

## 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 polypathologique, 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 générale<sup>1</sup> 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%)
<b>Données de l'étude pivot SPS (environ 3 ans de suivi)</b>			
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)
<b>Données de l'étude LTPS (après 10 ans de suivi)</b>			
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%

<sup>1</sup> 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](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](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](http://www.hcsp.fr)