

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

SHINGRIX

Vaccin contre le zona (non vivant, recombinant, avec AS01_B comme adjuvant)

Suspension pour injection

Agent d'immunisation active

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de révision :
5 mars 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 222616

©2019 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	9
SURDOSAGE.....	10
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
CONSERVATION ET STABILITÉ	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	14
ÉTUDES CLINIQUES	15
TOXICOLOGIE.....	24
RÉFÉRENCES.....	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	26

SHINGRIX

Vaccin contre le zona (non vivant, recombinant, avec AS01_B comme adjuvant)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration par dose de 0,5 mL	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Suspension pour injection/50 mcg de glycoprotéine E (gE) du virus varicelle-zona (VZV)	Cholestérol, dioléoyl phosphatidylcholine, phosphate dipotassique, phosphate disodique anhydre, polysorbate 80, dihydrogénophosphate de potassium, fraction 21 de <i>Quillaja saponaria Molina</i> (QS-21), 3- <i>O</i> -désacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL), chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, saccharose, eau pour injection

DESCRIPTION

SHINGRIX est un vaccin non vivant stérile pour injection intramusculaire. Il est offert en flacon contenant une préparation recombinante lyophilisée de glycoprotéine E (gE) de surface du virus varicelle-zona (VZV), laquelle doit être reconstituée au moment de l'administration à l'aide de la suspension d'adjuvant AS01_B contenue dans le second flacon fourni.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

SHINGRIX est indiqué pour la prévention du zona chez les adultes de 50 ans ou plus (voir la section Études cliniques).

CONTRE-INDICATIONS

Patients qui présentent une hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des ingrédients entrant dans la composition du vaccin. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Avant l'immunisation

Conformément aux bonnes pratiques cliniques, la vaccination doit être précédée d'une évaluation des antécédents médicaux (surtout en matière de vaccination et d'une éventuelle apparition d'effets indésirables) et d'un examen clinique.

Comme pour tous les vaccins injectables, il convient de toujours avoir un traitement médical approprié à portée de la main et d'assurer une certaine surveillance pour contrer toute réaction anaphylactique qui surviendrait après l'administration du vaccin.

Comme dans le cas de tout vaccin, il se peut qu'une réponse immunitaire protectrice ne soit pas déclenchée chez tous les vaccinés.

Précautions d'emploi

Ne pas administrer le vaccin par voie intravasculaire, intradermique ou sous-cutanée.

Une mauvaise administration par voie sous-cutanée peut entraîner une augmentation des réactions locales passagères.

SHINGRIX n'est pas indiqué pour la prévention de la primo-infection par le virus de la varicelle ni pour le traitement du zona ou de la névralgie postzostérienne (NPZ).

Maladie fébrile

Comme celle de tout vaccin, l'administration de SHINGRIX doit être différée chez les personnes atteintes d'une maladie fébrile aiguë sévère. La présence d'une légère infection, tel un rhume, ne justifie toutefois pas le report de la vaccination.

Hématologique

Comme tout vaccin administré par voie intramusculaire, SHINGRIX doit être administré avec prudence aux personnes présentant une thrombopénie ou tout trouble de la coagulation, en raison du risque d'hémorragie après l'administration par voie intramusculaire.

Syncope

La syncope (perte de connaissance) peut survenir après, voire avant, la vaccination, en raison d'une réaction psychogène à l'aiguille à injection. Il importe que des mesures soient en place pour éviter les blessures consécutives à un évanouissement.

Populations particulières

Personnes âgées (≥ 60 ans) : L'efficacité et l'innocuité du vaccin ont été évaluées lors d'essais cliniques menés chez des sujets de 60 ans ou plus (voir la section Études cliniques).

Femmes enceintes : Il n'existe pas de données sur l'utilisation de SHINGRIX chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal au cours desquelles SHINGRIX a été administré à des rates n'ont révélé aucun effet nocif sur la gestation (voir la section Toxicologie).

Femmes qui allaitent : Aucune étude n'a abordé l'effet que l'administration de SHINGRIX à des femmes qui allaitent peut avoir chez les nourrissons.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de SHINGRIX chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Personnes immunodéprimées (≥ 50 ans) : Il existe peu de données sur l'utilisation de SHINGRIX chez les adultes immunodéprimés de 50 ans ou plus (voir la section Études cliniques).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Plus de 17 000 adultes de 50 à 96 ans ont reçu au moins une dose de SHINGRIX dans le cadre de 17 études cliniques. La fréquence des symptômes locaux et généraux mentionnés sur demande était plus élevée chez les sujets ayant reçu SHINGRIX que chez les sujets ayant reçu un vaccin témoin (placebo ou autres vaccins). SHINGRIX a été généralement bien toléré.

Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'innocuité de SHINGRIX a été évaluée à partir des données groupées de deux études cliniques pivots de phase III contrôlées par placebo, ZOE-50 (Zoster-006) et ZOE-70 (Zoster-022), au cours desquelles 29 305 sujets âgés de 50 ans ou plus avaient reçu au moins une dose de SHINGRIX (n = 14 645) ou du placebo (n = 14 660) à 0 et à 2 mois.

Effets indésirables mentionnés sur demande

Le tableau 1 présente les données sur la fréquence des effets indésirables locaux et généraux mentionnés sur demande au cours des études ZOE-50 et ZOE-70.

Les données sur les effets indésirables locaux et généraux mentionnés sur demande ont été recueillies à l'aide de fiches journalières uniformisées pendant 7 jours après l'administration de chaque dose du vaccin ou du placebo dans un sous-groupe de sujets (n = 4884 sujets dans le groupe SHINGRIX et n = 4880 sujets dans le groupe placebo ayant reçu au moins une dose consignée dans le cadre des études ZOE-50 et ZOE-70).

Tableau 1 Pourcentage de sujets de 50 à 69 ans et de 70 ans ou plus^b ayant signalé des effets indésirables locaux et des effets indésirables généraux dans les 7 jours^a suivant l'administration du vaccin (sous-groupe de l'ensemble de la cohorte vaccinée ayant rempli une fiche journalière pendant 7 jours) dans le cadre des études ZOE-50 et ZOE-70

	50 – 69 ans		≥ 70 ans	
	SHINGRIX (%)	Placebo ^g (%)	SHINGRIX (%)	Placebo (%)
Effets indésirables locaux^e	n = 2626	n = 2617	n = 2258	n = 2263
Douleur	85,6	12,8	69,2	8,8
Rougeur	38,5	1,4	37,7	1,2
Enflure	28,5	0,9	23,0	1,1
Effets indésirables généraux^f	n = 2624	n = 2617	n = 2252	n = 2264
Myalgie	53,0	13,2	35,1	9,9
Fatigue	51,3	18,3	36,6	14,4
Céphalées	45,2	18,6	29,0	11,8
Frissons	33,1	6,5	19,5	4,9
Fièvre ^c	25,9	3,2	14,3	2,7
Manifestations gastro-intestinales ^d	20,5	9,7	13,5	7,6

L'ensemble de la cohorte vaccinée prise en compte dans l'analyse de l'innocuité comprenait tous les participants ayant reçu au moins une dose consignée (n).

a) Les 7 jours comprenaient le jour de la vaccination et les 6 jours suivants.

b) Données groupées des études ZOE-50 (sujets ≥ 50 ans) et ZOE-70 (sujets ≥ 70 ans).

c) Fièvre définie comme une température ≥ 37,5 °C/99,5 °F lorsque prise par voie buccale, axillaire ou auriculaire ou ≥ 38 °C/100,4 °F lorsque prise par voie rectale.

d) Symptômes gastro-intestinaux, y compris nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales.

e) Tous les effets indésirables locaux (au point d'injection) mentionnés sur demande seront considérés comme étiologiquement associés à la vaccination.

f) Les effets indésirables généraux mentionnés sur demande ne se produisent pas au point d'injection et présentent un lien temporel avec l'administration du vaccin, qu'ils soient ou non considérés comme associés à celle-ci.

g) Placebo = solution saline

La majorité des effets indésirables locaux et généraux mentionnés sur demande et survenus après l'administration de SHINGRIX ont été d'intensité légère à modérée et de courte durée (médiane de 3 jours).

La fréquence des effets indésirables locaux et généraux mentionnés sur demande s'est avérée numériquement plus faible chez les sujets de 70 ans ou plus que chez les sujets de 50 à 69 ans.

La fréquence des effets indésirables locaux et généraux mentionnés sur demande dans le cadre des études ZOE-50 et ZOE-70 n'a généralement pas différé après l'administration de chaque dose de SHINGRIX.

Effets indésirables mentionnés spontanément

Au cours des études ZOE-50 et ZOE-70, les effets indésirables signalés spontanément pendant les 30 jours suivant chaque vaccination (jours 0 à 29) ont été consignés à l'aide de fiches journalières remplies par tous les sujets. Au cours des études ZOE-50 et ZOE-70, des effets indésirables survenus dans les 30 jours suivant la vaccination ont été mentionnés spontanément par 50,5 % et 32,0 % des sujets ayant reçu SHINGRIX (n = 14 645) et le placebo (n = 14 660), respectivement (ensemble de la cohorte vaccinée). Les effets indésirables mentionnés spontanément par ≥ 1 % des sujets ayant reçu SHINGRIX et à une fréquence au moins 2 fois plus élevée que ne l'ont fait les sujets ayant reçu le placebo comprenaient les frissons (3,5 % vs 0,2 %), le prurit au point d'injection (2,2 % vs 0,2 %) et le malaise (1,7 % vs 0,3 %).

Effets indésirables graves

Au cours des études ZOE-50 et ZOE-70, des effets indésirables graves sont survenus à une fréquence similaire chez les sujets ayant reçu SHINGRIX (2,3 %) et les sujets ayant reçu le placebo (2,2 %) au cours des 30 jours ayant suivi l'administration de la dernière dose du vaccin ou du placebo. Pendant toute la période du suivi (médiane de 4,4 ans, extrêmes : 0 – 5 ans), des effets indésirables graves ont été signalés chez 12,8 % des sujets ayant reçu SHINGRIX et 13,3 % des sujets ayant reçu le placebo. Au sein des deux groupes, l'incidence des effets indésirables graves s'est avérée plus élevée chez les sujets de 70 ans ou plus que chez ceux de 50 à 69 ans. Ces effets ne présentaient aucun lien temporel avec la vaccination ou avaient d'autres causes plausibles.

Décès

Au cours de la période de suivi de 30 jours, 0,1 % des sujets ayant reçu SHINGRIX et 0,1 % des sujets ayant reçu le placebo dans le cadre des études ZOE-50 et ZOE-70 sont décédés. Pendant toute la durée du suivi (médiane de 4,4 ans, extrêmes : 0 – 5 ans), 4,3 % des sujets ayant reçu SHINGRIX et 4,6 % des sujets ayant reçu le placebo sont décédés. Les causes de décès étaient compatibles avec celles qui sont généralement rapportées chez les adultes et les personnes âgées. La majorité des décès sont survenus parmi les sujets de 70 ans ou plus du groupe ayant reçu le vaccin et du groupe ayant reçu le placebo. Aucun décès n'a été considéré comme lié à la vaccination.

Maladies possiblement d'origine immunitaire

Dans le cadre des études ZOE-50 et ZOE-70, l'apparition ou l'exacerbation de maladies possiblement d'origine immunitaire ont été signalées chez 1,2 % des sujets ayant reçu SHINGRIX et 1,4 % des sujets ayant reçu le placebo pendant toute la durée du suivi (médiane de 4,4 ans, extrêmes : 0 – 5 ans). Dans environ la moitié des cas, la maladie est apparue plus d'un an après la dernière vaccination. Les maladies possiblement d'origine immunitaire signalées le plus fréquemment dans les groupes ayant reçu le vaccin et le placebo, respectivement, ont été la pseudo-polyarthrite rhizomélique (0,2 % dans chaque groupe), la polyarthrite rhumatoïde (0,1 % vs 0,2 %, respectivement), le psoriasis (0,1 % dans chaque groupe) et la thyroïdite auto-

immune (0,1 % dans chaque groupe).

Schéma posologique flexible

Dans l'étude clinique de phase III Zoster-026, où 119 adultes de ≥ 50 ans ont reçu SHINGRIX à 0 et à 6 mois, le profil d'innocuité était comparable à celui observé chez des adultes de ≥ 50 ans ayant reçu SHINGRIX à 0 et à 2 mois (voir la section Études cliniques).

Sujets immunodéprimés

Dans le cadre des études Zoster-001 et Zoster-015, les coparamètres principaux d'évaluation portaient sur l'innocuité et la réactogénicité de préparations vaccinales contre le zona chez des sujets de ≥ 18 ans immunodéprimés en raison d'une greffe autologue de cellules hématopoïétiques ou d'une infection à VIH, respectivement. Plus de la moitié des sujets ayant participé aux études Zoster-001 et Zoster-015 (54 %) avaient ≥ 50 ans. Compte tenu du nombre limité de sujets ($n = 164$), aucune préoccupation au regard de l'innocuité n'a été soulevée selon l'évaluation réalisée un an après la vaccination (voir la section Études cliniques).

Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance

Classification par système ou organe	Effets indésirables	Fréquence
Troubles du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité, y compris éruption cutanée, urticaire, œdème de Quincke	Rare

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Utilisation avec d'autres vaccins

SHINGRIX peut être administré en concomitance avec le vaccin sans adjuvant contre la grippe saisonnière (voir la section Études cliniques). Les vaccins doivent être inoculés à des points d'injection distincts.

Interactions médicament-médicament

Les interactions entre le vaccin et les médicaments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-aliment

Les interactions entre le vaccin et les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions entre le vaccin et les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions du médicament sur les examens de laboratoire

Les interactions entre le médicament et les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

- Ce produit médicamenteux ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Posologie recommandée

Le schéma de primovaccination comporte deux doses de 0,5 mL chacune : une dose initiale suivie d'une seconde dose pouvant être administrée à n'importe quel moment de 2 à 6 mois plus tard. L'administration de la seconde dose de SHINGRIX est importante pour maximiser l'efficacité du vaccin et la durée de la protection contre le zona.

La nécessité de doses de rappel après la primovaccination n'a pas été établie.

Administration

SHINGRIX doit être administré par injection intramusculaire uniquement, de préférence dans le muscle deltoïde.

Reconstitution

SHINGRIX doit être reconstitué seulement avec la suspension d'adjuvant fournie.

Utilisation et manipulation

La poudre lyophilisée et la suspension doivent faire l'objet d'un examen visuel visant à révéler la présence de particules étrangères ou tout changement d'aspect physique. Si l'une ou l'autre anomalie est observée, ne pas reconstituer le vaccin.

Préparation de SHINGRIX :

SHINGRIX doit être reconstitué avant son administration.

1. Aspirer dans une seringue stérile tout le contenu du flacon contenant la suspension.
2. Ajouter tout le contenu de la seringue dans le flacon contenant la poudre lyophilisée.
3. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète de la poudre lyophilisée.

Le vaccin reconstitué est un liquide opalescent, incolore ou légèrement brunâtre.

Le vaccin reconstitué doit faire l'objet d'un examen visuel visant à révéler la présence de particules étrangères ou tout changement d'aspect physique. Si l'une ou l'autre anomalie est observée, ne pas administrer le vaccin.

Le vaccin reconstitué doit être utilisé rapidement; sinon, il doit être conservé au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C). S'il n'est pas utilisé dans les 6 heures suivant sa reconstitution, le vaccin doit être jeté.

Avant l'administration :

1. Aspirer dans une seringue stérile tout le contenu du flacon contenant le vaccin reconstitué.
2. Changer l'aiguille – une aiguille neuve doit être utilisée pour administrer le vaccin.

Toute fraction de vaccin restante et tous les déchets doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Zona

La primo-infection par le VZV provoque la varicelle. À la suite de la primo-infection, le virus demeure latent dans les neurones des ganglions sensitifs rachidiens et crâniens. Le zona est provoqué par la réactivation du VZV qui était latent dans les ganglions sensitifs.

Toute personne qui a eu la varicelle risque de souffrir de zona. L'âge est le facteur de risque le plus important, les deux tiers des cas de zona survenant chez des personnes de plus de 50 ans. Le risque de zona et la gravité de cette affection sont plus grands chez les personnes âgées, dont le poids démographique devrait augmenter au cours des décennies à venir. Ce risque lié à l'âge peut s'expliquer par un affaiblissement de l'immunité au fil du temps, notamment par la perte de composantes de l'immunité à médiation cellulaire spécifiques du VZV par suite du vieillissement naturel. La gravité de la maladie associée au zona et à ses complications augmente aussi considérablement avec l'âge.

Le zona peut être grandement invalidant. Une éruption cutanée vésiculeuse, aiguë et douloureuse siégeant au niveau d'un seul dermatome signe généralement le tableau clinique de cette affection. L'éruption zostérienne est précédée d'une douleur prodromique dans 70 à 80 % des cas et peut durer jusqu'à une semaine ou plus. La douleur prodromique peut également être associée à de la fièvre, un malaise et des céphalées. Au cours de la phase éruptive, une névralgie aiguë locale touche jusqu'à 90 % des personnes immunocompétentes. La douleur de la phase aiguë a une durée médiane de 2 semaines. Elle peut être très intense et invalidante et nuire aux activités quotidiennes. L'éruption cutanée se résorbe généralement en 2 à 4 semaines, mais elle peut laisser des traces telles que des cicatrices et des changements de pigmentation. La douleur associée au zona peut persister des semaines ou des mois, voire des années (voir la section Complications du zona).

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) recommande la vaccination contre le zona. Veuillez consulter la déclaration du CCNI sur le site Web de l'Agence de la santé publique pour obtenir de plus amples renseignements.

Complications du zona

Par définition, les complications du zona ne peuvent se manifester qu'après la survenue du zona. Les complications du zona touchent environ 25 % des personnes atteintes par cette affection et deviennent plus fréquentes avec l'âge. Les plus courantes sont la névralgie postzostérienne (NPZ) et le zona ophtalmique. La NPZ est définie comme une douleur qui persiste pendant au moins 3 mois ou se manifeste après la guérison de l'éruption zostérienne. Les patients touchés font état de symptômes névralgiques caractéristiques, prenant notamment la forme d'une douleur pulsatile ou en coup de poignard profonde ou superficielle, intermittente ou continue, d'un endolorissement ou d'une sensation de brûlure spontanés, de démangeaisons intenses, d'allodynie et d'hyperalgie. La NPZ ne peut survenir qu'à la suite du zona et se manifeste chez 10 à 30 % des patients. Environ 30 à 50 % des patients éprouvent de la douleur pendant plus d'un an et plusieurs études ont fait état de cas où la NPZ a duré jusqu'à 10 ans. Le zona ophtalmique (ZO) peut se manifester en cas de réactivation du VZV dans la branche ophtalmique du nerf trijumeau. Au nombre des manifestations courantes du ZO figurent la kératite ainsi que d'autres complications pouvant survenir, y compris la conjonctivite, la rétinite, la névrite optique et le glaucome. Le ZO chronique peut causer de la douleur, des cicatrices au niveau du visage et une perte de vision.

Épidémiologie

Presque tous les Canadiens adultes (≥ 90 %) ont eu la varicelle et sont donc exposés au zona. Le zona survient le plus souvent chez les personnes âgées et les personnes immunodéprimées. Au Canada, selon les estimations, 30 % de la population sera atteinte de zona à un moment de sa vie; cette proportion augmente à près de 50 % chez les personnes qui vivent jusqu'à 85 ans. Les taux d'incidence globale varient de 20 à 34 par 10 000 années-personnes, mais ils atteignent 39 à 118 par 10 000 années-personnes chez les adultes de plus de 65 ans. Selon les estimations au Canada, la NPZ touche environ 20 % des adultes après l'apparition du zona; cependant, cette proportion peut dépasser 30 % chez les personnes de plus de 80 ans.

Le fardeau de la maladie et les taux d'hospitalisation ont également été évalués à l'échelle du Canada; les 130 000 nouveaux cas d'infection par le VZV estimés se traduiraient par 252 000 consultations médicales, 2000 hospitalisations et 20 décès par année.

Le taux d'hospitalisation liée au zona varie d'une région à l'autre au Canada. Selon les estimations, il se situe entre 1,5 et 4,6 par 100 000 habitants chez les personnes de 50 à 59 ans et augmente parallèlement à l'âge, atteignant 75 par 100 000 habitants chez les personnes de plus de 80 ans, comme a permis de le constater une étude menée en Ontario à partir d'une base de données administratives de 1992 à 2010.

Mode d'action

SHINGRIX est conçu pour déclencher des réponses immunitaires cellulaires et humorales spécifiques de l'antigène chez les personnes présentant une immunité préexistante contre le virus varicelle-zona (VZV). Bien qu'aucun corrélat immunologique de protection contre le zona n'ait été établi, les connaissances actuelles permettent de penser que l'immunité à médiation cellulaire spécifique du VZV revêt une importance primordiale dans la prévention du zona. Les anticorps anti-VZV spécifiques peuvent aider à restreindre la dissémination virale et ainsi contribuer à limiter la gravité du zona. À défaut d'offrir une protection directe contre le zona, les anticorps anti-VZV spécifiques peuvent servir à mesurer indirectement la réponse immunitaire à médiation cellulaire induite par la vaccination.

L'antigène entrant dans la composition de SHINGRIX est l'une des principales glycoprotéines du VZV et ne peut se répliquer. Lorsque l'antigène vaccinal est combiné avec le système adjuvant AS01_B (composé de la fraction 21 d'extrait de *Quillaja saponaria Molina* [QS-21] et de 3-*O*-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A [MPL]), le vaccin augmente l'immunité à médiation cellulaire spécifique du VZV. Ce serait là le mécanisme lui conférant un effet protecteur contre le zona et ses complications.

Des données non cliniques montrent que l'adjuvant AS01_B induit une activation locale et transitoire de l'immunité naturelle par des voies moléculaires spécifiques du MPL et du QS-21, qui agissent comme immunostimulateurs. Cela facilite le recrutement et l'activation des cellules présentatrices de l'antigène transportant des antigènes dérivés de la gE dans le ganglion lymphatique de drainage, ce qui entraîne la génération de lymphocytes T CD4⁺ de la gE. L'effet adjuvant de l'AS01_B résulte des interactions entre le MPL et le QS-21 combinés dans une préparation liposomale. SHINGRIX augmente également l'immunité humorale spécifique du VZV, qui est un indicateur de la réactivité au vaccin.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les flacons de gE lyophilisée et de suspension d'adjuvant au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C). Ne pas congeler. Laisser le produit dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Pour connaître les modalités de conservation du vaccin après sa reconstitution, voir la section Posologie et administration, Préparation de SHINGRIX.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique

SHINGRIX est une suspension pour injection contenant de la glycoprotéine E (gE) lyophilisée offerte dans un flacon unidose. Il doit être reconstitué au moment de son administration par injection à l'aide de la suspension d'adjuvant contenue dans le second flacon fourni. La reconstitution permet d'obtenir une dose unique de 0,5 mL.

La poudre lyophilisée est blanche. La suspension est un liquide opalescent, incolore ou légèrement brunâtre.

Composition

Après reconstitution, une dose (0,5 mL) contient :

gE du virus varicelle-zona ¹	50 mcg
Fraction 21 de <i>Quillaja saponaria Molina</i> (QS-21) ²	50 mcg
3- <i>O</i> -désacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL) ²	50 mcg

Autres excipients :

Poudre (gE) :

Phosphate dipotassique

Polysorbate 80

Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté

Saccharose

Suspension (système adjuvant AS01_B) :

Cholestérol

Dioléoyl phosphatidylcholine

Phosphate disodique anhydre

Dihydrogénophosphate de potassium

Chlorure de sodium

Eau pour injection

¹ La glycoprotéine E (gE) du virus varicelle-zona (VZV) est produite grâce à la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

² Le système adjuvant AS01_B est composé de la fraction 21 d'extrait de *Quillaja saponaria Molina* (QS-21) (50 mcg) et de 3-*O*-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL) dérivé de *Salmonella minnesota* (50 mcg) combinés avec de la dioléoyl phosphatidylcholine (DOPC) (1 mg) et du cholestérol (0,25 mg).

Conditionnement

SHINGRIX est présenté comme suit :

- Dose unique de gE lyophilisée dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle) et d'un capuchon brun
- Dose unique de suspension d'adjuvant dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle) et d'un capuchon bleu-vert

SHINGRIX est offert en boîtes contenant :

- 1 flacon de poudre lyophilisée + 1 flacon de suspension d'adjuvant (seringue et aiguille non fournies);
- 10 flacons de poudre lyophilisée + 10 flacons de suspension d'adjuvant (seringues et aiguilles non fournies)

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Nom propre : Vaccin contre le zona (non vivant, recombinant, avec AS01_B comme adjuvant)

Caractéristiques du produit

SHINGRIX est un vaccin non vivant stérile pour injection intramusculaire. Il est offert en flacon contenant une préparation recombinante lyophilisée de glycoprotéine E (gE) de surface du virus varicelle-zona (VZV), laquelle doit être reconstituée au moment de l'administration à l'aide de la suspension d'adjuvant AS01_B contenue dans le second flacon fourni.

L'antigène contenu dans SHINGRIX est une gE du VZV tronquée exprimée dans des cellules ovariennes de hamster chinois, présentée sous forme de poudre blanche lyophilisée stérile. Après purification, l'antigène gE non infectieux est combiné avec des excipients, puis conditionné dans un flacon et lyophilisé. La suspension d'adjuvant de SHINGRIX est un liquide opalescent, incolore ou légèrement brunâtre conditionné dans un flacon.

Le système adjuvant AS01_B est composé de 3-*O*-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL) dérivé de *Salmonella minnesota* et d'une saponine (QS-21) purifiée provenant d'un extrait de *Quillaja saponaria Molina*, combinés dans une préparation liposomale. Les liposomes sont composés de dioléoyl phosphatidylcholine (DOPC) et de cholestérol intégrés à une solution saline tamponnée au phosphate contenant du phosphate disodique anhydre, du dihydrogénophosphate de potassium, du chlorure de sodium et de l'eau pour injection.

ÉTUDES CLINIQUES

Données démographiques et plan des études

Tableau 2 Résumé des données démographiques d'études cliniques

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets vaccinés (n = nombre) ^a [nombre de sujets canadiens admis*]	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Études de phase III sur l'efficacité					
ZOE-50 (Zoster-006)	Multicentrique, à répartition aléatoire, à l'insu des observateurs, contrôlée par placebo, menée chez des sujets de 50 ans ou plus	Suspension pour injection IM 0,5 mL 0 et 2 mois Suivi pendant une période médiane de 3,1 ans (extrêmes : 0 – 3,7 ans)	15 405 ^a (SHINGRIX n = 7695; placebo n = 7710) [629]	62,3 ans (48-96 ans)	61,1 % de femmes, 38,9 % d'hommes
ZOE-70 (Zoster-022)	Multicentrique, à répartition aléatoire, à l'insu des observateurs, contrôlée par placebo, menée chez des sujets de 70 ans ou plus	Suspension pour injection IM 0,5 mL 0 et 2 mois Suivi pendant une période médiane de 3,9 ans (extrêmes : 0 – 4,5 ans)	13 900 ^b (SHINGRIX n = 6950; placebo n = 6950) [800]	75,5 ans (62-96 ans)	54,9 % de femmes, 45,1 % d'hommes
Études de phase III sur l'immunogénicité					
Zoster-004	Multicentrique, à répartition aléatoire, ouverte, contrôlée, administration concomitante du vaccin FLU D-QIV, menée chez des sujets de 50 ans ou plus	SHINGRIX : Suspension pour injection IM 0,5 mL et/ou 1 dose de FLU D-QIV 0 et 2 mois Suivi : 12 mois après l'administration de la dernière dose	SHINGRIX n = 828 [134]	63,4 ans (50 – 92 ans)	51,8 % de femmes, 48,2 % d'hommes
Zoster-007	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, menée chez des sujets de 50 ans ou plus (étude évaluant l'homogénéité des lots)	Suspension pour injection IM 0,5 mL 0 et 2 mois Suivi : 12 mois après l'administration de la dernière dose	SHINGRIX n = 651 [93]	64,5 ans (49 – 91 ans)	55,3 % de femmes, 44,7 % d'hommes

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n = nombre) ^a [nombre de sujets canadiens admis*]	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Zoster-026	Multicentrique, à répartition aléatoire, à l'insu des observateurs, contrôlée par placebo, menée chez des sujets de 50 ans ou plus	Suspension pour injection IM 0,5 mL 0 et 2 mois, 0 et 6 mois ou 0 et 12 mois Suivi : 12 mois après l'administration de la dernière dose	SHINGRIX n = 354	64,2 ans (50 – 86 ans)	69,5 % de femmes, 30,5 % d'hommes

IM = intramusculaire.

FLU D-QIV = vaccin quadrivalent sans adjuvant contre la grippe saisonnière de GlaxoSmithKline

* Le nombre de sujets canadiens inscrits comprend les sujets ayant reçu un placebo et les sujets ayant reçu le vaccin

gE/AS01E = 50 mcg de gE plus ½ dose d'adjuvant AS01B

a Nombre total de sujets ayant reçu SHINGRIX au cours des études cliniques = 16 738

α Nombre total de sujets répartis aléatoirement dans l'étude ZOE-50 = 16 161; nombre de sujets exclus de l'ensemble de la cohorte vaccinée = 756; nombre additionnel de sujets exclus de l'ensemble de la cohorte vaccinée modifiée : 652

β Nombre total de sujets répartis aléatoirement dans l'étude ZOE-70 = 14 816; nombre de sujets exclus de l'ensemble de la cohorte vaccinée = 916; nombre additionnel de sujets exclus de l'ensemble de la cohorte vaccinée modifiée : 737

Efficacité contre le zona

Dans le cadre de deux grandes études cliniques, ZOE-50 et ZOE-70, SHINGRIX a réduit de façon significative le risque de zona comparativement au placebo (tableaux 3 et 4).

Étude ZOE-50 menée chez des sujets de 50 ans ou plus

L'efficacité de SHINGRIX contre le zona chez des sujets de 50 ans ou plus a été évaluée dans le cadre de l'étude clinique contrôlée par placebo ZOE-50, menée dans 18 pays, notamment en Amérique du Nord (y compris les États-Unis et le Canada), en Amérique latine, en Europe, en Asie et en Australie, au cours de laquelle 15 405 sujets ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir à l'insu des observateurs deux doses (à 0 et à 2 mois) de SHINGRIX (n = 7695) ou du placebo (n = 7710) (voir le tableau 2). L'âge moyen des sujets était de 62,3 ans. Globalement, 95,6 % des sujets ont reçu les deux doses de SHINGRIX dans le cadre de l'étude ZOE-50.

Les sujets ont fait l'objet d'un suivi visant à révéler tout zona pendant une période médiane de 3,1 ans (extrêmes : 0 – 3,7 ans). Étaient notamment exclus de l'étude les sujets immunodéprimés, ceux qui avaient des antécédents de zona ou qui avaient déjà été vaccinés contre la varicelle ou le zona et les patients qui avaient une espérance de vie inférieure à 4 ans ou qui présentaient des troubles susceptibles d'influer sur les évaluations de l'étude. La répartition aléatoire a été stratifiée par groupes d'âge : 50 - 59 ans, 60 - 69 ans, 70 à 79 ans et 80 ans ou plus selon un rapport de 8:5:3:1.

Le principal paramètre visait à évaluer l'efficacité du vaccin dans la prévention du zona par rapport au placebo chez des adultes de 50 ans ou plus, mesurée selon la réduction du risque de zona. Des analyses ont été réalisées lorsqu'un nombre prédéterminé de cas de zona a été atteint. Les cas de zona ont été confirmés par réaction en chaîne de la polymérase (PCR) (89,4 %) ou par un comité d'évaluation clinique (10,6 %) en l'absence d'échantillons ou en présence de résultats non concluants de la PCR. Les sujets chez qui le zona s'est déclaré dans les groupes ayant reçu le placebo ou le vaccin ont été examinés et traités comme l'a jugé bon le médecin traitant.

Le tableau 3 présente les principaux résultats en matière d'efficacité observés au sein de l'ensemble de la cohorte vaccinée modifiée, comprenant les sujets répartis de façon aléatoire qui ont reçu une deuxième dose du vaccin et qui n'ont pas présenté un zona confirmé au cours du mois suivant l'administration de cette dose.

Tableau 3 Nombre de cas de zona et efficacité du vaccin sur l'incidence du zona chez les sujets de 50 ans ou plus ayant reçu deux doses de SHINGRIX comparativement à un placebo dans le cadre de l'étude ZOE-50 (ensemble de la cohorte vaccinée modifiée^a)

Groupe d'âge (ans)	SHINGRIX			Placebo			% d'efficacité (IC à 95 %)
	N	n	n/T (sur 1000)	N	n	n/T (sur 1000)	
Globalement** (≥ 50)	7344	6	0,3	7415	210	9,1	97,2 (93,7 – 99,0)
50 – 59*	3492	3	0,3	3525	87	7,8	96,6 (89,6 – 99,4)
60 – 69*	2141	2	0,3	2166	75	10,8	97,4 (90,1 – 99,7)
≥ 70*	1711	1	0,2	1724	48	9,4	97,9 (87,9 – 100,0)

N = nombre de sujets par groupe; n = nombre de sujets ayant eu au moins un épisode confirmé de zona; IC = intervalle de confiance
n/T (sur 1000) = taux d'incidence des cas où un sujet a signalé au moins un événement

a Ensemble de la cohorte vaccinée modifiée : ensemble des sujets répartis de façon aléatoire qui ont reçu une deuxième dose du vaccin et qui n'ont pas présenté un zona confirmé au cours du mois suivant l'administration de cette dose, soumis à l'analyse principale des résultats en matière d'efficacité.

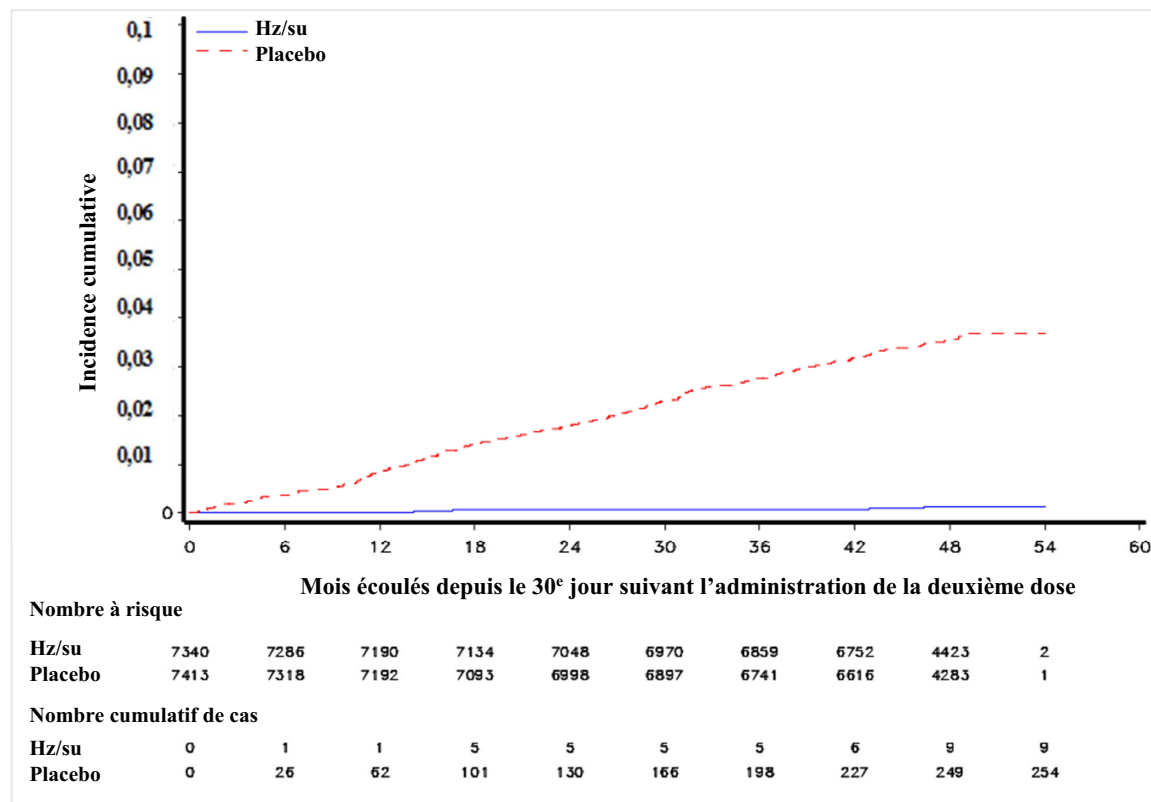
(%) Efficacité = efficacité du vaccin selon la méthode de Poisson

* EV ajustée par régions

** EV ajustée par tranches d'âge et par régions

SHINGRIX a réduit de façon significative le risque de zona, soit de 97,2 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 93,7 – 99,0) chez les sujets de 50 ans ou plus, par rapport au placebo. L'efficacité du vaccin (EV) était constante, indépendamment de l'âge auquel avait eu lieu la vaccination, même chez les sujets ≥ 70 ans. Voir aussi la figure 1.

Figure 1 : Incidence cumulative du zona au fil du temps chez les adultes de 50 ans ou plus dans le cadre de l'étude ZOE-50 (ensemble de la cohorte vaccinée modifiée)



Au cours de la quatrième année suivant la vaccination, l'efficacité du vaccin contre le zona chez les sujets de 50 ans ou plus admis à l'étude ZOE-50 était de 93,1 % (IC à 95 % : de 81,2 à 98,2). La durée de la protection au-delà de 4 ans est actuellement à l'étude.

Étude ZOE-50 menée chez des sujets de 70 ans ou plus

Dans le cadre de l'étude clinique contrôlée par placebo ZOE-70 (Zoster-022), menée dans les 18 pays où l'étude ZOE-50 s'est déroulée, 13 900 sujets de 70 ans ou plus ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir à l'insu des observateurs deux doses (à 0 et à 2 mois) de SHINGRIX (n = 6950) ou un placebo (n = 6950). L'âge moyen des sujets était de 75,6 ans (voir le tableau 2). Dans l'ensemble, 94,4 % des sujets ont reçu les deux doses de SHINGRIX dans le cadre de l'étude ZOE-70.

Les sujets ont fait l'objet d'un suivi visant à révéler la survenue du zona et de la NPZ pendant une période médiane de 3,9 ans (extrêmes : 0 –4,5 ans). Les critères d'exclusion de l'étude étaient identiques à ceux de l'étude ZOE-50. La répartition aléatoire a été stratifiée par groupes d'âge : 70 à 79 ans et 80 ans ou plus selon un rapport de 3 :1.

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du vaccin dans la prévention du zona par rapport au placebo chez des adultes de 70 ans ou plus, mesurée selon la réduction du risque de zona. L'efficacité de SHINGRIX pour prévenir le zona chez les sujets de 70 ans ou plus a été évaluée à partir des résultats groupés des études ZOE-50 et ZOE-70 dans le cadre d'une méta-analyse prédéterminée portant sur l'ensemble de la cohorte vaccinée modifiée. Au total, 8250 et 8346 sujets ayant reçu SHINGRIX et le placebo, respectivement,

ont été inclus dans la méta-analyse portant sur l'ensemble de la cohorte vaccinée modifiée. Voir le tableau 4.

Les cas de zona ont été confirmés par PCR (92,3 %) ou par un comité d'évaluation clinique (7,7 %).

Le tableau 4 présente les principaux résultats en matière d'efficacité observés au sein de l'ensemble de la cohorte vaccinée modifiée, comprenant les sujets répartis de façon aléatoire qui ont reçu une deuxième dose du vaccin et qui n'ont pas présenté un zona confirmé au cours du mois suivant l'administration de cette dose.

Tableau 4 Nombre de cas de zona et efficacité du vaccin sur l'incidence du zona chez les sujets de 70 ans ou plus ayant reçu deux doses de SHINGRIX comparativement à un placebo dans le cadre des études ZOE-50 et ZOE-70 (données groupées prédéterminées^a, ensemble de la cohorte vaccinée modifiée^b)

Groupe d'âge (ans)	SHINGRIX			Placebo			% d'efficacité (IC à 95 %)
	N	n	n/T (sur 1000)	N	n	n/T (sur 1000)	
Globalement (≥ 70)**	8250	25	0,8	8346	284	9,3	91,3 (86,8 – 94,5)
70 – 79*	6468	19	0,8	6554	216	8,9	91,3 (86,0 – 94,9)
≥ 80*	1782	6	1,0	1792	68	11,1	91,4 (80,2 – 97,0)

N = nombre de sujets par groupe; n = nombre de sujets ayant eu au moins un épisode confirmé de zona; IC = intervalle de confiance.

n/T (sur 1000) = taux d'incidence de sujets signalant au moins un événement

a Données groupées des études ZOE-50 (sujets ≥ 50 ans) et ZOE-70 (sujets ≥ 70 ans).

b Ensemble de la cohorte vaccinée modifiée : ensemble des sujets répartis de façon aléatoire qui ont reçu une deuxième dose du vaccin et qui n'ont pas présenté un zona confirmé au cours du mois suivant l'administration de cette dose, soumis à l'analyse principale des résultats en matière d'efficacité.

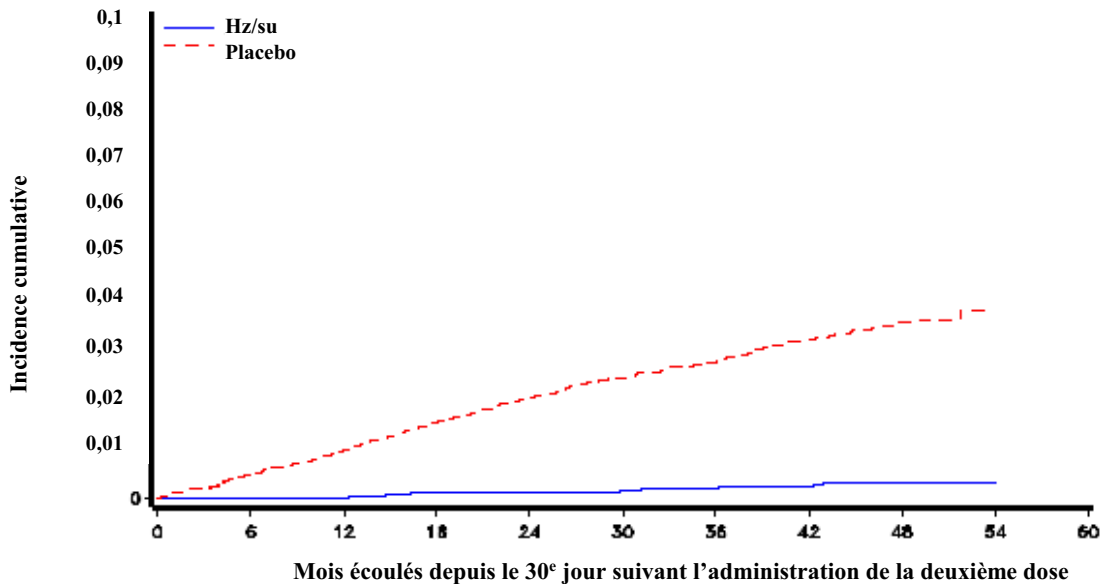
(%) Efficacité = efficacité du vaccin selon la méthode de Poisson

* EV ajustée par régions

** EV ajustée par tranches d'âge et par régions

SHINGRIX a réduit de façon significative le risque de zona, soit de 91,3 % (IC à 95 % : de 86,9 à 94,5) chez les sujets de 70 ans ou plus et de 91,4 % (IC à 95 % : de 80,2 à 97,0) chez les sujets de 80 ans ou plus, par rapport au placebo. L'estimation de l'efficacité du vaccin était constante, indépendamment de l'âge auquel avait eu lieu l'immunisation. Voir aussi la figure 2.

Figure 2 : Incidence cumulative du zona au fil du temps chez les adultes de 70 ans ou plus dans la méta-analyse prédéterminée des études ZOE-50 et ZOE-70 (ensemble de la cohorte vaccinée modifiée)



Nombre à risque											
Hz/su	8250	8164	8038	7823	7736	7623	7426	7247	3362	2	
Placebo	8346	8213	8024	7849	7661	7483	7267	7080	3238	2	
Nombre cumulatif de cas											
Hz/su	0	0	2	7	8	13	18	20	25	23	
Placebo	0	40	83	129	170	204	228	262	281	284	

Hz/su = vaccin sous-unitaire contre le zona

Au cours de la quatrième année suivant la vaccination, l'efficacité du vaccin contre le zona chez les sujets de 70 ans ou plus était de 87,9 % (IC à 95 % : de 73,3 à 95,4). La durée de la protection au-delà de la quatrième année suivant la vaccination est actuellement à l'étude.

Analyse des données groupées des études ZOE-50 et ZOE-70

Les cas présumés de zona ont fait l'objet d'un suivi prospectif visant à révéler la survenue de la NPZ, une complication du zona définie comme une douleur associée à ce dernier (d'une intensité de 3 ou plus sur une échelle de 0 à 10 selon l'évaluation du sujet participant à l'étude) survenant ou persistant au moins 90 jours après la survenue de l'éruption cutanée dans les cas évaluables de zona à l'aide du questionnaire sur la douleur associée au zona *Zoster Brief Pain Inventory*.

L'analyse des taux globaux de NPZ observés chez les sujets de 70 ans ou plus a été menée en combinant les résultats des études ZOE-50 et ZOE-70 selon une analyse prédéterminée des données groupées dans l'ensemble de la cohorte vaccinée modifiée. Un total de 8 250 et 8 346 sujets ayant reçu SHINGRIX et le placebo, respectivement, ont fait partie de l'analyse prédéterminée des données groupées de l'ensemble de la cohorte vaccinée modifiée. Le tableau 5 présente une comparaison des taux globaux de NPZ observés dans les groupes ayant reçu SHINGRIX et le placebo.

Tableau 5 Nombre de cas de névralgie postzostérienne (NPZ) et taux d'incidence chez les sujets de 70 ans ou plus ayant reçu deux doses du vaccin comparativement à un placebo dans le cadre des études ZOE-50 et ZOE-70 (données groupées prédéterminées^a, ensemble de la cohorte vaccinée modifiée^b)

Groupe d'âge (ans)	SHINGRIX			Placebo			% d'efficacité (IC à 95 %)
	N	n	Taux d'incidence de la NPZ par 1000 années-personnes	N	n	Taux d'incidence de la NPZ par 1000 années-personnes	
Globalement (≥ 70)	8250	4	0,1	8346	36	1,2	88,8 (68,7 – 97,1)
70 – 79	6468	2	0,1	6554	29	1,2	93,0 (72,4 – 99,2)
≥ 80	1782	2	0,3	1792	7	1,1	71,2 (-51,6 – 97,1)

N = nombre de sujets par groupe; n = nombre de sujets ayant eu au moins un épisode confirmé de NPZ; IC = intervalle de confiance; NPZ = névralgie postzostérienne définie comme une douleur associée au zona d'une intensité de 3 ou plus (sur une échelle de 0 à 10) survenant ou persistant au moins 90 jours après la survenue de l'éruption cutanée, évaluée à l'aide du questionnaire *Zoster Brief Pain Inventory*.

a Données groupées des études ZOE-50 (sujets ≥ 50 ans) et ZOE-70 (sujets ≥ 70 ans).

b Ensemble de la cohorte vaccinée modifiée : ensemble des sujets répartis de façon aléatoire qui ont reçu une deuxième dose du vaccin et qui n'ont pas présenté un zona confirmé au cours du mois suivant l'administration de cette dose, soumis à l'analyse principale des résultats en matière d'efficacité.

SHINGRIX a réduit de façon significative l'incidence de la NPZ comparativement au placebo chez les sujets ≥ 70 ans (4 vs 36 cas dans la méta-analyse prédéterminée des études ZOE-50 et ZOE-70).

Les bienfaits de SHINGRIX au chapitre de la NPZ peuvent être attribués à son efficacité à prévenir le zona. Une plus forte réduction de l'incidence de la NPZ chez les sujets présentant un zona confirmé n'a pu être démontrée en raison du nombre limité de cas de zona dans le groupe ayant reçu le vaccin.

Effet sur d'autres complications du zona

Une méta-analyse *a posteriori* portant sur les sujets ayant participé aux études ZOE-50 et ZOE-70, y compris 27 916 sujets faisant partie de l'ensemble de la cohorte vaccinée modifiée (n = 13 881 ayant reçu SHINGRIX, n = 14 035 ayant reçu le placebo), a été effectuée en vue d'évaluer l'efficacité globale du vaccin dans la prévention des complications du zona (autres que la NPZ). Les complications du zona évaluées étaient la vascularite zostérienne, la maladie disséminée, la maladie ophtalmique, la maladie neurologique, la maladie viscérale et l'accident vasculaire cérébral. Le nombre de cas de complications du zona autres que la NPZ chez les sujets de 50 ans ou plus était de 1 dans le groupe SHINGRIX par rapport à 16 dans le groupe placebo.

Effet sur la prise et la durée d'utilisation d'analgésiques

Chez les sujets de 70 ans ou plus qui ont présenté un zona confirmé dans le cadre de l'étude ZOE-70, la prise d'analgésiques contre la douleur associée au zona a été signalée chez 10 des 23 sujets (43,5 %) qui ont reçu SHINGRIX et chez 160 des 223 sujets (71,7 %) qui ont reçu le placebo. La durée médiane d'utilisation des analgésiques dans les deux groupes a été de 30 (6,0 – 660,0) et de 38 jours (1,0 – 4 529,0), respectivement.

Évaluation immunologique

L'activité des lymphocytes T CD4+ spécifiques de la gE pour l'immunité à médiation cellulaire a été mesurée par coloration de cytokines intracellulaires, d'après la fréquence des lymphocytes T CD4[2+] spécifiques de la gE (c.-à-d. les lymphocytes T CD4+ exprimant au moins 2 des marqueurs d'activation suivants : IFN- γ , TNF- α , IL-2, CD40-L) par 10^6 lymphocytes T CD4+. Les titres d'anticorps anti-gE ont été déterminés par dosage immunoenzymatique (méthode ELISA). Le taux de réponse au vaccin (objectivé par le titre d'anticorps anti-gE) correspond au pourcentage de sujets chez qui le titre d'anticorps anti-gE était au moins 4 fois plus élevé après l'administration de la seconde dose par rapport au titre mesuré avant la vaccination (sujets séropositifs au départ) ou à la valeur seuil de séropositivité pour ces anticorps (sujets séronégatifs au départ). Aucun corrélat immunologique de protection contre le zona n'a été établi; par conséquent, les titres d'anticorps requis pour conférer une protection contre le zona sont inconnus.

Immunogénicité dans l'étude de sélection de dose Zoster-003

L'innocuité et l'immunogénicité de SHINGRIX chez les adultes de 60 ans ou plus ont été évaluées dans le cadre d'une étude de sélection de dose (Zoster-003). Au cours de l'étude Zoster-003, une augmentation des réponses immunitaires à médiation cellulaire a été observée après l'administration de la première dose de SHINGRIX. Cependant, les sujets qui ont reçu une deuxième dose de SHINGRIX ont présenté une réponse immunitaire à médiation cellulaire anti-gE plus forte après la deuxième dose. Chez les sujets du groupe traité par SHINGRIX, la fréquence médiane initiale des lymphocytes T CD4+ spécifiques de la gE/ 10^6 était de 122 et est passée à 383 deux mois après la première dose (avant la deuxième dose) et à 1755 un mois après la deuxième dose.

Réponse immunitaire humorale

La réponse immunitaire humorale chez les individus de 50 ans ou plus a été évaluée chez des sujets de l'étude ZOE-50 qui ont été répartis de façon aléatoire dans le sous-groupe d'évaluation de l'immunogénicité (n = 1197 ayant reçu SHINGRIX et n = 1200 ayant reçu le placebo). Un mois après l'administration de la seconde dose, le titre moyen géométrique était 44,3 fois (IC à 95 % : de 41,7 à 47,1) plus élevé chez les sujets ayant reçu SHINGRIX que chez les sujets ayant reçu le placebo.

La réponse immunitaire humorale chez les individus de 70 ans ou plus a été évaluée à partir des résultats groupés des études ZOE-50 et ZOE-70 dans le cadre d'une méta-analyse prédéterminée portant sur les sujets du sous-groupe d'évaluation de l'immunogénicité (n = 1646 ayant reçu SHINGRIX et n = 1647 ayant reçu le placebo). Un mois après l'administration de la seconde dose, le titre moyen géométrique était 35,4 fois (IC à 95 % : de 32,8 à 38,1) plus élevé chez les sujets ayant reçu SHINGRIX que chez les sujets ayant reçu le placebo.

La réponse anticorps anti-gE était constamment élevée dans tous les groupes d'âge un mois après l'administration de la seconde dose de SHINGRIX et demeurait supérieure à ce qu'elle était avant la vaccination trois ans après l'administration de cette dose.

Réponse immunitaire à médiation cellulaire

Au cours de l'étude ZOE-50, la réponse immunitaire à médiation cellulaire induite par la vaccination a été évaluée dans trois pays chez les sujets du sous-groupe d'évaluation de l'immunogénicité (n = 232 ayant reçu SHINGRIX et n = 234 ayant reçu le placebo). Un mois après l'administration de la seconde dose de SHINGRIX, l'activité des lymphocytes T CD4+ spécifiques de la gE était 18,7 fois (IC à 95 % : de 14,0 à 25,0) supérieure à celle notée après l'administration du placebo chez les sujets de 50 ans ou plus et 14,9 fois

(IC à 95 % : de 8,8 à 25,2) supérieure à celle notée après l'administration du placebo chez les sujets de 70 ans ou plus.

La réponse immunitaire à médiation cellulaire spécifique de la gE était constamment supérieure à ce qu'elle était avant la vaccination dans tous les groupes d'âge un mois après l'administration de la seconde dose de SHINGRIX et persistait par rapport à ce qu'elle était avant la vaccination trois ans après l'administration de cette dose.

Immunogénicité après l'administration concomitante d'un autre vaccin

Dans le cadre d'une étude clinique ouverte de phase III contrôlée (Zoster-004), 828 adultes de 50 ans ou plus ont été répartis aléatoirement pour recevoir deux doses de SHINGRIX à 2 mois d'intervalle; la première dose a été administrée de façon concomitante (N = 413) ou non (N = 415) avec le vaccin quadrivalent sans adjuvant contre la grippe saisonnière. Le taux de réponse au vaccin (objectivé par le titre d'anticorps anti-gE) à la suite de l'administration concomitante de SHINGRIX et du vaccin contre la grippe 1 mois après l'administration de la seconde dose de SHINGRIX a été de 95,8 % (IC à 95 % : de 93,3 à 97,6). Administrés de façon concomitante ou non, les deux vaccins ont donné lieu à une réponse humorale similaire.

Immunogénicité chez les sujets ayant des antécédents de zona avant la vaccination

Dans une étude clinique ouverte non contrôlée de phase III (Zoster-033), 96 adultes de 50 ans ou plus qui avaient des antécédents de zona ont reçu deux doses de SHINGRIX à 2 mois d'intervalle. Le taux de réponse au vaccin (objectivé par le titre d'anticorps anti-gE) 1 mois après la vaccination a été de 90,2 % (IC à 95 % : de 81,7 à 95,7).

Immunogénicité chez les sujets recevant deux doses de SHINGRIX à 6 mois d'intervalle

Dans le cadre d'une étude clinique ouverte de phase III (Zoster-026) où 238 sujets de 50 ans ou plus ont été répartis aléatoirement en proportions égales pour recevoir deux doses de SHINGRIX à 2 ou 6 mois d'intervalle, le taux de réponse au vaccin (objectivé par le titre d'anticorps anti-gE) 1 mois après l'administration des doses à 0 et à 6 mois a été de 96,5 % (IC à 95 % : de 90,4 à 99,2).

La réponse immunitaire humorale (objectivée par le titre d'anticorps anti-gE) après l'administration des doses à 0 et à 6 mois n'était pas inférieure à ce qu'elle était après l'administration des doses à 0 et à 2 mois, la limite supérieure de l'IC à 97,5 % au regard du titre d'anticorps se situant en deçà de 1,50 (1,16 [IC à 97,5 % : de 0,98 à 1,39]).

Études menées chez des sujets immunodéprimés

Étude menée chez des receveurs de greffe autologue de cellules souches

Une étude de phase I/IIa (Zoster-001) a permis d'évaluer l'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité de SHINGRIX et d'un vaccin expérimental gE/AS01_E chez des sujets ≥ 18 ans immunodéprimés qui avaient reçu une greffe autologue de cellules hématopoïétiques. L'étude a été stratifiée en fonction de la maladie sous-jacente et les sujets ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 1:1:1:1 pour être vaccinés suivant un des trois schémas d'immunisation prévus. Au total, 120 sujets ont été admis à l'étude, dont 96 ≥ 50 ans, et ont reçu au moins une dose de vaccin (29 sujets dans le groupe devant recevoir 3 doses du vaccin gE/AS01_E, 30 sujets dans le groupe devant recevoir 3 doses de SHINGRIX, 30 sujets dans le groupe devant recevoir le placebo et 31 sujets dans le groupe devant recevoir 2 doses de SHINGRIX). De ce nombre, 110 sujets ont terminé l'étude, dont 77 âgés de ≥ 50 ans.

Compte tenu d'un nombre limité de sujets, l'étude a montré que les deux schémas à 3 et à 2 doses de SHINGRIX s'avéraient immunogènes. Aucune préoccupation au regard de l'innocuité n'a été soulevée. L'étude de phase III sur l'efficacité du vaccin menée chez des receveurs de greffe autologue de cellules hématopoïétiques est en cours.

Étude menée chez des sujets infectés par le VIH

Une étude de phase I/II (Zoster-015) a permis d'évaluer l'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité de SHINGRIX chez des adultes immunodéprimés ≥ 18 ans infectés par le VIH. Les sujets ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 3:2 pour recevoir 3 doses de SHINGRIX ou d'un placebo à 0, 2 et 6 mois. L'étude a été stratifiée en 3 cohortes de sujets infectés par le VIH : une cohorte de 94 sujets sous traitement antirétroviral présentant un nombre élevé de lymphocytes T CD4+ (≥ 50 cellules/mm³ lors de la phase de sélection), une cohorte de 14 sujets sous traitement antirétroviral présentant un nombre peu élevé de lymphocytes T CD4+ (< 50 cellules/mm³ lors de la phase de sélection) et une cohorte de 15 sujets ne suivant pas de traitement antirétroviral et présentant un nombre élevé de lymphocytes T CD4+ (≥ 500 cellules/mm³ lors de la phase de sélection). Au total, 123 sujets admissibles ont été vaccinés, dont 43 ≥ 50 ans (74 sujets dans le groupe devant recevoir 3 doses de SHINGRIX et 47 sujets dans le groupe devant recevoir le placebo). De ce nombre, 116 sujets ont terminé l'étude, dont 42 âgés de ≥ 50 ans.

Selon les données recueillies jusqu'à un mois après la dernière vaccination, SHINGRIX a induit des réponses immunitaires humorale et à médiation cellulaire spécifiques de la gE et du VZV après l'administration de la deuxième dose et des réponses légèrement plus élevées après la troisième dose. Aucune préoccupation apparente au regard de l'innocuité n'a été soulevée chez le nombre limité de sujets.

TOXICOLOGIE

Toxicologie de la reproduction

L'administration d'une préparation contenant la glycoprotéine E (gE) du VZV et l'adjuvant AS01_B à des rates n'a pas eu d'effet nocif sur la fertilité, la gestation, le développement embryofœtal, la parturition ou le développement postnatal.

Le traitement de rats mâles n'a pas eu d'effet sur les capacités d'accouplement, la fertilité ou les premiers stades du développement embryonnaire.

Toxicologie et pharmacologie animales

Les données non cliniques ne mettent en évidence aucun risque particulier chez les humains d'après les études standard : toxicité aiguë et chronique, tolérance locale et pharmacologie d'innocuité cardiovasculaire/respiratoire.

RÉFÉRENCES

Chilbek R, Smetana J, Pauksens K, Romboc L, Anneke R VH, Richardus J, Plassmann G, Schwarz T, Ledent E, Heineman T. Safety and immunogenicity of three different formulations of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine in older adults: A phase II, randomized, controlled study. *Vaccine* 2014;32:1745-1753.

Cunningham *et al.* Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016;375:1019-32.

Lal *et al.* Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *NEJM* 2015;337:2087-96.

CCNI, 2010. Déclaration du comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur l'utilisation recommandée du vaccin contre le virus de l'herpès zoster. 2010. Publiée par l'Agence de la santé publique du Canada. Consultée le 1^{er} novembre 2016. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/10vol36/acs-1/index-fra.php>.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION
SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU VACCIN
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

SHINGRIX

**Vaccin contre le zona (non vivant, recombinant, avec AS01B comme adjuvant)
Suspension pour injection**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **SHINGRIX**. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce vaccin. Discutez avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **SHINGRIX**.

Pourquoi utilise-t-on SHINGRIX?

SHINGRIX est un vaccin qui aide à protéger les adultes contre le zona.

SHINGRIX peut être administré aux adultes de 50 ans ou plus.

Quelle est la cause du zona?

Le zona est causé par le même virus que la varicelle. Après avoir causé la varicelle, le virus demeure dans les cellules nerveuses de l'organisme. Parfois, après plusieurs années en raison du vieillissement, il se réactive et provoque le zona. Le zona peut se déclarer chez toute personne qui a eu la varicelle. Le risque d'en souffrir augmente avec l'âge. Le risque qu'une personne soit atteinte de zona au cours de sa vie peut s'élever à 30 % et ce risque augmente à près de 50 % chez les personnes qui vivent jusqu'à 85 ans.

Qu'est-ce que le zona?

Le zona est une affection grave qui se manifeste fréquemment par des vésicules très douloureuses sur la peau. Il affecte généralement une seule partie du corps et peut durer plusieurs semaines. Parfois, le zona peut provoquer de la fièvre ou des maux de tête. La douleur peut être intense et invalidante, et elle peut nuire aux activités quotidiennes.

Lorsqu'il se manifeste, le zona peut entraîner de graves complications, telles qu'une douleur névralgique tenace (névralgie postzostérienne ou NPZ) qui peut persister des mois, voire des années, et être intense même après la guérison des vésicules. Le zona peut aussi laisser des cicatrices. La NPZ est la complication du zona la plus courante. Parfois grave et invalidante, elle peut nuire aux activités sociales ainsi qu'aux activités quotidiennes comme marcher et dormir. La douleur associée au zona peut également causer une détresse émotionnelle. Les personnes aux prises avec le zona ont décrit leur douleur de nombreuses façons. Certaines parlent de brûlure ou de douleur pulsatile. D'autres la décrivent comme une douleur en coup de poignard, fulgurante ou vive. La douleur sévère peut être provoquée par des choses anodines comme une brise ou le frottement des vêtements sur la peau. Le zona peut occasionner d'autres complications, notamment des infections bactériennes de la peau, une faiblesse, une paralysie des muscles du visage ou d'autres muscles, une perte d'audition ou des troubles de la vue pouvant mener à la cécité.

Les gens atteints de zona doivent parfois être hospitalisés; dans de rares cas, le zona peut même être mortel.

Comment SHINGRIX agit-il?

SHINGRIX aide votre organisme à se constituer une ligne de défense contre le zona.

Dans les études cliniques, SHINGRIX s'est avéré efficace dans plus de 90 % des cas de zona chez les personnes de 50 ans ou plus, y compris les 70 à 80 ans et même au-delà de 80 ans. SHINGRIX a conféré une protection soutenue contre le zona pendant quatre ans. La durée de la protection au-delà de la quatrième année suivant la vaccination est actuellement à l'étude.

Comme n'importe quel autre vaccin, SHINGRIX pourrait ne pas conférer une protection complète à toutes les personnes vaccinées.

Quels sont les ingrédients de SHINGRIX?

Ingrédients médicinaux :

Une dose (0,5 mL) contient 50 mcg de poudre de glycoprotéine E (gE) mélangée avec de l'adjuvant AS01B en suspension. La gE est une protéine présente dans le virus varicelle-zona. Cette protéine n'est pas infectieuse.

L'adjuvant se compose d'un extrait de plante (fraction 21 de *Quillaja saponaria Molina* [QS-21]) et d'un extrait bactérien (3-*O*-désacyl-4'-monophosphoryl lipide A [MPL]), à raison de 50 mcg chacun. Il est utilisé pour améliorer la réponse de votre organisme au vaccin.

Ingrédients non médicinaux :

Chlorure de sodium, cholestérol, dihydrogénophosphate de potassium, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, dioléoyl phosphatidylcholine, eau pour injection, phosphate dipotassique, phosphate disodique anhydre, polysorbate 80 et saccharose.

Sous quelles formes se présente SHINGRIX?

0,5 mL de suspension pour une injection, dont la préparation consiste à mélanger :

- un flacon de poudre de glycoprotéine E (gE);
- un flacon d'adjuvant en suspension.

SHINGRIX ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à tout ingrédient entrant dans la composition de SHINGRIX (voir la section Quels sont les ingrédients de SHINGRIX?). Les signes d'une réaction allergique peuvent comprendre une éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, un essoufflement et une enflure du visage ou de la langue.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir SHINGRIX. Informez-le de toutes vos maladies ou problèmes de santé, notamment :

- si vous présentez une infection grave et une température élevée. Dans ces cas, la vaccination pourrait être retardée jusqu'à votre guérison. Une légère infection, tel un rhume, ne devrait pas poser de problème, mais parlez-en d'abord à votre professionnel de la santé.
- si vous avez un problème de saignement ou si vous avez des bleus facilement.
- si vous vous êtes évanoui lors d'une précédente injection ou avant toute autre injection.

Autres mises en garde

SHINGRIX n'est pas indiqué pour la prévention de la varicelle (picote) ni pour le traitement du zona ou de la névralgie postzostérienne (NPZ).

Grossesse et allaitement

- Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre tout médicament.
- Il n'existe pas de données sur l'utilisation de SHINGRIX chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce. Si vous avez récemment reçu un autre vaccin, dites-le-lui.

Autres médicaments ou vaccins administrés en même temps que SHINGRIX :

- SHINGRIX peut être administré en même temps que le vaccin sans adjuvant contre la grippe saisonnière. Les vaccins doivent être administrés à des points d'injection différents.

Modalités d'administration de SHINGRIX :

- SHINGRIX est administré par injection dans un muscle (généralement dans le haut du bras) à une dose de 0,5 mL.

Dose habituelle

Vous recevrez deux injections de SHINGRIX, à un intervalle de deux à six mois. La première injection peut être administrée à partir de l'âge de 50 ans. Votre professionnel de la santé vous informera de la date à laquelle vous devrez vous présenter pour recevoir la seconde dose de SHINGRIX.

Assurez-vous de recevoir les deux doses de SHINGRIX. Cela maximisera la protection offerte par SHINGRIX.

Surdose

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité de SHINGRIX, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez une injection prévue, il est important de fixer un autre rendez-vous.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SHINGRIX?

Comme tout autre médicament, SHINGRIX peut causer des effets secondaires, bien que ceux-ci ne surviennent pas chez tous les patients. La majorité des effets indésirables ont été d'intensité légère à modérée et, en moyenne, n'ont pas duré plus de 3 jours.

Les effets secondaires suivants peuvent survenir après l'administration de SHINGRIX :

Très courants (fréquence supérieure à 1 dose de vaccin sur 10) :

- Douleur, rougeur et enflure au point d'injection

- Mal de tête
- Maux gastriques et digestifs (y compris nausées, vomissements, diarrhée ou douleur à l'estomac)
- Douleur musculaire
- Fatigue
- Frissons, fièvre

Courants (fréquence atteignant 1 dose de vaccin sur 10) :

- Démangeaisons au point d'injection
- État de malaise général

Rares (fréquence atteignant 1 dose de vaccin sur 1000) :

- Réactions allergiques, y compris éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, de la langue ou de la gorge pouvant causer des difficultés à avaler ou à respirer (œdème de Quincke)

Lorsque vous recevez SHINGRIX, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessus. Si un effet secondaire devient grave, communiquez avec votre professionnel de la santé sans tarder. Si vous remarquez un effet secondaire qui n'est pas mentionné dans ce dépliant, veuillez en parler à votre professionnel de la santé.

Déclaration d'effets secondaires soupçonnés du vaccin

À l'intention du grand public :

Si vous croyez présenter un effet secondaire grave ou imprévu suivant l'immunisation, veuillez demander à votre professionnel de la santé de remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de [votre province ou territoire](#).

À l'intention des professionnels de la santé :

Si un patient présente un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de [votre province ou territoire](#).

Pour toute question ou si vous éprouvez des difficultés à communiquer avec votre unité locale des services de santé, veuillez communiquer directement avec la Section de la sécurité des vaccins de l'Agence de la santé publique du Canada :

Par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-844-0018

Par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-844-5931

Par courrier électronique : caefi@phac-aspc.gc.ca

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de les déclarer à l'Agence de la santé publique du Canada. L'Agence de la santé publique du Canada ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Garder ce vaccin hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conserver au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C).
- Ne pas congeler.
- Laisser le vaccin dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.
- Ne pas utiliser ce vaccin passé la date de péremption inscrite sur l'étiquette et la boîte. Le produit devient périmé le dernier jour du mois indiqué.

Pour en savoir plus sur SHINGRIX :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la version intégrale de la monographie de produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également la plus récente version des Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le [site Web de Santé Canada](#), sur le site du fabricant au gsk.ca, ou encore en composant le 1-800-387-7374.

Le présent feuillet a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.
Dernière révision : 5 mars 2019

©2019 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.