

# Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis

---

Journal-Club 07. Januar 2019

M. von Rotz

# Zostavax<sup>®</sup>

- Attenuierter Varizellen-Lebendimpfstoff
- 2007 durch Swissmedic zugelassen
- 2010 Impfeempfehlung (BAG, EKIF) abgewiesen
  - fehlende Langzeit-Wirksamkeitsdaten, begrenzter Nutzen, ungünstige Kosten-Nutzen-Analyse
- 2015 erneute Prüfung der Impfeempfehlung
  - Langzeitdaten zur Wirksamkeit, Kosten-Nutzen-Studien (nach Reduktion des Impfstoffpreises)
- 11/2017 Aufnahme in den Schweizerischen Impfplan
- Einzeldosis (beinhaltet >19'400 PFU), s.c.

# Impfempfehlung

Einzelndosis für die zwei von Herpes zoster am meisten betroffenen Zielgruppen:

- Immunkompetente Personen zw. 65 - 79 Jahren
- In naher Zukunft voraussichtlich bzw. wahrscheinlich immungeschwächte PatientInnen zw. 50 - 79 Jahren
  
- Weder zur Prävention von Varizellen noch zur Behandlung von Herpes zoster oder post-herpetische Neuralgie geeignet.
  
- Kosten nicht durch obligatorische Krankenversicherung übernommen

# Herpes zoster

- 25% der Population hat Lifetime-Risiko
- $\frac{2}{3}$  der Erkrankten > 50 Jahre
- Morbidität durch H. zoster nimmt mit Alter zu
- Effizienz der Impfung nimmt bei >70 Jahren ab
- Kontraindikation bei Immunsuppression
- Neuer, rekombinanter Impfstoff

# Shingrix<sup>®</sup>

- Adjuvanter rekombinanter Impfstoff
- 10/2017 Zulassung in Kanada, USA
- 03/2018 Europäische Union
  
- Zulassung für Prävention von Herpes zoster in Erwachsenen >50 Jahren. Pooled clinical trials zeigten >90% Wirksamkeit in allen Altersgruppen.
  
- 2 Dosen (0 und 2-6 Monate), beinhaltet 50 µg Varizellen-Zoster Virus Glykoprotein E, i.m.

# Ausgangslage

- Frühere Cochrane review
  - hat Personen <60 Jahren und Immunsupprimierte ausgeschlossen
  - Ausschluss einer grossen RCT (mit 22'000 Patienten)
  - Observationsstudien ausgeschlossen (wichtig für die Untersuchung der Sicherheit von Impfstoffen)
- Keine head-to-head Vergleiche zwischen den beiden Impfungen

# PICOS - Model

- **P**opulation Erwachsene > 50 Jahre
- **I**ntervention Abgeschwächte Lebendimpfstoff für H. zoster
- **C**omparator Adjuvante rekombinante Impfstoff, Placebo, kein Impfstoff. Verschiedene Dosierungen, Verabreichung (gleicher Impfstoff).

# PICOS - Model

- **O**utcomes
  - Effizienz der Impfung zur Prävention von H. zoster (primäre Outcome).
  - Sekundäre Outcome: Wirkung gegen post-herpetische Neuralgie und H. ophthalmicus.
  - Lebensqualität.
  - Sicherheit des Impfstoffes: UAW an der Injektionsstelle, systemische/schwere UAW, Rückzug von Patienten (wegen NW).
  - Potentielle Immun-vermittelte Erkrankungen, Tod.
- **S**tudy designs
  - Experimentelle Studien (RCT, non-RCT), Observations-Studien (Kohorten-Studien, Case-control-Studien)



# Ausschluss

- Experimentelle Herpes zoster-Impfungen
- Studien-Design (ohne Vergleichs-Gruppe): Case-Serien, Review's, gepoolte Analysen.

# Literatur-Suche, Screening-Prozess

- Paare von Reviewer, unabhängig Studien eingeschlossen
- Interrater-Reliabilität im Screening 80%
- Dritte Reviewer hat Diskrepanzen ausgeräumt
- Risiko von Bias-Einschätzung (verschiedene Tools)

Characteristics	No (%) of studies
Publication year:	
1998-2002	1 (4)
2003-0	3 (11)
2008-12	7 (26)
2013-17	16 (59)
Geographical region:	
Asia	2 (7)
Europe	5 (19)
North America	9 (33)
Multi-continent	11 (41)
Study setting:	
Single centre	3 (11)
Multicentre	20 (74)
Not reported	4 (15)
Study design:	
Case-control	1 (4)
Non-randomised controlled trial	1 (4)
Cohort	3 (11)
Randomised controlled trial	22 (81)

Charakteristik der 27  
eingeschlossenen  
Studien

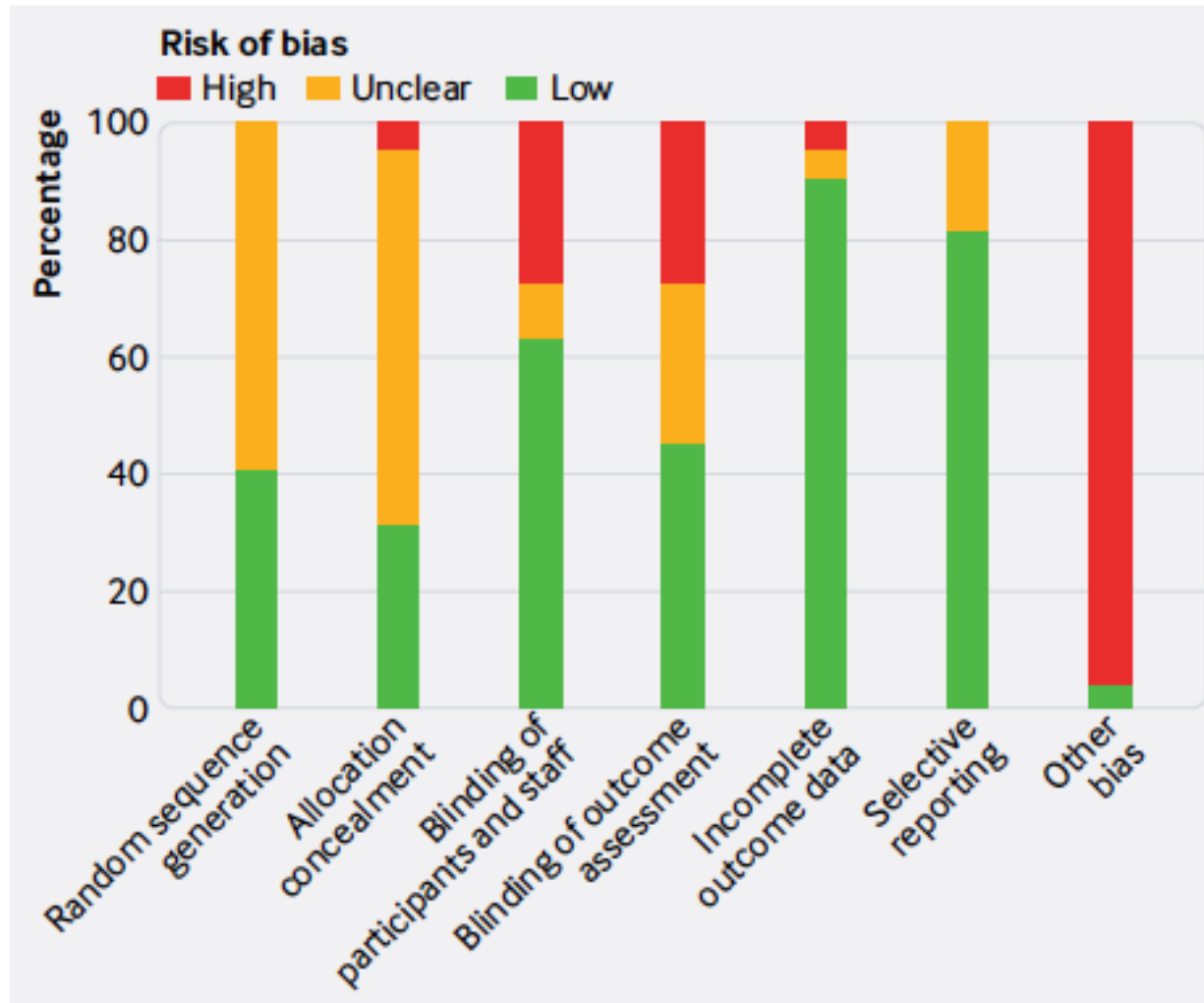
Study duration (months)*†:	
0-12	5 (19)
13-24	7 (26)
25-36	6 (22)
37-48	4 (15)
49-60	2 (7)
>60	2 (7)
Not reported	1 (4)
Frequency of interventions examined:	
Live attenuated herpes zoster vaccine	19 (70)
Adjuvant recombinant subunit herpes zoster vaccine	7 (26)
Varicella zoster vaccine	1 (4)
Live attenuated herpes zoster vaccine and pneumovax 23 vaccine	1 (4)
Outcomes‡:	
Herpes zoster suspected/confirmed	22 (81)
Herpes zoster ophthalmicus	3 (11)
Post-herpetic neuralgia	4 (15)
Injection site adverse event	21 (78)
Systemic adverse event	17 (63)
Serious adverse event	20 (74)
Withdrawals related to adverse event	17 (63)
Potential immune mediated disease	4 (15)
Death	20 (74)
Quality of life	0 (0)

Charakteristik der 27  
eingeschlossenen  
Studien

Characteristics	No (%) of studies
Age group (years):	
≥50	11 (41)
≥60	10 (37)
≥70	2 (7)
50-59	1 (4)
50-70	1 (4)
60-70	1 (4)
60-88	1 (4)
Immune related health:	
Immunocompetent†	23 (85)
Immunodeficient	2 (7)
Mixed	2 (7)
Proportion women (%):	
<50	5 (19)
50-60	13 (48)
61-75	9 (33)
History of herpes zoster:	
Yes	1 (4)
No	24 (89)
Not reported	2 (7)
History of varicella zoster:	
Yes	18 (67)
No	1 (4)
Not reported	8 (30)

Charakteristik der Teilnehmer der 27 eingeschlossenen Studien

# Risiko für Bias



# Resultate

HZ/su = h. zoster adjuvant recombinant subunit vaccine  
 ZVL = h. zoster live attenuated vaccine

Treatment comparison, reference	No of studies (No of patients)	Study group (No of events/ total No)		Odds ratio from direct and indirect comparisons (95% CrI) (95% PrI) (95% PrI) indirect comparison only)	Risk ratio		Vaccine efficacy % (95% CrI)
		Treatment	Control		Direct comparison (meta-analysis) (95% CrI)	Indirect comparison (95% CrI) (95% PrI)	
<b>Doctor or laboratory confirmed herpes zoster cases:</b>							
5 RCTs, 90 605 participants, average follow-up 28 (range 2-44) months							
HZ/su v ZVL	—	—	—	0.15 (0.02 to 0.68) (0.01 to 1.42)*	—	0.15 (0.02 to 0.69) (0.01 to 1.41)*	85 (31 to 98)*
HZ/su v placebo <sup>56 62 78</sup>	2 (29 311)	32/14 648	458/14 663	0.06 (0.02 to 0.21)*	0.06 (0.02 to 0.21)*	—	94 (79 to 98)*
ZVL v placebo <sup>10 11 70 80-87</sup>	3 (61 294)	346/30 688	741/30 606	0.43 (0.15 to 1.63)	0.43 (0.16 to 1.61)	—	57 (-61 to 84)
Common within network between study variance	—	—	—	—	0.37 (0.02 to 3.02)	0.37 (0.02 to 3.10)	—
<b>Suspected herpes zoster cases:</b>							
7 RCTs, 91 840 participants, average follow-up 20 (range 1-44) months							
HZ/su v ZVL	—	—	—	0.37 (0.20 to 0.57) (0.16 to 0.71)*	—	0.37 (0.20 to 0.57) (0.16 to 0.71)*	63 (43 to 80)*
HZ/su v placebo <sup>56 62 78</sup>	2 (29 311)	150/14 648	643/14 663	0.23 (0.15 to 0.33)*	0.23 (0.16 to 0.34)*	—	77 (66 to 84)*
ZVL v placebo <sup>10 11 61 66 70 80-87</sup>	5 (62 529)	597/31 307	1000/31 222	0.60 (0.47 to 0.93)*	0.61 (0.48 to 0.93)*	—	39 (7 to 52)*
Common within network between study variance	—	—	—	—	0.01 (0.00 to 0.46)	0.01 (0.00 to 0.49)	—
<b>Herpes zoster ophthalmicus cases:</b>							
2 RCTs, 14 209 participants, average follow-up 25 (range 2-60) months							
HZ/su v placebo <sup>56 78</sup>	1 (13 900)	1/6950	6/6950	0.12 (0.00 to 0.84)*	0.12 (0.00 to 0.84)*	—	88 (16 to 100)*
ZVL v placebo <sup>70</sup>	1 (309)	1/207	0/102	2.57 (0.08 to 1293.66)	2.57 (0.08 to 830.34)	—	-157 (-129266 to 92)
Common within network between study variance	—	—	—	—	0.48 (0.00 to 5.07)	—	—
<b>Post-herpetic neuralgia:</b>							
2 RCTs, 52 446 participants, average follow-up 26 (range 6-46) months							
HZ/su v placebo <sup>56 78</sup>	1 (13 900)	4/6950	28/6950	0.13 (0.04 to 0.35)*	0.13 (0.04 to 0.35)*	—	87 (65 to 96)*
ZVL v placebo <sup>10 80-86</sup>	1 (38 546)	27/19 270	80/19 276	0.33 (0.21 to 0.51)*	0.34 (0.21 to 0.51)*	—	66 (49 to 79)*
Common within network between study variance	—	—	—	—	0.46 (0.00 to 4.93)	—	—

CrI=credible interval; PrI=prediction interval; RCT=randomised controlled trial; HZ/su=herpes zoster adjuvant recombinant subunit vaccine; ZVL=herpes zoster live attenuated vaccine.  
 \*P<0.05.  
 †Only one study included in comparison.



# Resultate

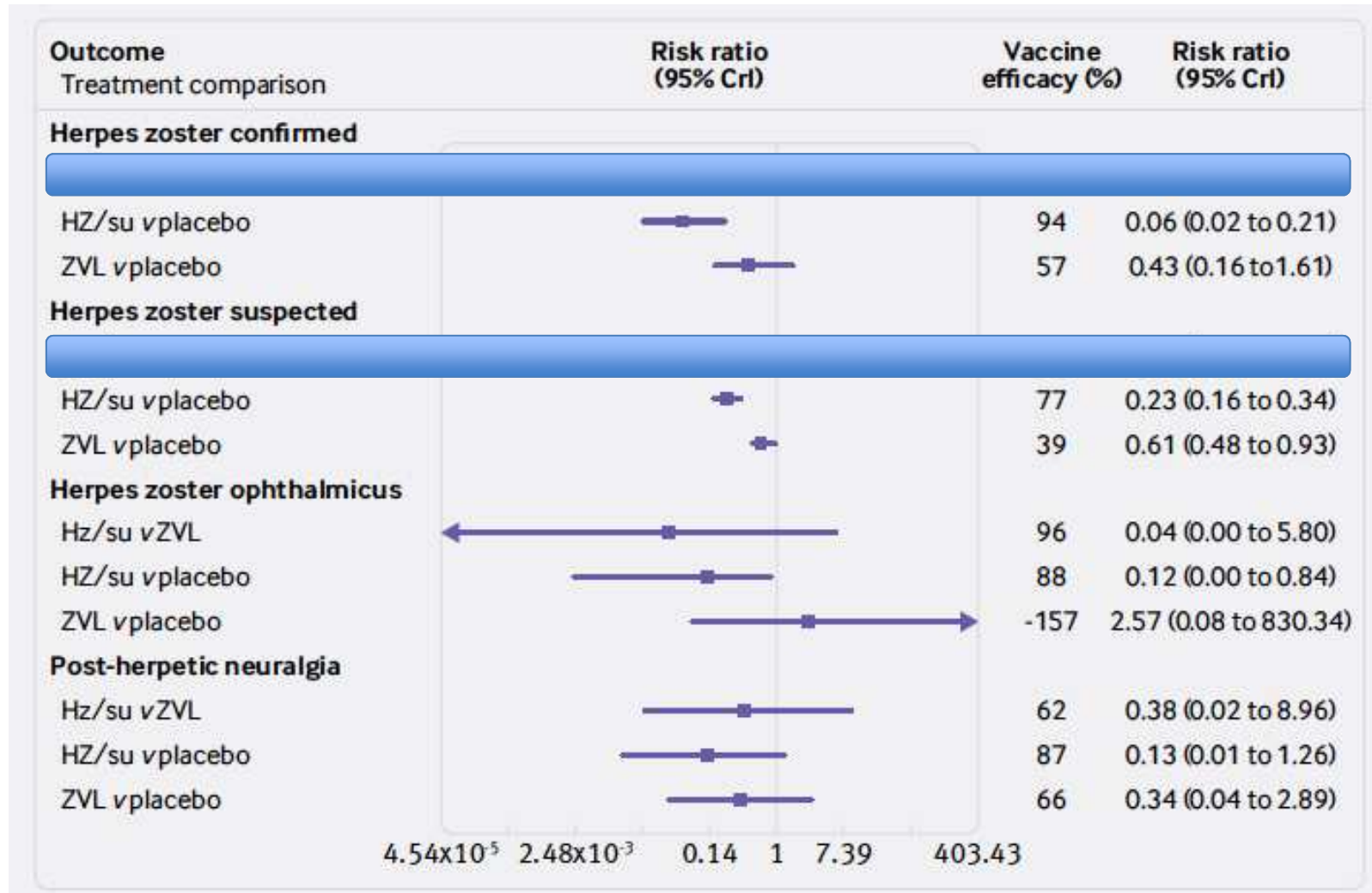
HZ/su = h. zoster adjuvant recombinant subunit vaccine  
 ZVL = h. zoster live attenuated vaccine

Treatment comparison, reference	No of studies (No of patients)	Study group (No of events/ total No)		Odds ratio from direct and indirect comparisons (95% CrI) (95% PrI indirect comparison only)	Risk ratio		Vaccine efficacy % (95% CrI)
		Treatment	Control		Direct comparison (meta-analysis) (95% CrI)	Indirect comparison (95% CrI) (95% PrI)	
5 RCTs, 90 605 participants, average follow-up 28 (range 2-44) months							
HZ/su v ZVL	—	—	—	0.15 (0.02 to 0.68) (0.01 to 1.42)*	—	0.15 (0.02 to 0.69) (0.01 to 1.41)*	85 (31 to 98)*
HZ/su v placebo <sup>56 62 78</sup>	2 (29 311)	32/14 648	458/14 663	0.06 (0.02 to 0.21)*	0.06 (0.02 to 0.21)*	—	94 (79 to 98)*
ZVL v placebo <sup>10 11 70 80-87</sup>	3 (61 294)	346/30 688	741/30 606	0.43 (0.15 to 1.63)	0.43 (0.16 to 1.61)	—	57 (-61 to 84)
Common within network between study variance	—	—	—	—	0.37 (0.02 to 3.02)	0.37 (0.02 to 3.10)	—
7 RCTs, 91 840 participants, average follow-up 20 (range 1-44) months							
HZ/su v ZVL	—	—	—	0.37 (0.20 to 0.57) (0.16 to 0.71)*	—	0.37 (0.20 to 0.57) (0.16 to 0.71)*	63 (43 to 80)*
HZ/su v placebo <sup>56 62 78</sup>	2 (29 311)	150/14 648	643/14 663	0.23 (0.15 to 0.33)*	0.23 (0.16 to 0.34)*	—	77 (66 to 84)*
ZVL v placebo <sup>10 11 61 66 70 80-87</sup>	5 (62 529)	597/31 307	1000/31 222	0.60 (0.47 to 0.93)*	0.61 (0.48 to 0.93)*	—	39 (7 to 52)*
Common within network between study variance	—	—	—	—	0.01 (0.00 to 0.46)	0.01 (0.00 to 0.49)	—
2 RCTs, 14 209 participants, average follow-up 25 (range 2-60) months							
HZ/su v placebo <sup>56 78</sup>	1 (13 900)	1/6950	6/6950	0.12 (0.00 to 0.84)*	0.12 (0.00 to 0.84)*	—	88 (16 to 100)*
ZVL v placebo <sup>70</sup>	1 (309)	1/207	0/102	2.57 (0.08 to 1293.66)	2.57 (0.08 to 830.34)	—	-157 (-129266 to 92)
Common within network between study variance	—	—	—	—	0.48 (0.00 to 5.07)	—	—
2 RCTs, 52 446 participants, average follow-up 26 (range 6-46) months							
HZ/su v placebo <sup>56 78</sup>	1 (13 900)	4/6950	28/6950	0.13 (0.04 to 0.35)*	0.13 (0.04 to 0.35)*	—	87 (65 to 96)*
ZVL v placebo <sup>10 80-86</sup>	1 (38 546)	27/19 270	80/19 276	0.33 (0.21 to 0.51)*	0.34 (0.21 to 0.51)*	—	66 (49 to 79)*
Common within network between study variance	—	—	—	—	0.46 (0.00 to 4.93)	—	—

CrI=credible interval; PrI=prediction interval; RCT= randomised controlled trial; HZ/su=herpes zoster adjuvant recombinant subunit vaccine; ZVL=herpes zoster live attenuated vaccine.  
 \*P<0.05.  
 †Only one study included in comparison.

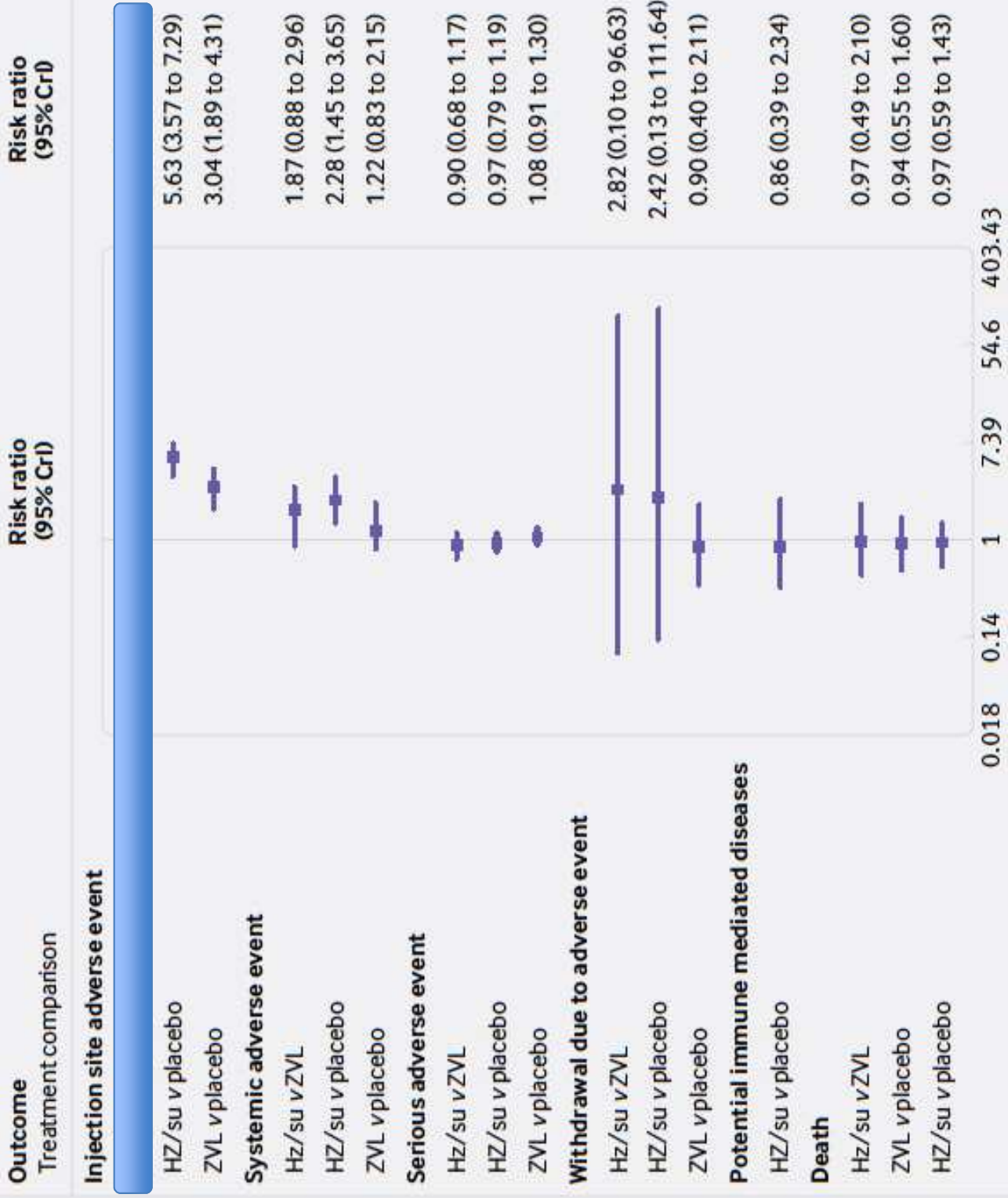


# Effizienz der Impfungen

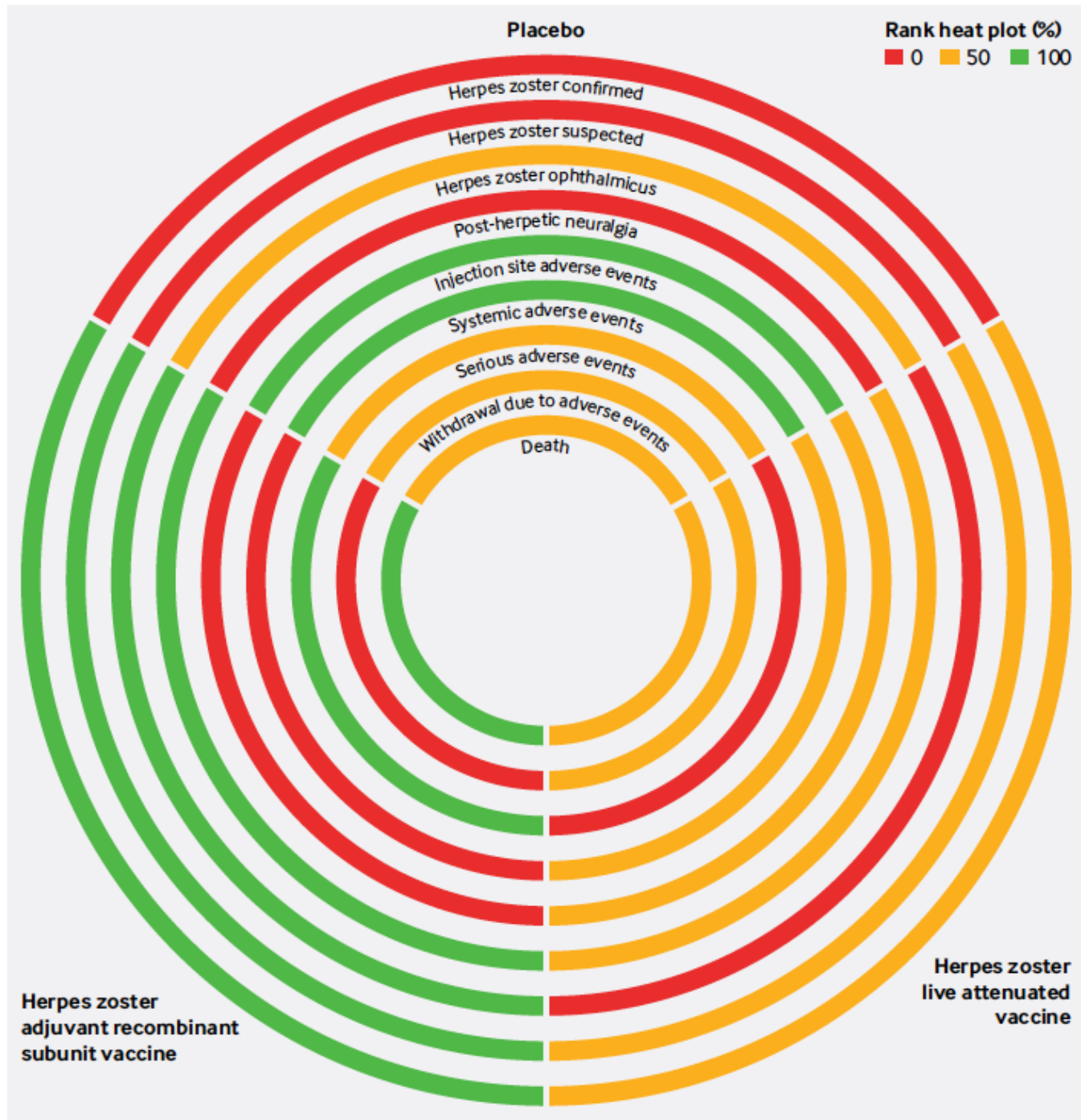


HZ/su = h. zoster adjuvant recombinant subunit vaccine

ZVL = h. zoster live attenuated vaccine



0.018 0.14 1 7.39 54.6 403.43



Zusammenfassung:  
 Therapie-Hierarchie  
 über alle Outcomes.

# Stärken / Limitationen

- + Einschluss von 'grey literature'
- + Vergleich der beiden vorhandenen Impfstoffe
- + Internationale Richtlinien für Reviews und Meta-Analysen
- + Statistik
  
- Eingeschlossene Studien betroffen von Bias
- Mehrere Analysen nicht durchgeführt wegen ungenügend vorliegender Daten
- Asymmetrischer funnel-plot für vermuteten H. zoster
- Statistik

# Vergleich mit anderen Studien

- Aktueller Trial: direkter Vergleich der Impfstoffe
- CDC Review mit gleicher Empfehlung
- Retrospektive Kohorten-Studie:
  - Lebendimpfstoff effektiv, Immunität nimmt ab nach 5 Jahren, weniger effektiv in älteren Personen

# Offene Fragen

- Wirkung bei immunsupprimierten Personen?
- Lebendimpfstoff besser für post-herpetische Neuralgie?
- Booster-Dosis für Lebendimpfstoff nötig?
- Rekombinante Impfstoff vergleichbar Kosten-effektiv?
- Auswirkungen für die Sicherheit, rekombinante Impfstoff beinhaltet ein Adjuvant?