en plaques (SEP) aux États-Unis.	2024
Epi-Zoster-045 Ve Us/ Epi-Zoster-045 Ve Us	Étude post-autorisation non interventionnelle (observationnelle) visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du vaccin recombinant HZ/ su SHINGRIX chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique (non définitif) aux États-Unis.	2025
Epi-Zoster-043 Ve Us/ Epi-Zoster-043 Ve	Étude post-autorisation non interventionnelle (observationnelle) visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du vaccin recombinant HZ/su SHINGRIX chez les adultes âgés de 18 ans et plus ayant subi une transplantation d'organe solide aux États-Unis.	2025
-	Réponse immunitaire du vaccin SHINGRIX chez les personnes vivant avec le VIH (> 50 ans) par rapport à un groupe témoin apparié selon l'âge en France / Suisse	2023

4. Discussion

Chez les sujets immunocompétents, âgés de 50 ans et plus, l'efficacité vaccinale (EV) de SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) a été démontrée dans deux études de phase III, randomisées versus placebo, en double-aveugle, multicentriques (EV : 97,2 % IC_{95%} = [93,7 ; 99,0] dans l'étude Zoster-006 et EV : 91,3 % IC_{95%} = [86,8 ; 94,5] dans l'analyse groupée Zoster-006 et Zoster-022) ; ainsi que dans une étude de suivi à plus long terme (Zoster-049) qui a estimé une EV à 10 ans de 81,6 %. En ce qui concerne les comparaisons des réponses immunitaires des vaccins contre le zona (RZV versus ZVL) chez les sujets immunocompétents, les réponses vaccinales ont été plus importantes chez les sujets vaccinés avec RZV que chez les sujets vaccinés avec ZVL (1,6 versus 0,9 d'anticorps neutralisants au VZV et 2 versus 1,7 d'anti-gE).

Chez les sujets ayant un système immunitaire défaillant, âgés de 18 ans et plus, l'EV de SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) a été de 68,2 %, IC_{95%} = [55,6 ; 77,5 %] chez des sujets ayant reçu une greffe autologue de CSH (étude randomisée, versus placebo, Zoster-002). Les données d'immunogénicité ont conforté ces résultats dans une population de sujets immunodéficients âgés de 18 ans et plus (tels que des patients vivants avec le VIH, ou des

patients atteints d'une tumeur solide traitée par chimiothérapie). Cependant, le schéma vaccinal dans cette population reste à déterminer à ce jour.

La revue de la littérature a confirmé l'EV de SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant). Une méta-analyse de Mbinta et *al.* réalisée en 2022, a suggéré une efficacité globale contre le zona, en vie réelle, de 79,3 %. La méta-analyse en réseau de Tricco et *al.* réalisée en 2018 a suggéré une supériorité de SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) par rapport à ZOSTAVAX (vaccin zona vivant atténué) dans la prévention du zona (cas confirmés et cas suspects). Cependant, il s'agit de comparaisons indirectes de l'EV des deux vaccins.

Sur la base des données d'EV, d'immunogénicité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité, en termes de réduction de l'incidence du zona et des névralgies post-zostériennes et sur l'organisation des soins au vu de la possibilité de l'utilisation pour des sujets immunodéprimés. Cependant, les données d'immunogénicité ne permettent pas d'établir un corrélat immunologique de protection contre le zona ; par conséquent, le niveau de la réponse immunitaire qui assure cette protection n'est pas connu et l'AMM de SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) ne prévoit pas la possibilité de réaliser un rappel à ce jour.

En conséquence, SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) contribue à répondre au besoin médical qui persiste dans la prévention du zona et de ses complications.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Selon les recommandations HAS en vigueur, la vaccination contre le zona est recommandée chez des sujets immunocompétents âgés de 65 ans et plus, préférentiellement avec le vaccin SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant).

La vaccination contre le zona est également recommandée avec le vaccin SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) chez les sujets âgés de 18 ans et plus, dont le système immunitaire est défaillant, en raison des pathologies innées (par exemple un déficit immunitaire primitif) ou acquises (par exemple immunodépression liée à l'infection par le VIH) ou d'un traitement (par exemple la corticothérapie au long cours ou les traitements immunosuppresseurs). Il est à noter que la vaccination des immunodéprimés fera l'objet de recommandations spécifiques.

Le schéma de primovaccination par SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) consiste en l'administration de deux doses, avec un intervalle de deux mois entre chaque dose. Si besoin, l'intervalle peut être compris entre deux et six mois. Il n'est par ailleurs pas nécessaire de recommencer la série vaccinale en cas de dépassement du délai de six mois. **La HAS recommande pour les sujets ciblés par cette recommandation et ayant des antécédents de zona ou de vaccination par ZOSTAVAX (vaccin zona vivant atténué), un schéma complet avec le vaccin SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant), après un délai d'au moins un an.** Dans des situations particulières (induction prochaine d'une immunosuppression ou des épisodes de zona à répétition), SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) peut être administré dès la guérison du zona. La HAS

recommande la vaccination avec SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) avant d'initier une thérapie immunosuppressive. Il est recommandé de l'administrer le plus en amont possible, pour que la vaccination soit terminée idéalement 14 jours avant l'initiation du traitement. Dans cette situation, l'intervalle entre les deux doses de vaccin peut être réduit à un mois. Il est possible d'administrer SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) de façon simultanée avec un vaccin inactivé contre la grippe saisonnière sans adjuvant, un vaccin contre les pneumocoques ou un vaccin dTp (diphtérie, tétanos, poliomyélite) ou dTcaP (diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite), et avec un vaccin ARN contre la COVID-19. Il n'existe pas de délai minimal à respecter entre l'un de ces vaccins et SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant). Les vaccins doivent être administrés sur des sites d'injection différents. À ce jour, la nécessité de dose de rappel après la primovaccination avec SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) n'a pas été établie.

En raison de l'absence de données cliniques sur le profil d'innocuité de SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) chez les femmes allaitantes, son administration devra être évaluée au cas par cas, et dans le cadre d'une décision médicale partagée avec l'équipe soignante.

La HAS recommande que soient développés des supports d'information adaptés aux différents publics.

Enfin, la HAS insiste sur le fait que des études sur la durée de protection de la vaccination contre le zona chez les sujets immunodéprimés sont nécessaires, et qu'elle souhaiterait également disposer d'études médico-économiques en contexte français.

Ces recommandations pourront être actualisées en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques.

→ Dans le périmètre du remboursement :

La Commission de la transparence considère que SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) doit être utilisé préférentiellement dans la prévention du zona chez les sujets adultes immunocompétents âgés de 65 ans et plus, conformément aux recommandations de la HAS en vigueur datant du 29 février 2024

L'utilisation du vaccin SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) est également recommandée dans la prévention contre le zona chez les sujets âgés de 18 ans et plus, dont le système immunitaire est déficient, en raison de pathologies innées (par exemple un déficit immunitaire primitif) ou acquises (par exemple immunodépression liée à l'infection par le VIH) ou d'un traitement (par exemple corticothérapie au long cours ou traitements immunosuppresseurs). Il est à noter que la vaccination des sujets immunodéprimés fera l'objet de recommandations spécifiques.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), le comparateur cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu est le vaccin zona vivant atténué, ZOSTAVAX.

5.3 Service Médical Rendu

- Le zona est une maladie dont les complications (douleurs post-zostériennes, atteinte oculaire...) sont potentiellement graves.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.

- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe une alternative vaccinale chez les personnes adultes immunocompétents.
- SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) peut être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- 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 engendre ;
- du besoin médical de disposer de vaccins efficaces et bien tolérés notamment chez les sujets immunodéprimés, la vaccination étant l'outil de prévention le plus efficace contre le zona et ses complications ;
- de la réponse au besoin médical compte tenu
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité en termes de réduction du nombre de cas de zona au vu des données d'efficacité, d'immunogénicité et de tolérance disponibles,
 - d'un impact supplémentaire attendu supplémentaire sur le parcours de soins et vie et sur l'organisation des soins en particulier chez les sujets immunodéprimés pour lesquelles le vaccin ZOSTAVAX était contre-indiqué.

SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) est important 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 en vigueur de la HAS datant du 29 février 2024.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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 en vigueur de la HAS datant du 29 février 2024 et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical persistant de disposer de vaccins ayant démontré son efficacité dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes et notamment chez les personnes ayant des facteurs de risque ;
- de la démonstration versus placebo de l'efficacité vaccinale (EV) de SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) sur la réduction du nombre de cas de zona, estimée à :

- 91,3 %, IC_{95%} = [86,8 ; 94,5] dans l'analyse groupée des études cliniques de phase III, randomisées, Zoster-006 et Zoster-022, chez les sujets immunocompétents de 50 ans et plus,
- 68,2 %, IC_{95%} = [55,6 ; 77,5] dans l'étude Zostzer-002 chez les sujets âgés de 18 ans et plus, dont le système immunitaire est défaillant, tel que chez les sujets ayant reçu une greffe autologue de CSH ;
- des données prises en compte par les recommandations de la HAS en vigueur, notamment :
 - des données d'efficacité issues des revues systématiques disponibles telles que la méta-analyse Mbinta et *al.* ayant conforté les résultats d'EV de SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) en vie réelle (79,3 %, IC_{95%} = [57,6 ; 89,7]), et la méta-analyse en réseau Tricco et *al.* ayant suggéré une supériorité de SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) par rapport à ZOSTAVAX (vaccin zona vivant atténué) dans la prévention du zona (cas confirmés et cas suspects),
 - des données d'immunogénicité obtenues chez les sujets immunocompétents âgés de 50 ans et plus ainsi que chez les sujets immunodéprimés âgés de 18 ans et plus ou ayant des maladies chroniques ;
 - des données issues de l'étude de suivi ZOE-LFTU (à dix ans) ayant suggéré une EV globale du vaccin Shingrix de 81,6 %.
- d'un profil de tolérance favorable ;

et malgré :

- l'absence de données comparatives robustes chez les sujets immunocompétents par rapport au vaccin ZOSTAVAX (vaccin zona vivant atténué) disponible ;
- des incertitudes à long terme notamment sur la durée de protection conférée et la nécessité de rappel, notamment chez les sujets immunodéprimés. La nécessité de doses de rappel après la primovaccination n'a pas été établie (cf. RCP),

la Commission considère que SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (**ASMR III**) dans la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) 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.

5.5 Population cible

La population cible de SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) est représentée par les sujets âgés de 65 ans et plus, ainsi que par les sujets âgés de 18 ans et plus ayant un risque accru de zona (sujets immunodéprimés).

Le nombre de sujets immunodéprimés dans la tranche d'âge des 18-64 ans n'est pas défini dans les recommandations à ce jour.

Elle peut être approché via le système français des ALD de 2022 correspondant aux pathologies entraînant une immunodéficiences ou dont les traitements sont immunosuppresseurs¹⁹, à savoir :

- Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immunodéficiences humaine (VIH) : 112 060 sujets ;
- Vascularites, lupus érythémateux systémique, sclérodermie systémique : 71 340 sujets ;
- Polyarthrite rhumatoïde évolutive : 110 562 sujets ;
- Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives : 171 894 sujets ;

¹⁹ « Effectif, prévalence et caractéristiques des bénéficiaires d'une ALD en 2022 »

- Sclérose en plaques : 86 036 sujets ;
- Suites de transplantation d'organe : 11 488 sujets ;
- Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : 781 626 sujets.

On dénombre ainsi 1 345 006 sujets immunodéprimés ou immunodéficients âgés de 18 à 64 ans en 2022.

La population des 18-64 ans en 2022 selon la pyramide des âges en France de l'INSEE au 1^{er} janvier 2023 était de 39 337 351 sujets ; ainsi le pourcentage est rapporté ainsi à 3,4 % de la population.

Au total, selon la pyramide des âges INSEE au 1^{er} janvier 2024 en France²⁰ :

- **la tranche d'âge 18-64 ans comprend 39 386 909 sujets donc 1 339 155 sujets immunodéprimés (en appliquant l'estimation 3,4 % à cette population) ;**
- **la population des adultes âgés de 65 ans ou plus est composée de 14 725 470 personnes.**

La population totale éligible au vaccin SHINGRIX est estimé à environ 16 millions de sujets (65 ans et plus, et 18 ans et plus ayant une immunodépression)

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²⁰ Institut national de la statistique et des études économiques. Bilan démographique 2024. Pyramides des âges (Population totale par sexe et âge - France et France métropolitaine) au 1er janvier 2023. Disponible sur : Pyramides des âges – Bilan démographique 2024 | Insee [Consulté le 18/04/2024].

6. Annexes

6.1 Annexe 1. Recommandations de la HAS

Recommandations vaccinales contre le Zona. Place du vaccin SHINGRIX - Mis en ligne le 07 mars 2024 : [Recommandations vaccinales contre le Zona. Place du vaccin SHINGRIX \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/maladies/infectieuses/vaccinations/Recommandations_vaccinales_contre_le_Zona_Place_du_vaccin_SHINGRIX)



recommandation_v
accinales_contre_le_

6.2 Annexe 2. Données issues des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant)

Tableau 3 : Données issues des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin SHINGRIX (vaccin zona recombinant avec adjuvant) soumises par le laboratoire

Études	Type de l'étude Objectif (durée de suivi)	N participants Intervention vs comparateur	Résultats principaux
Population adulte immunocompétente (≥ 50 ans)			
Zoster-006 / ZOE-50 (Lal, 2015) ⁵	Phase III, RCT vs. placebo (≥ 50 ans) Efficacité, immunogénicité, tolérance (38 mois)	N = 15 411 (18 pays) ; RZV = 7 698 ; placebo = 7 713 Deux doses du RZV à deux mois d'intervalle.	Immunogénicité : Augmentation médiane au 38 ^e mois : MGC anti-gE trois ans post-vaccination : 9,3 (4,9 ; 19,5) ; TRV anti-gE chez les 50 ans et plus au 3e mois (IC à 95 %) : 98,5 % [97,6 ; 99,1] et au 38 ^e mois : 80,9 % [78,2 ; 83,3] ; Augmentation médiane des CD4 [+2] au 38e mois (Q1 : Q3) : 7,9 (2,7 ; 31,6). Efficacité chez les personnes de 50 ans et plus sur le zona : Incidence du zona : 0,3 pour 1 000 personnes-année (6 cas sur 7 344) chez les vaccinés versus 9,1 pour 1 000 personnes-année (210 cas sur 7 415) dans le groupe placebo ; EV : 97,2 % [93,7 ; 99,0]
Zoster-022 / ZOE-70 (Cunningham, 2016) ⁶	Phase III, RCT vs. placebo (≥ 70 ans) Efficacité, immunogénicité, tolérance (38 mois)	N = 13 900 (18 pays) RZV = 6 950 ; placebo = 6 950 Deux doses du RZV à deux mois d'intervalle.	Immunogénicité : Augmentation des médianes anti-gE au 38e mois (Q1 : Q3) : 7,2 (3,5 ; 14,5) ; TRV anti-gE chez les 70 ans et plus au 3e mois (IC à 95 %) : 85,9 % [93,4 ; 97,6] et au 38 ^e mois : 66,1 % [60,6 ; 71,2].
Analyse groupée des deux études Zoster-006 et Zoster-022			Efficacité chez les personnes de 70 ans et plus sur le zona : Incidence du zona : 0,8 pour 1 000 personnes-année (25 cas sur 8 250) chez les vaccinés versus 9,3 pour 1 000 personnes-année (284 cas sur 8 346) dans le groupe placebo ; EV : 91,3 % [86,8 ; 94,5]
Zoster-049 / ZOE-LTFU (Strezova, 2022) ⁷	Phase IIIb, suivi en ouvert Efficacité, tolérance	RZV = 7 294 Deux doses du RZV à deux mois d'intervalle	Immunogénicité : Les MGT anti-gE restent élevées à cinq ans (8 053,5 [7 239,3 ; 8 959,4]) avec une diminution observée à partir de la neuvième année. Les valeurs médianes des lymphocytes CD4 [+2] sont restées stables à partir de la sixième année (406,8 [Q1 : 376,2 ; Q3 : 1 310,3])

Analyse intermédiaire - En cours	Durée de protection du vaccin RZV en termes d'incidence du zona		Efficacité sur le zona : Incidence du zona : 1,6 pour 1 000 personnes-année chez les vaccinés versus 8,7 pour 1 000 personnes-année dans le groupe placebo (Contrôle historique/groupe placebo ZOE-50/70) ; EV (suivi médian 9,6 ans) : 81,6 % [75,2 ; 86,6]
Zoster-060 (Hastie, 2021) ⁸	Phase IIIb, suivi en ouvert Immunogénicité		MGT anti-gE à M121 : 108 200 mUI/mL [87 154 ; 134 327]. Médianes CD4 [+2] à M121 post-vaccination : 2 564 [Q1 : 1 220 ; Q3 : 4 127]

Population adulte immunodéficente (≥ 18 ans)

Zoster-002 (Bastidas, 2019) ¹⁰	Phase III, RCT vs. placebo (greffe CSH) Efficacité, immunogénicité, tolérance	Patients ayant subi une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques N = 1 846 ; RZV = 922 ; placebo = 924 Deux doses du RZV à deux mois d'intervalle	Immunogénicité : TRV anti-gE à 1M : 67 % TRV anti-gE à 24M : 45 % Valeurs médianes de CD4 [+2] à 1M : 6 644,9 [1 ; 73 143,3] Efficacité : Incidence du zona : 30 pour 1 000 personnes-année (49 cas sur 870) chez les vaccinés versus 94 pour 1 000 personnes-année (135 cas sur 851) dans le groupe placebo ; EV : 68,2 % [55,6 ; 77,5]
Zoster-015 (Berkowitz, 2015) ¹¹	Phase I/IIa, RCT vs. placebo (VIH) Immunogénicité	Personnes vivant avec le VIH N = 123 ; RZV = 74 ; placebo = 49 Trois doses de RZV à M0, M2 et M6	Immunogénicité : MGC ratio : 46,22 ; p < 0,0001. Augmentation de CD4 à M7 : p < 0,0001 ; Rapport moyen géométrique : 21,95 (p < 0,0001)
Zoster-028 (Vink, 2019) ¹²	Phase II/III, RCT vs. placebo (tumeur solide traitée par CT) Immunogénicité	Patients atteints d'une tumeur solide traitée par chimiothérapie. N = 232 ; RZV = 117 ; placebo = 115 Deux doses du RZV à deux mois d'intervalle.	Immunogénicité : TRV : 93,8 % [85 ; 98,3] dans le groupe RZV pré chimio ; À M2, le MGC ratio ajusté (RZV versus placebo) était de 23,2 [17,9 ; 30, p < 0,0001].
Zoster-039 (Dagnew, 2019) ¹³	Phase III, RCT vs. placebo (hémopathies malignes) Immunogénicité, analyse post-hoc sur l'efficacité	Patients atteints d'une hémopathie maligne N = 562 ; RZV = 283 ; placebo = 279 Deux doses du RZV à deux mois d'intervalle.	Immunogénicité : GMFR anti-gE : 29,75 [21,09 ; 41,96] ; TRV anti-gE : à 1M 65,4 % ; à 24M : 52,1 % ; TRV CD4 [+2] : à 1M 83,7 % ; à 12M : 66,7 % Efficacité : Incidence du zona : 8,5 pour 1 000 personnes-année (2 cas sur 259) chez les vaccinés versus 66,2 pour 1 000 personnes-année (14 cas sur 256) dans le groupe placebo.
Zoster-041 (Vink, 2020) ¹⁴	Phase III, RCT vs. placebo (transplanté rénaux sous IS chroniques) Immunogénicité	Patients ayant subi une transplantation rénale sous immunosuppresseurs chroniques. N = 264 ; RZV = 132 ; placebo = 132 Deux doses du RZV à deux mois d'intervalle	Immunogénicité TRV anti-gE à M1 : 80,2 % [71,9 ; 86,9]. MGC ratio anti-gE: 14 [10,9; 18, p > 0,0001] TRV CD4 [+2] à M2 : 71,4 % [51,3 ; 86,8].

6.3 Publications Mbinta et al. 2022 et Tricco et al. 2018: Annexe 3

Tableau 4 : Publications incluses sur l'efficacité vaccinale contre le zona prises en compte dans les recommandations de la HAS en vigueur

Études	Type de l'étude N participants (intervention versus comparateur)	Résultats
Mbinta, 2022 ¹⁵	Revue systématique et MA Études incluses : Études observationnelles et des études comparant les vaccins versus placebo ou un autre vaccin. Adultes de 50 ans et plus vaccinés avec RZV (deux doses) ou ZVL.	Incidence de zona, incidence des DPZ et des complications dues au zona (22 études) : 9 536 086 participants et 3,35 millions de personnes-année EV (analyse groupée) : ZVL zona : 45,9 % [42,2 ; 49,4] ZVL DPZ : 59,7 % [58,4 ; 89,7] ZVL zona ophtalmique : 30 % [20,5 ; 38,4] RZV zona : 79,2 % [57,6 ; 89,7]
Tricco, 2018 ¹⁶	Revue systématique et MAR (approche bayésienne) Études incluses : Essais randomisés, contrôlés, quasi randomisés, contrôlés et essais non randomisés, contrôlés ; études quasi expérimentales (séries chronologiques interrompues, avant et après ; études observationnelles (cohortes, cas-témoins). ZVL versus RZV. 27 études fournissent des données sur 2 044 504 individus.	EV zona RZV versus ZVL : 85 % [31 ; 95] EV zona RZV versus placebo : 94 % [79 ; 98] ; 2 études ; groupe vacciné : 32/14 648 et groupe contrôle : 458/14 663 EV zona ZVL versus placebo : 57 % [-61 ; 84] ; 3 études ; groupe vacciné : 346/30 688 et groupe contrôle : 741/30 606