

Bénéfices de la prévention vaccinale du zona

Karine Bloch

Sanofi Pasteur MSD

Rationnel d'un vaccin zona

- ◆ Fréquence du zona et de ses complications douloureuses : augmente avec l'âge
 - Douleurs liées au zona invalidantes, au stade aigu comme chronique (DPZ = douleurs post-zostériennes)
 - Aucun traitement préventif
 - Traitement des DPZ (antiépileptiques/antalgiques/antidépresseurs) : d'efficacité inconstante et complexe chez le sujet âgé
- ◆ Episode de zona : booste l'immunité spécifique cellulaire
 - Récidives de zona : rares chez les immunocompétents ($\leq 5\%$)
- ◆ Hypothèse : Vaccination zona chez des adultes âgés porteurs du VZV reproduit le boost immunologique d'un épisode de zona

Caractéristiques de ZOSTAVAX®

◆ Vaccin zona vivant, atténué

- Une dose unique par voie sous-cutanée
- Même souche OKA/Merck que vaccin varicelle / Potentiel immunogénique 14 fois + élevé
- Pas de conservateur / Produit lyophilisé

◆ Les différentes étapes de l'AMM

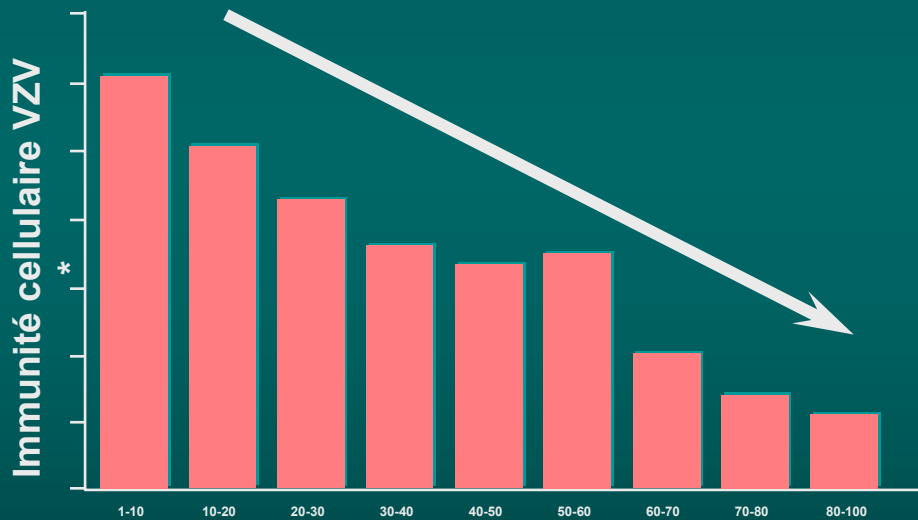
- 19 mai 2006
 - ◆ Forme congelée et administration chez les 60+
- 3 janvier 2007 :
 - ◆ Variations forme réfrigérée (2°- 8°C)
 - ◆ Co-administration possible avec le vaccin grippe
- 24 juillet 2007 :
 - ◆ Administration chez les 50+
- Juillet 2008 :
 - ◆ Administration possible en cas d'antécédent de zona

Impact de ZOSTAVAX® sur l'immunité cellulaire

ZONA

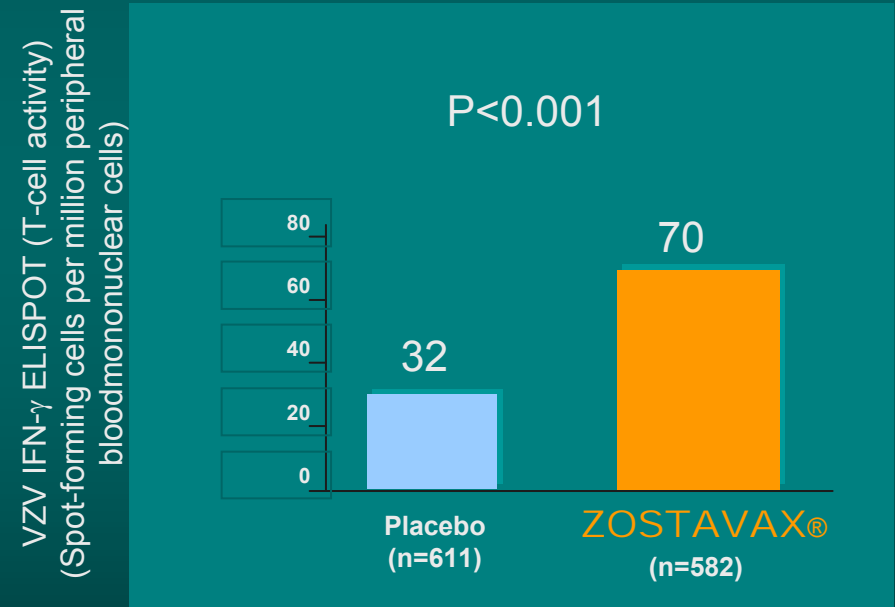
ZOSTAVAX®

Immunité cellulaire VZV :
décroit avec l'âge



Evolution de l'immunité cellulaire
VZV avec l'âge (1)

Restaure l'immunité cellulaire VZV
qui contrôle la réplication virale



Activité des cellules T chez les receveurs du
placebo vs vaccin, 6 semaines après vaccination
(évaluée dans un échantillon de 1395 sujets issus de la SPS)⁽²⁾

1 - Burke BL et al, Arch Intern Med (1982)

2 - Levin MJ et al, J Infect Dis (2008)

Etude princeps du dossier clinique : Shingle Prevention Study (SPS)

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

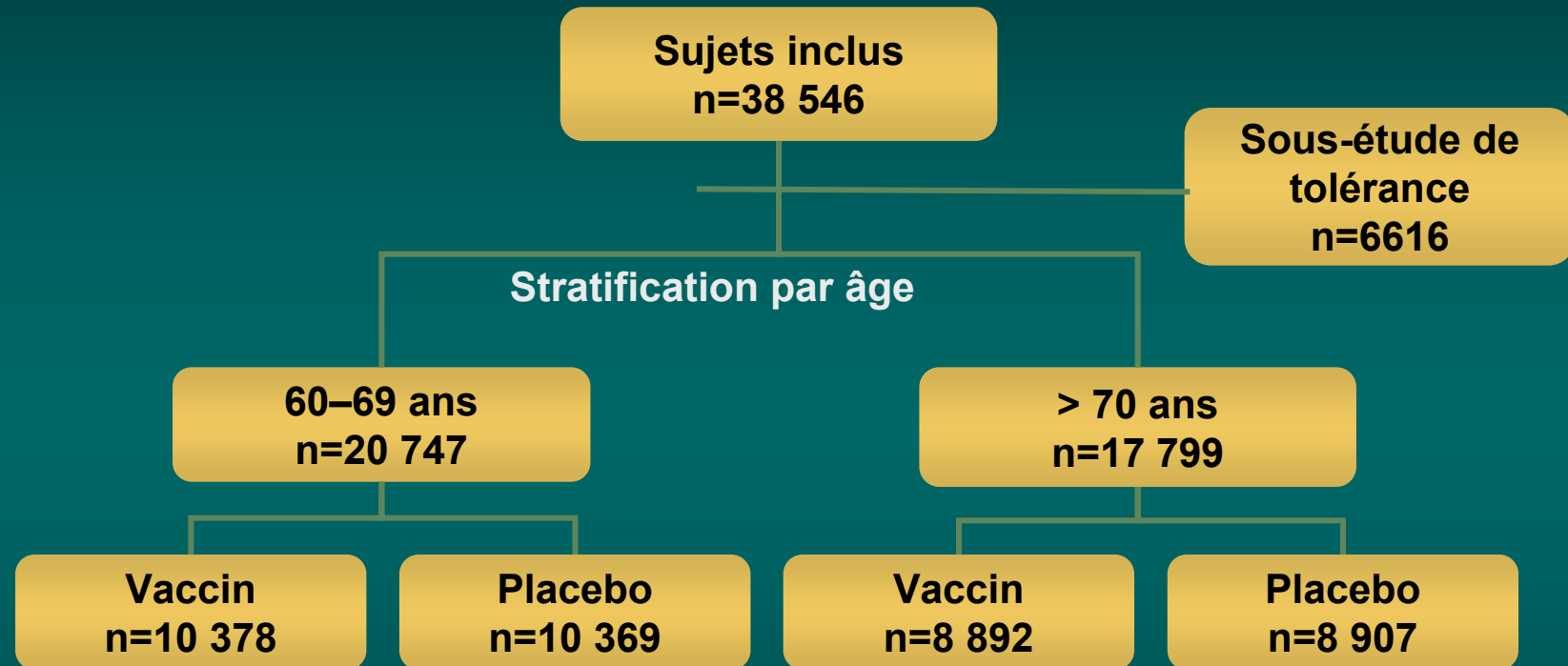
JUNE 2, 2005

VOL. 352 NO. 22

A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults

M.N. Oxman, M.D., M.J. Levin, M.D., G.R. Johnson, M.S., K.E. Schmader, M.D., S.E. Straus, M.D., L.D. Gelb, M.D., R.D. Arbeit, M.D., M.S. Simberkoff, M.D., A.A. Gershon, M.D., L.E. Davis, M.D., A. Weinberg, M.D., K.D. Boardman, R.Ph., H.M. Williams, R.N., M.S.N., J. Hongyuan Zhang, Ph.D., P.N. Peduzzi, Ph.D., C.E. Beisel, Ph.D., V.A. Morrison, M.D., J.C. Guatelli, M.D., P.A. Brooks, M.D., C.A. Kauffman, M.D., C.T. Pachucki, M.D., K.M. Neuzil, M.D., M.P.H., R.F. Betts, M.D., P.F. Wright, M.D., M.R. Griffin, M.D., M.P.H., P. Brunell, M.D., N.E. Soto, M.D., A.R. Marques, M.D., S.K. Keay, M.D., Ph.D., R.P. Goodman, M.D., D.J. Cotton, M.D., M.P.H., J.W. Gnann, Jr., M.D., J. Loutit, M.D., M. Holodniy, M.D., W.A. Keitel, M.D., G.E. Crawford, M.D., S.-S. Yeh, M.D., Ph.D., Z. Lobo, M.D., J.F. Toney, M.D., R.N. Greenberg, M.D., P.M. Keller, Ph.D., R. Harbecke, Ph.D., A.R. Hayward, M.D., Ph.D., M.R. Irwin, M.D., T.C. Kyriakides, Ph.D., C.Y. Chan, M.D., I.S.F. Chan, Ph.D., W.W.B. Wang, Ph.D., P.W. Annunziato, M.D., and J.L. Silber, M.D., for the Shingles Prevention Study Group*

SPS : Randomisation des inclus

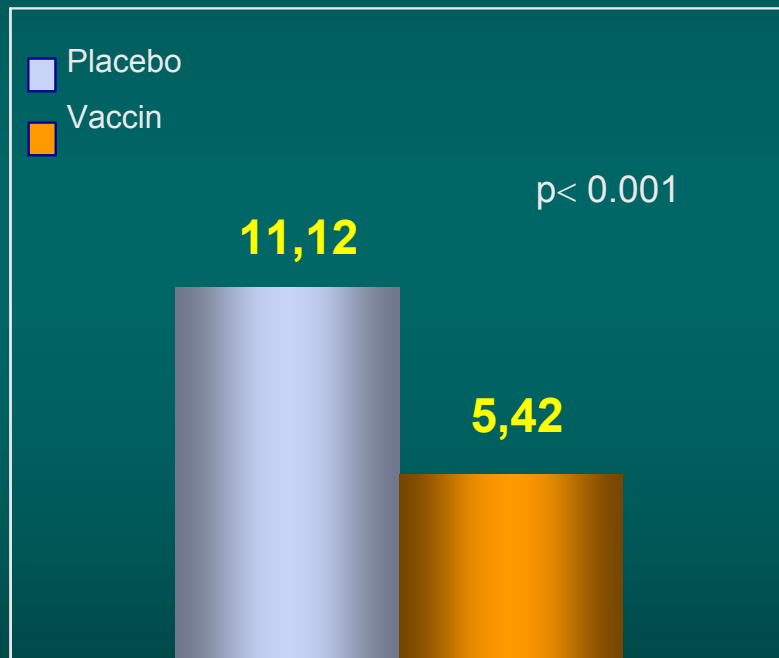


Groupes vaccinés : injection sous-cutanée
souche VZV Oka/Merck $\geq 18\,700$ PFU*

* PFU : plaque-forming units

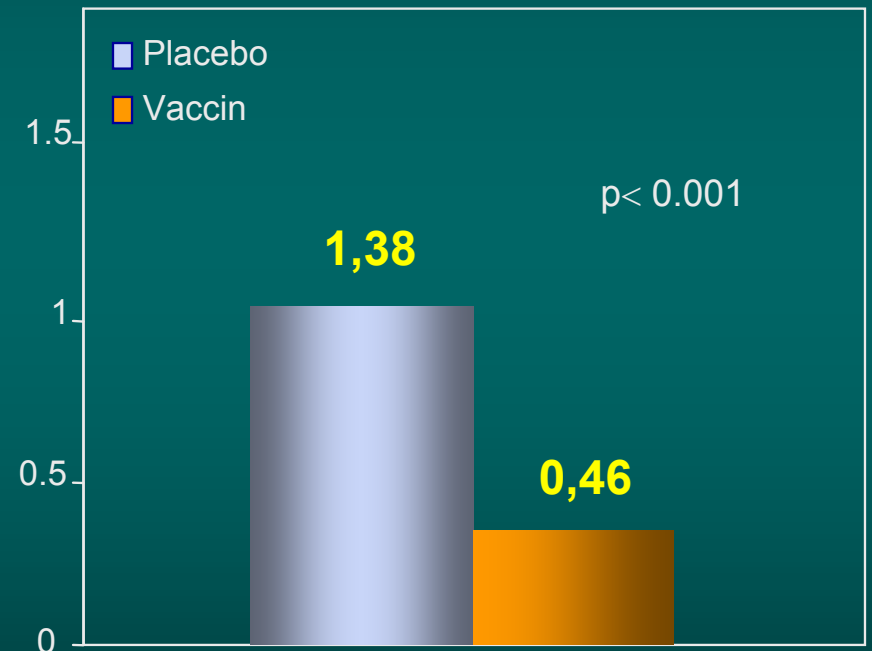
SPS : Principaux résultats d'efficacité (1)

Incidence zona / 1000 sujets-année



EV HZ = 51,3%
(IC 95% : 44,2 – 57,6%)

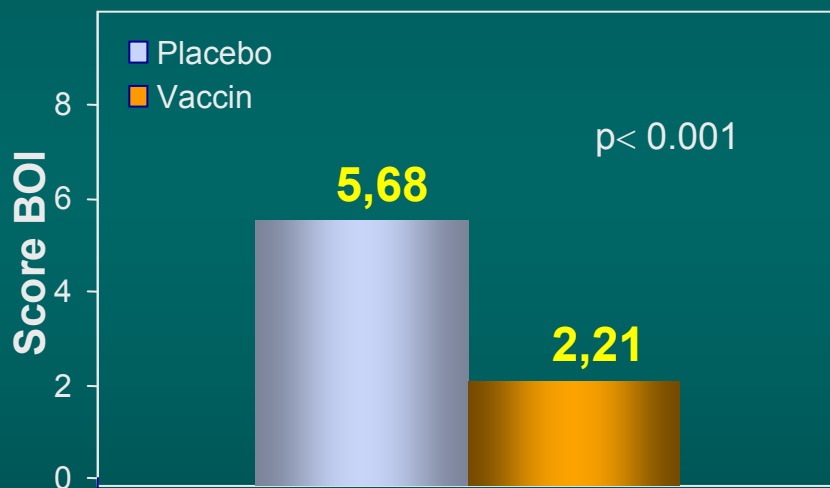
Incidence DPZ / 1000 sujets-année



EV DPZ = 66,5%
(IC : 47,5 – 79,2%)

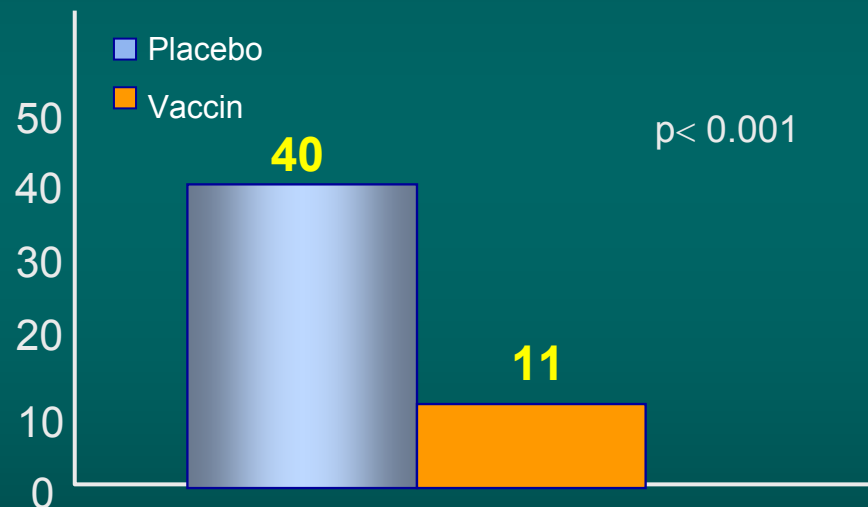
SPS : Principaux résultats d'efficacité (2)

Score BOI



EV BOI = 61,1%
(IC 95% : 51,1 – 69,1%)

Nombre de cas de zona sévère



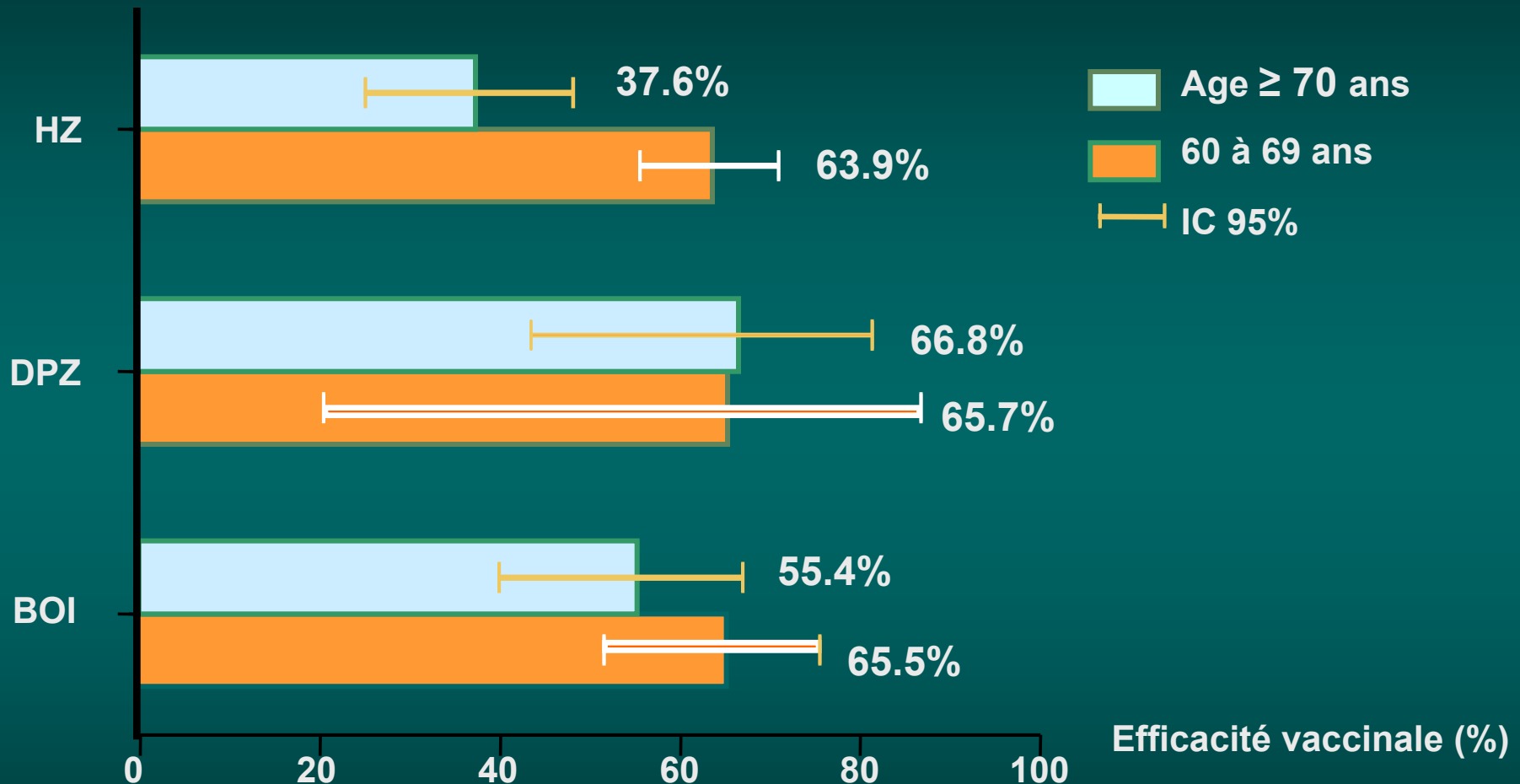
VE CZS= 73%
(95% CI : 46 - 87.6%)

Fréquence des EI (sous-groupe tolérance)

	Groupe vacciné N=3345	Groupe placebo N=3271
Décès	3 (0.1%)	2 (0.1%)
Au moins un EIG	64 (1.9%)	41 (1.3%)
- Lié au vaccin	0 (0%)	1 (0.03%)
Au moins un EI	1929 (58.1%)	1117 (34.4%)
- Lié au vaccin	1666 (50.1%)	640 (19.7%)
Au moins un EI général	820 (24.7%)	768 (23.6%)
- Lié au vaccin	209 (6.3%)	160 (4.9%)
– céphalées	46 (1.4%)	28 (0.9%) *
– fièvre	22 (0.7%)	12 (0.4%)
Au moins un EI local	1604 (48.3%)	539 (16.6%)*
- Lié au vaccin	1602 (48.2%)	536 (16.5%) *
– érythème	1188 (35.8%)	227 (7.0%) *
– douleur sensibilité	1147 (34.5%)	278 (8.5%) *
– oedème	871 (26.2%)	147 (4.5%) *
– érythème	10 (0.3%)	3 (0.3%)
– prurit	237 (7.1)	33 (1.0%)

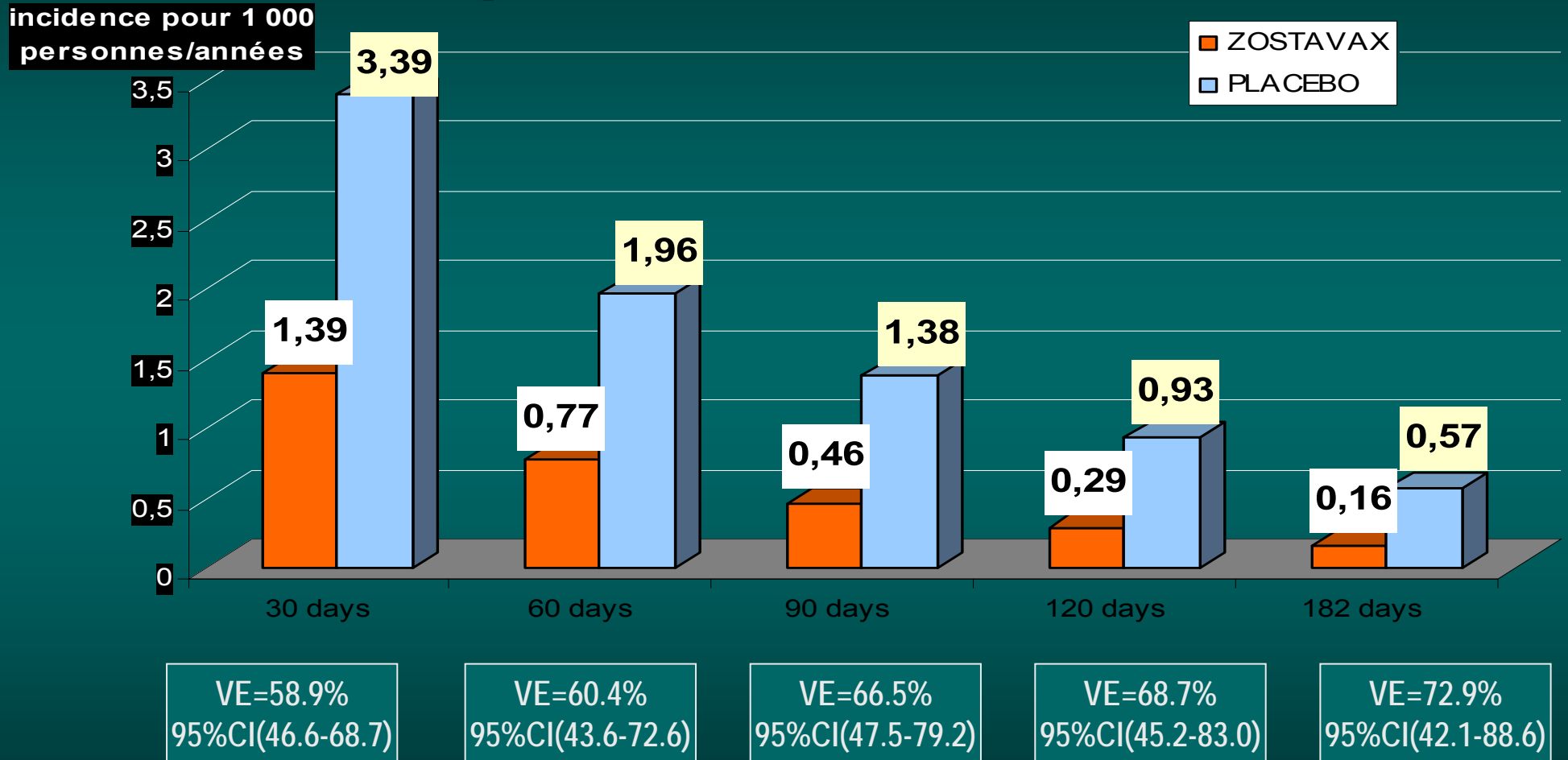
* p<0.001

SPS: Efficacité selon l'âge

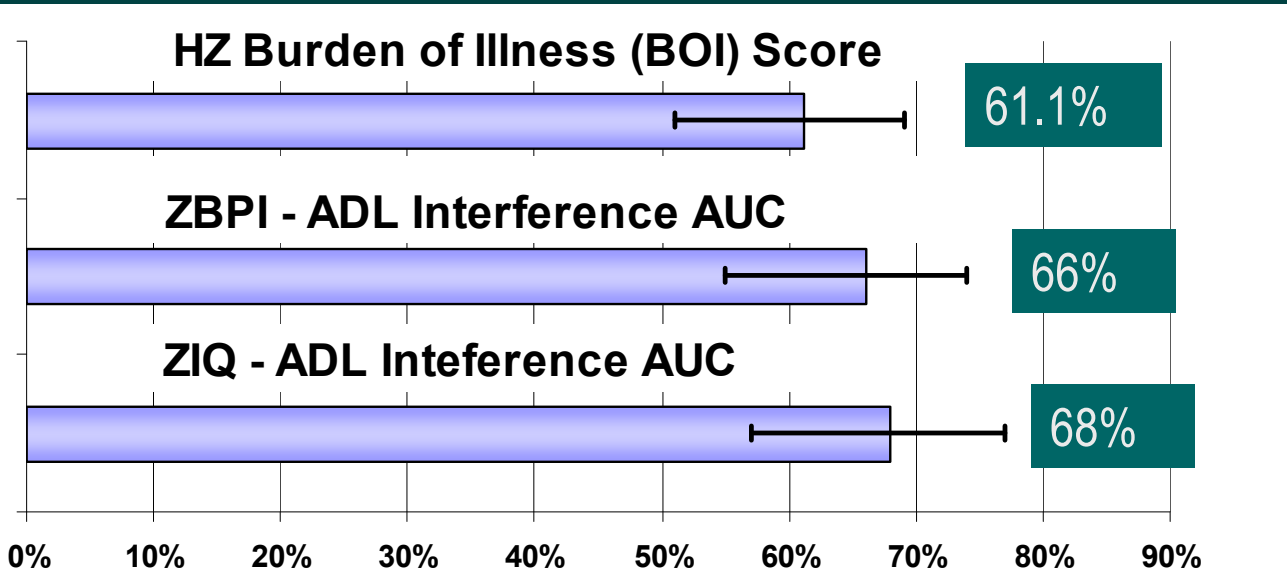


L'efficacité sur la prévention des DPZ est identique chez les 60-69 ans ou chez les ≥ 70 ans

Efficacité du vaccin sur l'incidence des DPZ selon la persistance des douleurs



SPS: Efficacité sur l'interférence du zona avec les activités de la vie quotidienne (ADL)



VE interférence ADL
 $\approx 66\%$

Items activités vie quotidienne ZBPI (7)

- ◆ Travail
- ◆ Activités Générales
- ◆ Humeur
- ◆ Marche
- ◆ Relation avec les autres
- ◆ Sommeil
- ◆ Joie de vivre

Items activités vie quotidienne ZIQ(11)

- ◆ Se laver
- ◆ S'habiller
- ◆ Préparer à manger
- ◆ Manger
- ◆ Voyager
- ◆ Faire du shopping
- ◆ Quitter la maison
- ◆ Se concentrer
- ◆ Activités de loisirs
- ◆ Faire le ménage

Evaluation de la persistance de l'efficacité

Shingles Prevention Study (SPS)
Nov-1998 à Apr-2004
19 270 ZOSTAVAX® / 19 276 placebo
Conduite dans 22 sites

Suivi : 4 ans
post-vaccination

Short-Term Persistence Study (STPS)
Dec-2004 à Mai-2007
7320 ZOSTAVAX® / 6950 placebo
de la SPS
Conduite dans 12 des 22 sites SPS

Vaccination du groupe placebo SPS
Oct-2005 à Apr-2007
13681 personnes
Conduite dans les 22 sites SPS

Suivi : 7 ans
post-vaccination

Long-Term Persistence Study (LTPS)
Mar-2006 à ~Feb-2011
6867 ZOSTAVAX® de SPS & STPS
Conduite dans 12 des 22 sites SPS
Pas de groupe placebo
→ contrôle "historique"

Suivi : 10 ans
post-vaccination

STPS : Maintien de l'efficacité vaccinale jusqu'à 7 ans après la vaccination

	SPS	STPS	LTPS
Effectif	N = 38546	N = 14270	N = 6867
Suivi	4 ans	7 ans	10 ans
VE (IC à 95%)	BOI <i>61,1%</i> (51,1 - 69,1)	<i>58,6%</i> (48,6 - 66,6)	CSR 02-2012
	HZ <i>51,3%</i> (44,2 - 57,6)	<i>48,7%</i> (42,0 - 54,7)	
	PHN <i>66,5%</i> (47,5 - 79,2)	<i>64,9%</i> (47,4 - 77,0)	
			Nouvelle dose ?

SPS = Shingles Prevention Study; STPS = Short-Term Persistence Study;
LTPS = Long-Term Persistence Study

Principaux résultats de la STPS

- ◆ L'efficacité de Zostavax se maintient jusqu'à 7 ans après vaccination
- ◆ Les résultats sur les critères d'efficacité du vaccin (incidence zona et DPZ, BOI) sont globalement comparables pour STPS et SPS
- ◆ La persistance de l'efficacité du vaccin continue d'être évaluée : 89,3% (6623 sujets) du groupe vacciné de la STPS est inclus dans la LTPS

Développement clinique de Zostavax (1)

N=762	Administration concomitante avec le vaccin grippe ¹	Immunogénicité et tolérance identique dans les 2 groupes : Ad. concomitante possible
N=1113	Comparaison immunogénicité et tolérance chez des adultes de 50 à 59 ans et >60 ans ²	Immunogénicité et tolérance identiques dans les 2 groupes : indication ≥ 50 ans
N=471	Administration concomitante avec vaccin pneumococcique ³	Immunogénicité de ZOSTAVAX réduite : pas d'ad. concomitante
N=150	Sécurité, tolérance et immunogénicité chez des sujets avec antécédent de zona ⁴	Immunogénicité et tolérance identique dans les 2 groupes : ad. possible si ATCD zona

1. Kerzner B et al. JAGS.2007

2. Sutradhar S.C. et al. Clin. Vaccine Immunol 2009

3. Macintyre et al. Clin Infect Dis 2009
submission planned

4. Mills R. et al. Poster 2008

Développement clinique de Zostavax (2)

N=750	Immunogénicité et tolérance d'une dose versus deux doses (1 mois ou 3 mois d'intervalle) chez des sujets de plus de 70 ans ⁶	Immunogénicité et tolérance non modifiée par l'administration d'une 2 ^{ème} dose à 1 ou 3 mois d'intervalle
N=92	Immunogénicité et tolérance d'un lot avec immunogénicité minimale et approchant de la date d'expiration chez des sujets ≥50 ans ⁷	Immunogénicité et tolérance non modifiées dans ces conditions spécifiques
N=11980	Sécurité et tolérance chez des sujets ≥ 60 ans ⁸	Bon profil de tolérance confirmé

5. CSR Data on file

6. Executive summary – Data on file

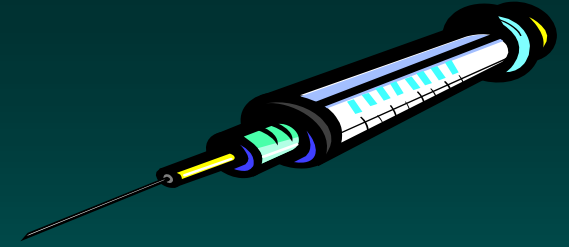
7. CSR Data on file

8. CSR Data on file

Zostavax® en bref

Type de vaccin	<ul style="list-style-type: none">❑ Vaccin zona vivant atténué
Indication	<ul style="list-style-type: none">❑ Prévention du zona et des DPZ❑ Indiqué pour l'immunisation des sujets de plus de 50 ans
Posologie	<ul style="list-style-type: none">❑ 1 dose = 0.65 ml❑ Nécessité et délai d'un éventuel rappel inconnus à ce jour
Administration	<ul style="list-style-type: none">❑ Administration sous-cutanée, de préférence dans la région deltoïdienne
Administration concomitante	<ul style="list-style-type: none">❑ Administration concomitante possible avec le vaccin grippe (en deux sites distincts) mais pas avec le vaccin pneumocoque
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none">❑ Immunodéficience et traitements immunosuppresseurs❑ Pas de contre-indication avec des corticostéroïdes locaux ou inhalés ni avec de faibles doses de corticoïdes systémiques
Tolérance	<ul style="list-style-type: none">❑ Céphalées et réactions locales au site d'injection = EI les + fréquents❑ Qualité de la réponse immune et du profil de tolérance non modifiée chez les sujets avec ATCD de zona❑ Bonne tolérance chez les sujets VZV séronégatifs ou faiblement +

Conclusion



- ◆ ZOSTAVAX réduit :
 - les cas de zona (51%), notamment les formes sévères (73%)
 - les cas de DPZ (66%)
 - le BOI (61%) et l'altération des activités de la vie quotidienne
- ◆ Son efficacité sur les DPZ est identique au-delà de 70 ans et augmente avec la sévérité des DPZ
- ◆ La STPS confirme le maintien de l'efficacité vaccinale jusqu'à 7 ans après vaccination ; données à 10 ans à venir (LPS)
- ◆ Son utilisation est simple (1 seule injection, administration possible avec le vaccin grippe) et peut prévenir chez le sujet âgé les DPZ et l'altération de la qualité de vie