

Vacuna para la prevención de herpes zóster y neuralgia postherpética en adultos

Informe de síntesis de tecnología
emergente

Vaccine for the prevention of
herpes zoster and postherpetic
neuralgia in adults. *Executive
summary*

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2007/2-6**

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Plan de Calidad
para el Sistema Nacional
de Salud





Impreso en cartulina FSC y papel fabricado con pasta libre de madera

Vacuna para la prevención de herpes zóster y neuralgia postherpética en adultos

Informe de síntesis de
tecnología emergente

Vaccine for prevention of
herpes zoster and postherpetic
neuralgia in adults. *Executive
summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2007/2-6

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Ruiz Aragón, Jesús

Vacuna para la prevención de herpes zóster y neuralgia post herpética en adultos. Informe de síntesis de tecnología emergente. Jesús Ruiz Aragón y Román Villegas Portero.- Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2010.

30 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Política Social. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Vacuna contra el herpes zóster 2. Infecciones por herpesvirus / prevención y control 3. Neuralgia postherpética / prevención y control I. Villegas Portero, Román II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad y Política Social. IV. España. Ministerio de Ciencia e Innovación.

Autores: Jesús Ruiz Aragón, Román Villegas Portero

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Avda. de la Innovación s/n
Edificio RENTA SEVILLA - 2ª PLANTA
41020 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-96990-52-4

NIPO: 477-10-029-0

Depósito Legal: SE-5345-2010

Imprime: Gandulfo impresores, Sevilla.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Vacuna para la prevención de herpes zóster y neuralgia postherpética en adultos

Informe de síntesis de
tecnología emergente

Vaccine for prevention of
herpes zoster and postherpetic
neuralgia in adults. *Executive
summary*



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACION



Ministerio de Ciencia e Innovación
AIE Agencia de Evaluación
Instituto
de Salud
Carlos III
IIS de Tecnología Sanitaria



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL

Plan de **Calidad**
para el Sistema Nacional
de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Índice de Tablas y Figuras	7
Puntos clave	9
Executive summary	11
Objetivos	13
Metodología	15
Descripción de la tecnología	17
Nombre de la tecnología	17
Descripción	17
Estado de desarrollo de la tecnología	17
Difusión	18
Tecnologías alternativas	18
Características clínicas	19
Tipo de tecnología	19
Ámbito de aplicación de la tecnología	19
Indicaciones	19
Número de pacientes	19
Resultados	21
Efectividad clínica	21
Riegos y Seguridad	21
Estudios en marcha	21
Aspectos económicos	23
Referencias	25
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	27
Anexo 2. Valoración de la calidad de los estudios	29

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1. Valoración de la calidad de los ensayos clínicos seleccionados	29
Tabla 2. Características de los ensayos clínicos seleccionados	30

Puntos Clave

- La reactivación del virus Varicela-Zoster en edad adulta produce una erupción conocida como herpes-zoster (HZ), que puede dar lugar a serias complicaciones, como encefalitis o neuralgia postherpética (NPH).
- Esta patología afecta sobre todo a personas mayores, por lo que el objetivo del desarrollo de una vacuna sería disminuir la incidencia de la infección y el dolor asociado, principalmente en mayores de 60 años.
- Se han localizado pocos trabajos que valoren la eficacia, seguridad y coste-efectividad de esta vacuna. La calidad de los ensayos clínicos analizados ha sido alta.
- Son vacunas seguras, que presentan pocos efectos adversos, y en los ensayos analizados, las reacciones adversas acontecidas, ocurrían indistintamente en el grupo de los vacunados y en el grupo placebo; los efectos adversos severos han sido ocasionales.
- Existe una vacuna de virus atenuados (cepa OKA/Merk), recientemente aprobada (6/06/06) y comercializada en España, Zostavax® de laboratorios Merck.
- La vacuna ha demostrado eficacia en el descenso de la incidencia de HZ y NPH, así como también en la disminución de la duración y severidad del dolor asociado a éstas.
- La vacuna está contraindicada en inmunodeprimidos y en alérgicos a sus componentes.

Executive summary

Title: Vaccine for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in adults.

Authors: Jesús Ruiz Aragón, Román Villegas Portero.

Key points:

- The reactivation of the Varicela-Zoster virus in adults produces an eruption known as herpes-zoster (HZ) that can give rise to serious complications, such as encephalitis or postherpetic neuralgia (PHN).
- The fact that this pathology mainly affects older people is why the objective of the development of a vaccine would be to diminish the incidence of the infection and the associated pain mainly in people older than 60 years of age.
- Few works have been located that assess the effectiveness, safety and cost-effectiveness of this vaccine. The quality of the analysed clinical trials was high.
- They are safe vaccines that present few adverse effects, and in the analysed trials, the adverse reactions that did take place, occurred indiscriminately in both the vaccinated group and the placebo group; there have been occasional severe adverse effects.
- There is an attenuated virus vaccine (strain OKA/Merck) that has recently been approved (6/06/06) and marketed in Spain under the name Zostavax® from Merck laboratories.
- The vaccine has demonstrated effectiveness in the reduction of the incidence of HZ and PHN, as well as in the reduction of the duration and severity of their associated pain.
- The vaccine is contraindicated in immunodepressed patients and those allergic to its components.

Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Elaborar recomendaciones dirigidas a los diferentes niveles de decisión del Sistema Sanitario.

En este caso, los objetivos específicos se centran en valorar la eficacia y seguridad de una nueva vacuna (Zostavax®) para la prevención de herpes zóster y la neuralgia postherpética en los adultos.

Metodología

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud.

La búsqueda se centró en localizar ensayos clínicos aleatorizados y estudios de pruebas diagnósticas, y las bases de datos usadas fueron: MedLine, EMBASE y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se buscó en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Food and Drug Administration (FDA), la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INA-HTA), la Red Europea de Detección Precoz de Tecnologías (EuroScan) y el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov¹.

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

Se realizó un análisis crítico utilizando la escala de Jadad y CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*).

1 <http://clinicaltrial.gov/>

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

El virus de la Varicela-Zoster (VVZ) es un herpesvirus que causa, principalmente, dos patologías clínicas diferentes. La infección primaria se manifiesta como varicela, de frecuente adquisición en la infancia, mientras que la reactivación del virus latente, en edad adulta sobre todo, produce una erupción conocida como herpes-zoster (*shingles*)¹. Las complicaciones del herpes-zoster afectan al sistema nervioso central y pueden ocasionar neuralgia postherpética, encefalitis o mielitis. Con el propósito de disminuir estas complicaciones, que cobran especialmente importancia en pacientes ancianos^{2,3}, se desarrollan en la actualidad vacunas contra el VVZ4.

Zostavax® (lab. Merck) es una vacuna de virus atenuados, monovalente, que contiene la cepa del virus de la varicela OKA/Merck. Tiene una potencia de al menos 19400 pfu (unidades formadoras placa). Se administra mediante una dosis subcutánea, precisa reconstitución y tiene un periodo de validez de 18 meses, almacenada entre 2-8°C. Puede ser administrada de forma concomitante con la vacuna de la gripe.

La vacuna está contraindicada en estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida, en pacientes que reciben terapia inmunosupresora, pacientes con tuberculosis activa no tratada y mujeres embarazadas. No está indicada en el tratamiento del herpes-zoster o neuralgia postherpética.

Estado de desarrollo de la tecnología

La vacuna Zostavax® se encuentra aprobada por la FDA⁵ (*Food and Drug Administration*, USA) y EMEA desde junio de 2006 (Agencia Europea del Medicamento).

La vacuna Varivax® (lab. Merck) comercializada en 1995, utilizada para la profilaxis de la varicela, contiene la misma cepa que Zostavax®, pero con una menor potencia.

También existe la vacuna tetravalente ProQuad® (lab. Merck), de igual composición y menor potencia, desarrollada también para la prevención de la varicela.

Difusión

Zostavax® está comercializada en España desde el año 2006 por los laboratorios “Sanofi Pasteur MSD”.

Tecnologías alternativas

La no vacunación y el tratamiento de las manifestaciones clínicas propias de herpes-zoster y neuralgia postherpética, para paliar y tratar los síntomas.

Características clínicas

Tipo de tecnología

Prevención

Ámbito de aplicación de la tecnología

Ambulatoria

Indicaciones

Vacunación de la población sana mayor de 60 años susceptible de padecer herpes-zoster y neuralgia causada por el virus de la Varicela-Zoster (VVZ); población no inmunodeprimida ni con factores de riesgo que contraindiquen la administración de la vacuna.

Número de pacientes

Según cifras obtenidas en los hospitales españoles, a partir del CMBD (Conjunto mínimo de datos) durante los años 1999 y 2000, se registraron un total de 3083 hospitalizaciones en España debido a varicela (ICD-9-CM 052) y 6324 debido a herpes-zoster (ICD-9-CM 053), con una incidencia anual de 4,1/10⁵ habitantes, y 8,4/10⁵ habitantes, respectivamente.

El 78% de las hospitalizaciones debidas a herpes-zoster se presentaron en pacientes mayores de 50 años. Esta cifra es 5 veces mayor que en adultos de 31-50 años y 14 veces más que en población de 21-30 años.

Se produjeron un total de 230 muertes debidas a herpes-zoster, con una tasa de mortalidad del 3,6% (CI95% 3,0-4,3). Esta tasa aumenta hasta un 4,16% en mayores de 50 años.

Los días de hospitalización a causa de herpes-zoster ascendieron a 40090, ocasionando un gasto de 7 millones de euros. Más del 80% de esta cantidad pertenecía a gastos ocasionados por hospitalizaciones en personas mayores de 50 años⁶.

Resultados

Efectividad clínica

Se han localizado un total de 3 ensayos clínicos, un informe de Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria y un estudio de coste efectividad.

El informe de evaluación, elaborado por “*The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment*” (CCOHTA) describe la vacuna como efectiva y segura para reducir la incidencia.

El ensayo clínico realizado por Oxman⁷ describe el parámetro “reducción del dolor asociado a Herpes-Zoster” (HZ Burden of Illness (HZ-BOI)) como una puntuación que considera una serie de factores como intensidad, incidencia y duración del dolor. Con esta escala, se encontró una reducción en el grupo vacunado del 61,1% (IC 95% [51,1% a 69,1%] ($p < 0,001$)). La duración del dolor se redujo de 24 días en el grupo placebo, a 21 días en el vacunado ($p = 0,03$). En el grupo vacunado se produjo una reducción de la incidencia de herpes-zoster del 51,3% (IC 95% [44,2% a 57,6%]), y una reducción de la incidencia de neuralgia postherpética de 66,5% (IC 95% [47,5% a 57,6%]). El ensayo de Macalad⁸ solo aporta datos de seroconversión al vacunar, que fue mayor en el grupo vacunado; mientras que el de Tyring⁹ no describe resultados de eficacia.

Riesgos y Seguridad

Se ha observado un mayor porcentaje de reacciones adversas en la zona de inyección en el grupo vacunado con respecto al grupo placebo, pero las diferencias no han sido significativas. Oxman⁷ notifica reacciones adversas en el 1,9% de los vacunados frente al 1,3% del grupo placebo. Las reacciones debidas a la inyección fueron más en el grupo vacunado que en el grupo placebo (48,3% vs. 16,6%) ($p < 0,05$). Otros dos ensayos clínicos^{8,9} registran efectos adversos similares en ambos grupos y no detallan reacciones severas.

Estudios en marcha

Se localizan un total de 4 ensayos clínicos en marcha: uno en fase III de Zostavax®, que se realiza actualmente en Taiwán; un ensayo de Zostavax® en fase III de administración concomitante junto con la vacuna del virus de la Influenza; uno de Zostavax® en fase II de efectos adversos en sujetos con historia de Herpes-Zoster; y otro ensayo en fase II de una nueva vacuna en desarrollo por GlaxoSmithKline (GSK).

Aspectos económicos

Se localizó un estudio¹⁰ de coste–efectividad de la vacuna en el que, mediante la vacunación de las personas mayores de 60 años, se reducirían los costes directos de la enfermedad en 37\$ y los costes indirectos asociados a pérdida de productividad en el trabajo en 20\$. La vacunación puede incrementar los años de vida ajustados por calidad (AVAC) en 0,6 días.

Para que los costes de la vacuna fueran menores de 100.000\$ por AVAC, la vacuna tendría que tener un precio inferior a 200\$, la edad de vacunación ser menor de 70 años y la duración de la eficacia de la vacuna debería de ser superior a 30 años.

La vacunación sería más coste-efectiva en personas con edades comprendidas entre 60 y 64 años, que en mayores de 80 años.

Referencias

1. Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-Zoster vaccine for the prevention of Herpes Zoster. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1338-43.
2. Trannoy E, Berger R, Hollander G, Bailleux F, Heimendinger P, Vuillier D et al. Vaccination of immunocompetent elderly subjects with a live attenuated Oka strain of Varicella Zoster virus: a randomized, controlled, dose-response trial. *Vaccine.* 2000; 18: 1700-06.
3. Levine MJ, Ellison MC, Zerbe GO, Barbr D, Chan C, Stinson D et al. Comparison of a live attenuated and inactivated varicella vaccine to boost the Varicella-specific immune response in seropositive people 55 years of age and older. *Vaccine.* 2000; 18; 2915-20.
4. Hambleton S, Gershon AA. Preventing Varicella-Zoster Disease. *Clinical Microbiology Reviews.* 2005; 18: 70-80.
5. Mitka M. FDA approves shingles vaccine. *JAMA* 2006; 2: 157-8.
6. Gil A, San-Martin M, Carrasco P, Gonzalez A. Epidemiology of severe Varicella-Zoster virus infection in Spain. *Vaccine* 2004; 22: 3947-51.
7. 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. *N Engl J Med.* 2005; 22: 2271-84.
8. Macaladad N, Marcano T, Guzmán M, Moya J, Jurado F, Thompson M e al. Safety and immunogenicity of a zoster vaccine in Varicella-Zoster virus seronegative and low-positive healthy adults. *Vaccine.* 2007; 2139-44.
9. Tying SK, Diaz-Mitoma F, Padget LG, Núñez M, Poland G, Cassidy WM et al. Safety and tolerability of a high-potency Zoster vaccine in adults \geq 50 years of age. *Vaccine.* 2007; 25: 1877-83.
10. Hormberger J, Robertus K. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent Herpes Zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Annals of Internal Medicine.* 2006; 5: 317-25.

Anexo 1.

Estrategia de Búsqueda

Estrategia de búsqueda en MEDLINE (11/04/2007)

Interfaz Pubmed

- #1 "Herpes Zoster" [MeSH]
- #2 "Neuralgia, Postherpetic" [MeSH]
- #3 #2 OR #3
- #4 "Herpes Zoster Vaccine" [MeSH]
- #5 "Herpesvirus Vaccines" [MeSH]
- #6 #4 OR #5
- #7 #3 AND #6
- #8 "Aged" [MeSH]
- #9 "Adult" [MeSH]
- #10 #8 OR #9
- #11 #7 AND #10
- #12 zostavax OR varilix OR ((Vaccin* OR prevent*) AND (herpes OR zoster OR herpes?zoster)) Field: Title
- #13 #11 OR #12
- #14 #13 Limits: Entrez Date from 2000/01/01 to 2007/04/10
- #15 #14 Limits: Clinical Trial

Estrategia de búsqueda en EMBASE

Intefaz Embase

- #1 'herpes zoster'/exp AND [embase]/lim AND [2000-2007]/py
- #2 'postherpetic neuralgia'/exp AND [embase]/lim AND [2000-2007]/py
- #3 #1 OR #2
- #4 'varicella zoster vaccine'/exp AND [embase]/lim AND [2000-2007]/py
- #5 'herpes vaccine'/exp AND [embase]/lim AND [2000-2007]/py
- #6 #4 OR #5
- #7 #3 AND #6

#8 'adult'/exp AND [embase]/lim AND [2000-2007]/py
#9 'aged'/exp AND [embase]/lim AND [2000-2007]/py
#10 #8 OR #9
#11 #7 AND #10
#12 zostavax:ti OR 'zoster vaccine':ti OR 'herpes
vaccine':ti OR 'herpes zoster vaccine':ti OR
'prevent herpes zoster':ti AND [2000-2007]/py
#13 #11 OR #12
#14 #11 OR #12 AND [controlled clinical trial]/lim
AND [embase]/lim

Anexo 2.

Valoración de la calidad de los estudios

Tabla 1. Valoración de la calidad de los ensayos clínicos seleccionados

Artículo	Validez de la Intervención						Resultados			Aplicación		
	Definición clara de la pregunta	Aleatorización pacientes	Seguimiento completo de los pacientes	Enmascaramiento	Grupos similares al comienzo	Tratamiento igual de los grupos	Magnitud de la intervención	Precisión estimación efecto	Aplicación practica	Importancia clínica	Costesbeneficio	
Oxman 2005	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	
Macalad 2006	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	
Tyring 2007	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	

Tabla 2. Características de los ensayos clínicos seleccionados						
Autor Año	Población	Intervención/tiempo	Reducción del dolor asociado a HZ	Incidencia	Ac. anti-VZV	Seguridad
Oxman 2005	Total: 38546 60-69 años: vc:10378 pb:10369 ≥70 años: vc:8892 pb:8907	0,5 ml de vacuna, potencia media 24000 pfu 3 años de media -Pérdidas < 5% de los pacientes	HZ _{total} : 61,1% (CI 95% 51,1 a 69,1) P<0,001 Duración dolor por HZ Vc: 21 días Pb: 24 días P=0,03	HZ/1000hab Vc: 5,42% Pb: 11,12% Reducción incidencia: 51,3% (CI 95% 44,2 a 57,6) NPH/1000hab Vc: 0,46% pb:1,38% Reducción incidencia: 66,5% (CI 95% 47,5 a 79,2)	ND	EA severos: Vc: 1,9% Pb: 1,3%
Macalad 2006	Pacientes Ac(-) ó título bajos Total 21: Vc:18 Pb:3	0,5 ml de vacuna, potencia media 50000 pfu -se perdió un paciente	ND	ND	Vc:17 -4 Seronegativos: 100% -13 seropositivos: 46% aumentó ≥4 veces el título inicial pb: 3 0% de respuesta	EA similares en ambos grupos No hubo EA severos
Tyring 2007	698 pacientes baja: 233 alta:45	0,65 ml de dos vacunas: potencia media 56000 y 207000 pfu -se perdieron 6 pacientes	ND	ND	ND	EA similares en ambos grupos No hubo EA severos

Notas: vc: vacuna; pb: placebo;HZ: herpes zoster; NPH: neuralgia postherpética; EA: efectos adversos; ND: no descritos; CI: intervalo confianza

ISBN 978-84-96990-52-4



9 788496 990524

Precio 10€