



Lezione n 7 Sabato 16/11/24

VACCINAZIONE ANTI HERPES ZOOSTER
Minifocus per la Medicina Territoriale

Fabio Albini

Internista e Cardiologo

Responsabile «Ambulatorio Ipertensione e
Protezione CV Milano-Nord»

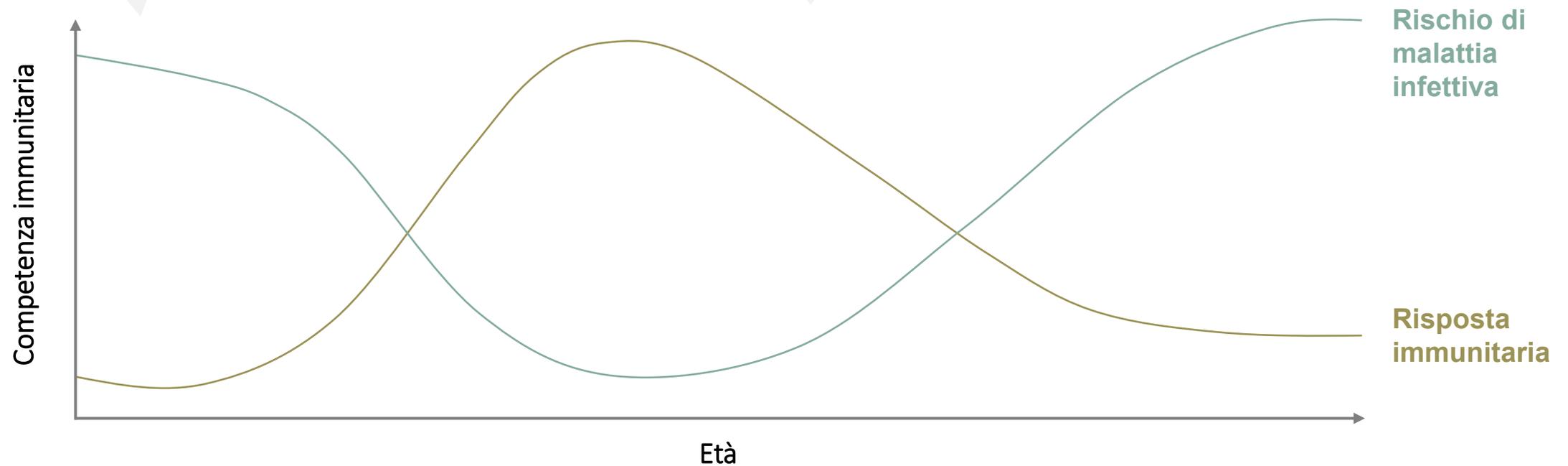
Responsabile «Accademia di alta formazione
clinica per medici del territorio»

Il Sistema immunitario cambia con l'avanzare dell'età

Il **sistema immunitario** dei neonati è immaturo e li espone al rischio di infezioni¹

Con l'**avanzare dell'età**, le **funzioni immunitarie** prima maturano e poi iniziano a **decadere**^{1,2}

Il **sistema immunitario indebolito** degli anziani li rende suscettibili ad alcune malattie infettive¹



L'HZ è causato dalla riattivazione del virus varicella zoster dormiente

Infezione primaria:
varicella¹

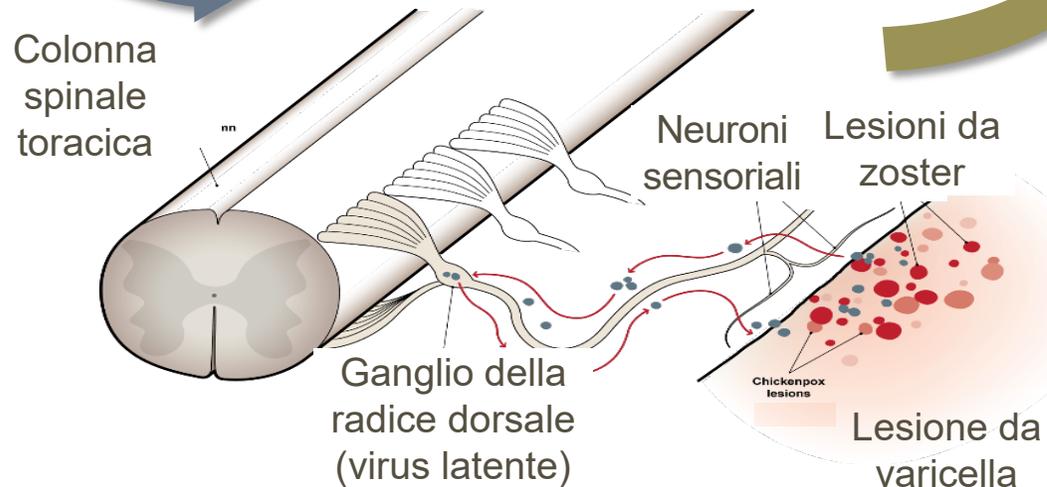


© iaflo69, Depositphotos, Inc.



*vedere nota a piè di pagina

Il VZV si latentizza nei
gangli dei nervi
sensoriali¹



Riattivazione dell'infezione:
HZ (herpes zoster)¹



Immagini di Shutterstock



Immagini di Shutterstock

Circa il 98% degli adulti ≥ 40 anni mostra evidenza sierologica di infezione da VZV in Italia²

*DATI DELL'AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. INFEZIONI DA VIRUS DELLA VARICELLA ZOSTER. IN: KIMBERLIN DW, BRADY MT, JACKSON MA, LONG SS, EDS. RED BOOK©: 2015 REPORT OF THE COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. ELK GROVE VILLAGE, IL: AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; 2015:846-860. COPYRIGHT © 2015. REPRODUCED WITH PERMISSION. HZ, HERPES ZOSTER; VZV, VARICELLA ZOSTER VIRUS. 1. KIMBERLIN DW, ET AL. NEW ENGL J MED 2007;356:1338-43; 2. DE DONNO A. ET AL., HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS. 2017, VOL 13, NO 2, 385-390

Il rischio di HZ aumenta con il declino della funzionalità del sistema immunitario

Invecchiamento del sistema immunitario (immunosenescenza)¹

Adulti e anziani (≥50 anni di età)



Immagini di Shutterstock

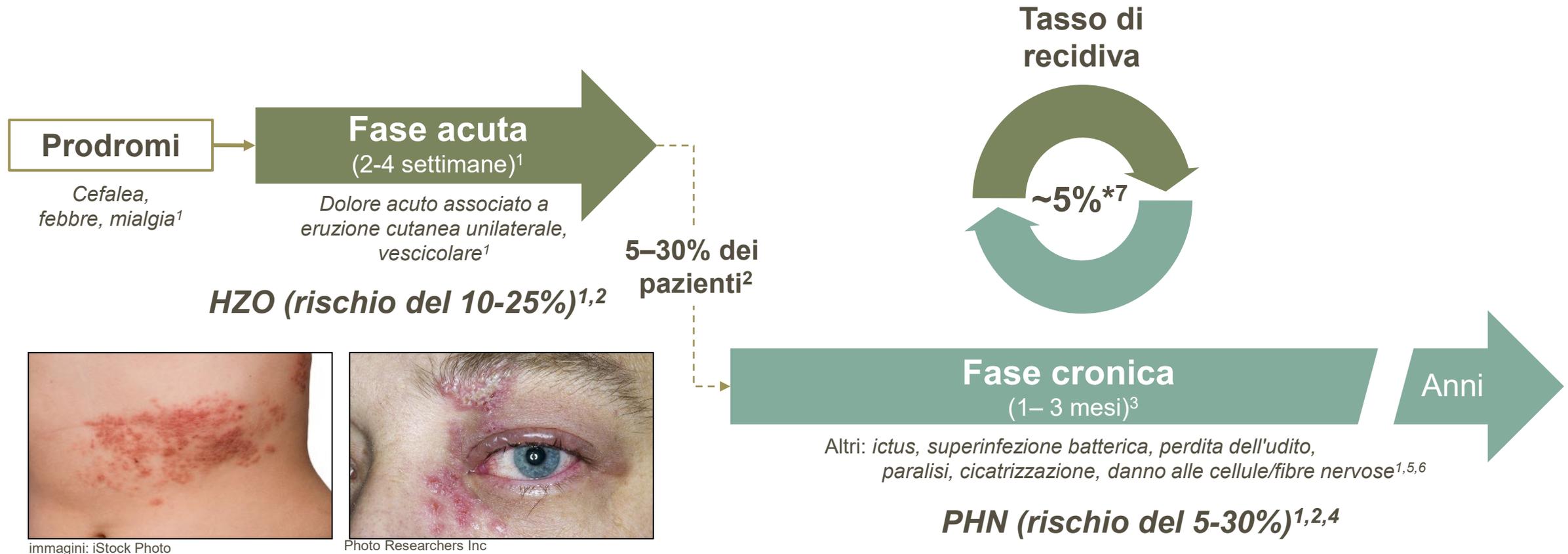
Sistema immunitario compromesso (immunocompromessi)¹



Immagini di Getty images

1. Harpaz R, et al. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1–30

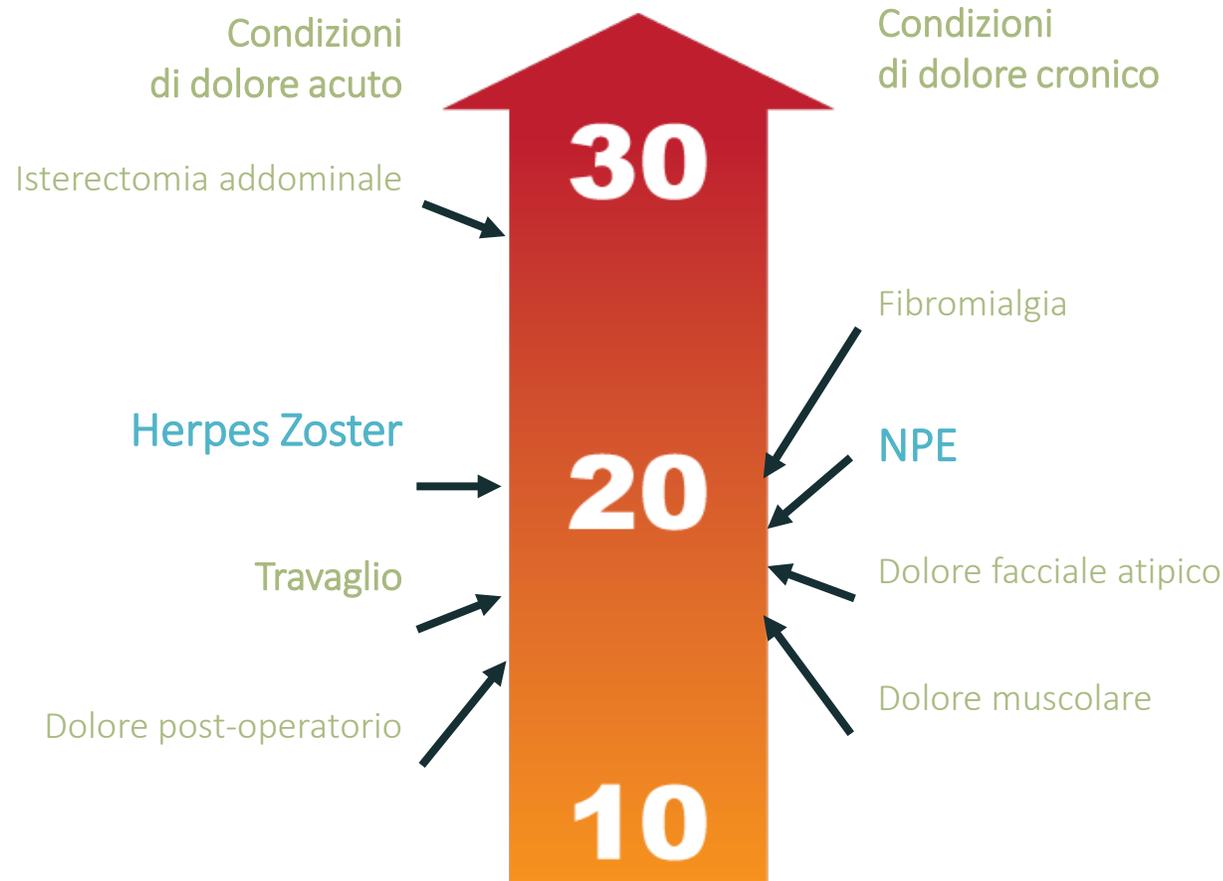
Il decorso naturale dell'HZ consiste in una fase acuta che può essere seguita da complicanze croniche



*Oltre ~8 anni di follow-up
HZO, herpes zoster oftalmico; PHN, nevralgia post-erpetica

1. Harpaz R, et al. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-30; 2. Kawai K, et al. *BMJ Open* 2014;4:e004883; 3. Opstelten W, et al. *Fam Pract* 2002;19:471-5; 4. Dworkin RH, et al. *J Pain* 2008;9:S37-4; 5. Dworkin RH, et al. *Clin Infect Dis* 2007;44:S1-26; 6. Nagel MA and Gildea D. *Curr Neurol Neurosci rep* 2015;15:16; 7. Yawn BP, et al. *Mayo Clin Proc* 2011;86:88-93

Dolore da Herpes Zoster



*Utilizzando il questionario short-form McGill sul dolore

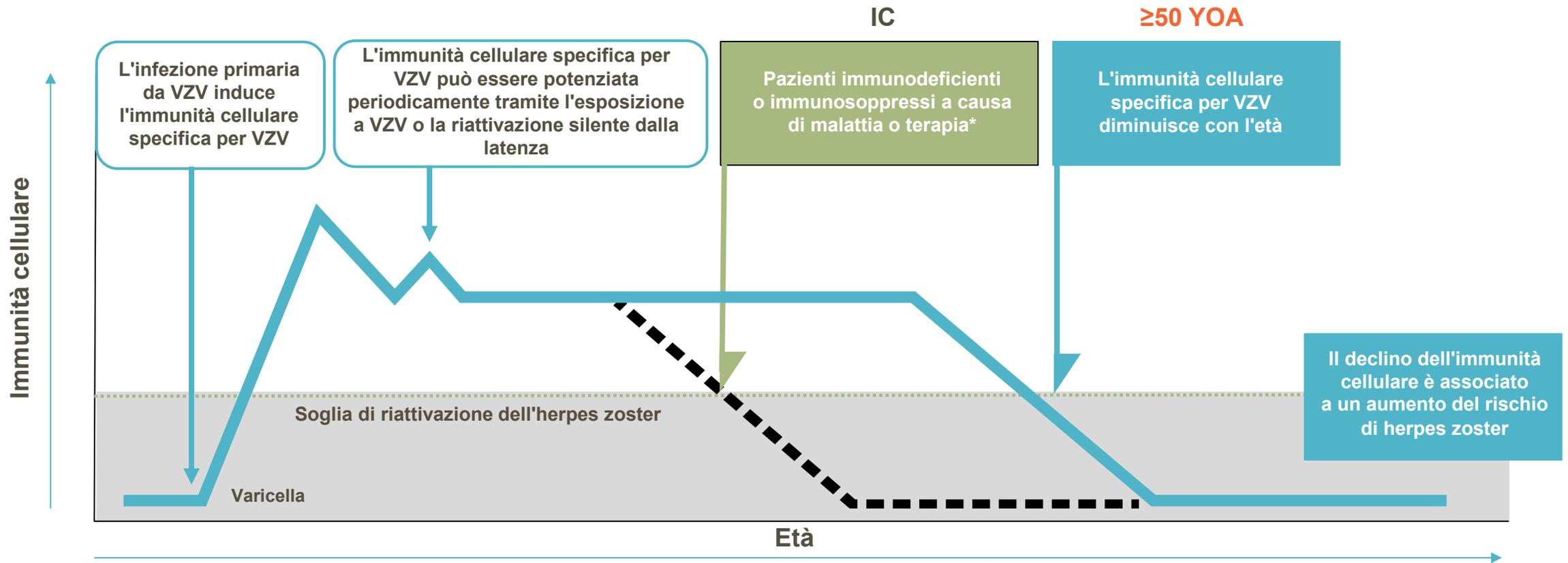
L'herpes zoster causa dolore:

- bruciante
- lancinante
- profondo

Il dolore acuto da HZ è stato classificato come maggiore del dolore da travaglio e del dolore postchirurgico

PHN=postherpetic neuralgia.

Il declino dell'immunità correlato all'età e le condizioni di IC aumentano il rischio di herpes zoster



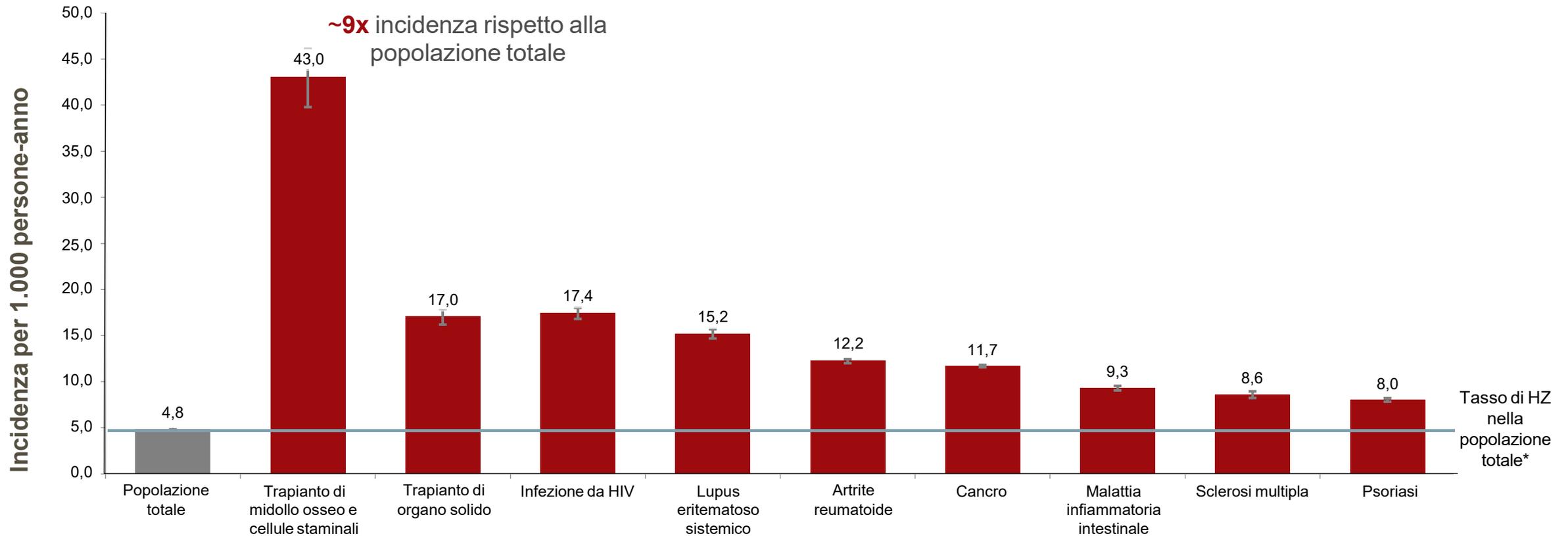
Rappresentazione concettuale dello stato della malattia. Adattato da Arvin. Aging, Immunity, and the Varicella-Zoster Virus. 2005²



Vaccinazione per i pazienti immunocompromessi

L'INCIDENZA DELL'HERPES ZOSTER È MAGGIORE NEI PAZIENTI IC RISPETTO ALLA POPOLAZIONE GENERALE*

Adulti ≥18 anni di età



Questo grafico è stato creato in modo indipendente da GSK a partire dai dati pubblicati per la prima volta su Infection.

I PAZIENTI IC, INCLUSI QUELLI **ONCOLOGICI**, PRESENTANO UN RISCHIO MAGGIORE DI COMPLICANZE DELL'HZ¹⁻³



Fino al 40% dei pazienti con tumori maligni ematologici e tumore solido con HZ sviluppa PHN^{2*}



È stato riportato herpes zoster disseminato rispettivamente nel 19,3% e nell'8,5% dei pazienti con tumori maligni ematologici e con tumore solido^{3†}

L'herpes zoster disseminato può essere potenzialmente letale, con un tasso di mortalità del **5-50%** nei pazienti IC^{4-6‡}

Herpes zoster in pazienti immunocompromessi

I sintomi e le complicazioni possono essere più gravi e duraturi¹

La presentazione dell'HZ è caratterizzata da un'esacerbazione della malattia^{1,2}

Lesioni:

- Formazione prolungata
- Più grandi, più numerose
- Possono presentarsi con base emorragica

Distribuzione:

- Dermatomerica
- Distribuzione atipica, ovvero lesioni disseminate simili alla varicella



Dati tratti da Dworking RH et al., Clinical Infectious Diseases, 2007

Complicazioni:

Rischio più elevato di sviluppare complicazioni e malattie più gravi correlate all'HZ (viremia, polmonite, epatite, meningoencefalite)^{1,2}

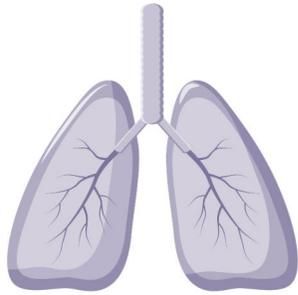
La PHN è la complicazione più comune (tasso più elevato nel HSCT)¹⁻³

I pazienti IC hanno maggiori probabilità di sviluppare un HZ recidivante⁴

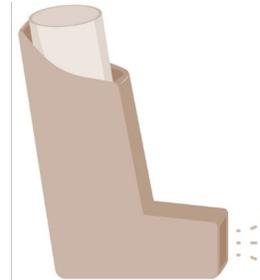
HSCT, trapianto di cellule staminali ematopoietiche; HZ, herpes zoster; IC, immunocompromesso; PHN, nevralgia post-erpetica

1. Kennedy PGE, et al. Viruses. 2018;10:609; 2. Whitley R.J. Herpesvirus infections in the immunocompromised host: diagnosis and management. In: Actor P, et al. eds. Infections in the immunocompromised host. Advances in experimental medicine and biology. vol 202. Boston: Springer, 1986:95–118; 3. Yawn BP, et al. Mayo Clin Proc 2011;86:88–93

LE **PATOLOGIE RESPIRATORIE CRONICHE** SONO ASSOCIATE AD UN AUMENTO DEL RISCHIO DI PHN DA HERPES ZOSTER E RICOVERO OSPEDALIERO^{1,2*}



↑ **53%**
aumento del rischio di
PHN nei pazienti con
BPCO
aOR 1,53 (IC 99% 1,35-1,72)^{1†}



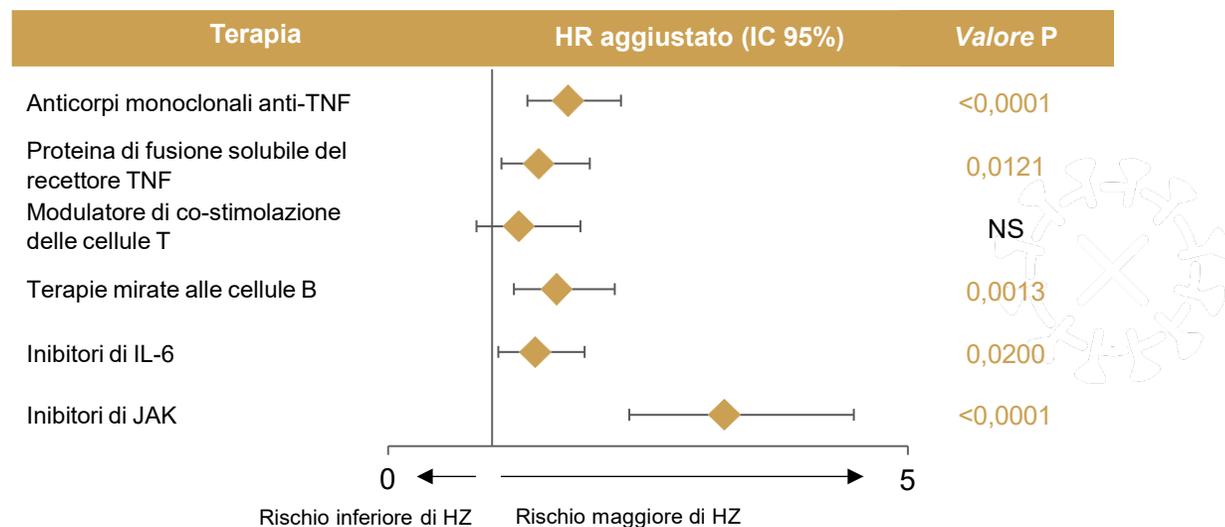
↑ **21%**
aumento del rischio di
PHN nei
pazienti asmatici
aOR 1,21 (IC 99% 1,06-1,37)^{1†}



↑ **2,6x**
aumento del rischio di ricovero
ospedaliero correlato a HZ
nei pazienti con BPCO
OR 2,66 (IC 95% 2,17-3,24)^{2‡}

I TRATTAMENTI DELL'ARTRITE REUMATOIDE SONO ASSOCIATI A UN AUMENTO DEL RISCHIO E DELLA GRAVITÀ DELL'HERPES ZOSTER¹⁻³

I farmaci per l'artrite reumatoide aumentano il rischio di HZ^{1*}



Fino al 40% dei casi di HZ nei pazienti con artrite reumatoide sottoposti a trattamento biologico è di gravità elevata^{2†}



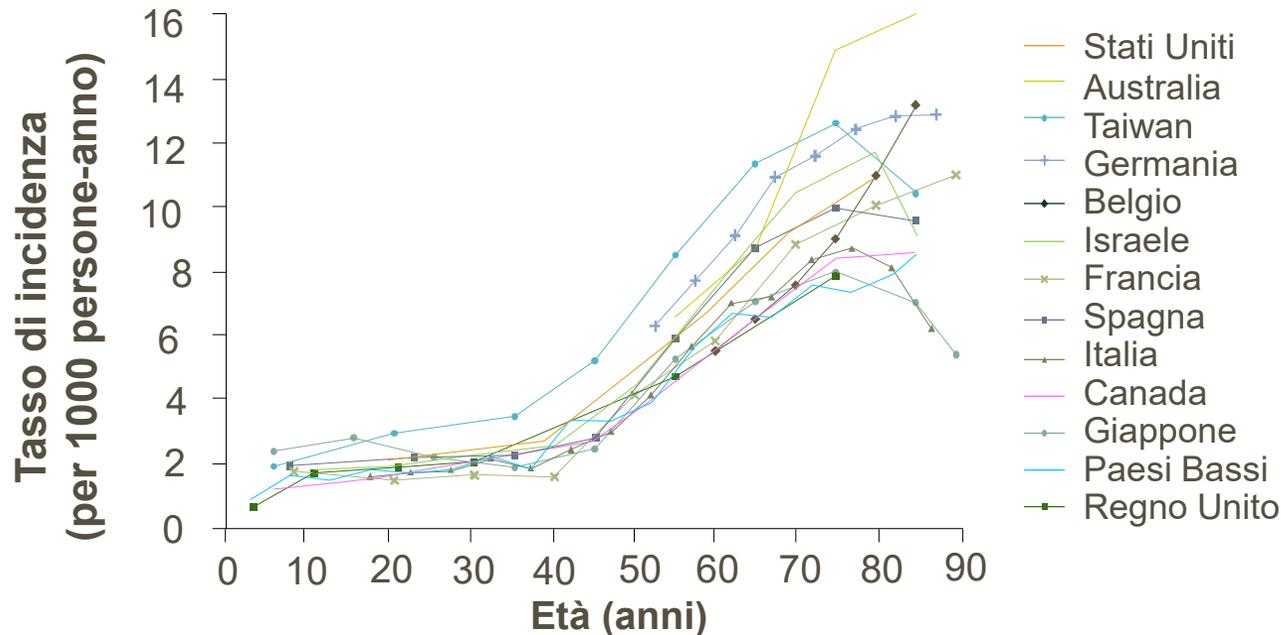
L'uso della terapia biologica è associata a un aumento del rischio di HZ grave rispetto ai trattamenti non biologici (incl. steroidi e metotrexato)²

Gli stessi risultati sono stati pubblicati per la prima volta in Redeker I et al. Il grafico è stato creato in modo indipendente da GSK a partire dai dati originali pubblicati in Redeker I et al. 2022

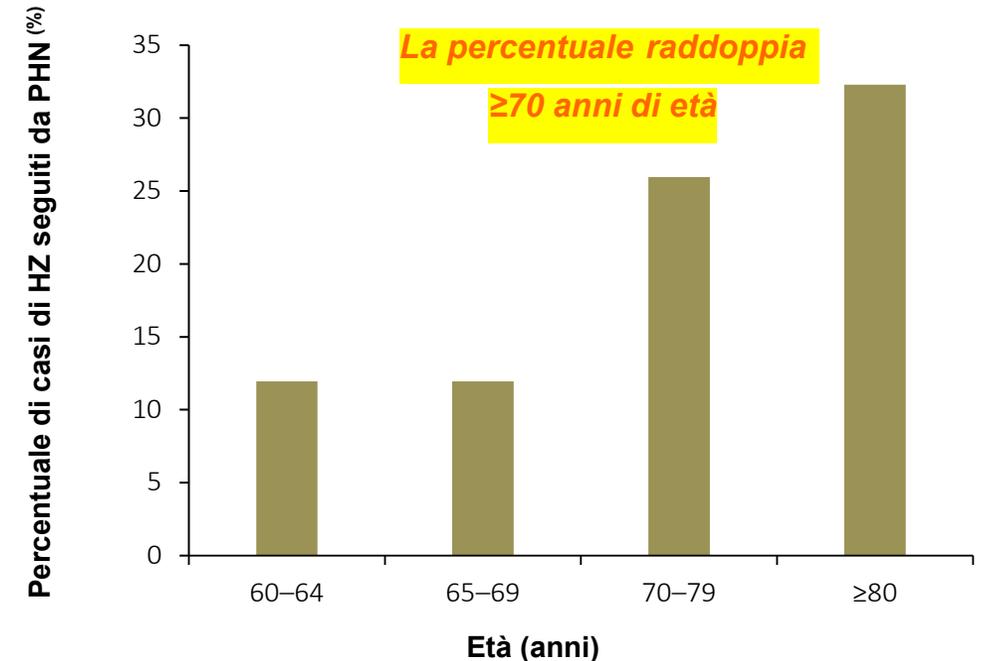
***Anche il rischio di complicanze e di recidiva di HZ è maggiore nei pazienti con artrite reumatoide rispetto alla popolazione generale³**

L'incidenza di HZ e PHN e **invecchiamento**

Incidenza di HZ stratificata per età¹



Percentuale di casi di HZ seguiti da PHN^{2*}



Si prevede un aumento dell'incidenza dell'HZ, e di conseguenza della PHN, dovuto all'invecchiamento della popolazione^{3,4} e allo sviluppo di patologie immunodepressive associate all'invecchiamento⁴

Reproduced from BMJ Open, Kosuke Kawai, Berhanu G Gebremeskel, Camilo J Acosta, Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective, 4, Page No. Copyright © 2017. with permission from BMJ Publishing Group Ltd. *PHN, postherpetic neuralgia; PHN cases were defined as those patient records coded with postherpetic trigeminal neuralgia, postherpetic polyneuropathy, or other nervous system complications or neuralgia, 4–12 months after HZ diagnosis

1. Kawai K, et al. *BMJ Open* 2014;4:e004833; 2. Pellissier JM, et al. *Vaccine* 2007;25:8326–37; 3. Varghese L, et al. *BMC Geriatr* 2017;17:30; 4. Schmader K, et al. *J Infect Dis* 2008;197:S207–15

Diverse comorbidità e fattori psicologici aumentano il rischio di HZ

Open Forum Infectious Diseases

REVIEW ARTICLE



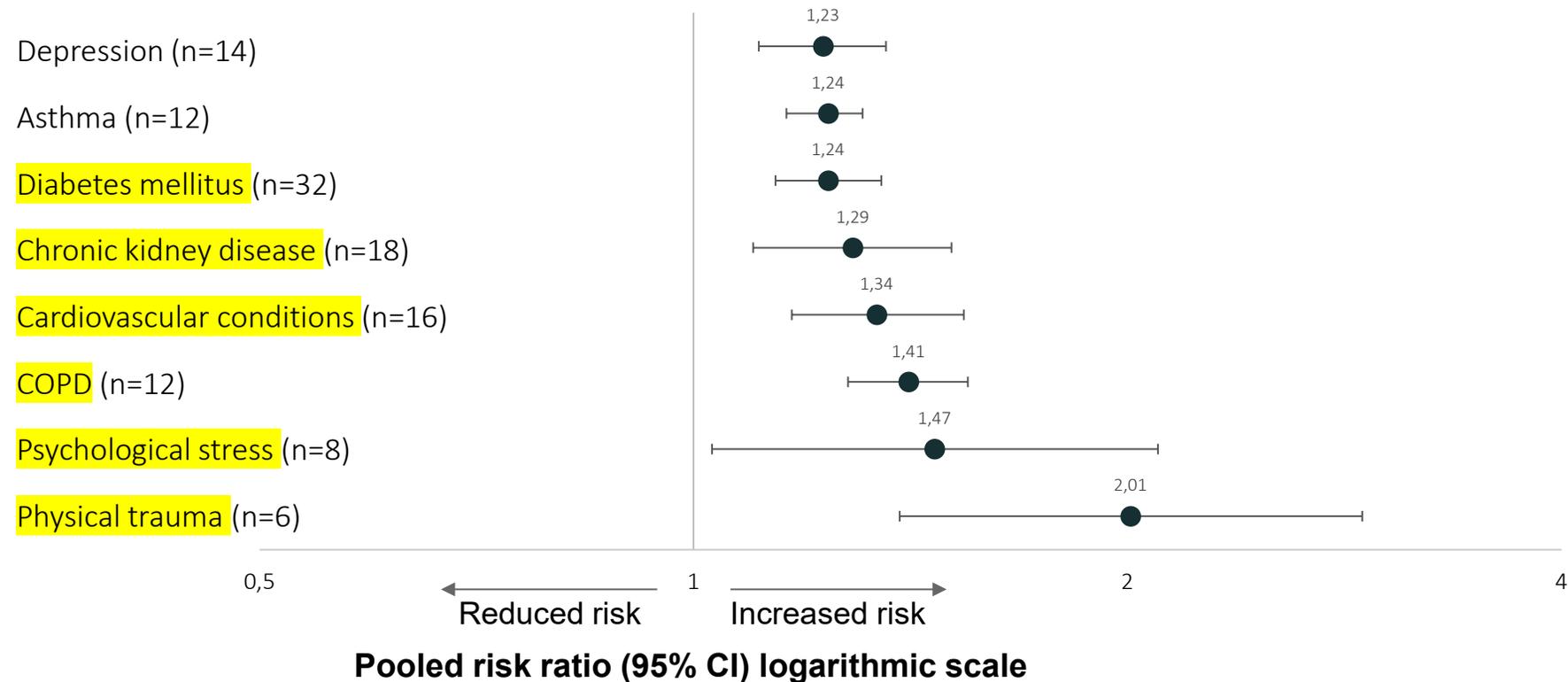
Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A Meta-Analysis

Fawziah Marra, Kamalpreet Parhar, Bill Huang, and Nirma Vadlamudi[✉]

Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

88 studi caso-controllo, di coorte e cross-sectional inclusi nell'analisi (N = 3, 768 691 casi di HZ)

Pooled risk ratios di HZ in base ai fattori di rischio (numero di studi inclusi nella meta-analisi)



• Please note, this is not an exhaustive list of conditions affecting HZ risk. The data shown here are from a pooled meta-analysis encompassing 88 studies that were identified in a systematic literature review of articles published between 1 January 1966 and 31 January 2019. The meta-analysis included studies with participant mean ages ranging from 27 to 77 years. The combined total study population was 198,751,846 million people
CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HZ, herpes zoster

• Marra F et al. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa005

LA GRAVITÀ DELL'HERPES ZOSTER E IL RISCHIO DI COMPLICANZE SONO MAGGIORI NEI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO^{1-4*}

Nei pazienti con diabete mellito, l'HZ è associato a:¹⁻³



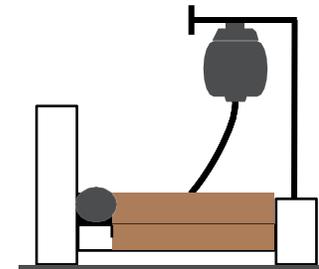
Scarso controllo glicemico in
~1/4
pazienti^{1†}



↑ 19%
Aumento del rischio di PHN
aOR 1,19 (IC 99% 1,07-1,33)^{2‡}



↑ 18%
Aumento del rischio di dolore persistente/PHN per ≥6 mesi
aOR 1,18 (IC 95% 1,13-1,24)^{3§}



↑ 63%
Aumento del rischio di ricovero ospedaliero correlato a HZ
OR 1,63 (IC 95% 1,38-1,91)^{1†}

LE OPZIONI DI TRATTAMENTO PER L'HERPES ZOSTER E LE SUE COMPLICANZE NEI DIABETICI SONO LIMITATE E NON OTTIMALI¹

Comparsa del rash¹

Trattamento antivirale dell'HZ acuto

entro 72 ore dalla comparsa del rash¹

- Gli antivirali possono ridurre la gravità e la durata dell'HZ¹
- L'aciclovir orale non riduce l'incidenza di PHN; evidenza insufficiente per altri trattamenti antivirali³

Il rash dura 7-10 giorni¹

La gestione del dolore da HZ inizia nella fase acuta e può durare anni¹

I pazienti con PHN in genere hanno necessità di numerosi analgesici che spesso sono inefficaci¹

Analgesici e anti-infiammatori¹

Farmaci per il trattamento della nevralgia

- Antidepressivi triciclici¹
- Agenti per uso topico¹
- Oppiacei¹

Mesi/anni di PHN¹



Non è l'immagine di un paziente reale.

Solo il 14% dei pazienti con PHN è soddisfatto del trattamento^{2,4*}

Post-herpetic neuralgia develops more frequently in patients with DM

In a recent large retrospective study (n = 420,515 cases of herpes zoster infection), T2DM **increased the risk for persistent post-zoster pain by 18%.**

Several studies also showed that **zoster-related pain is more intense** in patients with T2DM.

Farmacoeconomia

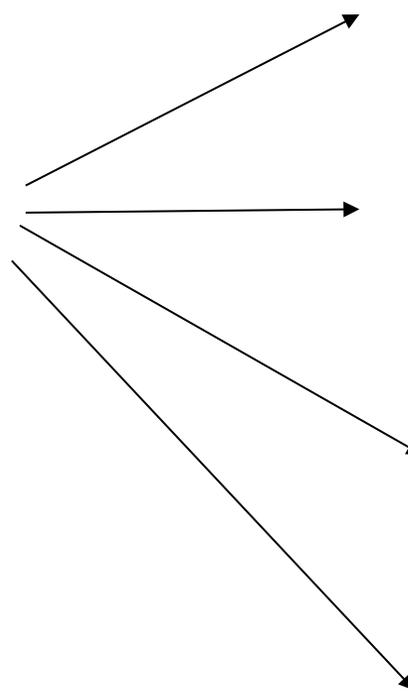
Consumo di risorse aumentato in HZ e diabete

In a recent retrospective population-based study, herpes zoster infection resulted **in greater use of healthcare resources** among patients with T2DM than in non-diabetic subjects.

More specifically, patients with T2DM had **more outpatient visits, were prescribed more antiviral agents and had higher risk for hospitalization and longer periods of sick leave.**

Punti chiave

HZ



Problema di sanità diffuso e rilevante

Rilevante il peso delle complicanze (NPH) e le connessioni con il rischio CV

Il diabete aumenta rischio di infezione e di NPH, peggiora il decorso

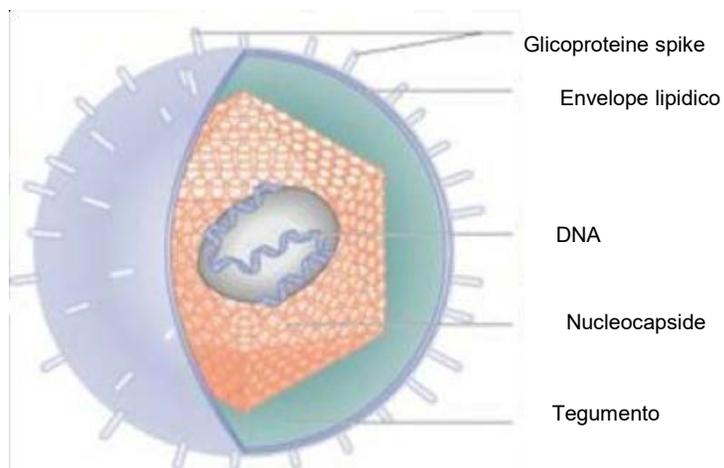
L'efficacia dei vaccini è già rilevabile in studi di popolazione

Composizione del vaccino RZV

Vaccino RZV Non vivo

Antigene

Glicoproteina E (gE) - 50 µg



Sistema adiuvante

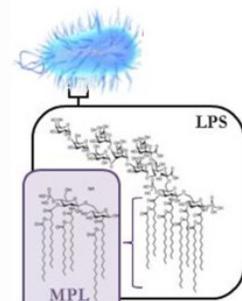
AS01_B: QS-21* e MPL - 50 µg ciascuno

Liposoma



Adattamento di un'immagine di Shutterstock

MPL



Saponina QS-21

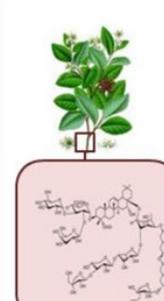


Immagine dell'albero di Franz Eugen Köhler, Köhler's Medicinal-Pflanzen

Il Sistema Adiuvante

1. **Aumenta la risposta immunitaria**, producendo una risposta specifica contro VZV elevata e duratura
2. **Permette di superare il declino dell'immunità cellulare VZV-specifica**, che si osserva negli anziani e alcune popolazioni di IC

*Adiuvante QS-21 concesso in licenza da Antigenics Inc, una società interamente controllata da Agenus Inc., società del Delaware, Stati Uniti; gE, glicoproteina; MPL, 3-O-desacyl-4'-monofosforil lipide A; QS-21, *Quillaja saponaria* Molina, frazione 21

CONSERVAZIONE E SOMMINISTRAZIONE



deve essere conservato in frigorifero. **NON CONGELARE**. Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Dopo la ricostituzione, SHINGRIX è stabile per 6 ore se conservato in frigorifero (2 °C - 8 °C).¹



viene fornito in 2 flaconcini per la ricostituzione: 1 flaconcino di antigene che deve essere ricostituito con 1 flaconcino contenente la sospensione adiuvante.¹



può essere somministrato solo tramite iniezione intramuscolare.¹

è indicato per la prevenzione dell'herpes zoster (HZ) e della nevralgia post-erpetica (PHN) in

- adulti di età pari o superiore a 50 anni
- adulti di età pari o superiore a 18 anni ad aumentato rischio di HZ

Controindicazioni: ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Limitazioni di utilizzo: non è indicato per la prevenzione dell'infezione primaria da varicella.¹

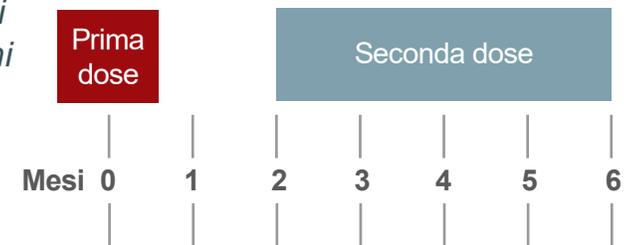


SONO NECESSARIE DUE DOSI PER INDURRE UNA FORTE RISPOSTA IMMUNITARIA CONTRO VZV¹

La SCHEDULA di vaccinazione comprende una dose iniziale seguita da una seconda dose dopo 2 mesi¹

Se è necessaria flessibilità, la seconda dose può essere somministrata tra 2 e 6 mesi dopo la prima dose¹

Per adulti di età pari o superiore a 50 anni



I DATI SUPPORTANO LA CO-SOMMINISTRAZIONE* CON I SEGUENTI VACCINI

- ✓ **Anti-influenzale** (stagionale inattivato non adiuvato)^{1,2}
- ✓ **Anti-pneumococcico** (PPV23)^{1,3}
- ✓ **Anti-difterico tetanico pertossico** (dTap)^{1,4}
- ✓ **Anti pneumococcico coniugato 13-valente** (PCV13)¹
- ✓ **A RNA messaggero (mRNA) contro la malattia da coronavirus 2019** (COVID-19)¹

Co-somministrazione generalmente ben tollerata¹⁻⁴

Nessun problema di sicurezza emerso¹⁻⁴

Nessuna interferenza immunologica osservata^{1-4†}

RIEPILOGO

Qual è l'impatto clinico dell'herpes zoster sui pazienti?

L'herpes zoster è una malattia dolorosa che può avere complicanze gravi e durature^{1,2}

Perché è importante vaccinare gli adulti a rischio?

Il declino dell'immunità correlato all'età aumenta il rischio di herpes zoster¹⁻⁴

È STATO SVILUPPATO PER PREVENIRE L'HERPES ZOSTER⁵

ha dimostrato un'efficacia >90% nei soggetti immunocompetenti ≥50 anni di età e possiede un profilo di sicurezza accettabile.⁶⁻⁸

Come può introdurlo nella sua pratica clinica?

Conservare in frigorifero. 2 dosi da somministrare a 2-6 mesi di distanza⁹

*Dati statunitensi. Potrebbero non essere rappresentativi della popolazione mondiale.

HZ=herpes zoster

Bibliografia: 1. Harpaz R, et al. MMWR Recomm Rep. 2008 June;57(RR-5):1-30. 2. Kawai K, et al. BMJ Open. 2014 Jun;4(6):e004833. 3. Kimberlin DW, et al. N Engl J Med. 2007 Mar;356(13):1338-43. 4. Dworkin RH, et al. Clin Infect Dis. 2007 Jan;44(suppl 1):S1-26. 5. Lecrenier N, et al. Exp Rev Vaccines 2018;17:619-634; 6. Cunningham AL, et al. N Engl J Med. 2016 Sep;375(11):1019-32. 7. Lal H, et al. N Engl J Med. 2015 May;372(22):2087-96. 8. López-Fauqued M, et al. Vaccine 2019;37:2482-2493; 9. Shingrix RCP.

Efficacia del vaccino negli adulti di età avanzata

ZOE-50

ZOE-70

Studi di fase III per RZV: ZOE-50 e ZOE-70

New England Journal of Medicine, 2015, 2016

	ZOE-50 ¹ (Zoster-006)	ZOE-70 ² (Zoster-022)
Disegno dello studio	Studio multicentrico, randomizzato, in cieco per l'osservatore, controllato con placebo, internazionale (Nord America, Europa, America Latina, Asia-Pacifico)	
Obiettivi primari	VE _{HZ} in soggetti ≥50 anni di età	VE _{HZ} in soggetti ≥70 anni di età
Schedula	2 dosi somministrate a 2 mesi di distanza	
Arruolamento effettivo	16160	14816

Studi ZOE-50 e ZOE-70 condotti presso gli stessi centri
Soggetti ≥70 anni di età sono stati assegnati randomicamente a ZOE-50 o ZOE-70

PHN, nevralgia post-erpetica; VE, efficacia del vaccino

1. Lal H, et al. *N Engl J Med* 2015;372:2087–96; 2. Cunningham AL, et al. *N Engl J Med* 2016;75:1019–32

ZOE-50 & ZOE-70: Paesi coinvolti nello studio

18 Paesi, 220 sperimentatori/centri

Nord America

Canada Stati Uniti



America Latina

Messico Brasile

Europa

Finlandia Repubblica
Svezia Ceca
Estonia Francia
Regno Unito Italia
Germania Spagna

Australasia

Giappone
Taiwan
Hong Kong
Australia
Corea del Sud

Immagine creata da dati grezzi GSK

VE_{HZ} per RZV in ZOE-50 e ZOE-70

Complessivamente e per gruppo di età

Età (anni)	RZV*		Placebo*		VE _{HZ} (IC 95%) [†]
	Casi di HZ (N)	Tasso di HZ (per 1000 persone-anno)	Casi di HZ (N)	Tasso di HZ (per 1000 persone-anno)	
ZOE-50^{1‡}					
Complessivamente (≥50)	6 (7.344)	0,3	210 (7.415)	9,1	97,2 (93,7; 99,0)
50–59	3 (3.492)	0,3	87 (3.525)	7,8	96,6 (89,6; 99,3)
60–69	2 (2.141)	0,3	75 (2.166)	10,8	97,4 (90,1; 99,7)
Analisi aggregata di ZOE-50 e ZOE-70²					
Complessivamente (≥70)	25 (8.250)	0,8	284 (8.346)	9,3	91,3 (86,8; 94,5)
70–79	19 (6.468)	0,8	216 (6.554)	8,9	91,3 (86,0; 94,9)
≥80	6 (1.782)	1,0	68 (1.792)	11,1	91,4 (80,2; 97,0)

*Coorte vaccinata modificata (esclude i soggetti che non hanno ricevuto la dose 2 o che hanno sviluppato HZ entro 1 mese dalla dose 2); [†]p<0,001 per tutti i confronti rispetto al placebo;

[‡]Follow-up medio 3,2 anni; IC, intervallo di confidenza; N, numero di soggetti; HZ, herpes zoster; RZV, vaccino anti-herpes zoster ricombinante; VE_{HZ}, efficacia del vaccino contro l'HZ

Complicanze da HZ tra i gruppi di età ≥ 50 e ≥ 70 anni*

Analisi prespecificata e aggregata di ZOE-50 e ZOE-70*

Età (anni)	RZV*		Placebo*		VE _{PHN} (IC 95%) [‡]
	Casi di PHN (N)	Tasso di PHN (per 1000 persone-anno)	Casi di PHN (N)	Tasso di PHN (per 1000 persone-anno)	
≥ 50	4 (13.881)	0,1	46 (14.035)	0,9	91,2% (75,9; 97,7)
≥ 70	4 (8.250)	0,1	36 (8.346)	1,2	88,8% (68,7; 97,1)

In un'analisi aggregata post-hoc (ZOE-50 e ZOE-70): RZV ha ridotto le complicanze non PHN (come la vasculite da HZ, le malattie disseminate, oftalmiche e neurologiche) rispetto al placebo²

La VE nei soggetti di età ≥ 50 anni era del 93,7% (IC 95% 59,5, 99,9), $p=0,0003$

La VE nei soggetti di età ≥ 70 anni era del 91,6% (IC 95% 43,3, 99,8), $p=0,0035$

Follow-up mediano di 3,8 anni in soggetti di età ≥ 50 anni; *Coorte vaccinata modificata (esclude soggetti che non hanno ricevuto la dose 2 o che hanno sviluppato HZ entro 1 mese dalla dose 2); PHN definito come dolore associato a HZ ≥ 3 (su una scala 0–10), che si verifica o persiste per ≥ 90 giorni dopo l'inizio dell'eruzione cutanea utilizzando lo Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI); [‡] $p < 0,001$ per entrambi i confronti rispetto al placebo; IC, intervallo di confidenza; HZ, herpes zoster; N, numero di soggetti; PHN, nevralgia post-erpetica; RZV, vaccino anti-herpes zoster ricombinante; VE, efficacia del vaccino

VE per condizione basale corrente (analisi aggregata ZOE-50/70, soggetti ≥ 50 YOA)

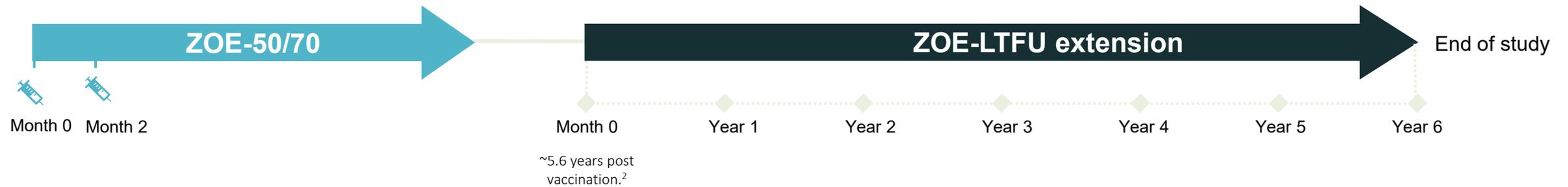
mTVC; primo o unico episodio di HZ durante l'intero periodo di studio per condizione basale utilizzando il metodo di Poisson

Condizione medica	RZV		Placebo		VE % (IC 95%)
	N	Tasso di HZ/1000 py	N	Tasso di HZ/1000 py	
Ipertensione	7.206	0,8	7.226	9,5	91,9 (87,3-95,1)
Osteoartrite e/o disturbi vertebrali	4.951	0,9	5.032	9,6	91,1 (85,1-95,0)
Dislipidemia	4.628	0,9	4.707	9,7	91,2 (85,1-95,2)
Diabete	2.350	0,8	2.372	9,2	91,2 (81,1-96,6)
Osteoporosi/osteopenia	1.481	0,9	1.528	13,0	92,9 (82,7-97,8)
Malattia da reflusso gastroesofageo	1.334	1,2	1.313	9,1	86,9 (69,0-95,4)
Disturbo del sonno	1.304	0,8	1.309	11,7	93,1 (81,4-98,2)
Malattie prostatiche	1.244	0,4	1.285	10,7	96,1 (85,1-99,5)
Ipotiroidismo	1.167	0,9	1.147	6,6	86,2 (60,4-96,5)
Depressione	1.017	0,5	987	8,1	93,4 (74,1-99,2)
Cardiopatia coronarica	1.003	0,3	1.055	8,9	97,0 (82,3-99,9)
Cataratta	782	1,3	800	14,0	90,4 (73,4-97,5)
Asma	646	1,2	689	10,9	88,8 (63,6-97,8)
Patologie respiratorie*	614	1,4	560	8,7	84,5 (46,4-97,1)
Malattie renali	308	0,9	300	7,0	86,6 (-4,5-99,7)

*Diverse dall'asma

mTVC, coorte vaccinata totale modificata; N = numero di soggetti inclusi in ogni gruppo; n = numero di soggetti con almeno un episodio di HZ confermato, LL, UL = limite inferiore e superiore dell'intervallo di confidenza al 95%; py, persone-anno; VE (%) = efficacia del vaccino (metodo Poisson); YOA, anni di età

ZOE-LTFU: Overall vaccine efficacy of RZV against HZ in adults ≥ 50 years



Primary endpoint: Overall VE against HZ during 6 years of follow-up in ZOE-LTFU (N=7258 each in RZV and HC)^{*^}

79.77% (95% CI, 73.72–84.61)

Secondary endpoint: VE against HZ from 1-month post-dose 2 in ZOE-50/70 (N=13,881 in RZV and 14035 in Placebo/HC)^{**^}

87.73% (95% CI, 84.89–90.12)
Follow-up of up to ~11 years post-dose 2 in ZOE-50/70

CI, confidence intervals; HC, historical control; HZ, herpes zoster; mTVC, modified total vaccinated cohort (participants receiving 2 doses without confirmed HZ within 30 days post-dose 2); N, number of participants with available results; n, number of participants having at least one confirmed HZ episode; LTFU, long-term follow-up; RZV, recombinant zoster vaccine; VE, vaccine efficacy

[^] VE analysis against first or only HZ episode was descriptive using Poisson regression. Participants with confirmed HZ during ZOE-50/70 were not considered for VE assessment during ZOE-LTFU, but are included in VE assessment for period 1 month since vaccination. ^{*}VE assessed in mTVC ZOE-LTFU and Randomized Control group in ZOE-LTFU. Historical control is based on Placebo group in ZOE-50/70 studies with number of participants (N) and follow-up time assumed to be the same as in the vaccinated group. VE estimates were adjusted for region. n/N in RZV group = 69/7258 and in HC group = 341/7258; ^{**} VE assessed in mTVC pooled ZOE-50/70 and mTVC-LTFU and Randomized Control group. Participants from RZV group in ZOE-50/70 were used for year 1–4 and participants from ZOE-LTFU follow-up and the Control group in ZOE-LTFU were used for Year 6 onwards. Participants from the Placebo groups in ZOE-50/70 were used for year 1–4 and participants in Placebo groups in ZOE-50/70 were used to form the historical control data for Year 6 onwards in ZOE-LTFU. VE estimates were adjusted for region. N and years of follow-up assumed to be the same as for RZV group over ZOE-LTFU study. n/N in RZV group = 101/13881 and in Placebo/HC group = 818/14035. Subject follow-up varied, from up to ~4 years in ZOE-50/70 (for participants not enrolled in ZOE-LTFU) to up to Y11 for subjects enrolled in ZOE-LTFU.

Reazioni avverse locali sollecitate di qualsiasi grado e di grado 3 segnalate fino a 7 giorni dopo la vaccinazione*

Durata mediana delle reazioni locali sollecitate di qualsiasi grado

ZOE-50: dolore, arrossamento e indurimento = 3 giorni³

ZOE-70: dolore = 2 giorni; arrossamento e indurimento = 3 giorni²

Durata mediana delle reazioni locali sollecitate di grado 3[†]

ZOE-50: dolore = 1 giorno; arrossamento e indurimento = 2 giorni¹

ZOE-70: dolore = 1,5 giorni; arrossamento = 2 giorni; indurimento = 1 giorno²

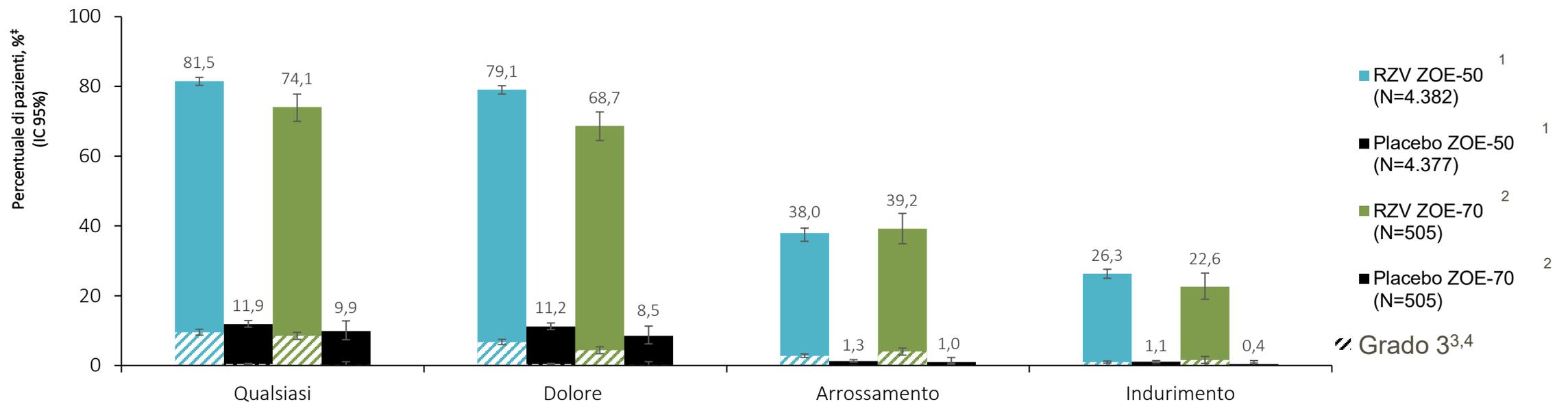


Figura redatta a partire dai dati grezzi dell'articolo tratto da Lal H, et al. *N Engl J Med* 2015;372:2087-96; Cunningham AL, et al. *N Engl J Med* 2016

*Il sottogruppo di soggetti stratificati per età ha registrato reazioni al sito di iniezione e reazioni sistemiche su schede di diario per 7 giorni dopo ogni iniezione; grado 3: arrossamento e indurimento al sito di iniezione sono stati classificati come grado 3 se superavano i 100 mm. Tutti gli altri sintomi sono stati classificati come 3 quando impediscono la normale attività; [†]Percentuale di soggetti che segnalano il sintomo almeno una volta quando l'intensità è massima

1. Lal H, et al. *N Engl J Med* 2015;372:2087-96; 2. Cunningham AL, et al. *N Engl J Med* 2016;75:1019-32; 3. Study 110390: GSK Clinical Study Report 2016.

Available at: <https://www.gsk-studyregister.com/study/3283>; 4. Study 113077: GSK Clinical Study Report 2016. Available at: <https://www.gsk-studyregister.com/en/trial-details/?id=113077>

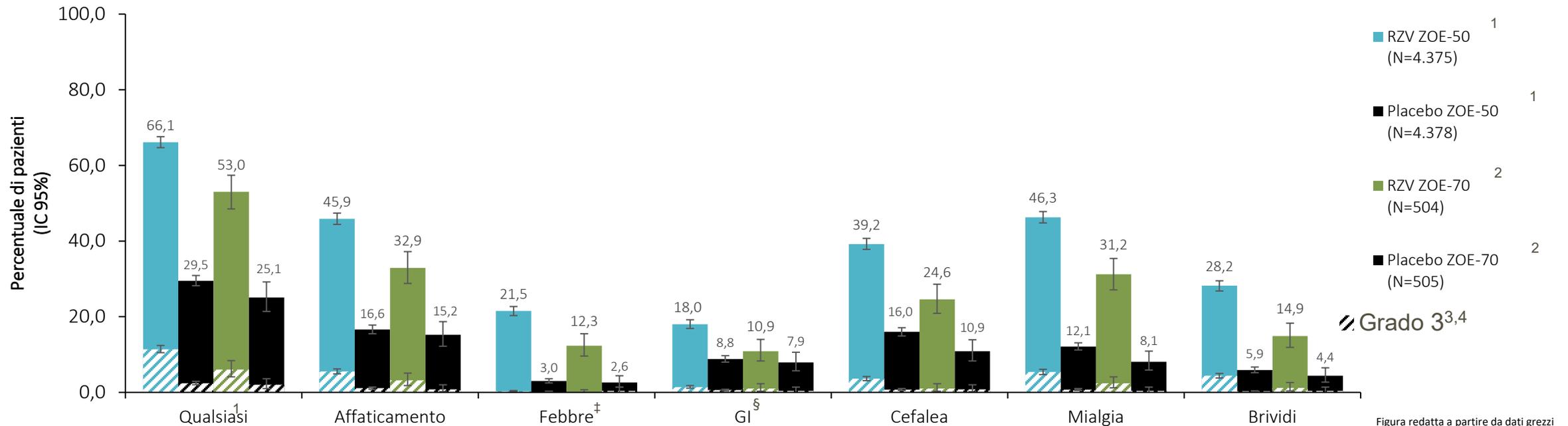
Reazioni avverse sistemiche sollecitate di qualsiasi grado e di grado 3 segnalate dopo la vaccinazione*

Durata mediana delle reazioni sistemiche sollecitate di qualsiasi grado

ZOE-50: affaticamento, GI, cefalea e mialgia = 2 giorni; febbre e brividi = 1 giorno
 ZOE-70: affaticamento, febbre, GI, cefalea e mialgia = 2 giorni; brividi = 1 giorno

Durata mediana delle reazioni sistemiche sollecitate di grado 3[†]

ZOE-50: tutte le reazioni avverse di grado 3 = 1 giorno
 ZOE-70: affaticamento, GI, cefalea e brividi = 1 giorno; mialgia = 2 giorni



*Il sottogruppo di soggetti stratificati per età ha registrato reazioni al sito di iniezione e reazioni sistemiche su schede di diario per 7 giorni dopo ogni iniezione; grado 3: temperatura >39 °C (via preferita: orale); tutti gli altri sintomi sono stati classificati come 3 quando impediscono la normale attività. [†]Febbre (≥37,5 °C/≥99,5 °F); [§]Sintomi GI, inclusi nausea, vomito, diarrea e/o dolore addominale; GI, gastrointestinale; N, numero di soggetti con almeno 1 dose documentata; %, percentuale di soggetti che segnalano il sintomo almeno una volta quando l'intensità è massima

Panoramica del programma clinico RZV IC



VIRUS DELL' IMMUNODEFICIENZA UMANA (HIV)
Persone affette da HIV¹



TRAPIANTO CON CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE AUTOLOGHE (aHSCT)
Post-trapianto autologo²



NEOPLASIE EMATOLOGICHE
Durante la chemioterapia immunosoppressiva³



TRAPIANTI RENALI
Post-trapianto renale⁴



TUMORE SOLIDO
Neoplasie maligne solide durante la chemioterapia immunosoppressiva⁵

Sperimentazione	Zoster-015*	Zoster-002	Zoster-039	Zoster-041	Zoster-028
Fasi	Fase 1/2a (N=123)	Fase 3 (N=1.846)	Fase 3 (N=562)	Fase 3 (N=264)	Fase 2/3 (N=232)
Tipo di sperimentazione	Controllata con placebo, ≥18 anni di età				
Endpoint primari	Immunogenicità/ Sicurezza	Efficacia (68,2%)	Immunogenicità/ sicurezza Efficacia post-hoc (87,2%)	Immunogenicità/sicurezza	
Tempistiche delle dosi	Mese 0, 2, 6 (3 dosi)	Mese 0, 1-2			

*Prima del programma di fase 3, SHINGRIX è stato studiato in uno studio di fase 1/2a su pazienti affetti da HIV; l'efficacia è stata valutata in un'analisi post-hoc³ aHSCT, trapianto con cellule staminali ematopoietiche autologhe; HIV, virus dell'immunodeficienza umana, IC, immunocompromesso

1. Berkowitz EM, et al. J Infect Dis 2015;211:1279–87;
2. Bastidas A, et al. JAMA 2019;322:123–33;
3. Dagnev AF, et al. Lancet Infect Dis 2019;19:988–1000;
4. Vink P, et al. Clin Infect Dis 2020;70:181–90;
5. Vink P, et al. Cancer 2019;125:1301–12