

Zostavax[®] zur Prävention von Herpes Zoster und postherpetischer Neuralgie

Deutsche Kurzfassung zum
gleichnamigen EUnetHTA Bericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment



Decision Support Dokument Nr. 73
ISSN online: 1998-0469

Zostavax[®] zur Prävention von Herpes Zoster und postherpetischer Neuralgie

Deutsche Kurzfassung zum
gleichnamigen EUnetHTA Bericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment



eunetha

Wien, November 2013

Projektteam

Projektleitung: European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)

Inhaltliche Bearbeitung: 1. CVZ Health Care Insurance Board (Niederlande)

2. University Hospital "A. Gemelli" (Italien)

Deutsche Kurzfassung und Adaption für Österreichischen Kontext:

Dr. rer. soc. oec. Ingrid Zechmeister-Koss, MA (Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, Österreich)

Begutachtung

Begutachtung der englischsprachigen Originalversion durch Europäische HTA Organisationen:

Belgium (National Institute for Health and Disability Insurance and Belgian Health Care Knowledge Centre), France (French National Authority for Health), Italy (Regione Veneto), Malta (Directorate for Pharmaceutical Affairs, Ministry for Health, the Elderly and Community Care), Austria (The Health Austria GmbH), Spain (Ministry of Health, Social Policy and Equality, Directorate General for Pharmacy and Healthcare Products), Czech Republic (Ministry of Health)

Interne Begutachtung Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment: Dr. med. Anna Nachtnebel, MSc

Korrespondenz

Ingrid Zechmeister-Koss; ingrid.zechmeister@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Ingrid Zechmeister-Koss for the European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Zostavax® zur Prävention von Herpes Zoster und postherpetischer Neuralgie. Deutsche Kurzfassung zum gleichnamigen EUnetHTA Bericht. Decision Support Dokument Nr. 73 ; 2013. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Disclaimer

Dieser Bericht basiert auf dem im Rahmen des Europäischen HTA-Netzwerks (EUnetHTA) erstellten Bericht mit dem Titel „Zostavax for the Prevention of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia“. Die vorliegende Version ist eine Kurzfassung des Berichts in deutscher Sprache. Kontextinformationen (z.B. zur Epidemiologie, Vergütung) wurden – soweit vorhanden - mit österreich-spezifischen Daten adaptiert. Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte bestehen.

Der Originalbericht ist unter folgendem link zu beziehen:

http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Zostavax_main%20report%20including%20appendices_20130922.pdf

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:

Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ zur Verfügung gestellt:

Decision Support Dokument Nr.: 73

ISSN-online: 1998-0469

© 2013 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Zusammenfassung	5
1 Technologie/Verfahren.....	7
1.1 Hintergrund	7
1.2 Beschreibung der Leistung.....	7
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	8
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	8
2 Literatursuche und -auswahl	9
2.1 Fragestellung	9
2.2 Einschlusskriterien.....	9
2.3 Literatursuche.....	9
3 Ergebnisse.....	11
3.1 Studienmerkmale	11
3.2 Beurteilung der Studienqualität.....	16
3.3 Wirksamkeit.....	18
3.4 Sicherheit	22
4 Diskussion	25
5 Literaturverzeichnis	29

Tabellenverzeichnis

Table 2.2-1: Inclusion criteria.....	9
Table 3.1-1: Characteristics of randomized controlled studies of Zostavax® as compared with placebo.....	12
Table 3.1-2: Characteristics of reviews	14
Table 3.1-3: Characteristics of retrospective HZ vaccination studies.....	15
Table 3.2-1: Risk of bias - Studienlevel	16
Table 3.2-2: Risk of bias - Outcome Level Summarised Assessment.....	17
Table 3.2-3: Risk of bias - Outcome Level.....	18
Table 3.3-1: Summary of relative effectiveness of Zostavax®(frozen formulation) versus placebo for the prevention of herpes zoster, HZ-related post-herpetic neuralgia and adverse events in people aged 50 years or older in SPS (including substudy) and ZEST and related Cochrane reviews	21

Abkürzungsverzeichnis

ADL	Activity of daily living
AE.....	adverse event
BOI.....	Burden of Illness
CI.....	confidence interval
EMA.....	European Medicines Agency
FDA.....	Federal Drug and Food Administration
HRQL	Health related quality of life
HTA	Health Technology Assessment
HZ	Herpes Zoster
MAH	Marketing Authorisation Holder
NNTB.....	number needed to treat to benefit
NNTH.....	number needed to treat to harm
PFU	plaque forming units
PHN	post-herpetische Neuralgie
SAE.....	serious adverse event
SPS	Shingles Prevention Study
ZBPI.....	Zoster Brief Pain Inventory
ZEST	Zostavax Efficacy and Safety Trial
ZIQ.....	Zoster Impact Questionnaire

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Herpes Zoster („Gürtelrose“) tritt vorwiegend bei Personen ab 50 Jahren durch eine Reaktivierung einer vorangegangenen Varizella-Zoster-Virus-Infektion (Feuchtblattern) auf. Die Erkrankung ist häufig mit (oft lang andauernden) Schmerzen und Einschränkungen der Lebensqualität verbunden. Todesfälle treten kaum auf. Eine Impfung (Zostavax[®]) für Personen ≥ 50 Jahre soll die Neuerkrankungen und die damit verbundenen Langzeitschmerzen reduzieren.

Methode

Im Rahmen einer europäischen Kooperation wurde eine systematische Übersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit der Impfung in Bezug auf patientInnenrelevante Endpunkte erstellt. Die Datenbasis waren bisher abgeschlossene randomisiert-kontrollierte Studien und dazu veröffentlichte Publikationen und Zulassungsdokumente, sowie retrospektive Beobachtungsstudien. Die Übersichtsarbeit wurde in deutscher Sprache zusammengefasst und mit österreichischen Kontextinformationen adaptiert.

Ergebnisse

Es müssen im Durchschnitt 50 Personen ≥ 50 Jahre geimpft werden, damit eine weniger an Herpes Zoster erkrankt. Die Wirksamkeit in Bezug auf reduzierte Neuerkrankungen lag in den klinischen Studien insgesamt bei 50 %, sie sinkt mit höherem Alter deutlich und ist auch unter Alltagsbedingungen etwas geringer. Ob die Impfung die postherpetische Neuralgie in allen Altersgruppen bei trotz Impfung Erkrankten reduziert, ist unsicher. Die verbesserte „Krankheitslast“ (kombinierter Endpunkt aus mehreren Komponenten) ist primär durch die geringere Neuerkrankungsrate bedingt. Eine klinisch relevante Schmerzreduktion konnte nicht gezeigt werden. Für die Frage, ob Alltagsaktivitäten und Lebensqualität durch die Impfung beeinflusst werden, liegt nicht ausreichend Evidenz vor. Die Gesamtsterblichkeit wird durch die Impfung nicht verbessert und die Krankenhausaufenthalte werden nicht reduziert.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Einstichstelle, welche bei geimpften Personen häufiger auftraten, als in der Kontrollgruppe. Das Risiko für schwerwiegende Ereignisse steigt mit dem Alter und war ebenfalls in der Impfgruppe höher. Personen über 80 Jahre in der geimpften Gruppe hatten ein zweimal höheres Risiko für ein schwerwiegendes Ereignis, als die nicht Geimpften.

Schlussfolgerung

Zostavax[®] reduziert die neuen Fälle an Herpes Zoster. Ob sie auch einen patientInnenrelevanten Nutzen hat (Lebensqualität, postherpetische Schmerzen etc.), ist unklar. Eine sinkende Sterblichkeit oder weniger Krankenhausaufenthalte sind nicht zu erwarten. Aufgrund von Hinweisen auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Ereignisse nach Impfung bei über 80-Jährigen ist bei Angehörigen dieser Altersgruppe das Nutzen-Schadenspotenzial gründlich abzuwiegen.

Herpes Zoster bei Personen ≥ 50 Jahren; schmerzvoll aber nicht tödlich

Impfung möglich

Übersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit, deutsche Zusammenfassung

Impfung reduziert HZ um ca. 50%, bei Älteren weniger wirksam

Auswirkung auf PHN, Krankheitslast, Lebensqualität u. Alltagsaktivität unklar

keine reduzierte Sterblichkeit

leichte und schwere Nebenwirkungen häufiger in Impfgruppe

Risiko für Ältere erhöht

weniger HZ-Fälle, aber unklarer PatientInnennutzen; bei Älteren Schadenspotenzial berücksichtigen

1 Technologie/Verfahren

1.1 Hintergrund

Herpes Zoster (HZ), umgangssprachlich „Gürtelrose“ genannt, kann bei Personen mit vorangegangener Infektion mit dem Varizella-Zoster-Virus (Windpocken, Schafblattern, Feuchtblattern) durch eine Reaktivierung des Virus in den Ganglien auftreten [1]. Das Risiko für HZ steigt mit dem Alter, insbesondere ab 50 Jahren [2-7], und bei vorhandenen chronischen Erkrankungen. Dass das Risiko mit zunehmendem Alter steigt, hängt mit dem altersabhängigen Abfall der zellulären Immunität zusammen. Weitere Risikofaktoren für HZ sind Immunsuppression (z.B. durch HIV, Immunsuppressiva nach Transplantation) und Tumore [5].

HZ ist klinisch durch Hautausschlag und Schmerzen charakterisiert. Es können aber auch unspezifische weitere Beschwerden wie Fieber, Depression, Übelkeit, Kopfschmerzen etc. auftreten [8, 9]. Das häufigste Symptom sind neuropathische Schmerzen [10], die in drei Phasen auftreten können: akute herpetische Neuralgie, subakute herpetische Neuralgie und post-herpetische Neuralgie (PHN). Die akute Phase bei HZ ist charakterisiert durch einen unilateralen und bläschenförmigen Ausschlag, der bis zu 4 Wochen anhält und oft von Schmerzen und Unbehagen begleitet ist. Die subakute herpetische Phase bezeichnet Schmerzen, die über die Abheilung des Ausschlags hinweg anhalten. PHN ist gekennzeichnet durch chronische Schmerzen, die länger als 3-4 Monate nach dem Auftreten des Ausschlags bestehen und mehrere Jahre anhalten können.

Für Europa wurde eine jährliche Inzidenz des HZ von 2,0 bis 4,6 Fällen pro 1.000 Personen geschätzt [11]. Die Inzidenzraten steigen bei über 50-Jährigen deutlich an (7-8/1.000) und liegen bei 80-Jährigen bei 10/1.000 [11].

Die Mortalität von HZ ist bei immunkompetenten Personen <65 Jahren sehr gering [12]. HZ und PHN haben allerdings einen negativen Einfluss auf den physischen, psychologischen, funktionellen und sozialen Status. Die mit der Erkrankung verbundenen Schmerzen mindern die Lebensqualität [13-15].

Im Österreichischen Impfplan [16] wird angegeben, dass HZ 15% „aller Personen“ (ohne genauere Spezifikation) betrifft, wobei 50% der Erkrankungen in die Altersgruppe ≥ 50 Jahre fallen .

1.2 Beschreibung der Leistung

Zostavax® ist ein attenuierter Zoster Lebendimpfstoff (enthält die Viren in abgeschwächter Form), der als Einmaldosis (0,65 ml) subkutan injiziert wird. Die Impfung ist in Europa seit 2006 zugelassen, und zwar seit kurzem als gekühltes Präparat, wenngleich in den relevanten klinischen Studien ein gefrorenes Präparat getestet wurde [17-19].

Die Impfung kann gleichzeitig mit der Influenza Vakzine verabreicht werden, nicht aber mit der 23-valenten Pneumokokken-Impfung, da dies in klinischen Studien zu einer verminderten Immunantwort von Zostavax® führte [18].

Herpes Zoster tritt gehäuft ab 50 auf,

wenn bereits früher mit Varizella-Zoster-Virus infiziert

Symptome: Ausschlag, neuropathische Schmerzen und unspezifische Symptome

post-herpetische Neuralgie kann mehrere Jahre anhalten

2-4,6 neue Fälle/1.000, Inzidenz steigt mit Alter, v.a. ab 50

geringe Mortalität,

aber Schmerzen und Lebensqualitätsverlust

Österreich: Inzidenz unklar, 50% ab 50 Jahren

Zostavax® ist Lebendimpfstoff; vormals gefroren, jetzt gekühlt

mit Influenza-, nicht aber mit Pneumokokken-Impfung kombinierbar

Produktionsengpässe Die Impfung wird im niedergelassenen Bereich verabreicht. Es gibt allerdings immer wieder Produktionsengpässe und Lieferschwierigkeiten [16].

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

zugelassen für Personen ab 50 Für die Impfung mit Zostavax® kommen laut Zulassung Menschen ≥ 50 Jahre in Frage [18]. Die Impfung ist bei folgenden Personen kontraindiziert [1, 18]:

- Kontraindikationen**
- ✱ Personen mit Hypersensitivität gegenüber Inhaltsstoffen der Impfung (z.B. aktive Substanz, Hilfsstoffen, trace residuals [z.B. neomycin])
 - ✱ Personen mit erworbener Immunschwäche (z.B. durch akute oder chronische Leukämie, Lymphome oder andere Zustände, die das Knochenmark oder das lymphatische System beeinträchtigen; HIV/AIDS; zelluläre Immunschwächen)
 - ✱ Personen unter Immunsuppressionstherapie (inkl. hochdosierte Corticosteroide)
 - ✱ Personen mit aktiver unbehandelter Tuberkulose
 - ✱ Schwangere

Therapien mit Corticosteroide nur tlw. kontraindiziert Bei Personen, die Corticosteroide topisch oder als Inhalation erhalten, solchen, die niedrig-dosierte systemische Corticosteroide erhalten oder bei Personen, die Corticosteroide als Ersatztherapie erhalten (z.B. bei adrener In-suffizienz), ist die Impfung hingegen nicht kontraindiziert.

Ziel EMA: Prävention von HZ und PHN Entsprechend der Produktinformation der European Medicines Agency (EMA) [18] ist das Ziel der Impfung die Prävention von HZ, sowie von HZ-assoziierter post-herpetischer Neuralgie.

FDA: nur Prävention HZ Die Produktinformation der US-amerikanischen Zulassungsbehörde [20] nennt hingegen als alleiniges Ziel die Prävention von HZ, während in Neuseeland die Impfung sowohl für die Prävention von HZ, als auch von PHN, sowie zur Verringerung der akuten und chronischen Zoster-assozierten Schmerzen vorgesehen ist.

im Österreichischen Impfplan empfohlen Die Impfung wird im Österreichischen Impfplan für Erwachsene (50 Jahre+), die eine frühere Varizelleninfektion oder einen HZ durchgemacht haben, empfohlen, sie wird jedoch nicht von der öffentlichen Hand bezahlt.

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

~ 3 Mio. Menschen ≥ 50 Jahre Laut EUROSTAT sind in Österreich gut 3,1 Millionen Personen ≥ 50 Jahre alt [21]. Der Anteil jener Personen in dieser Altersgruppe, für die die Impfung kontraindiziert ist, liegt laut Studien international bei 7-10% [22, 23]. Das heißt, für die Impfung kämen laut derzeitiger Demographie in Österreich rund 2,9 Millionen Personen in Frage. Der Privatverkaufspreis wird von Apotheken mit rund 250 € beziffert, in den Apotheken ist der Impfstoff jedoch derzeit nicht verfügbar.

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Ist bei ≥ 50 -jährigen immunkompetenten Personen durch eine Impfung mit Zostavax[®] gegen Herpes Zoster eine geringere Rate an Neuerkrankungen und post-herpetischen Neuralgien, eine längere Lebensdauer und eine geringere Krankheitsbelastung (Schmerzen, Krankenhausaufenthalt, gesundheitsbezogene Lebensqualität) bei gleichzeitig hoher Sicherheit gegeben, als bei Personen ohne einer solchen Impfung (Placebo)?

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Table 2.2-1: Inclusion criteria

Population	Immunocompetent individuals of 50 years or older. Subgroup analyses for age ranges including 50-59 years, 60-69 years, 70-79 years, ≥ 70 years and ≥ 80 years.
Intervention	Zostavax [®] , a varicella zoster virus (VZV) vaccine for the prevention of herpes zoster ('zoster' or shingles) and herpes zoster related post-herpetic neuralgia.
Control	Placebo
Outcomes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Incidence of herpes zoster (HZ) and incidence of post herpetic neuralgia (PHN). 2. Survival data, such as overall survival or progression free survival 3. Burden of illness (BOI), severity and duration of the pain, hospitalisation, health-related quality of life (HRQL) and activities of daily living (ADL) 4. Safety: adverse events (AE), severe adverse events (SAE)
Study design	
Efficacy	Randomised controlled trials, systematic reviews
Effectiveness	Retrospective cohort studies
Safety	Randomised controlled trials, systematic reviews, retrospective cohort studies

2.3 Literatursuche

Die Evidenzanalyse basiert auf folgenden Informationsquellen:

Quellen: Datenbanken, Zulassungsdokumente

- ✧ Submission file von Sanofi Pasteur MSD (vom 12. April 2013).
- ✧ Zusammenfassende Produktinformation und "public assessment reports (EPAR)" der EMA inklusive der dazugehörigen und in peer-reviewed Zeitschriften veröffentlichten klinischen Studien.

- ✦ “Official assessment reports” oder (inter)nationale Empfehlungen zur Impfung.
- ✦ Unsystematische Literatursuche in Medline, Embase und Cochrane, aufbauend auf der Literatursuche des Impferstellers¹.

¹ Eine vollständige systematische Literaturrecherche war in der Assessment-Periode nicht möglich. Daher wurde die von Sanofi Pasteur MSD am 21.3.2013 durchgeführte Recherche am 7.6.2013 wiederholt. Es wurden keine weiteren relevanten klinischen Studien identifiziert.

3 Ergebnisse

3.1 Studienmerkmale

Zur Beantwortung der Fragestellung liegen 2 abgeschlossene randomisierte kontrollierte Studien vor (Tabelle 3.1-1): die „Shingles Prevention Study“ (SPS)[24] untersuchte 38.546 Personen ≥ 60 Jahre (Interventionsgruppe: 19.270, Placebogruppe: 19.276). 6.616 StudienteilnehmerInnen dieser Studie wurden in einer Teilstudie zur Gewinnung von Daten zur Sicherheit der Impfung länger nachbeobachtet [25]. Die mittlere Beobachtungsdauer lag bei 3,13 Jahren. Die zweite kontrollierte Studie („Zostavax Efficacy and Safety Trial/ZEST“) [26] untersuchte 22.439 Personen im Alter von 50-59 Jahren (Interventionsgruppe: 11.211 Personen, Placebogruppe: 11.228 Personen). Die mittlere Beobachtungsdauer lag bei 1,3 Jahren.

Der primär untersuchte Wirksamkeitsparameter der „SPS“ war ein kombinierter Endpunkt zur Krankheitslast („burden of illness“/BOI), der Neuerkrankungen, Schweregrad, Dauer, Schmerzen und Beschwerden in einen Parameter zusammenfasst. Als sekundärer Endpunkt wurde die Inzidenz von PHN gemessen. Zusätzlich wurde ein weiterer Score berechnet, der die „activity of daily life (ADL)“ und den „Zoster brief pain inventory (ZBPI)“ kombiniert, um den Einfluss der Schmerzen auf die Alltagsbewältigung zu messen. Die Lebensqualität wurde mittels Short Form Surveys (SF-12) gemessen. In der ZEST war der primäre Endpunkt die HZ Inzidenz und als sekundäre Endpunkte wurden ein Schmerzscore und die Sicherheit evaluiert.

Zusätzlich wurden Cochrane Reviews [27, 28] (Tabelle 3.1-2) und Sonderauswertungen der SPS und ZEST zu Lebensqualität und Alltagsbewältigung [28, 29] für die Darstellung von Wirksamkeit herangezogen. Zur Beurteilung der Sicherheit wurden zusätzlich der FDA Beipacktext verwendet [20]. Zur Beurteilung der Impfung unter Alltagsbedingungen wurden 3 retrospektive Kohortenstudien identifiziert [30-32] (Tabelle 3.1-3).

**2 abgeschlossene RCTs:
SPS, ZEST**

**Endpunkte:
kombinierter Endpunkt
„BOI“, Inzidenz von HZ
und PHN,
Lebensqualität,
Sicherheit**

**Cochrane Reviews, FDA
Dokumente,
retrospektive
Kohortenstudien**

Table 3.1-1: Characteristics of randomized controlled studies of Zostavax® as compared with placebo

Study	Time	Study type	N	Intervention (N)	Comparator (N)	Patient population	Endpoints	Duplicate publications from the same study
Zostavax (Oka/Merck VZV vaccine, zoster vaccine, frozen formulation; a single dose of 0.65 ml containing not less than 19400 PFU, subcutaneously administered) versus placebo								
I. Shingles Prevention Study (SPS). In- and exclusion criteria/sponsors: see full report [33] Appendix p. 48.	1998-2004. Enrolment: from 11/1998 to 09/2001. Follow-up through 04/2004 (mean 3.13 years; range 1 day to 4.90 years). ²	Randomised, placebo-controlled, double-blind at 22 sites in the United States. This study performed 2 ITT analyses, with all individuals developing HZ (ITT) and only with those who developed after 30 days from the vaccine injection (modified ITT). For the REA we considered the modified ITT.	38,546	19,270	19,276	Immunocompetent adults \geq 60 years old, with history of varicella or had resided in the continental US for at least 30 years. Median age in both groups was 69 years, ~ 59% male and 95.4% white race.	1 st : Burden of illness due to herpes zoster, a measure affected by the incidence, severity, and duration of the associated pain and discomfort. 2 nd : incidence of post herpetic neuralgia. Outcomes: see note. ³	[Oxman 2005] Also using the SPS population: [Schmader/Oxman 2012 (218)] and [Schmader/Johnson 2010 (215)]
Zostavax (Oka/Merck VZV vaccine, zoster vaccine, frozen formulation; a single dose of 0.65 ml containing not less than 19400 PFU, subcutaneously administered) versus placebo								

² Pain and discomfort associated with herpes zoster were measured repeatedly for six months. AE occurring within six weeks were recorded.

³ Confirmed cases of HZ, cases of HZ within 30 days of vaccination, confirmed HZ cases and all adverse events occurring within 42 days after vaccination and during the whole study. Participants with follow-up, participants with one or more AEs (systemic or injection site), participants with serious AEs, vaccine-related AEs (systemic or injection site), death, varicella-like rash at injection site and not at injection site, herpes zoster-like rash, rash unrelated to HZ, participants hospitalised, hospitalisation related to HZ, AE by age 60 to 69 years old and \geq 70 years old.

Study	Time	Study type	N	Intervention (N)	Comparator (N)	Patient population	Endpoints	Duplicate publications from the same study
II. Adverse Event Substudy of the SPS. Prompts for reporting AE and in- and exclusion criteria: see full report [33] p. 49.	See under SPS.	See under SPS. ⁴ Participants in the substudy were <u>not</u> randomly selected.	6,616	3,345	3,271	See SPS	Adverse events.	[Simberkoff and Arbeit 2010 (208)]
Zostavax (Oka/Merck VZV vaccine, zoster vaccine, frozen formulation; a single dose of 0.65 ml containing not less than 19400 PFU, subcutaneously administered) versus placebo								
III. Zoster Efficacy and Safety Trial (ZEST). Participants characteristics and inclusion/exclusion criteria see full report [33] appendix p. 50.	10/2007 to 01/2010. Mean follow-up: 1.3 years	Randomized, placebo-controlled, double-blind study of 105 sites in North America and Europe.	22,439	11,211	11,228	Healthy participants aged 50–59 years with a history of varicella or residence in a VZV-endemic area for at least 30 years. Mean age in both groups was 55 years, 38 % male and 94.4% white race.	<u>Efficacy</u> 1 st : incidence of herpes zoster. 2 nd : severity-by-duration score of HZ acute pain; <u>Safety</u> 1 st : incidence of serious adverse event.	[Schmader and Levin 2012 (207)]

AE: Adverse Event; HZ: Herpes Zoster; ITT: Intention to treat; PHN: postherpetic neuralgia; PFU: plaque forming units; REA: relative effectiveness assessment; SAE: serious adverse event; SPS: Shingles Prevention Study; VZV: Varicella-Zoster-Virus; ZEST: Zoster Efficacy and Safety Trial;

⁴ Approximately 300 subjects per site were enrolled in an Adverse Events (AE) Substudy. During the 42 days after vaccination, these subjects maintained a daily log of body temperature and a Vaccination Report Card of clinical symptoms and injection site complaints. During the remainder of the study, they were actively followed by the ATRS (Automated Telephone Response System) and site personnel to identify all hospitalisations.

Table 3.1-2: Characteristics of reviews

Trial no./ Primary reference source	Study design	Objective	Intervention(s)	N	Patient population	Endpoints	Justification for inclusion
Gagliardi 2012	Cochrane review	To evaluate the effectiveness and safety of vaccination for preventing herpes zoster in older adults.	We included clinical trials that compared herpes zoster vaccine, of any dose and potency, with at least one of the following comparison groups. 1. Any other type of intervention (for example, varicella vaccine, antiviral medication). 2. Placebo. 3. Nothing (no vaccine).	52,269	Older adults (mean age \geq 60 years). Participants with immunosuppressive disorders were excluded.	Primary outcomes: 1. Incidence of herpes zoster, diagnosed according to the criteria (clinical and/or laboratory) established by the primary studies. Secondary outcomes 1. Adverse events: local or systemic reactions (for example, pain, pruritus, swelling, headache) occurring at any time after vaccination. 2. Mean duration of vaccine protection.	Systematic review including SPS.
Chen 2011	Cochrane review	To assess the efficacy and safety of vaccination in preventing postherpetic neuralgia.	1. VZV vaccination versus no vaccination. 2. VZV vaccination versus placebo. 3. VZV vaccination versus other interventions. We excluded studies comparing different potencies of vaccine. We excluded studies without a valid control group, as the effect of the vaccine could not be assessed.	38,546	Any person who was administered the herpes zoster vaccine and control participants.	Primary outcomes: The incidence of PHN at least four months after the onset of the acute herpetic rash. We defined PHN as pain associated with herpes zoster, persisting or recurring at the site of shingles more than 120 days (four months) after the onset of herpes zoster rash. Secondary outcomes: 1. Pain severity measured by a validated scale, such as the 0 to 10 numerical rating scale (0 = no pain, 10 = worst possible pain) after four or six months (Cruccu 2004). 2. Adverse events within six weeks after vaccination. Adverse events were categorised as serious and non-serious. We defined serious events as those that are life-threatening, which require or prolong hospitalisation, cause death or result in persistent or significant disability. All other adverse events were considered non-serious.	Critical review of SPS
Fried 2010	Comment on SPS.	See SPS	See SPS	See SPS	See SPS	See SPS	Adding P-value SAE for age strata

SPS: Shingles Prevention Study;

Table 3.1-3: Characteristics of retrospective HZ vaccination studies

	Tseng (2011) [31]	Zhang (2012) [30]	Langan (2013) [32]
Type of patients (unvac:vac)	Immunocompetent community dwelling adults from Kaiser Permanente	Medicare beneficiaries with rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis or inflammatory bowel disease	Medicare beneficiaries
Number of patients (unvac:vac)	(227,923:75,761)	463,541	766,330 (736,545:29,785)
Age distribution	60+	60+	65+
Diagnoses	HZ and ophthalmic HZ	HZ	HZ and PHN
Definition (HZ, PHN)	ICD-9 code (HZ=0.53.xx; oHZ=0.53.2x)	ICD-9-CM code 053) in an inpatient or physician office visit claim that was accompanied by a pharmacy claim for antiviral treatment (aciclovir, famciclovir, valaciclovir) within 7 days before or after the diagnosis.	ICD-9-CM code for HZ (not defined), no ICD-9-CM codes for PHN, and the use of antivirals (acyclovir, famciclovir or valaciclovir) 7 days before or after the diagnosis; First episode of HZ with a further HZ diagnostic code after 90 days with a relevant prescription for analgesic, anticonvulsant or antidepressant on the same day as the recorded consultation
Follow-up (unvac:vac) in years	(1.56:1.72)	2.0	1.72
Time horizon	01/01/2007 – 31/12/2009	01/01-2006 – 31/12/2009	01/01/2007 – 31/12/2009
Additional notes		Underlying disease is defined on a number of criteria. For more details see manuscript.	

HZ: Herpes Zoster; PHN: postherpetic neuralgia;

3.2 Beurteilung der Studienqualität

Die Beurteilung der Studienqualität erfolgte anhand der EUnetHTA guidelines [34, 35].

**Studiendesign: SPS,
ZEST niedriges Bias-
Risiko, SPS-Teilstudie
hohes**

Die Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung sind in den Tabellen 3.2-1 bis 3.2-3 dargestellt. Auf der Ebene des generellen Studiendesigns (3.2-1) wurde bei den RCTs ein geringes Bias-Risiko zugeschrieben, der SPS-Teilstudie mit der längeren Nachbeobachtung jedoch ein hohes, da die TeilnehmerInnen für diese Studie nicht zufällig ausgewählt wurden.

Table 3.2-1: Risk of bias - Studienlevel

Trial	Adequate generation of randomization sequence	Adequate allocation concealment	Blinding		Selective outcome reporting unlikely	No other aspects which increase the risk of bias	Risk of bias – study level
			Patient	Treating Physician			
SPS	Unclear (no further details on randomization)	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Low
Adverse Event Substudy of the SPS	No (participants in the substudy were not randomly selected).	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	High (participants not randomly selected)
ZEST	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Low

**HZ-/PHN-Inzidenz,
Sterblichkeit,
Nebenwirkungen:
niedriges Biasrisiko,
andere Outcomes:
hohes Risiko**

In Bezug auf die einzelnen Endpunkte wurden die HZ- und PHN-Inzidenz, die Gesamtsterblichkeit und die Nebenwirkungen mit einem niedrigen Bias-Risiko bewertet. Der Messung der Lebensqualität, der Alltagsbewältigung und der Schmerzintensität wurde ein hohes Bias-Risiko attestiert (Tabelle 3.2-2). Gründe dafür waren die Verwendung nicht validierter Messinstrumente oder die selektive bzw. unklare Methoden- oder Ergebnisdarstellung (Tabelle 3.2-3).

Table 3.2-2: Risk of bias - Outcome Level Summarised Assessment

Outcome	Study level	Overall survival (mortality)	Incidences		Pain		Activities of daily living	Health-related quality of life	Adverse events		
			Herpes zoster	Post herpetic neuralgia	Duration	severity			AE	SAE	Treatment discont. due to AEs
SPS (incl. substudy)	H	L	L	L	L	H ⁵	H ⁶	H ⁷	L	L	L
ZEST	H	L	L	n.a.	L	H ⁸	n.a.	n.a.	L	L ⁹	L

comments: ADL = activities of daily living; AE= adverse events; H= High risk; L=Low risk; n.a.= not assessed; SAE = serious adverse events.
Comments: outcomes denoted as high risk are discussed below (notes); outcome parameters are chosen according to inclusion criteria in PICO question (see 2.1.) with the exception of BOI, as this composite endpoint was not accepted as valid endpoint according to EUnetHTA guidelines [36] (see 4).

5 No specific data available about pain severity; patient reported outcome (PRO) for which the qualification of pain by the patients is not standardised.

6 Zoster brief pain inventory (ZBPI) is not validated to older people. The Zoster Impact Questionnaire (ZIQ) was developed to rectify this deficiency. It was mentioned by the authors of the article that the data were similar, but this was not shown.

7 Visual analogue scale (VAS) and Short Form 12 (SF12) are both not specific for HZ. Euroqol VAS is validated, but data is not shown. It was mentioned that the data were similar. SF12 is validated in the US, mean 50 years old.

8 Description of pain severity is poorly described. Every 3 days during the 21-day period following rash onset, subjects were asked to rate their acute HZ-related pain (least, average, worst) in the prior 24 hours on a 0 (no pain) to 10 (worst pain imaginable) rating scale using the ZBPI, a validated measure of HZ-related pain. Also patient reported outcome for which the qualification of pain by patients is not standardised.

9 Serious adverse event (SAE) is not defined in the paper itself, but can be found in the supplementary appendix and the clinical protocol of the study.

Table 3.2-3: Risk of bias - Outcome Level

Outcome Trial	Risk of bias – study level	Blinding – outcome assessors	ITT* principle adequately realized	Selective outcome reporting unlikely	No other aspects according to risk of bias	Risk of bias – outcome level
Overall survival (mortality)						
SPS, including substudy	Low	Low	Yes (Low)	Low	Low	Low
ZEST	Low	low	Yes (Low)	Low	Low	Low
Incidence (HZ, PHN)						
SPS, including substudy	Low	Low	Yes (Low)	No (High) ¹⁰	Low	high
ZEST	Low	Low	Yes (Low)	No (High) ¹⁰	Low	high
Pain ¹⁰						
SPS, including substudy	High	High	Yes (Low)	No (High)	Unclear [#]	High
ZEST	High	High	Yes (Low)	No (High)	Unclear [#]	High
comments: Outcome parameters in this table are related to the outcome in the original trials (SPS and ZEST). Because the composite endpoint of Burden of Illness cannot be accepted by the EUnetHTA [36], other primary outcomes of interest (mortality, incidence of HZ and PHN, pain) were assessed in terms of risk of bias. * Both studies performed 2 intention-to-treat (ITT) analyses: with all individuals developing HZ (ITT) and only with those who developed HZ after 30 days from the vaccine injection (modified ITT). # unclear due to the high risks of other parameters.						

3.3 Wirksamkeit

Die Ergebnisse zu Wirksamkeit sind in Tabelle 4.3-1 zusammengefasst. Detaillierte Ergebnisse sind in der Langversion des EUnetHTA-Berichts nachzulesen [33].

HZ und PHN Inzidenz

**weniger HZ
Neuerkrankung nach
Impfung, aber Anstieg
trotz Impfung mit Alter**

Beide Studien (SPS, ZEST) zeigen, dass im Vergleich zu Placebo bei immunkompetenten Personen ≥50 Jahren nach einer einmaligen Impfung mit Zostavax® signifikant weniger HZ Neuerkrankungen pro 1.000 Personenjahren auftraten, wenngleich die Neuerkrankungsrate in beiden Gruppen mit zunehmendem Alter anstieg (Impfgruppe: 1,8 bei 50-59-Jährigen; 9,9 bei über 80-Jährigen; Placebo: 6,67 bei 50-59-Jährigen; 12,2 bei über 80-Jährigen).

¹⁰ PHN is pain related; pain assessment is a patient reported outcome where the qualification of pain by the patients is not standardised.

Die prozentuelle Reduktion von HZ Neuerkrankungen bei Geimpften im Vergleich zu nicht geimpften StudienteilnehmerInnen lag für alle TeilnehmerInnen ≥ 60 Jahre im Durchschnitt bei 50%. TeilnehmerInnen zwischen 50-59 Jahren profitierten am meisten (72%), gefolgt von 60-69-Jährigen (64%) und 70-79-Jährigen (41%). Bei den ältesten StudienteilnehmerInnen (≥ 80 Jahre) war die Wirksamkeit mit 18% am niedrigsten.

Laut einem Cochrane Review [27] müssen – über die gesamte Impfpopulation betrachtet – 50 Personen geimpft werden, damit eine nicht an HZ erkrankt (Number needed to treat to benefit/NNTB). Altersspezifische Angaben zur NNTB liegen nicht vor.

Die Inzidenz von PHN pro 1.000 Personenjahren war bei geimpften Personen niedriger, als in den Placebogruppen; sie stieg in beiden Gruppen mit dem Alter an (Impfgruppe: 0,26 bei 60-69-Jährigen; 0,71 bei Alter 70+; Placebo: 0,74 bei 60-69-Jährigen; 2,13 bei Alter 70+). Die prozentuelle Reduktion von PHN im Vergleich mit Placebo in der *gesamten Studienpopulation* (≥ 60 Jahre) lag bei 67% (95% CI: 47,5%-79,2%; $p < 0,001$). Die Unterschiede zwischen Impfgruppe und Placebo waren in den untersuchten Altersgruppe ähnlich (60-69: 66%; 95% CI: 20%-87%; ≥ 80 : 67%; 95% CI: 43%-81%). Die Altersgruppe „50-59 Jahre“ wurde nicht untersucht.

Werden nur jene Personen für die Auswertung herangezogen, die *trotz Impfung an HZ erkrankten*, sinkt die Wirksamkeit gegenüber PHN auf durchschnittlich 39% (95% CI: 7%-59%) und die Reduktion von PHN ist nicht in allen Altersgruppen signifikant. In der Altersgruppe „60-69 Jahre“ betrug sie 5% (95% CI: -107%-56%), bei den 70-79-Jährigen 55% (95% CI: 18%-76%), bei Personen im Alter 80+ sank sie auf 26% (95% CI: -69%-68%). Wird eine striktere Definition von PHN angewendet, wie dies im Cochrane Review der Fall ist (persistierende oder wiederkehrende Schmerzen über 120 Monate anstatt 90 Monate)[27], ist bei nach der Impfung an HZ erkrankten Personen bei den einzelnen Altersgruppen (ab 60 Jahre+) kein Unterschied zwischen geimpften und nicht geimpften Personen nachweisbar. Der Unterschied zeigt sich lediglich, wenn die gesamte Studienpopulation betrachtet wird.

Krankheitslast (Burden of Illness)

Laut Oxman et al. [24] verkürzte die Impfung die Dauer der Schmerzen um 3 Tage (21 vs. 24 Tage; $p=0,03$). Laut FDA und EMA Dokumenten beträgt der Vorteil nur 2 Tage. Da keine Daten zum Schweregrad der Schmerzen vorliegen, ist die klinische Relevanz einer Reduktion um 3 Tage unklar.

Eine Reduktion von geringen Schmerzen (Schmerzscore < 3) wurde nur in der jüngeren Altersgruppe beobachtet (30 versus 36 Tage), während bei den älteren TeilnehmerInnen kein Unterschied festgestellt wurde.

Der kombinierte Endpunkt Burden of Illness (BOI) zeigte ebenfalls altersabhängige Ergebnisse. In der Gruppe der 50-59-Jährigen konnte bezüglich BOI eine wirksame Reduktion gegenüber nicht Geimpften von 73% gezeigt werden [26], bei den 60-69-Jährigen betrug sie 66%, bei den 70-79-Jährigen 59% und in der Altersgruppe 80+ lag sie bei 38% [37]. Es ist unklar, ob die Reduktion des BOI durch die Reduktion der Inzidenz von HZ, die Dauer bzw. Intensität der Schmerzen oder durch eine Kombination dieser Parameter erreicht wurde.

im \approx 50% Reduktion der HZ;
je nach Alter: 18% (80 Jahre +) bis 72% (50-59 Jahre)

NNTB: 50

Rückgang PHN : 67%

Altersgruppe „50-59 Jahre“ nicht untersucht

bei HZ-Fällen trotz Impfung: Reduktion PHN 39%; bei strikter PHN-Definition Effekt unsicher

Schmerzreduktion 2-3 Tage,
klinische Relevanz unklar

bei Jüngeren: Reduktion von geringen Schmerzen um 6 Tage

Reduktion der Krankheitslast

Interpretation schwierig

<p>Einfluss der Impfung auf Alltagsbewältigung und Lebensqualität widersprüchlich</p>	<p>Lebensqualität und Alltagsbewältigung</p>	<p>Die Aussagen zum Einfluss der Impfung auf die Lebensqualität und die Alltagsbewältigung sind widersprüchlich. Schmader et al. (2010) [29] folgern aus den Daten der SPS, dass bei der Betrachtung der gesamten Impfpopulation in der geimpften Gruppe beim „Zoster brief pain inventory (ZBPI) – activity of daily living (ADL) interference Score“ ein besseres Ergebnis erzielt wird, als in der Vergleichsgruppe (66%; 95% CI: 55%-74%)(siehe 3.1 zur Erläuterung des Scores). Ebenso wird laut Lebensqualitätsfragebögen (mental and physical component des SF-12) in der geimpften Gruppe ein besserer Lebensqualitätsscore erreicht als in der Placebogruppe (55%; 95% CI: 48%-61%). Werden nur jene TeilnehmerInnen analysiert, die nach der Impfung an HZ erkrankten, sinkt der Effekt beim ZBPI ADL burden of interference Score auf 31% (95% CI: 12%-51%), während bei der Lebensqualität kein signifikanter Effekt mehr nachweisbar ist. Gagliardi et al. (2012) [28], die nur die Fälle schwerer Beeinträchtigung untersuchten (severity of interference Score ≥ 300), kamen auf derselben Datenbasis zum Schluss, dass durch die Impfung beim „ZBPI ADL interference score“ keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen erreicht werden. Die Auswirkung der Impfung auf die Lebensqualität sei in den Studien außerdem schlecht dokumentiert.</p>
<p>kein Unterschied im Gesamtüberleben</p>	<p>Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben</p>	<p>Die Gesamtsterblichkeit unterschied sich zwischen den Gruppen nicht, d.h. die geringere HZ-Inzidenz hat keine Auswirkungen auf die Mortalität. Die krankheitsbezogene Sterblichkeit wurde nicht angegeben. Allerdings kommt es bei HZ selten zu Todesfällen, sodass ein Effekt auf die Sterblichkeit schwer feststellbar ist.</p>
<p>kein Unterschied bei Krankenhausaufenthalt</p>	<p>Krankenhausaufenthalte</p>	<p>Bei den Hospitalisierungsraten aufgrund von HZ/PHN konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ausgewiesen werden.</p>
<p>Dauer des Impfschutzes noch unklar</p>	<p>Dauer des Impfschutzes</p>	<p>Laut derzeitigen Daten hält die Wirksamkeit der Impfung zumindest 7 Jahre an. Es ist noch unbekannt, ob und wann eine Auffrischung nötig ist. Zur Wirksamkeit einer solchen Auffrischung liegen derzeit keine Daten vor.</p>
<p>im klinischen Alltag Reduktion von HZ und PHN nach Impfung etwas geringer</p>	<p>Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen</p>	<p>Die Ergebnisse der klinischen Studien zur Reduktion der HZ Neuerkrankungen konnten unter Alltagsbedingungen bestätigt werden, allerdings scheint die Wirksamkeit etwas geringer zu sein, als unter künstlichen Studienbedingungen. Bei Tseng et al. (2011) [31] lag die Wirksamkeit (ausgedrückt als „1 minus hazard ratio“) hinsichtlich HZ Inzidenz bei 0,55. Bei Zhang et al. (2013) [30] lag sie bei 0,39 (95% CI: 0,39-0,48). Langan et al. [32] ermittelten eine Wirksamkeit von 0,48 (95% CI: 0,39-0,56). In einer Untergruppe von immunsupprimierten Personen betrug sie 0,37 (95% CI: 0,06-0,58). Die Wirksamkeit gegenüber der PHN Inzidenz wurde in einer Studie mit 0,59 (95% CI: 0,21-0,79) angegeben [32].</p>

Table 3.3-1: Summary of relative effectiveness of Zostavax® (frozen formulation) versus placebo for the prevention of herpes zoster, HZ-related post-herpetic neuralgia and adverse events in people aged 50 years or older in SPS (including substudy) and ZEST and related Cochrane reviews

Age group [years]	Nz/Np (mITT)	Health benefit					Harm	
		Vaccine Efficacy† for incidence of HZ (95% CI)	Vaccine Efficacy† for incidence of PHN in total study population (95% CI)	Vaccine Efficacy† for incidence of PHN in those who develop HZ after vaccination (95% CI)	Mortality: difference in risk (95% CI)	Vaccine Efficacy† for BOI (95% CI)	Severe AEs (Grade 3-4); Subjects with at least 1 SAE. Relative Risk (95% CI)	Frequent AEs of any severity grade (95% CI)
50-59	11,165/11,189	72% (57; 83)[26]	n.a.	n.a.	0.0% (0.0 to 0.0) [26]	73% (53 to 85) [26]	n.a. *1.1 (0.9 to 1.3) [26]	64% (Zostavax) versus 14% (placebo) [26]
≥ 60	19,245/19,247	51% (44 to 58) [20]	67% (48 to 79) [24] 869% (46 to 58) [27]	39% (7 to 59) [20] 36% (-9 to 62) [27]	0.0% (-1.2 to 1.2) [24]	61% (51 to 69) [24]	1.0 (0.9 to 1.2) [20] *1.5 (1.0 to 2.3) [20]	48% (Zostavax) versus 17% (placebo) [25]
60-69	10,370/10,356	64% (56 to 71) [20]	66% (20 to 87)[24]	5% (-107 to 56) [20]	-0.8% (-2.0 to 0.4) [24]	66% (52 to 76) [24]	1.1 (0.9 to 1.5) [20] *1.2 (0.7 to 2.2) [20]	n.a.
≥70	8,884/8,891	38% (25 to 48) [24]	67% (43 to 81)[24]	47% (13 to 67) [38]	1.0% (-1.2 to 3.1)[24]	55% (40 to 67) [24]	n.a. *n.a.	n.a.
70-79	7,621/7,759	41% (28 to 52) [20]	74% (49 to 87)[37]	55% (18 to 76) [20]	n.a.	59% (43 to 71) [37]	0.9 (0.7 to 1.1) [20] *1.6 (0.9 to 2.8) [20]	n.a.
≥80	1,263/1,332	18% (-29 to 48) [20]	40% (<0 to 67) [37]	26% (-69 to 68) [20]	n.a.	38% (<0 to 67) [37]	1.4 (0.8 to 2.4) [20] *2.2 (0.8 to 6.5) [20]	n.a.
Quality of body of evidence *		High	High	Moderate	High	Low	Moderate	High

Data are presented as percentages with 95% confidence intervals (CI) in parentheses. No 95% CIs were available for the frequency data in the last column.
 Abbreviations: Nz=number of participants vaccinated with Zostavax®; Np=number of participants injected with placebo; mITT=modified intention-to-treat; BOI=burden of illness; AE=adverse event; n.a.=no data available; HZ= Herpes zoster; PHN= Post-herpetic neuralgia; SPS= Shingles Prevention Study; ZEST= Zoster Efficacy and Safety Trial.
 Note: The number of participants included into a safety analysis in FDA publication [20], is slightly different from the numbers reported in pivotal studies.
 † Percentage reduction compared with placebo group.
 ‡ BOI in 50-59 is calculated over a 21-day period following HZ rash onset (whereas in 60 years or older, BOI is calculated over 182 day-period).
 # SPS adverse events substudy
 & Results are based on the more strict selection of PNH cases (persisting or recurring pain more than 120 days instead of 90 days) in the Cochrane Study of Chen et al. [27]; vaccine efficacy (%) was calculated as 100*(1-Risk Ratio) as was reported in the Chen Cochrane Study
 * High = We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect; Moderate = We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different; Low = Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect; Very low = We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

3.4 Sicherheit

<p>häufigste Nebenwirkung: Reaktion Einstichstelle</p>	<p>Ergebnisse zur Sicherheit sind in Tabelle 3.3-1 zusammengefasst.</p> <p>Die häufigsten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Einstichstelle (Rötungen, Schmerzen, Schwellung, Jucken, Blutergüsse) [20, 39].</p>
<p>bei Geimpften häufiger als in Placebo</p>	<p>In den klinischen Studien traten solche Nebenwirkungen an der Einstichstelle bei den mit Zostavax® geimpften Personen (gefrorene Form) signifikant häufiger auf als bei den StudienteilnehmerInnen, die Placebo erhielten (48% versus 17% in der SPS Teilstudie und 64% versus 14% in der ZEST)[20].</p>
<p>systemische Nebenwirkungen ebenfalls nach Impfung häufiger</p>	<p>Mit der Impfung verbundene systemische Nebenwirkungen waren ebenfalls in der geimpften Gruppe häufiger (Relatives Risiko 1,29; 95% CI: 1,05-1,57; number needed to treat to harm/NNTH = 100 SPS Gruppe [28]). Der Anteil von TeilnehmerInnen, die systemische Nebenwirkungen angaben, war in der Altersgruppe „50-59 Jahre“ (ZEST) [26] größer als bei der Gruppe 60+ (SPS) [25].</p>
<p>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</p>	<p>Folgende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden berichtet [18, 24]: Krämpfe, Gastroenteritis, Basalzellkarzinom, kongestive Herzinsuffizienz, Aortenklappenstenose, Arrhythmien, Herzinfarkt, akutes Lungenödem, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Lungenentzündung, respiratorische Insuffizienz, Frakturen der oberen Extremitäten, rheumatischer Viel-muskelschmerz, Verschlechterung von Asthma, anaphylaktische Reaktion, Goodpasture’s Syndrom (Autoimmunerkrankung).</p>
<p>Risiko dafür bei ≥60-Jährigen erhöht</p>	<p>Das Risiko für schwerwiegende Ereignisse ist bei den geimpften Personen ≥60 Jahre geringfügig höher als in der Kontrollgruppe. Das relative Risiko beträgt 1,01 (95% CI: 0,85-1,20) in der SPS insgesamt (n=37.388; Inzidenz: 1,4% in beiden Studienarmen), jedoch 1,53 (95% CI: 1,04-2,25) in der SPS-Teilstudie, die zur Beobachtung der Nebenwirkungen weitergeführt wurde (n=6.575; Inzidenz: 1,9% in der Impfgruppe und 1,3% in der Placebogruppe). In der Teilstudie traten insgesamt 53% mehr schwerwiegende Nebenwirkungen (p=0,04) in der Impfgruppe, als in der Placebogruppe auf [20, 39].</p>
<p>bei 50-59-Jährigen: in beiden Gruppen ähnlich</p>	<p>Die Nebenwirkungen bei den 50-59-Jährigen wurden nur in der ZEST untersucht (n=22.439). Der Anteil der TeilnehmerInnen, die schwerwiegende unerwünschte Ereignisse innerhalb von 42 Tagen nach der Impfung berichteten, war in beiden Gruppen ähnlich (Zostavax®: 0,6%; Placebo: 0,5%; relatives Risiko: 1,13; 95% CI: 0,81-1,60) [26].</p>
<p>Alter ist Risikofaktor für schwere Nebenwirkungen bei Geimpften</p>	<p>Das Alter ist ein Risikofaktor für schwerwiegende Ereignisse. In beiden Studienarmen stieg die Anzahl jener TeilnehmerInnen, bei denen ein oder mehrere solche Ereignisse auftraten mit dem Alter an. Der Anstieg war in der Zostavax®-Gruppe größer. In der SPS-Teilstudie war bei über 80-jährigen StudienteilnehmerInnen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines schwerwiegenden Ereignisses in der Impfgruppe doppelt so hoch, als in der Placebogruppe (Relatives Risiko: 2,19; 95% CI: 0,75-6,45; p=0,19). TeilnehmerInnen im Alter von 60-69 Jahren hatten ein um 21% erhöhtes Risiko (p=0,53) und bei 70-79-Jährige TeilnehmerInnen war das Risiko um 61% erhöht (p=0,12). Wurden die zwei ältesten Gruppen kombiniert, traten in der Impfgruppe um 75% mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, als in der Placebogruppe. Das mit dem Alter steigende Risiko für</p>

schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurde in jüngsten Sicherheitsinformation des Zulassungsinhabers (MAH) bestätigt [40].

Innerhalb der ersten 7 Tage nach Verabreichung der Impfung wurde ein geringfügig aber signifikant erhöhtes Risiko für allergische Reaktionen, die medizinische Behandlung benötigen, berichtet. Altersspezifische Angaben liegen nicht vor [40].

Die Sicherheit von Zostavax® bei immungeschwächten Personen wurde nicht erhoben.

Die gleichzeitige Impfung mit dem Influenza-Impfstoff oder dem Pneumokokken-Impfstoff, sowie die Verabreichung des Impfstoffes bei PatientInnen, die mit Corticosteroiden behandelt werden (tägliche Dosis äquivalent zu 5-20mg Prednison) wurde gut vertragen [41, 42], die Kombination mit dem Pneumokokkenimpfstoff wird aber nicht empfohlen, da die Wirksamkeit von Zostavax® dadurch verringert wird [18].

In den klinischen Studien wurde keine Übertragung von HZ durch Geimpfte beobachtet. Allerdings gibt es nach Erfahrungen mit der Impfung unter Alltagsbedingungen Hinweise darauf, dass eine Krankheitsübertragung von Geimpften, die einen Varizellen-ähnlichen Ausschlag entwickeln, in einzelnen Fällen möglich ist. Dieses Thema muss beim zukünftigen Sicherheitsmonitoring beachtet werden.

**geringfügig mehr
allergische Reaktionen**

**Kombination mit
Influenza- und
Pneumokokkenimpfung
verträglich**

**möglicherweise
Übertragung von HZ
durch Geimpfte**

4 Diskussion

Die HZ Neuerkrankungen, die PHN, der BOI und damit verbundene Krankenhausaufenthalte steigen mit zunehmendem Alter an. Ältere Menschen sind daher am häufigsten von HZ und seinen Folgen betroffen und stellen für die Impfung die geeignetste Zielgruppe dar.

Zur Impfung liegen zwei abgeschlossene randomisiert kontrollierten Studien (SPS, ZEST) vor, die Daten zur Wirksamkeit der Impfung (Prävention von HZ, Prävention von PHN, Reduktion der Mortalität, Reduktion des BOI, Verbesserung der Lebensqualität) und Sicherheit für unterschiedliche Altersgruppen berichten. Publikationen und Registrierungsdokumente, die auf diesen zwei Studien basieren, bildeten die Basis für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Evidenzanalyse [20, 24-26, 29, 37, 38]. Zusätzlich wurden zwei Cochrane Reviews [27, 28] zur Darstellung spezifischer Effektmaße (NNTB, NNTH) und für Aussagen zu spezifischen Altersgruppen oder Outcomes und drei retrospektive Kohortenstudien [30-32] zur Bewertung der Impfung unter Alltagsbedingungen herangezogen.

Der Impfstoff ist wirksam in Bezug auf Reduktion der HZ-Inzidenz, wo im Durchschnitt eine 51%ige Reduktion gegenüber nicht Geimpften erreicht wurde. Die Wirksamkeit sinkt allerdings mit zunehmendem Alter (von 72% bei 50-59-Jährigen auf 64% bei 60-69-Jährigen, 41% bei 70-79-Jährigen und nur mehr 18% bei Menschen im Alter 80+).

Die Wirksamkeit bei der Prävention von PHN betrug im Durchschnitt in der gesamten Studienpopulation 67%. Allerdings kann PHN nur bei jenen Menschen auftreten, die an HZ erkranken. Wird die Wirksamkeit daher für jene Personen analysiert, die nach einer Impfung an HZ erkranken, ist der positive Effekt gegenüber PHN weniger ausgeprägt und es zeigt sich eine größere Variabilität in den Altersgruppen. Die Wirksamkeit betrug in diesem Fall im Durchschnitt 39%, 5% in der Altersgruppe 60-69 Jahre, 55% bei den 70-79-Jährigen und 26% bei Menschen ≥ 80 Jahren. Die Wirksamkeit im Hinblick auf PHN Prävention ist jedoch von der Definition von PHN abhängig. Die Impfung zeigte keinen signifikanten Effekt, wenn „Schmerzen ≥ 120 Tage“ als Definition für PHN herangezogen wurde. Die Wirksamkeit der Impfung bei der Prävention von PHN ist daher unsicher.

Ebenso bleibt bis dato unklar, ob die Impfung bei Personen, die nach der Impfung an HZ erkranken, einen eindeutig positiven Effekt auf die Krankheitslast (BOI) hat. Die Wirksamkeit hinsichtlich BOI scheint mit zunehmendem Alter abzunehmen und die jüngeren Altersgruppen scheinen stärker zu profitieren, als die älteren Personen. Allerdings ist BOI ein kombinierter Endpunkt, der sich aus mehreren Parametern zusammensetzt. Der Hauptgrund für die Verwendung kombinierter Endpunkte ist, die statistische Aussagekraft einer Studie zu verbessern, da höhere Ereignisraten ermöglicht werden [36]. Die Ergebnisse solcher Endpunkte können jedoch durch einzelne Komponenten verzerrt werden. Die größte Limitation ist, dass ein kombinierter Endpunkt schwer zu interpretieren ist, wie dies auch bei dem hier verwendeten BOI der Fall ist. Die falsche Interpretation kann zu einer Überschätzung des Effekts führen. Im vorliegenden Fall scheint der Effekt der Impfung auf die HZ Inzidenz bei weitem den größten Einfluss auf die berechneten BOI-Werte zu haben. Es ist aber auch denkbar, dass die kalkulierten Effekte durch sich verstärkende „Artefakte“ zustande kamen. Problematisch an der hier eingesetzten Methode ist etwa, dass auch kleine

Impfung für Menschen ab 50 Jahre relevant

2 RCTs zu Wirksamkeit und Sicherheit

50% weniger HZ-Fälle, Wirksamkeit sinkt jedoch mit Alter deutlich

Effekt bezüglich PHN unsicher

Reduzierung der Krankheitslast durch methodische Mängel unklar

	<p>Unterschiede bei den HZ-assozierten Schmerzen über eine lange Zeitperiode einen großen Einfluss auf den Score haben können. Wird der kombinierte Endpunkt in seine Einzelkomponenten zerlegt, kann – mit Ausnahme der Reduktion der HZ Inzidenz – kein signifikanter Effekt der Impfung festgestellt werden.</p>
<p>Einfluss auf Alltagsbewältigung und Lebensqualität ebenfalls unklar</p>	<p>Die Ergebnisse zum Einfluss der Impfung auf die Alltagsbewältigung waren nicht schlüssig. Auch hierbei handelte es sich um einen kombinierten Endpunkt, dessen Kalkulation methodisch nicht für die Zielgruppe validiert war. Zwei AutorInnengruppen kamen trotz gleicher Datenbasis zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen für diesen Outcome. Dasselbe gilt für die Lebensqualitätsergebnisse. Diese Daten sind daher nur begrenzt aussagekräftig.</p>
<p>Gesamtmortalität und Spitalaufnahmeraten nicht reduziert</p>	<p>Zostavax® reduziert die Gesamtmortalität nicht. Zur Frage, ob die krankheitsspezifische Mortalität reduziert wird, gibt es derzeit keine Evidenz, ebenso konnte keine Reduktion der Spitalaufnahmeraten in der Impfgruppe festgestellt werden.</p>
<p>allgemein niedriges Schadensrisiko, steigt jedoch mit Alter</p>	<p>Die Sicherheitsdaten weisen auf ein niedriges Schadensrisiko hin. Die häufigsten Nebenwirkungen, die in der Impfgruppe öfter auftraten, als in der Kontrollgruppe, waren Reaktionen an der Einstichstelle. Das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist vor allem im höheren Alter erhöht.</p>
<p>Langzeitdaten zu gekühlter Form nötig</p>	<p>Da Zostavax® für die Prävention eingesetzt wird, ist die Bevölkerungsgruppe, die für die Impfung in Frage kommt groß und gesund. Daher ist die Langzeitsicherheit besonders wichtig.</p>
<p>zusammenfassende Limitationen:</p>	<p>Die Studienergebnisse haben zusammenfassend einige essentielle Schwächen und lassen einige Fragen unbeantwortet:</p>
<p>Stichprobengröße für seltene Ereignisse ausreichend?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✿ In der Impfgruppe ist PHN nur für HZ-Fällen nach Impfung relevant. Auch bei großer Ausgangspopulation treten diese – gerade durch die Impfung – seltener auf. Trotz hoher Anzahl an StudienteilnehmerInnen könnte die Stichprobe daher zu niedrig sein, um einen statistisch signifikanten Effekt auf die Prävention von PHN zu zeigen.
<p>nur gefrorene Form getestet</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✿ Der Impfstoff wurde nach der Zulassung von gefrorener auf gekühlte Rezeptur umgestellt. Es wurde zwar gezeigt, dass die gekühlte Rezeptur zu einem vergleichbaren Virus-Antikörpertiter führt, der Effekt der gekühlten Impfstoffvariante auf die relevanten Outcomes wurde aber bisher nicht untersucht.
<p>Langzeitdaten fehlen (v.a. für 50-59-Jährige)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✿ Zostavax® (gefrorene Form) wurde in der Altersgruppe der ≥60-Jährigen über einen Zeitraum von 10 Jahren beobachtet, in der Untergruppe der 50-59-Jährigen liegen nur 2-jährige Beobachtungen vor. Für diese spezifische Altersgruppe sind vom Zulassungsträger auch keine weiteren klinischen Studien geplant. Langzeitsicherheitsdaten müssen daher über den verpflichtenden Sicherheitsbericht der EMA und über das Vaccine Adverse Event Reporting System bezogen werden. Da die gefrorene Form in Europa nicht mehr erhältlich ist, sollten Daten jedenfalls auch zur gekühlten Form gesammelt werden.
<p>Verträglichkeit mit anderen Impfungen?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✿ Die Verträglichkeit mit weiteren Impfungen abseits der Influenza- oder Pneumokokkenimpfung ist unklar.

- ✱ Die medizinischen Auswirkungen von impfbedingten HZ-ähnlichen Ausschlägen sind unklar.
- ✱ Es gilt zu verifizieren, ob geimpfte Personen HZ übertragen können.
- ✱ Personen mit Immunschwäche wurden aus den Studien ausgeschlossen. Über die Wirksamkeit der Impfung bei jenen Personen, die eine HZ Prävention am nötigsten bräuchten, ist daher nichts bekannt.
- ✱ Personen, die geimpft werden, können später eine Immunschwäche entwickeln (z.B. aufgrund von Krankheiten oder Medikamenten). Es ist unklar, ob diese Personen gegenüber einer Reaktivierung des HZ-Virus anfälliger sind.
- ✱ Der primäre Endpunkt in den Studien (BOI) ist ein kombinierter Endpunkt. Solche Endpunkte sind schwer zu interpretieren und falsche Interpretation kann zu einer Überschätzung der Wirksamkeit führen, da die Effekte auch durch sich gegenseitig verstärkende Artefakte zustande kommen können.
- ✱ Schmerzkontrolle und Lebensqualität sind die wichtigsten Outcomes, die durch die Impfung verbessert werden sollen. Die Methode der Schmerzmessung in den Studien wirft Fragen auf: Neben methodischen Limitation [29] ist es fraglich, ob die gemessenen Schmerzreduktionen von klinischer Relevanz sind.
- ✱ Die ältesten Personen sind am gefährdetsten, jedoch war die Altersgruppe 80+ in der Studie vorab nicht als Subgruppe spezifiziert. Die nachträgliche Analyse dieser relativ kleinen Untergruppe birgt Unsicherheiten.
- ✱ Langzeitdaten zu Wirksamkeit und Sicherheit nach 10 Jahren fehlen, daher kann über eine eventuelle Auffrischung im Rahmen dieser Analyse keine Aussage getroffen werden.

Derzeit sind 12 laufende Studien registriert. Die Studien untersuchen die Immunantwort, Sicherheit und/oder Effektivität bei ausgewählten Zielgruppen (z.B. HIV-Infizierte, Personen mit systemischem Lupus erythematoses, rheumatoider Arthritis oder chronischer Nierenerkrankung vor Transplantation, StammzellspenderInnen). Eine Studie untersucht die Immunantwort und Sicherheit bei einer Auffrischung nach 10 Jahren und eine Beobachtungsstudie untersucht die Langzeitwirksamkeit bei geimpften und ungeimpften Personen einer US-amerikanischen Versicherung. Eine detaillierte Auflistung ist in der Langversion (http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Zostavax_mai_n%20report%20including%20appendices_20130922.pdf; Appendix/Table 3/S.42) nachzulesen [33].

Bei einer Einführung öffentlicher Zostavax®-Impfprogramme ist auf die Gefahr einer Off-Label Anwendung in jüngeren Altersgruppen zu achten, insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass HZ/PHN bei unter 50-Jährigen selten auftritt. Ein öffentlich finanziertes Impfprogramm kann außerdem erst dann ernsthaft in Betracht gezogen werden, wenn eine nachhaltige Produktion des Impfstoffes gesichert ist.

Folgen von Ausschlägen, Übertragbarkeit von HZ?

Personen mit Immunschwäche nicht untersucht

was passiert bei Immunschwäche nach Impfung?

kombinierter Endpunkt suboptimal

patientInnenrelevante Endpunkte: Methode u. klinische Relevanz fraglich

gefährdetste Gruppe 80+ nicht als Altersgruppe definiert

Langzeitdaten fehlen noch

12 Studien zu speziellen Zielgruppen und Langzeitwirksamkeit laufen

Gefahr: off-label Anwendung bei unter 50-Jährigen

**weniger HZ-Fälle, aber
unklarer
PatientInnennutzen;
bei Älteren
Schadenspotenzial
berücksichtigen**

Schlussfolgerung

Zostavax® reduziert die neuen Fälle an Herpes Zoster. Ob sie auch einen patientInnenrelevanten Nutzen hat (Lebensqualität, postherpetische Schmerzen etc.), ist unklar. Eine sinkende Sterblichkeit oder weniger Krankenhausaufenthalte sind nicht zu erwarten. Aufgrund von Hinweisen auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei über 80-Jährigen ist bei Angehörigen dieser Altersgruppe das Nutzen-Schadenspotenzial besonders gründlich abzuwiegen.

5 Literaturverzeichnis

1. Centers for Disease Control and Prevention. Shingles (Herpes Zoster) Vaccination. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/shingles/default.htm>.
2. Gonzalez Chiappe S, Sarazin M, Turbelin C, Lasserre A, Pelat C, Bonmarin I, et al. Herpes zoster: Burden of disease in France. *Vaccine*. 2010;28(50):7933-8.
3. Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O. Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. *BMC Infectious Diseases*. 2011;11:173.
4. de Melker H, Berbers G, Hahne S, Rumke H, van den Hof S, de Wit A, et al. The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine*. 2006;24(18):3946-52.
5. Di Legami V, Gianino MM, Ciofi degli Atti M, Massari M, Migliardi A, Tomba GS, et al. Epidemiology and costs of herpes zoster: background data to estimate the impact of vaccination. *Vaccine*. 2007;25(43):7598-604.
6. Garcia Cenoz M, Castilla J, Montes Y, Moran J, Salaberri A, Elia F, et al. [Varicella and herpes zoster incidence prior to the introduction of systematic child vaccination in Navarre, 2005-2006]. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2008;31(1):71-80.
7. Richard J-L, Zimmermann H.P. Herpes Zoster 1998-2001. Office Fédéral de la santé publique (OFSP); 2010. p. 63-9.
8. Goh C, Khoo L. A retrospective study of the clinical presentation and outcome of herpes zoster in a tertiary dermatology outpatient referral clinic. *Intal J Dermatol* 1997;36:667-72.
9. Wutzler P, Doerr H, von Essen J. Epidemiology of herpes zoster. *Biotest Bull*. 1997;5(301-6).
10. Johnson RW, Whitton TL. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2004;5(3):551-9.
11. Pinchinat S, Cebrian-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13:170.
12. CBS. Doodsoorzaken; uitgebreide lijst, leeftijd en geslacht. Herpes Zoster.; Available from: <http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?DM=SLNL&PA=7233&D1=90&D2=0&D3=0&D4=0,4,9,13-15&VW=T>.
13. Scott FT, Johnson RW, Leedham-Green M, Davies E, Edmunds WJ, Breuer J. The burden of Herpes Zoster: a prospective population based study. *Vaccine*. 2006;24(9):1308-14.
14. Bouhassira D, Chassany O, Gaillat J, Hanslik T, Launay O, Mann C, et al. Patient perspective on herpes zoster and its complications: an observational prospective study in patients aged over 50 years in general practice. *Pain*. 2012;153(2):342-9.
15. Oster G, Harding G, Dukes E, Edelsberg J, Cleary PD. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey. *Journal of Pain*. 2005;6(6):356-63.
16. Bundesministerium für Gesundheit. Impfplan Österreich 2013. Wien: Bundesministerium für Gesundheit, 2013.
17. EMA. ZOSTAVAX® - EPAR - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. 2013; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000674/WC500053463.pdf.

18. EMA. ZOSTAVAX® - EPAR - Product Information - Summary of Product Characteristics. 2013; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf.
19. EMA. ZOSTAVAX® - EPAR - Scientific discussion. 2006; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000674/WC500053460.pdf.
20. FDA. ZOSTAVAX® Package insert. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM132831.pdf>.
21. EUROSTAT. Demographic – National Data 2012. 2013; Available from: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/population/data/database> 2013.
22. Schiffner-Rohe J, Jow S, Lilie H, Köster I, Schubert I. Herpes zoster in Germany. A retrospective analyse of SHL data. *MMW Fortschr Med.* 2010;151(Suppl 4):193-7.
23. Giallorete LE, Merito M, Pezzotti P, Naldi L, Gatti A, Beillat M, et al. Epidemiology and economic burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: a retrospective, population-based study. *BMC Infectious Diseases.* 2010;10:230.
24. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *New England Journal of Medicine.* 2005;352(22):2271-84.
25. Simberkoff MS, Arbeit RD, Johnson GR, Oxman MN, Boardman KD, Williams HM, et al. Safety of herpes zoster vaccine in the shingles prevention study: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine.* 2010;152(9):545-54.
26. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, Jr., McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clinical Infectious Diseases.* 2012;54(7):922-8.
27. Chen N, Li Q, Zhang Y, Zhou M, Zhou D, He L. Vaccination for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011(3):CD007795.
28. Gagliardi AMZ, Gomes Silva BN, Torloni MR, Soares BGO. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012;10:CD008858.
29. Schmader KE, Johnson GR, Saddier P, Ciarleglio M, Wang WWB, Zhang JH, et al. Effect of a zoster vaccine on herpes zoster-related interference with functional status and health-related quality-of-life measures in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2010;58(9):1634-41.
30. Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA.* 2012;308(1):43-9.
31. Tseng HF, Smith N, Harpaz R, Bialek SR, Sy LS, Jacobsen SJ. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA.* 2011;305(2):160-6.
32. Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. *PLoS Medicine / Public Library of Science.* 2013;10(4):e1001420.
33. Health Care Insurance Board, Gemelli" UHA. Zostavax for the prevention of herpes zoster and posterpetic neuralgia. European Network for Health Technology Assessment (EUneHTA), 2013.

34. European Network for Health Technology Assessment (EunetHTA). Internal validity of randomized controlled trials. EUnetHTA; 2013; Available from: http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Internal_Validity.pdf.
35. European Network for Health Technology Assessment (EunetHTA). Levels of Evidence: Applicability of evidence in the context of a relative effectiveness assessment of pharmaceuticals. European Network for Health Technology Assessment, 2013.
36. (EUnetHTA) ENfHTA. Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: composite endpoints. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA), 2013.
37. Sanofi Pasteur MSD France, inventor; Marketing Authorization Holder submission file for shingles (herpes zoster) vaccine (live) Zostavax® Submission date 12-04-2013.
38. Canadian leaflet for Zostavax. Available from: http://www.merck.ca/assets/en/pdf/products/ZOSTAVAX-PM_E.pdf.
39. FDA. Zostavax. Approved Product. Available from: <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm136941.htm>.
40. Tseng HF, Liu A, Sy L, Marcy SM, Fireman B, Weintraub E, et al. Safety of zoster vaccine in adults from a large managed-care cohort: a Vaccine Safety Datalink study. *Journal of Internal Medicine*. 2012;271(5):510-20.
41. Kerzner B, Murray AV, Cheng E, Ifle R, Harvey PR, Tomlinson M, et al. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(10):1499-507.
42. MacIntyre CR, Egerton T, McCaughey M, Parrino J, Campbell BV, Su S-C, et al. Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults ≥ 60 years old. *Human Vaccines*. 2010;6(11):894-902.