

ANALIZA KLINICZNA

Szczepionka przeciw półpaścowi Shingrix®
w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej
u osób w wieku 65 lat i starszych

Autorzy:

[Redacted author information]

Wersja 2.00
Kraków, sierpień 2023 r.



Pracownia HTA Magdalena Mrozek-Gąsiorowska, Marcin Gąsiorowski, Oskar Pankiewicz S.C.

ul. Rusznikarska 12/42

31-261 Kraków

e-mail: biuro@pracowniaHTA.pl

www.pracowniaHTA.pl

Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:

[Redacted text block containing names and contributions of authors]

*Projekt sfinansowany i zrealizowany na zlecenie firmy GSK Services Sp. z o.o.
Brak innego konfliktu interesów zgłoszony przez wszystkich autorów analizy*

Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa

Kopiowanie, powielanie lub jakiegokolwiek inne wykorzystywanie tekstu w całości lub we fragmentach bez zgody właściciela praw majątkowych – zabronione.

Spis treści

Streszczenie	7
1. Wstęp	11
1.1. Cel analizy.....	11
1.2. Problem decyzyjny	11
2. Metodyka analizy klinicznej	14
2.1. Etapy analizy klinicznej.....	14
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych	14
2.3. Źródła danych.....	18
2.4. Strategia wyszukiwania	19
2.5. Selekcja informacji	20
2.6. Ocena jakości informacji	20
2.7. Ekstrakcja danych.....	22
2.8. Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	23
2.9. Analiza statystyczna	23
3. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej	25
4. Charakterystyka RCT włączonych do analizy	28
4.1. Badania randomizowane włączone do analizy.....	28
4.2. Ocena wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej analizy	30
4.3. Szczegółowa charakterystyka i ocena wiarygodności badań randomizowanych	33
5. Wyniki RCT dla porównania Shingrix® względem placebo.....	40
5.1. Półpasiec	40
5.2. Neuralgia popółpaścowa.....	44
5.3. Powikłania półpaśca	47
5.4. Jakość życia	51
5.5. Nasilenie bólu.....	56
5.6. Czas trwania klinicznie istotnego bólu związanego z półpaścem	60
5.7. Stosowanie leków przeciwbólowych.....	62
5.8. Czas trwania leczenia przeciwbólowego związanego z półpaścem	64
5.9. Długość utrzymywania się skuteczności szczepionki w zapobieganiu półpaścowi	64
5.10. Ocena skuteczności w podgrupach osób z chorobami współistniejącymi	66
5.11. Ocena bezpieczeństwa	68
5.11.1. Zgony	68
5.11.2. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych	70
5.11.3. Zdarzenia niepożądane ogółem.....	71
5.11.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane	72
5.11.5. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym.....	75
5.11.6. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne	77

5.11.7. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne	84
5.11.8. Niespodziewane zdarzenia niepożądane	96
5.11.9. Działania niepożądane w poszczególnych grupach wiekowych u osób zaszczepionych	99
6. Badania dotyczące skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix®	100
7. Zestawienie i wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych	104
8. Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa	117
8.1. Informacje dotyczące bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® z ChPL.....	118
8.2. Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron NIZP PZH-PIB oraz URPLW MiPB	123
8.3. Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron EMA, FDA i WHO oraz bazy VAERS.....	124
8.4. Wyniki badań oceniających profil bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® w praktyce klinicznej	125
9. Podsumowanie wyników oraz wnioski końcowe	133
9.1. Porównanie bezpośrednie Shingrix® vs brak szczepienia/placebo na podstawie wyników badań randomizowanych	133
9.2. Ocena skuteczności praktycznej na podstawie badań nierandomizowanych.....	135
9.3. Poszerzona analiza bezpieczeństwa	136
9.4. Wnioski końcowe.....	137
10. Ograniczenia.....	140
11. Dyskusja	143
12. Bibliografia	149
13. Spis tabel.....	159
14. Spis rysunków.....	162
15. Aneks.....	164
15.1. Strategie i wyniki wyszukiwania publikacji	164
15.2. Rekomendacje i wytyczne postępowania w ocenianym wskazaniu	170
15.3. Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia	170
15.4. Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych	175
15.5. Klasyfikacja doniesień naukowych dla interwencji terapeutycznych.....	177
15.6. Charakterystyka skal i kwestionariuszy wykorzystanych do oceny skuteczności wraz z opisem kierunku zmiany oraz progu istotności klinicznej	177
15.7. Formularze do oceny jakości badań klinicznych oraz ekstrakcji danych	179
15.8. Formularz do oceny jakości przeglądów systematycznych	182

Wykaz skrótów i akronimów

AHRQ	Amerykańska Agencja <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
ADL	Aktywności życia codziennego (<i>Activities of Daily Living</i>)
AE	Zdarzenie/zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Event(s)</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (<i>Acute Myeloid Leukemia</i>)
AMSTAR	Skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz (<i>A measurement tool to assess systematic reviews and meta-analysis</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (<i>Agency for Health Technology Assessment and Tariff System</i>)
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego (<i>Decision Problem Analysis</i>)
bd	Brak danych (<i>No data available</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CVAROD	Kanadyjska baza <i>Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (<i>European Public Assessment Report</i>)
EQ-5D	Wystandardyzowana miara jakości życia <i>EuroQol five dimension</i>
EU	Unia Europejska (<i>The European Union</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GBS	Zespół Guillain-Barré (<i>Guillain-Barré Syndrome</i>)
GRADE	Metodyka opracowywania i przedstawiania podsumowań dowodów naukowych (<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
HZ	Półpasiec (<i>Herpes Zoster</i>)
HZV	Wirus półpaśca (<i>Herpes Zoster Virus</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat analysis</i>)
LTFU	Długoterminowy okres obserwacji (<i>Long-Term Follow-Up</i>)
LZV	Żywa szczepionka przeciwko półpaścowi (<i>Live Zoster Vaccine</i>)
MCS	Sumaryczna Komponenta Psychiczna (<i>Mental Component Summary</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
mTVC / mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia / zmodyfikowana analiza w całej zaszczipionej kohorcie (<i>the modified Total Vaccinated Cohort</i>)
MZ	Minister Zdrowia (<i>Ministry of Health</i>)
N	Liczba osób ogółem
n	Liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy
ND	Nie dotyczy (<i>Not applicable</i>)
NIZP PZH-PIB	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny-Państwowy Instytut Badawczy
NNH	<i>Number Needed to Harm</i>
NNT	<i>Number Needed to Treat</i>
NOP	Niepożądany odczyn poszczepienny
NS	<i>Nieistotny Statystycznie (Not Statistically Significant)</i>
p	Wartość p (<i>p-value</i>)
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy, łańcuchowa reakcja polimerazy (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PCS	Sumaryczna Komponenta Fizyczna (<i>Physical Component Summary</i>)
PHN	Neuralgia półpaścowa (<i>Post-Herpetic Neuralgia</i>)
PICOS	Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne, Rodzja badań (<i>Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Study</i>)

PLC	Placebo (<i>Placebo</i>)
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna (<i>Primary Health Care</i>)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Bezwzględna różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RT-PCR	Łącuchowa reakcja polimerazy z analizą w czasie rzeczywistym (<i>Real Time-Polymerase Chain Reaction</i>)
RZV	Rekombinowana szczepionka przeciwko półpaścowi (<i>Recombinant Zoster Vaccine</i>)
SAE	Ciężkie działanie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SF-36	Kwestionariusz SF-36 (<i>Short Form Health Survey-36</i>)
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy (<i>Emergency Department</i>)
TVC	Analiza w całej zaszczepionej kohorcie (<i>Total Vaccinated Cohort</i>)
UE	Unia Europejska (<i>The European Union</i>)
URPLWMiPB	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAERS	A amerykański system raportowania działań niepożądanych (<i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>)
VE	Skuteczność szczepionki (<i>Vaccine Efficacy</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (<i>Weighted Mean Difference</i>)
ZBPI	Kwestionariusz oceniający ból w przebiegu półpaśca (<i>Zoster Brief Pain Inventory</i>)
ZBPI - BIS	ZBPI - <i>Burden of Illness Score</i>
ZBPI - SIS	ZBPI - <i>Severity of Illness Score</i>
ZOE / ZOE-50 / ZOE-70	Akronimy badań randomizowanych dla szczepionki Shingrix® vs brak szczepienia w populacji osób w wieku 50+/70+ lat

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki przeciw półpaścowi Shingrix® względem braku szczepienia w profilaktyce półpaśca (*herpes zoster*, HZ) oraz neuralgii półpaścowej (*post-herpetic neuralgia*, PHN) u osób w wieku 65 lat i starszych, zgodnie z jednym ze wskazań do stosowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Shingrix®.

Metodyka i zakres analizy

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została dokonana na podstawie wszystkich, spełniających kryteria włączenia, randomizowanych badań klinicznych oraz nierandomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu źródeł informacji medycznej, przeprowadzonego zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji zawartymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Analiza spełnia również minimalne wymagania określone dla analiz klinicznych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku.

Analizę oparto na wynikach badań RCT porównujących szczepionkę Shingrix® z placebo. Analiza profilu bezpieczeństwa została rozszerzona zgodnie z wymaganiami Rozporządzenia MZ. Przedstawiono także wyniki odnalezionych w sposób systematyczny przeglądów systematycznych oraz raportów HTA dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego i interwencji. Przeprowadzono dodatkowo ocenę efektywności w rzeczywistej praktyce klinicznej na podstawie badań nierandomizowanych.

Charakterystyka włączonych doniesień naukowych

Łącznie 3 randomizowane badania kliniczne (opisane w 19 publikacjach pełnotekstowych i 20 doniesieniach konferencyjnych), 9 przeglądów systematycznych/raportów HTA, a także 4 badania oceniające skuteczność praktyczną, 12 prac oceniających profil bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej oraz 1 komunikat dotyczący bezpieczeństwa, spełniało kryteria włączenia do analizy. Zidentyfikowano również 9 badań w toku, które potencjalnie spełniają kryteria włączenia do analizy (badania trwające bez wyników).

W 3 badaniach z randomizacją porównano skuteczność i/lub bezpieczeństwo szczepionki Shingrix® względem placebo. W badaniach uczestniczyło łącznie 29 499 osób, z tego 14 798 osób włączono do grupy Shingrix®, natomiast do grupy placebo zostało przydzielonych 14 701 osób. Okres obserwacji w tych badaniach wynosił od 1 roku do 5 lat. W dwóch pracach (ZOE-50/70) uczestnicy mogli kontynuować udział w badaniu w ramach długoterminowej obserwacji (*long-term follow-up- LTFU*), która obejmowała okres do 10 lat po szczepieniu.

Wyniki bezpośredniego porównania szczepionki Shingrix® z brakiem szczepienia na podstawie RCT

W wyniku **kumulacji ilościowej wyników ZOE-50 i ZOE-70** dla populacji około 28 tys. osób w wieku ≥ 50 lat skuteczność kliniczna szczepionki wyniosła:

- **93,7%** [CI_{95%}: 81,5-97,9] w zapobieganiu zachorowaniom na półpasiec,

- **90,2%** [CI_{95%}: 74,3–96,3] w profilaktyce neuralgii pódpaścowej,
- **93,7%** [CI_{95%}: 59,5–99,9] w profilaktyce innych powikłań niż neuralgia pódpaścowa.

W łącznej analizie wyników ZOE-50 i ZOE-70 dla populacji około 16,6 tys. osób w wieku ≥70 lat skuteczność kliniczna szczepionki wyniosła:

- **91,3%** [CI_{95%}: 86,8–94,5] w zapobieganiu zachorowaniom na pódpasiec,
- **88,8%** [CI_{95%}: 68,7–97,1] w profilaktyce nerwobólu pódpaścowego,
- **91,6%** [CI_{95%}: 43,3–99,8] w profilaktyce innych niż neuralgia pódpaścowa powikłań.

Ponadto skuteczność szczepionki Shingrix® u osób w wieku ≥70 lat w zapobieganiu hospitalizacjom w przebiegu pódpaśca wynosi 90,8 [CI_{95%}: 5,4–99,1]. Natomiast skuteczność szczepionki Shingrix® u osób w wieku ≥50 lat prewencji bólu o znacznym nasileniu w skali ZBPI (*Zoster Brief Pain Inventory*) wynosi 55,6% [CI_{95%}: 4,1–79,5], natomiast w zapobieganiu leczenia przeciwbólowego w terapii pódpaśca 30,8% [CI_{95%}: 2,0–51,1]. Shingrix® w porównaniu z brakiem szczepienia **wpływa na poprawę jakości życia mierzonej za pomocą skali ZBPI**. Oszacowana całkowita skuteczność szczepionki Shingrix® w redukcji obciążenia chorobą mierzonego w skali ZBPI wyniosła 98,4% w badaniu ZOE-50 i 92,1% w zbiorczej analizie ZOE-70. Oszacowana ogólna wartość skuteczności szczepienia w zmniejszaniu obciążenia chorobą w zakresie codziennych aktywności (ADL) mierzonego w skali ZBPI wynosiła 99,1% w badaniu ZOE-50 i 90,3% w zbiorczej analizie ZOE-70. W przypadku kwestionariusza SF-36 zaobserwowano tendencję do poprawy jakości życia u osób zaszczepionych Shingrix® względem osób w grupie placebo. W analizie *post-hoc* wykazano, że szczepionka Shingrix® jest także **wysoce skuteczna w zapobieganiu zachorowaniom na pódpasiec również u osób obciążonych chorobami współistniejącymi, w tym chorobami zwiększającymi ryzyko wystąpienia pódpaśca (m.in. cukrzyca, nadciśnienie, choroba niedokrwienna serca, niedoczynność tarczycy, zaćma, astma, osteoporoza/osteopenia, choroby zwyrodnieniowe stawów i/lub kręgosłupa, depresja, choroby nerek i choroby o podłożu immunologicznym)**.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonów (RR=0,94 [0,84; 1,05]), utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR=1,01 [0,91; 1,11]) ani **ciężkich zdarzeń niepożądanych** (RR=0,97 [0,91; 1,03]) oraz **ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem** (RR=1,00 [0,49; 2,05]) i **nowozdiagnozowanych chorób o podłożu autoimmunologicznym** (RR=0,89 [0,73; 1,08]).

W grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia spodziewanych systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem, spodziewanych miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem oraz niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również tych związanych ze szczepieniem. Istotnie statystycznie większe ryzyko w grupie Shingrix® względem placebo odnotowano dla każdego z miejscowych spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych (ból, rumień i obrzęk w miejscu podania; również te 3 stopnia ciężkości) oraz systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych takich jak: ból mięśni, zmęczenie, ból głowy, dreszcze, gorączka oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Zastosowanie Shingrix® wpływa również na wzrost ryzyka powyższych systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych w 3 stopniu ciężkości z wyjątkiem gorączki 3 stopnia, dla której nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Ocena skuteczności praktycznej

Na podstawie wyników 4 badań obserwacyjnych z grupą kontrolną o wysokiej wiarygodności metodycznej wykazano, że szczepionka Shingrix® cechuje się wysoką skutecznością w warunkach rzeczywistej praktyki. We wszystkich pracach wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność dwóch dawek szczepionki Shingrix® względem grupy osób niezaszczepionych w zakresie ochrony przed półpaścem (wartość VE wahała się od 70,1% do 85,5%), ochrony przed półpaścem ocznym (wartość VE wahała się od 66,8% do 93,3%) oraz ochrony przed neuralgią półpaścową (VE=76,0%). Wysoka skuteczność szczepionki została potwierdzona we wszystkich analizowanych grupach wiekowych, w tym w grupie pacjentów ≥80 lat (wskaźnik skuteczności nie odbiegał znacząco od tego oszacowanego dla młodszych grup wiekowych). **Wobec wysokiej skuteczności szczepień przeciwko półpaścowi w rzeczywistej praktyce klinicznej, autorzy postulują podjęcie działań zmierzających do zwiększenia poziomu wyszczepialności.**

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym po wprowadzeniu do obrotu u osób w wieku 65 lat lub starszych, w okresie 42 dni po podaniu szczepionki Shingrix® obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu Guillain-Barré (szacunkowo 3 przypadki więcej na milion podanych dawek). Dostępne informacje są niewystarczające do ustalenia związku przyczynowego ze szczepionką Shingrix®.

Szczepionka Shingrix® jest zarejestrowana w Polsce, jednak dopiero od niedawna dostępna na rynku, stąd nie odnaleziono żadnych rekordów ani komunikatów dotyczących bezpieczeństwa tej szczepionki na stronach NIZP PZH-PIB ani URPLWMIpB.

Odnaleziono jeden komunikat wydany przez FDA i dotyczący bezpieczeństwa stosowania szczepionki Shingrix®. W komunikacie tym, wydanym 24 marca 2021 roku, FDA przedstawiła wymóg zaktualizowania ulotki informacyjnej szczepionki Shingrix® poprzez umieszczenie w niej nowego ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia zespołu Guillain-Barré (GBS) po szczepieniu. Na podstawie wyników badania obserwacyjnego FDA ustaliła, że istnieje podwyższone ryzyko GBS po podaniu szczepionki Shingrix®. Dostępne dowody są jednak niewystarczające do ustalenia związku przyczynowego. FDA ustaliła, że korzyści ze szczepienia szczepionką Shingrix® nadal przewyższają ryzyko.

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych/przeglądów systematycznych, w których oceniano bezpieczeństwo szczepionki Shingrix® są spójne z wynikami niniejszej analizy.

Wyniki odnalezionych badań kohortowych i opisowych opierające się na danych uzyskanych po wprowadzeniu szczepionki Shingrix® do obrotu (*real world data*) wskazują, że profil bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® jest zgodny z profilem obserwowanym wcześniej w ramach eksperymentalnych badań klinicznych poprzedzających rejestrację produktu leczniczego Shingrix®. Tylko w jednej z prac zaobserwowano wzrost ryzyka wystąpienia zespołu Guillaina-Barré (GBS) wśród osób zaszczepionych RZV. Ryzyko to zostało ocenione jako niewielkie (3 przypadki na 1 milion dawek). W dwóch innych pracach, w których oceniono wpływ szczepienia na ryzyko GBS, nie wykazano istotnego statystycznie wpływu RZV na ryzyko GBS, aczkolwiek mogło to być związane ze zbyt niską próbą poddaną analizie lub ograniczoną liczbą zaobserwowanych potwierdzonych przypadków GBS.

Wnioski końcowe

Szczepionka Shingrix® jest interwencją skuteczną w prewencji półpaśca, neuralgii popółpaścowej oraz innych powikłań występujących w przebiegu półpaśca. W ramach randomizowanych badań klinicznych skuteczność szczepionki Shingrix® została potwierdzona w okresie obserwacji wynoszącym średnio do 3,7 lat po zaszczepieniu.

W analizie przeprowadzonej w fazie kontynuacji (LTFU - *long-term follow-up*), dla okresu obserwacji wynoszącego średnio do 9,6 lat począwszy od 1 miesiąca po 2 dawce, **wykazano 89% skuteczność szczepionki Shingrix® w zapobieganiu półpaścowi w porównaniu do grupy niezaszczepionej przeciwko półpaścowi.** Szczepionka Shingrix® charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa.

Siła ocenianej interwencji (Shingrix®) w porównaniu do placebo należy uznać za bardzo wysoką a uzyskane wyniki za istotne klinicznie, pomimo niejednokrotnie stosunkowo wysokich wartości NNT (*Number Needed to Treat*). Trzeba jednak pamiętać, że ocenianą interwencją jest działanie profilaktyczne a nie lecznicze oraz uwzględniane jest ryzyko zachorowania w populacji ogólnej (nie u wszystkich zaszczepionych osób w przyszłości wystąpiłby półpasiec i jego powikłania, nawet jeśli nie byłyby zaszczepione).

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych wskazują, że szczepionka Shingrix® jest skuteczna w warunkach eksperymentalnych, jak również w rutynowej praktyce klinicznej. **Skuteczność praktyczna szczepionki Shingrix® nie różniła się znacznie od jej skuteczności eksperymentalnej.**

Wyniki niektórych z odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują, że szczepionka Shingrix® jest bardziej skuteczna niż Zostavax® w warunkach eksperymentalnych (np. McGirr 2019: 92% vs 51% w populacji 60+ lat i 91% vs 37% w populacji 70+ lat), jak i rzeczywistych (np. Mbinta 2022: 79,2% vs 45,9%), aczkolwiek zastosowanie Shingrix® wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia miejscowych odczynów poszczepiennych i systemowych zdarzeń niepożądanych. Ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych było w badaniach podobne dla obu szczepionek.

Wyniki większości odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują, że oceniana szczepionka posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa, nie wpływa na wzrost ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych. Odnalezione dane potwierdzają immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Shingrix® w różnych populacjach, w tym u osób, które chorowały wcześniej na półpasiec, osób w podeszłym wieku, osób uprzednio zaszczepionych żywą szczepionką przeciwko półpaścowi, a także u osób z grup podwyższonego ryzyka zachorowania na półpasiec.

Profil bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® należy uznać za akceptowalny klinicznie. Szczepionka Shingrix® zwiększa ryzyko wystąpienia miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych, jak też zdarzeń o charakterze ogólnoustrojowym. Wykazano również, iż szczepionka Shingrix® w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko niespodziewanych (raportowanych spontanicznie) zdarzeń niepożądanych. Większość raportowanych zdarzeń charakteryzowała się jednak łagodnym bądź umiarkowanym nasileniem i miała charakter przejściowy. Najczęściej występujące zdarzenia to zdarzenia niepożądane o charakterze miejscowym, takie jak ból, obrzęk oraz rumień, natomiast wśród zdarzeń systemowych najczęściej raportowano bóle mięśni i zmęczenie.

Wyniki badań nierandomizowanych opartych na danych uzyskanych po wprowadzeniu szczepionki Shingrix® do obrotu (*real world data*) wskazują na wysoką skuteczność szczepionki Shingrix® i potwierdzają profil bezpieczeństwa szczepionki określony na podstawie randomizowanych badań eksperymentalnych. Jedno z odnalezionych doniesień wskazuje na niewielkie ryzyko wystąpienia GBS, które oszacowano na 3 przypadki na 1 milion dawek RZV.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki przeciw półpaścowi Shingrix® względem braku szczepienia w profilaktyce półpaśca (*herpes zoster*, HZ) oraz neuralgii półpaścowej (*post-herpetic neuralgia*, PHN) u osób w wieku 65 lat i starszych, zgodnie z jednym ze wskazań do stosowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Shingrix® [1].

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2] oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji zawartymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [3] i spełnia wymagania dotyczące analiz klinicznych zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy z dnia 8 stycznia 2021 roku [4].

1.2. Problem decyzyjny

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [5] jasno sprecyzowano badaną technologię profilaktyczną – Shingrix®. Poniżej w tabeli przedstawiono opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badań) (szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych opisano także w rozdziale 2.2).

Tabela 1. Schemat PICOS

Populacja (Population)	<p>Szczepionka Shingrix®, zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL, jest wskazana do profilaktyki półpaśca (<i>herpes zoster</i>, HZ) oraz neuralgii półpaścowej (<i>post-herpetic neuralgia</i>, PHN) u:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osób w wieku 50 lat i starszych, • osób w wieku 18 lat i starszych, o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec. <p>Populację docelową niniejszej analizy stanowią osoby w wieku 65 lat i starsze, które mogą być zaszczepione przeciwko półpaścowi szczepionką Shingrix®.</p> <p>W ramach analizy uwzględniono badania kliniczne oceniające szczepionkę w grupie osób w wieku od 50 lat, nie zawężając kryteriów włączenia do wybranych podgrup wiekowych w populacji osób w wieku 50 lat i starszych.</p> <p>Uzasadnienie wyboru populacji docelowej przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) dla Shingrix®.</p>
Interwencja (Intervention)	<p>Shingrix (RZV) – szczepionka przeciwko półpaścowi Shingrix® stosowana w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej.</p> <p>Szczepionka Shingrix® stosowana zgodnie z zalecanym schematem dawkowania w ocenianej populacji, opisanym w ChPL, tj. dwie dawki po 0,5 ml podane domięśniowo (dawka początkowa oraz druga dawka podana 2 miesiące później lub jeśli jest konieczność zastosowania elastycznego schematu szczepienia druga dawka podana w okresie od 2 do 6 miesięcy po podaniu pierwszej dawki)</p>
Komparator (Comparison)	<p>Brak szczepienia przeciwko półpaścowi / placebo niezawierające aktywnej substancji – brak profilaktyki przeciwko półpaścowi oraz neuralgii półpaścowej</p> <p>W przypadku oceny efektywności praktycznej włączano również badania bez grupy kontrolnej oceniające szczepionkę Shingrix®.</p>
Punkty końcowe (Outcomes)	<p>1. skuteczność:</p> <p>- występowanie takich zdarzeń jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • półpasiec • neuralgia popółpaścowa • powikłania półpaśca <p>- poziom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakości życia • nasilenia bólu <p>a także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania klinicznie istotnego bólu związanego z półpaścem • stosowanie leków przeciwbólowych • czas trwania leczenia przeciwbólowego związanego z półpaścem <p>2. bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony • utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych • zdarzenia niepożądane ogółem • ciężkie zdarzenia niepożądane • potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym • spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne • spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne • niespodziewane zdarzenia niepożądane

**Rodzaj badań
(Study)**

- randomizowane badania kliniczne
- nierandomizowane badania oceniające efektywność rzeczywistą szczepionki Shingrix®
- raporty HTA i przeglądy systematyczne
- randomizowane badania kliniczne w toku
- komunikaty dotyczące bezpieczeństwa szczepionki Shingrix®

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia opisano w rozdziale 2.2

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Etapy analizy klinicznej

W ramach prac nad analizą kliniczną w pierwszej kolejności sprecyzowano kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych do analizy, następnie:

- opracowano strategię wyszukiwania odpowiedzią do zdefiniowanego problemu klinicznego,
- przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie doniesień naukowych w wybranych źródłach informacji medycznej,
- dokonano selekcji odnalezionych doniesień naukowych (na podstawie kryteriów włączenia oraz kryteriów wykluczenia),
- przygotowano formularze do ekstrakcji wyników oraz oceny badań klinicznych,
- scharakteryzowano oraz oceniono jakość i homogeniczność doniesień naukowych,
- wyekstrahowano wyniki wszystkich włączonych badań klinicznych,
- przeprowadzono analizę wyników, w tym analizę ilościową - metaanalizę oraz analizę w podgrupach, gdzie było to możliwe,
- opracowano podsumowanie wyników oraz wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcja danych odbywały się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do wyszukiwania informacji medycznych, który zawierał m.in. kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych

Kryteria włączenia:

Populacja:

Osoby w wieku 65 lat i starsze, które mogą być zaszczepione przeciwko półpaścowi szczepionką Shingrix®.

Subpopulacje:

Populacja uwzględniona w analizie jest węższa od populacji, w której oceniana technologia może być stosowana zgodnie z jednym ze wskazań rejestracyjnych, tj. osoby w wieku 50 lat i starsze.

W ramach analizy uwzględniono badania kliniczne oceniające szczepionkę w grupie osób w wieku od 50 lat, nie zawężając kryteriów włączenia do wybranych podgrup wiekowych. Wyniki przedstawiono we wszystkich podgrupach wiekowych dla tych punktów końcowych, dla których takie wyniki były dostępne.

Interwencja:

- szczepionka przeciwko półpaścowi – Shingrix®

Szczepionka stosowana zgodnie z zalecanym schematem dawkowania w ocenianej populacji, opisanym w ChPL, tj. dwie dawki po 0,5 ml podane domięśniowo (dawka początkowa oraz druga dawka podana 2 miesiące później lub jeśli jest konieczność zastosowania elastycznego schematu szczepienia druga dawka podana w okresie od 2 do 6 miesięcy po podaniu pierwszej dawki).

Komparatory:

- brak szczepienia przeciwko półpaścowi/placebo niezawierające aktywnej substancji (w przypadku oceny efektywności praktycznej włączano również badania bez grupy kontrolnej oceniające szczepionkę Shingrix®)

Wyboru komparatorów do analizy dokonano w ramach analizy problemu decyzyjnego [5].

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, z technologiami: najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą. Wybrane komparatory mają odpowiadać warunkom polskim [2].

Dodatkowo zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 r. w ramach analizy należy porównać ocenianą interwencję z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku), a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku) [4].

W obecnej chwili żadna ze szczepionek przeciwko półpaścowi nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce, dlatego brak refundowanej technologii opcjonalnej, z którą można byłoby porównać szczepionkę Shingrix®.

Brak szczepienia przeciwko półpaścowi jest obecnie tzw. istniejącą praktyką (sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię) i będzie stanowić komparator dla szczepionki Shingrix® w analizach HTA.

Jedyną aktywną technologią opcjonalną dla szczepionki Shingrix®, czyli procedurą medyczną możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, mogłaby być inna zarejestrowana do stosowania szczepionka przeciwko półpaścowi, tj. szczepionka Zostavax®, jednak szczepionka ta nie jest dostępna na rynku w Polsce [6]. Nie jest obecnie stosowana ani w ramach programów polityki zdrowotnej ani na rynku prywatnym.

W ramach wcześniej przeprowadzonej wstępnej analizy klinicznej w ramach APD odnaleziono randomizowane badania kliniczne opublikowane w postaci pełnych tekstów porównujące szczepionkę Shingrix® z brakiem szczepienia w populacji docelowej niniejszej analizy.

Metodyka doniesień naukowych:

- randomizowane badania kliniczne, w tym trwające randomizowane badania kliniczne,
- badania nierandomizowane oceniające skuteczność praktyczną i profil bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® w rzeczywistej praktyce klinicznej (np. badania obserwacyjne, z wyjątkiem opisu przypadków i serii przypadków mniejszych niż 30 osób zaszczepionych, przyjmując zgodnie z centralnym twierdzeniem granicznym w teorii statystycznej, że dopiero wielkość próby równa lub większa niż 30 jest uznawana za wystarczającą),
- raporty HTA i przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo szczepień przeciwko półpaścowi (niezależnie od poziomu wiarygodności w ocenie AMSTAR-2),
- komunikaty dotyczące bezpieczeństwa szczepionki Shingrix®.

W analizie, w przypadku badań randomizowanych, zostały uwzględnione zarówno prace opublikowane w postaci pełnego tekstu, jak i doniesienia konferencyjne.

W analizie uwzględniono dodatkowo wyniki dla długoterminowego okresu obserwacji (*long-term follow-up*) pochodzące z badania otwartego po zakończeniu fazy randomizowanej badań, w którym oceniano m.in. czas utrzymywania się skuteczności szczepionki w zapobieganiu półpaścowi.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT selekcja badań pierwotnych dotyczyła publikacji w języku polskim i angielskim, przy czym nie dokonano zawężenia do języka publikacji ani w strategii wyszukiwania ani poprzez stosowanie filtrów w bazach informacji medycznej.

Punkty końcowe:

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe:

1. skuteczność:

- występowanie takich zdarzeń jak:

- pódpasiec,
- neuralgia popódpaćcowa,
- powikłania pódpaćca,

- poziom:

- jakości życia,
- nasilenia bólu,

a także:

- czas trwania klinicznie istotnego bólu związanego z pódpaćcem,
- stosowanie leków przeciwbólowych,
- czas trwania leczenia przeciwbólowego związanego z pódpaćcem,

2. bezpieczeństwo:

- zgony,
- utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych,
- zdarzenia niepożądane ogółem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym,
- spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne,
- spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne,
- niespodziewane zdarzenia niepożądane.

Kryteria wykluczenia:

Wykluczano badania kliniczne, w których:

- populację stanowiły wyłącznie osoby o zwiększonym ryzyku zachorowania na pódpasiec (osoby o upośledzonej odporności w wyniku choroby lub zastosowanej terapii), np. osoby z HIV, po przeszczepach, pacjenci onkologiczni lub hematoonkologiczni (analiza była ukierunkowana na ocenę szczepienia w populacji ogólnej),
- populację stanowiły osoby w wieku poniżej 50 lat,

- interwencję badaną stanowiła inna, niż Shingrix®, szczepionka przeciwko półpaścowi,
- porównywano w warunkach eksperymentalnych szczepionkę Shingrix® z innym szczepieniem i w których brak grupy kontrolnej placebo/brak szczepienia.

Z analizy wykluczono również przeglądy niesystematyczne. Wykluczono także przeglądy systematyczne, w których nie przedstawiono odrębnych wyników dla szczepionki Shingrix® (tylko wyniki łącznie dla różnych szczepionek przeciwko półpaścowi lub w całości dotyczące innych niż Shingrix® szczepionek przeciwko półpaścowi).

2.3. Źródła danych

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wszystkich doniesień naukowych, które dotyczą rozpatrywanego problemu zdrowotnego i spełniają kryteria włączenia do analizy. Poszukiwano badań pierwotnych, a także m.in. już istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- The Cochrane Library,
- baza MEDLINE (przeszukanie przez PubMed),
- baza EMBASE,
- strony rejestrów badań klinicznych:
 - rejestr badań klinicznych - *ClinicalTrials.gov*,
 - rejestr WHO *International Clinical Trials Registry Platform*,
 - *EU Clinical Trials Register*,
 - rejestr badań klinicznych GSK,
- strony zawierające informacje dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych:
 - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB),
 - Europejska Agencja Leków – *European Medicines Agency (EMA)*,
 - Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki – *Food and Drug Administration (FDA)*,
 - Światowa Organizacja Zdrowia (WHO).

By odnaleźć wszystkie doniesienia naukowe, spełniające kryteria włączenia do analizy, wykorzystano również odniesienia bibliograficzne zawarte w odnalezionych publikacjach.

W analizie klinicznej przy wyszukiwaniu dla badań randomizowanych uwzględniono zarówno prace pełnotekstowe, jak również poszukiwano doniesień naukowych i prac, których wyników nie

opublikowano do tej pory w formie publikacji pełnotekstowej (zakończone badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań – rozdział 15.4, a także doniesienia konferencyjne), dzięki temu zmniejszono ryzyko nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu ze względu na błąd publikacji.

2.4. Strategia wyszukiwania

W ramach prac nad analizą opracowano strategię wyszukiwania odpowiednią do zdefiniowanego problemu klinicznego. Dla poszczególnych baz informacji medycznej starano się zastosować strategię wyszukiwania o możliwie najwyższej czułości. W żadnej z przeszukanych baz nie zawężano przeszukania do wybranej populacji ani komparatorów. Wyszukiwania danych nie zawężano również odnośnie do punktów końcowych, a zawężenie w odniesieniu do metodyki prac (rodzaju doniesień naukowych) zastosowano pierwotnie tylko w bazach Medline i Embase ze względu na bardzo dużą liczbę pozycji bibliograficznych uzyskaną po zastosowaniu bardzo czułej strategii wyszukiwania z użyciem słów kluczowych dotyczących interwencji (w bazie The Cochrane Library nie jest konieczne zawężanie przeszukania poprzez odpowiednią strategię wyszukiwania do przeglądów systematycznych i randomizowanych badań klinicznych, ze względu na konstrukcję i zakres tej bazy).

W ramach dodatkowej aktualizacji przeszukania zastosowano zmodyfikowaną strategię wyszukiwania (zwiększając znacznie czułość przeszukania poprzez niezawężanie wyszukania w odniesieniu do metodyki doniesień naukowych, natomiast zmniejszając czułość przeszukania poprzez usunięcie części słów kluczowych odnoszących się do interwencji, które na podstawie oceny procesu wcześniejszych wyszukań okazały się rozszerzać znacznie wyniki o prace ukierunkowane tylko na szczepienie przeciwko ospie wietrznej wywoływanej tym samym typem wirusa co półpasiec).

Użyte w strategiach wyszukiwania słowa kluczowe odnoszące się do interwencji oraz metodyki prac zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

Strategie wyszukiwania zastosowane w najważniejszych bazach informacji medycznej nie różnią się czułością wyszukiwania (zastosowano te same słowa kluczowe we wszystkich bazach).

Wyszukiwanie badań dotyczyło publikacji w języku angielskim i polskim. Przy wyszukiwaniu nie stosowano jednak żadnych filtrów, a wyszukiwaniem objęty został przedział czasowy do dnia przeprowadzenia wyszukania.

Wyniki przeszukiwania poszczególnych źródeł informacji medycznej wraz ze szczegółową strategią uwzględniającą użyte operatory logiki Boole'a, słowa kluczowe i deskryptory przedstawiono w aneksie (rozdział 15.1).

Tabela 2. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

Obszar	Słowa kluczowe i deskrytory
Interwencja	<p>"Herpes Zoster"[Mesh], herpes zoster, zoster, shingles, shingl*, VZV, hhv3, hhv-3, "varicella zoster", varicella-zoster, "human herpesvirus 3", "human herpes-virus 3", varicella virus*, varicellovirus, varicellovir*, "herpesvirus 3", "herpes-virus 3", vaccine, vaccination, vaccines, vaccin*, immunization, immuni*, Shingrix, GSK1437173A, GSK-1437173A, 1437173A, HZV, HZ/su, "Herpes Zoster Vaccine"[Mesh], herpes zoster vaccine, zoster vaccine</p> <p>Przy aktualizacji wyszukania: "Herpes Zoster"[Mesh], herpes zoster, zoster, shingles, shingl*, VZV, "varicella zoster", varicella-zoster, vaccine, vaccination, vaccines, vaccin*, immunization, immuni*, zoster vaccine, herpes zoster vaccine "Herpes Zoster Vaccine"[Mesh], shingrix, GSK1437173A, GSK-1437173A, 1437173A, HZV, HZ/su, adjuvanted, recombinant, subunit</p>
Metodyka prac	<p>Randomized, randomized, randomly, random*, RCT, singl*, doubl*, trebl*, tripl*, blind*, mask*, "single-blind", "double-blind", "triple-blind", blinding, open-label, placebo, placebo-controlled, controlled, trial, study, metaanalysis, metaanalyses, meta-analysis, meta-analyses, systematic, systematically, evidence-based, scientific, structured, review, overview, review*, search, search*, database, database*, search, search*, review, review*, medline, pubmed, cochrane, embase, central</p> <p>Przy aktualizacji wyszukania nie stosowano słów kluczowych odnoszących się do metodyki prac.</p>

2.5. Selekcja informacji

Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych pod względem ich przydatności do analizy (spełnianie przyjętych kryteriów) przeprowadzono etapowo. Na początku dokonano selekcji na podstawie abstraktów i tytułów (włączano wszystkie prace uznane za spełniające kryteria włączenia przez co najmniej jednego analityka), a następnie na podstawie pełnych tekstów publikacji (prace uznane za przydatne przez dwóch analityków; w przypadku braku zgodności, decyzja była podejmowana w drodze konsensusu). Selekcja badań dokonywana była na podstawie przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriów włączania i wyłączenia (rozdział 2.2).

Na wszystkich etapach selekcja badań klinicznych była wykonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących niezależnie [REDACTED]. W ramach analizy oceniono stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji [REDACTED].

2.6. Ocena jakości informacji

Analizę efektywności klinicznej oparto głównie na dowodach naukowych o najwyższym dostępnym poziomie wiarygodności zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii zawartą w wytycznych AOTMiT (rozdział 15.5).

Ze względu na dostępność wyników randomizowanych badań klinicznych i bardzo dużą liczebność próby w tych badaniach, a także ocenę wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych w randomizowanych badaniach klinicznych, zdecydowano, iż w analizie zostaną uwzględnione przede wszystkim badania randomizowane.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT ocenę wiarygodności odnalezionych badań randomizowanych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook* (ocena za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* dla badań z randomizacją) (Tabela 61) [3].

Wszystkie odnalezione badania randomizowane oceniono także dodatkowo w skali Jadad. Wynik uzyskany w tej skali mieści się w granicach od 0 do 5 punktów (im wyższy wynik, tym wyższa wiarygodność badania). Kwestionariusz oceny zawiera trzy podstawowe pytania:

- Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?
- Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?
- Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?

Za każdą odpowiedź „tak” należy przyznać 1 punkt, natomiast za każdą odpowiedź „nie” – 0 punktów. Dodatkowo należy doliczyć 1 punkt, jeśli opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa, a także w sytuacji, gdy opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa. W przypadku, w którym opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa, a także w sytuacji, gdy opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa, należy odjąć 1 punkt (Tabela 62) [7]. Do analizy włączane były wszystkie badania RCT bez względu na wynik uzyskany w skali Jadad.

Ocenę szczepionki Shingrix® rozszerzono dodatkowo o badania oceniające skuteczność szczepienia w rzeczywistej praktyce klinicznej. Ocenę wiarygodności badań obserwacyjnych z grupą kontrolną oceniających skuteczność praktyczną szczepionki Shingrix® przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*), według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt, a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowości doboru grup (0–4 pkt), w ramach której uwagę zwraca się na:
 - reprezentatywność kohorty narażonej,
 - sposób doboru kohorty bez narażenia,
 - rodzaj danych pozwalających na stwierdzenie narażenia,
 - występowanie ocenianych punktów końcowych na początku badania,
- porównywalności obu grup w odniesieniu do jednego lub więcej czynników (0–2 pkt),
- punktów końcowych i sposobu ich analizy (0–3 pkt).

Badanie może otrzymać maksymalnie jeden punkt za każdy z 4 numerowanych elementów skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać od

0 do 2 punktów. Kwestionariusz NOS przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*) [8].

Do oceny przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR (aktualna wersja AMSTAR-2) (Shea 2017 [9]) (szczegółowy opis narzędzia oceny przedstawiono w rozdziale 15.8; przeglądy spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM [10, 11]).

Zestawienie wszystkich prac włączonych do analizy klinicznej wraz z krytyczną oceną (*critical appraisal*) wykonano w oparciu o klasyfikację doniesień naukowych odnoszących się do terapii i dla każdego badania określono jego rodzaj zgodnie z tą klasyfikacją (rozdział 4).

Formularze oceny pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych, w których wykorzystano wskazane powyżej narzędzia oceny wiarygodności doniesień naukowych zamieszczono w aneksie (rozdział 15.7 oraz rozdział 15.8).

Każda praca została oceniona niezależnie przez dwóch analityków biorących udział w pracach nad analizą kliniczną, a w przypadku rozbieżności, ostateczna ocena ustalana była w drodze konsensusu. Poprawność oceny badań klinicznych została oceniona dodatkowo przez innego analityka.

2.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z poszczególnych doniesień naukowych włączonych do analizy została dokonana przez trzech analityków [redacted] przy wykorzystaniu opracowanych wcześniej formularzy (wzory formularzy wraz z rodzajem informacji ekstrahowanych z opracowań przedstawiono w rozdziale 15.7), natomiast jej poprawność (zgodność z danymi źródłowymi) została oceniona dodatkowo przez innego analityka [redacted].

W analizie bezpieczeństwa przyjęto nazewnictwo punktów końcowych za Wytycznymi AOTMiT, zgodnie z którymi zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*) to każde zdarzenie natury medycznej występujące po zastosowaniu u pacjenta lub uczestnika badania klinicznego produktu leczniczego lub badanego produktu leczniczego i wywołujące u niego negatywne skutki, niezależnie od tego, czy istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem leczniczym lub badanym produktem leczniczym a tym zdarzeniem. Z kolei o działaniu niepożądanym (ang. *adverse drug reaction*) mówi się w odniesieniu do każdego zdarzenia natury medycznej występującego po zastosowaniu u pacjenta produktu leczniczego i wywołującego u niego negatywne skutki (w odniesieniu do działań niepożądanych zachodzą przesłanki pozwalające przypuszczać, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem a tym działaniem).

2.8. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

W ramach niniejszej analizy oceniono heterogeniczność odnalezionych badań klinicznych. Włączone do analizy prace były stosunkowo podobne. Różniły się między innymi populacją (w badaniach ZOE-50 oraz Chlibek 2013 uczestniczyły osoby w wieku od 50 lat, natomiast w badaniu ZOE-70 osoby w wieku od 70 lat), jednak pozostałe kryteria włączenia do badań były zbliżone. Z uwagi na liczbę włączonych do analizy badań (2 badania w analizie skuteczności) nie przeprowadzono żadnych dodatkowych analiz w podgrupach w celu zidentyfikowania przyczyn heterogeniczności lub zmniejszenia heterogeniczności. Natomiast zdecydowano się przedstawić wyniki dla poszczególnych grup wiekowych, o ile takie dane będą dostępne w danym badaniu klinicznym. We wszystkich badaniach uczestniczyły osoby bez potwierdzonego lub podejrzanego obniżenia lub niedoboru odporności wynikającego z choroby lub terapii.

Heterogeniczność wyników poszczególnych badań uwzględnianych w analizie dla danego punktu końcowego badano w ramach przeprowadzanych metaanaliz przy użyciu testu Cochran Q. Przyjęto, że wyniki badań włączonych do analizy nie są homogeniczne, jeżeli w teście statystycznym dla oceny heterogeniczności Cochran Q wartość p jest mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności wyników badań klinicznych ($p < 0,1$) założono, iż zostanie przeprowadzona kumulacja ilościowa metodą *random effect model*, a w przypadku homogeniczności wyników ($p \geq 0,1$) - kumulacja ilościowa metodą *fixed effect model*.

2.9. Analiza statystyczna

Dane dostępne w randomizowanych badaniach klinicznych, tj. dane dotyczące liczby osób ogółem oraz liczby osób, u których wystąpił dany punkt końcowy, odsetki osób, wartości średnie, odchylenia standardowe, przedziały ufności oraz współczynniki istotności statystycznej (wartość p) zostały ekstrahowane z włączonych do analizy doniesień naukowych, a następnie na ich podstawie zostały przeprowadzone odpowiednie obliczenia i analizy przez dwóch analityków [REDACTED]. Zarówno ekstrakcja, jak również obliczenia przeprowadzone w niniejszej analizie zostały poddane kontroli przez innego analityka [REDACTED].

Dla punktów końcowych dychotomicznych obliczono parametry względne (RR (*Relative Risk*) – ryzyko względne dla negatywnych punktów końcowych; VE (*Vaccine Effectiveness*) – skuteczność szczepień) i parametry bezwzględne (RD (*Risk Difference*) – bezwzględna różnica ryzyka; NNT – *Number Needed to Treat*; NNH – *Number Needed to Harm*) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Szczegółowe wyniki poszczególnych badań wraz z obliczonymi parametrami zestawiono w odniesieniu do danego punktu końcowego w formie tabelarycznej.

W ramach analizy przeprowadzono kumulację ilościową (metaanaliza) wyników randomizowanych badań klinicznych w przypadku, gdy były dostępne wyniki dla co najmniej 2 badań klinicznych w odniesieniu do danego punktu końcowego.

Dla punktów końcowych ciągłych, tam gdzie było to możliwe, obliczono wartość MD (*Mean Difference* – średnia różnica) dla poszczególnych badań klinicznych oraz WMD (*Weighted Mean Difference* - średnia ważona różnica) dla kumulacji ilościowej wyników w metaanalizach wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Wyniki poszczególnych prac w odniesieniu do danego punktu końcowego zestawiono również w formie tabelarycznej.

W przypadku rozbieżności między danymi i wynikami dla poszczególnych punktów końcowych prezentowanymi w publikacjach a wynikami przedstawionymi w rejestrach badań klinicznych (w tym w rejestrze ClinicalTrials.gov) lub doniesieniach konferencyjnych w analizie uwzględniano dane i wyniki z recenzowanych publikacji pełnotekstowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z programu StatsDirect oraz MS Excel.

3. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

Wyszukiwanie doniesień naukowych w najważniejszych bazach danych przeprowadzono 2 grudnia 2022 roku. W wyniku przeszukiwania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 2.3, zarówno najważniejszych baz informacji medycznej, takich jak Medline, Embase i The Cochrane Library, jak również rejestrów badań klinicznych i innych źródeł danych, odnaleziono łącznie 4 868 doniesień naukowych (w tym powtarzające się tytuły). Wyniki przeszukania wszystkich baz przedstawiono w rozdziale 15.1.

Wstępną weryfikację odnalezionych prac przeprowadzono na podstawie tytułów oraz abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy doniesienia naukowe, które zweryfikowano następnie pod kątem spełniania kryteriów włączenia bądź kryteriów wykluczenia na podstawie pełnych tekstów. Nie odnaleziono dodatkowych prac z przeglądu odniesień bibliograficznych zawartych we wstępnie włączonych publikacjach. Nie odnaleziono również kolejnych pełnotekstowych doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeprowadzając aktualizację wyszukiwania 31 marca 2023 roku (w wyniku aktualizacji przeszukania odnaleziono 3 nowe doniesienia konferencyjne).

Dodatkowo przy kolejnej aktualizacji wyszukania przeprowadzonej w dniu 7 sierpnia 2023 r. w trakcie procesu oceny analiz przez AOTMiT, odnaleziono dodatkowy przegląd systematyczny (Jia 2023), opublikowany w dniu 17 maja 2023 r. (tj. po przeprowadzeniu pierwszej aktualizacji wyszukiwania), który włączono także do analizy. W trakcie tego przeszukania rozszerzono także kryteria włączenia w odniesieniu do metodyki prac, włączając badania kliniczne ukierunkowane na ocenę skuteczności praktycznej oraz dodatkowe prace oceniające profil bezpieczeństwa szczepionki Shingrix®, tym samym zmieniając kwalifikację wcześniej odrzuconych badań.

Ostatecznie spośród 128 prac, 74 doniesienia naukowe włączono do analizy:

- 3 randomizowane badania kliniczne, których wyniki opisane zostały w 19 publikacjach pełnotekstowych [38-56] oraz 20 doniesieniach konferencyjnych [57-76],
- 4 badania dotyczące skuteczności praktycznej (opublikowane w 4 doniesieniach naukowych [77-80] (rozdział 6),

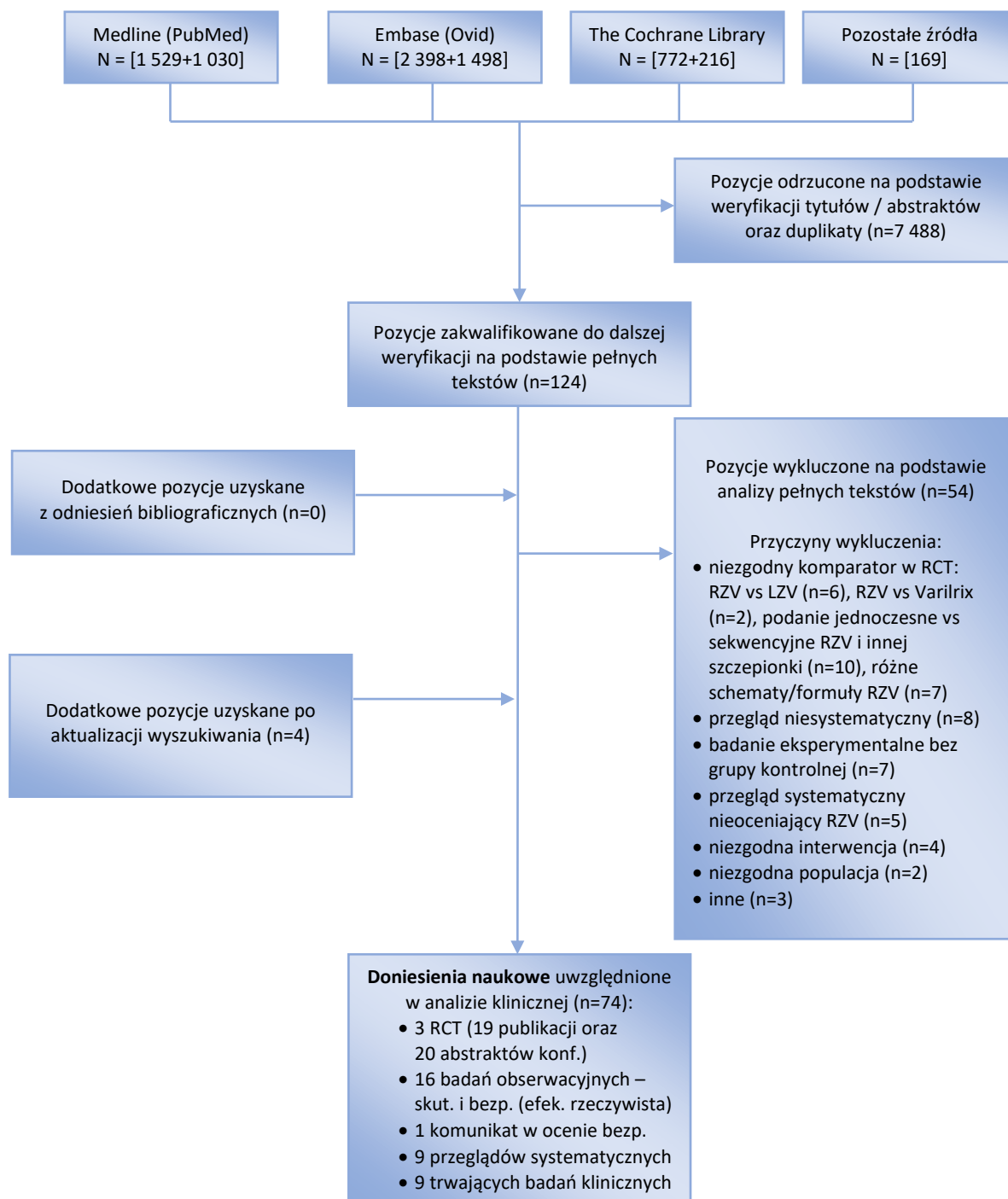
- 11 prac oceniających profil bezpieczeństwa (opisanych w 12 doniesieniach naukowych) włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa [81-92] (rozdział 8.4),
- 9 przeglądów systematycznych i/lub raportów HTA dotyczące oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepionki przeciwko półpaścowi Shingrix® [93-101],
- 1 komunikat instytucji zajmujących się m.in. monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych włączony do poszerzonej oceny bezpieczeństwa [16],
- 9 trwających badań klinicznych (badania w toku bez wyników) (rozdział 15.4), natomiast 54 doniesienia naukowe [102-155] wykluczono z analizy.

Wśród 3 randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy znajdują się badania: ZOE-50 [38], ZOE-70 [39] oraz Chlibek 2013 [40]. We wszystkich badaniach porównano szczepienie przeciwko półpaścowi z zastosowaniem szczepionki Shingrix® względem placebo/braku szczepienia. Wyniki tych badań dla różnych subpopulacji, analizy post-hoc i/lub zbiorcze analizy kilku tych badań przedstawiono w wielu pełnotekstowych doniesieniach naukowych [41-56] oraz doniesieniach konferencyjnych [57-76].

Rysunek poniżej (Rysunek 1) przedstawia proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych wraz z najważniejszymi przyczynami wykluczenia prac na etapie weryfikacji pełnych tekstów. W rozdziale 15.3 przedstawiono natomiast szczegółowo przyczyny wykluczenia wszystkich 54 doniesień naukowych wykluczonych z analizy na etapie weryfikacji w oparciu o pełne teksty. Najczęstszą przyczyną wykluczenia prac była niezgodność komparatora z przyjętymi kryteriami włączenia (porównanie pomiędzy sobą różnych schematów lub sposobów podania, partii lub dawek szczepionki Shingrix®, albo porównanie szczepionki Shingrix® z żywą szczepionką przeciwko półpaścowi lub inną szczepionką), niezgodność metodyki z kryteriami włączenia (badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej) lub brak systematyczności w przypadku opracowań wtórnych.

Odnotowano całkowitą zgodność między analitykami ██████████ dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji. Wynika to po części z tego, iż przy włączaniu badań klinicznych do analizy nie stosowano zawężeń w stosunku do m.in. punktów końcowych, jakości randomizowanych badań klinicznych oraz badań obserwacyjnych ani okresu obserwacji, a kryteria włączenia odnoszące się do populacji oraz interwencji i komparatora były szerokie (np. włączano wszystkie badania, w których uczestniczyły osoby w wieku od 50 lat) i dokładnie sprecyzowane (np. porównanie szczepionki Shingrix® z brakiem szczepienia w badaniach randomizowanych).

Rysunek 1. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych (diagram PRISMA)



4. Charakterystyka RCT włączonych do analizy

4.1. Badania randomizowane włączone do analizy

W ramach niniejszej analizy odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia określone w rozdziale 2.2, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki Shingrix® względem placebo/braku szczepienia przeciwko półpaścowi.

Grupa obejmowała łącznie 29 499 osób, z tego 14 798 osób włączono do grupy badanej (uwzględniono grupy, w których Shingrix® podawano w zarejestrowanej formule i zgodnie z zalecanym sposobem podania, zgodnie z ChPL), natomiast do grupy kontrolnej zostało przydzielonych 14 701 osób. W 2 badaniach uczestniczyły osoby w wieku ≥ 50 lat, w jednej pracy włączono osoby w wieku ≥ 70 lat. W dwóch pracach wyniki dotyczące skuteczności przedstawiano również w podgrupach wiekowych. W żadnym z badań nie prezentowano wyników przedstawiających skuteczność szczepień dla poszczególnych roczników.

We wszystkich włączonych badaniach szczepionka Shingrix® była porównywana z placebo (osobom w grupie placebo podano sól fizjologiczną zamiast szczepionki). Szczepionka Shingrix® we wszystkich badaniach klinicznych podawana była zgodnie ze schematem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. podanie domięśniowe dwóch dawek w odstępie 2 miesięcy).

Najkrótszy okres obserwacji wynosił 1 rok (Chlibek 2013), natomiast najdłuższy okres obserwacji w reżimie badania randomizowanego wynosił średnio 3,7 lat. W dwóch pracach (ZOE-50 i ZOE-70) uczestnikom zaproponowano kontynuację udziału w badaniu typu otwartego - LTFU (*long-term follow-up*). Zakończenie 10-letniej obserwacji badania LTFU, zgodnie z danymi podanymi w rejestrze ClinicalTrials.gov, planowane było na 30 czerwca 2023 r. i aktualnie (na dzień 15.08.2023 r.) dostępne są wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego średnio 9,6 ($\pm 0,3$) lat.

Jedną spośród włączonych prac (Chlibek 2013) było badaniem czteroramiennym, którego celem była ocena odpowiedzi immunologicznej na glikoproteinę E w połączeniu z różnymi dawkami adjuwantu AS01 lub jego brakiem oraz ocena wpływu adjuwantu na bezpieczeństwo szczepionki (w niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla dwóch ramion tego badania - szczepionki podawanej w zarejestrowanej formule zgodnej z tą przedstawioną w CHPL produktu Shingrix® oraz placebo/sól fizjologiczna).

Wszystkie uwzględnione w analizie prace zostały ocenione jako badania kliniczne o bardzo wysokiej wiarygodności (5 na 5 punktów w skali Jadad).

Zestawienie najważniejszych informacji w odniesieniu do uwzględnionych w analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych dla porównania szczepionki przeciwko półpaścowi Shingrix® z placebo przedstawiono poniżej (Tabela 3, Tabela 4), natomiast szczegółowe informacje dotyczące tych prac wraz ze szczegółową oceną wiarygodności przeprowadzoną zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego the Cochrane przedstawiono w rozdziale 4.3.

Tabela 3. Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Liczba osób (Shingrix vs PLC)	Liczba (%) osób rasy kaukaskiej		Liczba (%) osób w wieku ≥70 lat		Podtyp badania*	Ocena#
				Shingrix®	PLC	Shingrix®	PLC		
ZOE-50	osoby w wieku ≥50 lat	3-5 lat (średnio 3,2 lata) ^a	7 698 vs 7 713	5 532 (71,9)	5 535 (71,8)	1 809 (23,5)	1 823 (23,6)	IIA	5/5
ZOE-70	osoby w wieku ≥70 lat	3-5 lat (średnio 3,7 lata) ^a	6 950 vs 6 950	5 347 (76,9)	5 348 (76,9)	6 950 (100)	6 950 (100)	IIA	5/5
Chlibek 2013	osoby w wieku ≥50 lat	1 rok	150 vs 38	141 (94,0)	38 (100)	49 (32,7)	13 (34,2)	IIA	5/5

* - zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii zawartą w Wytycznych HTA AOTMiT; # - ocena wiarygodności w skali Jadad; a – po zakończeniu fazy randomizowanej, uczestnicy mogli dalej kontynuować udział w badaniu w ramach badania otwartego LTFU do 10 lat po szczepieniu

Tabela 4. Podsumowanie wyników oceny jakości badań randomizowanych włączonych do przeglądu

Rodzaj błędu	ZOE-50	ZOE-70	Chlibek 2013
błąd selekcji (<i>selection bias</i>) wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji	+	+	+
błąd selekcji (<i>selection bias</i>) wynikający z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup i ukrycie kodu alokacji	?	?	+
błąd wykonania (<i>performance bias</i>) związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	+	+	+
błąd detekcji (<i>detection bias</i>) związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	-	-	+
błąd utraty (<i>attrition bias</i>) wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	+	+	+
błąd raportowania (<i>reporting bias</i>) związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	+	+	+

4.2. Ocena wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej analizy

W ramach analizy dokonano **oceny wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej** włączonych badań. Ocena wiarygodności wewnętrznej opiera się na wskazaniu czynników, które mogą wpływać na wypaczenie uzyskanych wyników np. poprzez przeszacowanie lub niedoszacowanie rzeczywistego efektu leczniczego oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy zatem od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia zostały zneutralizowane np. poprzez losowy dobór pacjentów do grup czy zaślepienie [3].

Celem oceny wiarygodności jest zatem:

- dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, czy metaanalizom,
- ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na uzyskane w analizie wyniki poprzez wykluczenie badań o niskiej wiarygodności lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Wiarygodność każdego badania została oceniona przez dwie osoby, a ewentualne rozbieżności rozstrzygano na drodze konsensusu przy udziale trzeciego analityka. Wiarygodność włączonych badań pierwotnych oceniano przy pomocy formularzy przedstawionych w rozdziale 15.7.

Na podstawie skali Jadad przyjęto następujące kryteria wiarygodności: 5 pkt – wysoka wiarygodność metodyczna (niskie ryzyko błędu systematycznego), 3-4 pkt - umiarkowana wiarygodność metodyczna, >3 pkt – niska wiarygodność metodyczna (wysokie ryzyko błędu systematycznego). Włączone do przeglądu randomizowane badania kliniczne to prace o wysokiej wiarygodności metodycznej (5 punktów w skali Jadad). Szczegółowe wyniki oceny wiarygodności metodycznej przy pomocy skali Jadad i narzędzia *Cochrane Collaboration* przedstawiono w rozdziale poniżej. Badania ZOE-50 i ZOE-70 oraz Chlibek 2013 to prace wieloośrodkowe, poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją w układzie grup równoległych, typ IIA według wytycznych AOTMiT. W przypadku badania Chlibek 2013 nie zidentyfikowano podwyższonego ryzyka błędu systematycznego. W przypadku badań ZOE-50 i ZOE-70 (badań o bliźniaczej metodyce) tylko ryzyko detekcji oceniono jako wysokie, natomiast ryzyko pozostałych błędów było niskie lub w przypadku błędu selekcji niejasne (z uwagi na niewystarczające informacje w badaniu). Wątpliwości związane z błędem detekcji związane były z uczestnictwem w badaniu komitetu monitorującego uzyskane wyniki w sposób niezaślepiony, członkowie tego komitetu nie monitorowali jednak danych dotyczących skuteczności. W badaniach ZOE-50 i ZOE-70 nie przedstawiono szczegółów w zakresie metody randomizacji, co uniemożliwiło częściowo ocenę błędu selekcji. We wszystkich badaniach zastosowano stratyfikację ze względu na wiek i region pochodzenia pacjentów, co pozwoliło na zapewnienie równowagi czynników zakłócających pomiędzy grupami.

W badaniach ZOE-50/70 testowano hipotezę *superiority* dla porównania szczepionki Shingrix® względem braku szczepienia w kontekście głównego punktu końcowego, czyli zachorowania na półpasiec. Wstępna diagnoza półpaśca była potwierdzana w badaniu PCR, a więc subiektywność oceny badaczy została wyeliminowana w przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego.

Liczebność próby została skalkulowana na odpowiednim poziomie w celu wykazania skuteczności (ZOE-50/70) i immunogenności (Chlibek 2013). Wielkość próby w badaniach eksperymentalnych pozwoliła na ocenę profilu bezpieczeństwa szczepionki Shingrix®, a profil ten został następnie potwierdzony w badaniach obserwacyjnych i przeglądach systematycznych.

Ocena skuteczności w badaniach ZOE-50/70 została przeprowadzona zarówno dla populacji TVC, która otrzymała przynajmniej jedną dawkę szczepionki/placebo oraz mTVC, która obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały obie dawki szczepionki/placebo oraz u których nie wystąpił półpasiec w okresie 30 dni po drugiej dawce szczepionki/placebo.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w kohorcie pacjentów, która otrzymała przynajmniej jedną dawkę szczepionki/placebo. W przypadku badania ZOE-50 i Chlibek 2013, wszyscy pacjenci zrandomizowani do poszczególnych grup zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa, a zatem analiza ITT została zachowana. Natomiast w przypadku badania ZOE-70 wszyscy uczestnicy z jednego ośrodka zostali wykluczeni z badania z powodu złamania zasad *Declaration of Helsinki* oraz *International Conference on Harmonisation-Good Clinical Practice (GCP) guidelines* (865 pacjentów), 34 pacjentów utracono z powodu zamknięcia jednego ośrodka z powodów finansowych, a 4 kolejne osoby zostały wykluczone z powodu problemów ze świadomą zgodą (dwa niekompletne formularze i dwa dokumenty źródłowe utracone), a zatem zasady analizy ITT nie zostały zachowane. Reaktywność szczepionki Shingrix® w pracach ZOE-50/70 oceniono w podgrupach losowo wybranych pacjentów.

Obserwacyjne badania kohortowe uwzględnione w analizie oceny skuteczności praktycznej poddano ocenie wiarygodności metodycznej z wykorzystaniem skali NOS, która jest dedykowanym narzędziem do oceny tego typu badań. Wszystkie badania obserwacyjne dotyczące skuteczności praktycznej, uzyskały 9 punktów na 9 możliwych w skali NOS, należy je więc uznać za prace o wysokiej wiarygodności metodycznej.

Na podstawie przeprowadzonej oceny metodyki przeprowadzenia poszczególnych pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy, ryzyko błędu systematycznego uznano za niskie, a zatem wiarygodność wewnętrzną należy uznać za wysoką.

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja ma znaleźć zastosowanie. Oceny wiarygodności zewnętrznej badań włączonych do przeglądu dokonano w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (charakterystyka demograficzna i kliniczna),
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego),
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

Populację docelową w ramach niniejszej analizy stanowią osoby w wieku 65 lat i starsze, które mogą być zaszczepione przeciwko półpaścowi szczepionką Shingrix®. Populacja we włączonych badaniach nieco odbiega od populacji docelowej oraz populacji określonej we wniosku refundacyjnym (osoby w wieku od 65 lat) i obejmuje osoby od 50 r.ż. (badanie ZOE-50 i Chlibek 2013) i od 70 r.ż. (badanie ZOE-70), natomiast w badaniach obserwacyjnych dotyczących skuteczności szczepionki Shingrix® włączano osoby od 65 r.ż. (Izurieta 2021), a w pozostałych pracach wiek pacjentów zawierał się w przedziale 54-73 lata, jednak część osób mogła być wcześniej zaszczepiona szczepionką żywą przeciwko półpaścowi. Biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów w grupie badanej w dwóch włączonych do analizy badaniach randomizowanych - Chlibek 2013 (średnia wieku 65 lat), ZOE-50 (średnia wieku 62,4 lat), wiek ten był jednak zbliżony do tego określonego we wniosku refundacyjnym.

Tam, gdzie było to możliwe, przedstawiono wyniki w poszczególnych podgrupach wiekowych i należy stwierdzić, że szczepionka Shingrix® pozwala uzyskać wysoką skuteczność we wszystkich analizowanych podgrupach wiekowych, przy czym, jak wykazano w badaniach obserwacyjnych, w najstarszych grupach wiekowych skuteczność szczepień jest nie niższa niż w młodszych grupach wiekowych, pod warunkiem zastosowania 2-dawkowego schematu szczepienia zgodnie z zaleceniami. Pod względem innych kryteriów ocenia się, że populacja uwzględniona w odnalezionych badaniach klinicznych odpowiada populacji wnioskowanej. Charakterystyki populacji uwzględnionych w poszczególnych badaniach włączonych do niniejszej analizy przedstawiono w rozdziale poniżej (rozdział 4.3), a populację docelową opisano także w ramach analizy problemu decyzyjnego [5]. Należy przyjąć, że populacja oceniana we włączonych badaniach klinicznych przynajmniej w dużej części odpowiada populacji wnioskowanej pod względem wieku.

Pomijając wiek, inne czynniki, które mogą wpływać na uzyskiwane wyniki to obecność schorzeń lub terapii wpływających na obniżenie odporności oraz wcześniejsze szczepienie szczepionką żywą. W warunkach polskich szczepionka żywa przeciwko półpaścowi nigdy nie była stosowana. Populacja uwzględniona w badaniach RCT nie obejmowała osób wcześniej zaszczepionych ZVL, stąd wyniki pochodzące z badań eksperymentalnych bardziej odpowiadają populacji docelowej w porównaniu do badań obserwacyjnych, gdzie część populacji była uprzednio zaszczepiona szczepionką ZVL (Zostavax®).

Populacja docelowa, choć ukierunkowana na populację ogólną, obejmuje również osoby z obniżoną odpornością. Wyniki niniejszej analizy również przedstawiają skuteczność szczepionki Shingrix® w tej szczególnej populacji w badaniach eksperymentalnych (aneks do AK) i obserwacyjnych (gdzie część populacji stanowiły osoby z obniżoną odpornością).

Ponadto należy zauważyć, że grupy pacjentów włączone w badaniach RCT były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, a liczebność próby we włączonych badaniach RCT była odpowiednio wysoka. Część populacji we włączonych badaniach RCT stanowili mieszkańcy Europy, a znamienity odsetek we włączonych pracach stanowiły osoby rasy białej. Szczegółową charakterystykę populacji wraz z kryteriami włączenia i wykluczenia przedstawiono w rozdziale 4.3.

We włączonych badaniach eksperymentalnych uwzględniono jedynie te grupy, w których szczepionka Shingrix® była podawana w schemacie i składzie opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a wyniki przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Należy przyjąć, że interwencja medyczna oceniana we włączonych badaniach klinicznych odpowiada interwencji wnioskowanej.

W odnalezionych badaniach klinicznych ocenie poddano skuteczność szczepionki Shingrix® m.in. w zapobieganiu zachorowaniom na półpaśiec i jego powikłaniom, a więc efektu zdrowotnego oczekiwanego w praktyce. Wśród innych punktów końcowych poddanych ocenie w odnalezionych badaniach należy wymienić m.in. jakość życia, nasilenie objawów bólowych, a także bezpieczeństwo. Badania ZOE-50 i ZOE-70 stanowią główne źródło danych na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej, które zostało uzupełnione o wyniki badań obserwacyjnych dotyczące skuteczności praktycznej.

4.3. Szczegółowa charakterystyka i ocena wiarygodności badań randomizowanych

W tabelach poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę poszczególnych badań klinicznych uwzględnionych w analizie wraz z oceną ich wiarygodności.

Tabela 5. Charakterystyka badania ZOE-50

ZOE-50 (Lal 2015) [38]	
Rodzaj badania: RCT 3 fazy, RZV vs PLC (badanie <i>superiority</i>)	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> wiek ≥ 50 lat podpisanie zgody na udział w badaniu w ocenie badacza uczestnik będzie wypełniał wymagania protokołu w zakresie uzupełniania dzienniczka/kwestionariuszy, stawiania się na wizyty kontrolne, regularny kontakt umożliwiający ewaluację kobiety poza okresem rozrodczym (po menopauzie, po podwiązaniu jajowodów, po zabiegu histerektomia, po wycięciu jajników) kobiety w wieku rozrodczym, jeśli zastosują odpowiednią antykoncepcję przez 30 dni przed szczepieniem, ujemny wynik testu ciążowego z moczem w dniu szczepienia i zgoda na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji do 2 mies. po zakończeniu serii szczepień 	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> pótpasiec w wywiadzie wcześniejsze szczepienie przeciwko ospie wietrznej lub półpaścowi potwierdzone lub podejrzewane obniżenie lub niedobór odporności wynikający z choroby lub terapii immunosupresyjnej/cytotoksycznej choroba lub reakcja alergiczna w wywiadzie, która może zostać zaostrzona przez jakiegokolwiek składnik szczepionki poważna choroba podstawowa, która zdaniem badacza mogłaby uniemożliwić ukończenie badania jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym w dowolnym momencie okresu badania, w którym uczestnik był lub będzie narażony na działanie produktu badanego lub niebadanego zastosowanie jakiegokolwiek produktu badanego lub niezarejestrowanego innego niż badana szczepionka w okresie 30 dni poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki lub planowanie zastosowania takiego produktu w okresie badania otrzymanie immunoglobuliny lub jakiegokolwiek produktu krwiopochodnego w okresie 90 dni poprzedzających pierwszą dawkę szczepionki lub plany zastosowania takiego produktu otrzymanie innej szczepionki lub planowanie innych immunizacji w ciągu 30 dni przed pierwszym lub drugim szczepieniem w ramach badania lub w okresie 30 dni po szczepieniu w ramach badania każdy inny stan (np. rozległa łuszczyca, przewlekły zespół bólowy, upośledzenie funkcji poznawczych, poważny ubytek słuchu), który w opinii badacza może zakłócać udział w badaniu ostra choroba lub gorączka w momencie włączenia do badania przewlekłe podawanie (zdefiniowane jako >15 kolejnych dni) leków immunosupresyjnych lub innych leków modyfikujących odporność w okresie 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki szczepionki (w przypadku kortykosteroidów dopuszczono prednizon <20 mg/dobę lub jego odpowiednik; dozwolone były sterydy wziewne i miejscowe) ciąża lub karmienie piersią planowanie zajścia w ciążę lub przerwanie stosowania środków antykoncepcyjnych (jeśli kobieta może zajść w ciążę)
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Badanie z randomizacją centralną <i>on-line</i> / brak danych o metodzie randomizacji / stratyfikacja ze względu na region i wiek
Zaślepienie próby	badacze, uczestnicy, osoby dokonujące oceny
Ukrycie kodu alokacji	niejasne
Podtyp badania wg Wytocznych AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5
Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>)	Low risk – randomizacja centralna: <i>"We randomly assigned participants in a 1:1 ratio to receive either vaccine or placebo using an online centralized randomization system"</i>
Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Unclear risk – brak wystarczających szczegółów
Zaślepienie próby (<i>performance bias and detection bias</i>)	Low risk – <i>"Because the appearance of the reconstituted HZ/su vaccine differed from the placebo solution, injections were prepared and administered by study staff who did not participate in any study assessment"</i>
Zaślepienie uczestników i badaczy (<i>performance bias</i>)	Low risk – <i>"Because the appearance of the reconstituted HZ/su vaccine differed from the placebo solution, injections were prepared and administered by study staff who did not participate in any study assessment"</i>
Ocena wyników	High risk – <i>the trial "was monitored by an independent data and safety</i>

ZOE-50 (Lal 2015) [38]			
(detection bias)	<i>monitoring committee that met regularly during the course of the study to review all safety data in an unblinded manner"</i>		
Niekompletność wyników (attrition bias)	Low risk – jasny diagram przepływu osób, liczba zrandomizowanych osób do danej grupy jest podana dla wszystkich ocenianych w niniejszej analizie punktów końcowych		
Kompletność punktów końcowych (reporting bias)	Low risk – wszystkie zaplanowane punkty końcowe zostały poddane ocenie i przedstawiono dla nich odpowiednie wyniki		
Ryzyko innych błędów (other bias)	Niejasne – niewystarczające informacje		
Analiza wyników	<p>skuteczność: mITT (mTVC) – wykluczono uczestników, którzy nie otrzymali drugiej dawki szczepionki lub u których potwierdzono rozpoznanie półpaśca w okresie 1 miesiąca po drugiej dawce</p> <p>ITT (TVC) – wszystkie zaszczipione co najmniej 1 dawką osoby, dla których były dostępne wyniki dotyczące skuteczności</p> <p>bezpieczeństwo: ITT - wszystkie osoby, które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki</p>		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	<p>RZV: 4,6% (337 – nie podana 2 dawka, 4 – interwencja podana niezgodnie z protokołem, 9 – podano inną szczepionkę, 4 – potwierdzenie HZ w okresie 1 mies. od 2. dawki)</p> <p>PLC: 3,9% (277 – nie podana 2 dawka, 2 – interwencja podana niezgodnie z protokołem, 5 – podano inną szczepionkę, 14 – potwierdzenie HZ w okresie 1 miesiąc od 2. dawki)</p>		
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (18 krajów w Europie, Ameryce Płn., Ameryce Łac., Azji, Australii)		
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez GlaxoSmithKline Biologicals		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone przypadki półpaśca • neuralgia popółpaścowa • ból i czas trwania dolegliwości bólowych • częstość hospitalizacji i zgonów z powodu półpaśca • częstość powikłań w przebiegu półpaśca • częstość użycia środków p/bólowych • jakość życia • bezpieczeństwo (w tym miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym, ciężkie AE, zgony, utrata z powodu AE) 		
Charakterystyka populacji			
	RZV	PLC	p
Liczba osób	7698	7713	nd
Liczba (%) mężczyzn	2 987 (38,8)	3 000 (38,9)	NS
Wiek (w latach) – średnia (SD)	62,4 (9,0)	62,3 (9,0)	NS
Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej	5 532 (71,9)	5 535 (71,8)	NS
Liczba (%) osób ≥70lat	1 809 (23,5)	1 823 (23,6)	NS
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC (mITT/mTVC)	7 361 (95,6)	7 436 (96,4)	bd
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia			
Interwencja	RZV (Shingrix®) podawana domięśniowo w schemacie 0., 2. mies.		
Komparator	PLC - NaCl podawane domięśniowo w schemacie 0., 2. mies.		
Okres obserwacji	średnio 3,2 lata		
Dodatkowe informacje / uwagi			
W sumie zakwalifikowano 16 160 uczestników, z których 749 zostało wykluczonych z analizy skuteczności, głównie			

z powodu odstępstw od standardów Dobrej Praktyki Klinicznej w 2 ośrodkach badawczych (726 uczestników).
Nr badania: NCT01165177 oraz NCT02723773, NCT05371080, NCT03563183

Tabela 6. Charakterystyka badania ZOE-70

ZOE-70 (Cunningham 2016) [39]	
Rodzaj badania: RCT 3 fazy, RZV vs PLC (badanie <i>superiority</i>)	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek ≥ 70 lat podpisanie zgody na udział w badaniu w ocenie badacza uczestnik będzie wypełniał wymagania protokołu w zakresie uzupełniania dzienniczka/kwestionariuszy, stawiania się na wizyty kontrolne, regularny kontakt umożliwiający ewaluację 	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> pótpasiec w wywiadzie wcześniejsze szczepienie przeciwko ospie wietrznej lub półpaścowi potwierdzone lub podejrzewane obniżenie lub niedobór odporności wynikający z choroby lub terapii immunosupresyjnej/cytotoksycznej choroba lub reakcja alergiczna w wywiadzie, która może zostać zaostrzona przez jakikolwiek składnik szczepionki poważna choroba podstawowa, która zdaniem badacza mogłaby uniemożliwić ukończenie badania jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym w dowolnym momencie okresu badania, w którym uczestnik był lub będzie narażony na działanie produktu badanego lub niebadanego zastosowanie jakiegokolwiek produktu badanego lub niezarejestrowanego innego niż badana szczepionka w okresie 30 dni poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki lub planowanie zastosowania takiego produktu w okresie badania otrzymanie immunoglobuliny lub jakiegokolwiek produktu krwiopochodnego w okresie 90 dni poprzedzających pierwszą dawkę szczepionki lub plany zastosowania takiego produktu w trakcie udziału w badaniu otrzymanie innej szczepionki lub planowanie innych immunizacji w ciągu 30 dni przed pierwszym lub drugim szczepieniem w ramach badania lub w okresie 30 dni po szczepieniu w ramach badania każdy inny stan (np. rozległa łuszczyca, przewlekły zespół bólowy, upośledzenie funkcji poznawczych, poważny ubytek słuchu), który w opinii badacza może zakłócać udział w badaniu ostra choroba lub gorączka w momencie włączenia do badania przewlekłe podawanie (zdefiniowane jako >15 kolejnych dni) leków immunosupresyjnych lub innych leków modyfikujących odporność w okresie 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki szczepionki (w przypadku kortykosteroidów dopuszczono prednizon <20 mg/dobę lub jego odpowiednik; dozwolone były sterydy wziewne i miejscowe)
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Badanie z randomizacją centralną <i>on-line</i> / brak danych o metodzie randomizacji / stratyfikacja ze względu na region i wiek
Zaślepienie próby	badacze, uczestnicy, osoby dokonujące oceny
Ukrycie kodu alokacji	niejasne
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5
Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>)	Low risk – randomizacja centralna: " <i>were randomly assigned in a 1:1 ratio to either the HZ/su group or the placebo group with the use of an online centralized randomization system</i> "
Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Unclear risk – brak wystarczających szczegółów
Zaślepienie próby (<i>performance bias and detection bias</i>)	Low risk – " <i>The investigators were unaware of the study-group assignments during the trial</i> "
Zaślepienie uczestników i badaczy (<i>performance bias</i>)	Low risk – tak jak w ZOE-50 " <i>Because the appearance of the reconstituted HZ/su vaccine differed from the placebo solution, injections were prepared and</i>

ZOE-70 (Cunningham 2016) [39]			
	<i>administered by study staff who did not participate in any study assessment"</i>		
Ocena wyników (<i>detection bias</i>)	High risk – <i>the trial "was monitored by an independent data and safety monitoring committee that met regularly during the course of the study to review all safety data in an unblinded manner"</i>		
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Low risk – jasny diagram przepływu osób, liczba zrandomizowanych osób do danej grupy jest podana dla wszystkich ocenianych w niniejszej analizie punktów końcowych		
Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>)	Low risk – wszystkie zaplanowane punkty końcowe zostały poddane ocenie i przedstawiono dla nich odpowiednie wyniki		
Ryzyko innych błędów (<i>other bias</i>)	Niejasne – niewystarczające informacje		
Analiza wyników	<p>skuteczność: mITT (mTVC) – wykluczono uczestników, którzy nie otrzymali drugiej dawki szczepionki lub u których potwierdzono rozpoznanie półpaśca w okresie 1 miesiąca po drugiej dawce</p> <p>ITT (TVC) – wszystkie osoby, które mogły zostać ocenione i które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki</p> <p>bezpieczeństwo: ITT - wszystkie osoby, które mogły zostać ocenione i które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki</p>		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	<p>RZV: 5,9% (392 – nie podana 2 dawka, 3 – szczepionka podana niezgodnie z protokołem, 12 – podano inną szczepionkę, 4 – potwierdzenie HZ w okresie 1 mies. od 2. dawki)</p> <p>PLC: 4,7% (305 – nie podana 2 dawka, 4 – szczepionka podane niezgodnie z protokołem, 8 – podano inną szczepionkę, 11 – potwierdzenie HZ w okresie 1 mies. od 2. dawki)</p>		
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (18 krajów w Europie, Ameryce Płn., Ameryce Łac., Azji, Australii)		
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez GlaxoSmithKline Biologicals		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> • półpasiec • neuralgia popółpaścowa • ból i czas trwania dolegliwości bólowych • częstość hospitalizacji i zgonów z powodu półpaśca • częstość powikłań w przebiegu półpaśca • częstość użycia środków p/bólowych • jakość życia • immunogenność • bezpieczeństwo (w tym miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym, ciężkie AE, zgony, utrata z powodu AE) 		
Charakterystyka populacji			
	RZV	PLC	p
Liczba osób	6 950	6 950	nd
Liczba (%) mężczyzn	3 161 (45,5)	3 114 (44,8)	NS
Wiek (w latach) – średnia (SD)	75,6 (4,7)	75,6 (4,7)	NS
Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej	5 347 (76,9)	5 348 (76,9)	NS
Liczba (%) osób ≥80lat	1 536 (22,1)	1 530 (22,0)	NS
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC (mITT/mTVC)	bd (94,4)	bd (95,6)	bd
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia			
Interwencja	RZV (Shingrix®) podawana domięśniowo w schemacie 0., 2. mies.		
Komparator	PLC - NaCl podawane domięśniowo w schemacie 0., 2. mies.		

ZOE-70 (Cunningham 2016) [39]

Okres obserwacji

średnio 3,7 lata

Dodatkowe informacje / uwagi

Nr badania: NCT01165229 oraz NCT02723773, NCT05371080, NCT03563183

Tabela 7. Charakterystyka badania Chlibek 2013

Chlibek 2013 [40]	
Rodzaj badania: RCT 2 fazy, RZV vs PLC (badanie <i>superiority</i>)	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia: 1. wiek ≥ 50 lat 2. kobiety poza okresem rozrodczym lub kobiety w wieku rozrodczym, jeśli zastosują odpowiednią antykoncepcję	Kryteria wykluczenia: 1. zastosowanie eksperymentalnego lub niezarejestrowanego leku lub szczepionki innego niż badana szczepionka w okresie 30 dni poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki lub szczepionki niereplikującej się w okresie 2 tygodni od włączenia 2. przewlekłe podawanie (przez >14 kolejnych dni) leków immunosupresyjnych lub innych leków modyfikujących przebieg choroby w okresie 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki szczepionki (dla kortykosteroidów $\geq 0,5$ mg/kg mc/dobę prednizonu lub odpowiednika) 3. wcześniejsze szczepienie przeciwko ospie wietrznej lub półpaścowi 4. półpasiec w wywiadzie 5. choroba lub reakcja alergiczna w wywiadzie, która może zostać zaostrzona przez jakikolwiek składnik szczepionki 6. potwierdzony lub podejrzewany stan immunosupresyjny lub niedobór odporności 7. otrzymanie immunoglobuliny lub jakiegokolwiek produktu krwiopochodnego w okresie 3 mies. poprzedzających pierwszą dawkę szczepionki lub plany zastosowania takiego produktu w trakcie udziału w badaniu 8. ostra choroba w momencie włączenia do badania 9. kobiety w ciąży
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Badanie z randomizacją centralną przez Internet / blokowa, algorytm randomizacyjny / stratyfikacja ze względu na kraj i wiek
Zaślepienie próby	uczestnicy, osoby dokonujące oceny
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe
Podtyp badania wg Wytucznych AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5
Metoda randomizacji (selection bias)	Low risk – "The randomisation was made using an algorithm that stratified by country, minimized for age, and included a block size of 11"
Utajnienie randomizacji (selection bias)	Low risk – "Treatments were allocated at each site using a central randomisation system on the Internet"
Zaślepienie próby (performance bias and detection bias)	Low risk – "The person in charge of the vaccination accessed the randomisation system on Internet using the subject number and age"
Zaślepienie uczestników i badaczy (performance bias)	Low risk – "Both vaccine recipients and observers responsible for evaluations were blinded to which formulation was administered"
Ocena wyników (detection bias)	Low risk – "Both vaccine recipients and observers responsible for evaluations were blinded to which formulation was administered"
Niekompletność wyników (attrition bias)	Low risk – jasny diagram przepływu osób
Kompletność punktów końcowych (reporting bias)	Low risk – wszystkie zaplanowane punkty końcowe zostały poddane ocenie i przedstawiono dla nich odpowiednie wyniki dla wszystkich grup
Ryzyko innych błędów (other bias)	Niejasne – niewystarczające informacje

Chlibek 2013 [40]			
Analiza wyników	bezpieczeństwo: ITT - wszystkie osoby, które mogły zostać ocenione i które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	RZV: 5,3% (5 – wycofanie zgody, 1 – utrata z okresu obserwacji, 1 – utrata z powodu AE, 1 – utrata z powodu SAE) PLC: 0%		
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (Czechy, Hiszpania, Stany Zjednoczone)		
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez GlaxoSmithKline Biologicals		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> immunogenność bezpieczeństwo (miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, SAE, zgony, utrata z powodu AE) 		
Charakterystyka populacji			
	RZV	PLC	p
Liczba osób	150	38	nd
Liczba (%) mężczyzn	69 (46,0)	16 (42,1)	bd
Wiek (w latach) – średnia (SD)	65,0 (8,9)	65 (9,0)	bd
Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej	141 (94,0)	38 (100)	bd
Liczba (%) osób ≥70lat	49 (32,7)	13 (34,2)	bd
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	143 (95,3)	38 (100)	bd
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia			
Interwencja	RZV (Shingrix®) podawana domięśniowo w schemacie 0., 2. mies.		
Komparator	PLC - NaCl podawane domięśniowo w schemacie 0., 2. mies.		
Okres obserwacji	1 rok		
Dodatkowe informacje / uwagi			
W analizie uwzględniono grupę, w której zastosowano adjuwant AS01 _B (grupa gE/AS01 _B) oraz grupę placebo/sól fizjologiczna.			
Nie analizowano wyników dla dwóch innych ramion badania – grupa gE/AS01 _E oraz gE/sól fizjologiczna.			
Nr badania: NCT00802464			

5. Wyniki RCT dla porównania Shingrix® względem placebo

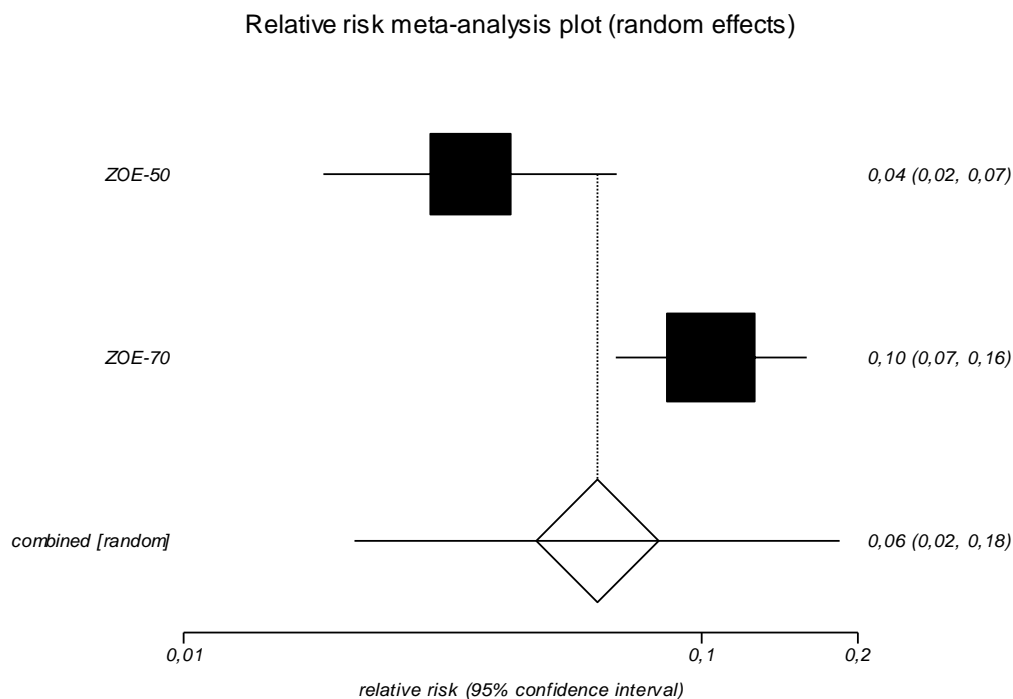
5.1. Półpasiec

W 2 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania Shingrix® z placebo analizowano dane dotyczące liczby osób, u których wystąpił półpasiec, a obecność materiału genetycznego wirusa została potwierdzona metodą RT-PCR.

W obu badaniach (ZOE-50 i ZOE-70) przeprowadzono analizę dla populacji mTVC, która obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały obie dawki szczepionki/placebo oraz u których nie wystąpił półpasiec w okresie 30 dni po drugiej dawce szczepionki/placebo (populacja mTVC). W obu uwzględnionych badaniach zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść Shingrix®. Nieco mniejsze ryzyko względne półpaśca zaobserwowano w badaniu, w którym uwzględniono młodszą populację (ZOE-50: RR=0,04 [0,02; 0,07] vs ZOE-70: RR=0,10 [0,07; 0,16]).

Stwierdzono łącznie 32 przypadki półpaśca u osób zaszczepionych Shingrix® oraz 477 przypadków półpaśca u osób w grupie placebo. W wyniku kumulacji ilościowej danych z 2 badań wykazano, że ryzyko wystąpienia półpaśca jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,06 [0,02; 0,18]). NNT wynosi 32 [29; 35], co oznacza, że stosując u 32 osób Shingrix® zamiast brak szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia półpaśca w okresie 3,7-3,9 lat. Zaobserwowano statystycznie istotną heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, której źródeł można upatrywać prawdopodobnie w różnicy wieku osób uczestniczących we włączonych do analizy badaniach (Tabela 8, Rysunek 2).

Rysunek 2. Półpasiec (populacja mTVC)



Analizę w podgrupach wiekowych przeprowadzono w kohorcie mTVC i jej wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Dla każdej z rozpatrywanych podgrup, wykazano, że szczepionka Shingrix® w porównaniu z placebo zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko półpaśca potwierdzonego metodą RT-PCR (Tabela 8).

Tabela 8. Półpasiec (populacja mTVC)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
Główna analiza										
ZOE-50	3,9 lat	9/7344	0,1	254/7415	3,4	0,04 [0,02; 0,07]	-0,03 [-0,04; -0,03]	31 [27; 35]	bd	wysoki
ZOE-70	3,7 lat	23/6541	0,4	223/6622	3,4	0,10 [0,07; 0,16]	-0,03 [-0,03; -0,03]	34 [29; 39]	<0,001	wysoki
Wynik metaanalizy	3,7-3,9 lat	32/13885	0,2	477/14037	3,4	0,06 [0,02; 0,18]	-0,03 [-0,03; -0,03]	32 [29; 35]	-	średni
Test heterogeniczności: Cochran Q = 7,469085 (df = 1) P = 0,0063										
Analiza w grupie wiekowej 50-59 lat										
ZOE-50	3,2 lat	3/3492	0,1	87/3525	2,5	0,03 [0,01; 0,10]	-0,02 [-0,03; -0,02]	42 [33; 53]	<0,001	wysoki
Analiza w grupie wiekowej 60-69 lat										
ZOE-50	3,2 lat	2/2141	0,1	75/2166	3,5	0,03 [0,01; 0,10]	-0,03 [-0,04; -0,03]	30 [24; 38]	<0,001	wysoki
Analiza w grupie wiekowej ≥65 lat										
ZOE-50	4 lata	5/2734*	0,2	93/2769*	3,4	0,05 [0,02; 0,13]	-0,03 [-0,04; -0,03]	32 [26; 40]	bd	wysoki
Analiza w grupie wiekowej ≥70 lat										

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
ZOE-50	3,2 lat	1/1711	0,1	48/1724	2,8	0,02 [<0,01; 0,12]	-0,03 [-0,04; -0,02]	37 [28; 50]	<0,001	wysoki
ZOE-50/70	3-5 lat	25/8250	0,3	284/8346	3,4	0,09 [0,06; 0,13]	-0,03 [-0,04; -0,03]	33 [29; 37]	<0,001	wysoki
Analiza w grupie wiekowej 70-79 lat										
ZOE-70	3,7 lat	17/5114	0,3	169/5189	3,3	0,10 [0,06; 0,17]	-0,03 [-0,03; -0,02]	35 [29; 41]	<0,001	wysoki
ZOE-50/70	3-5 lat	19/6468	0,3	216/6554	3,3	0,09 [0,06; 0,14]	-0,03 [-0,03; -0,03]	34 [29; 39]	<0,001	wysoki
Analiza w grupie wiekowej ≥80 lat										
ZOE-70	3,7 lat	6/1427	0,4	54/1433	3,8	0,11 [0,05; 0,25]	-0,03 [-0,04; -0,02]	30 [23; 42]	<0,001	wysoki
ZOE-50/70	3-5 lat	6/1782	0,3	68/1792	3,8	0,09 [0,04; 0,20]	-0,03 [-0,04; -0,03]	29 [23; 39]	<0,001	wysoki

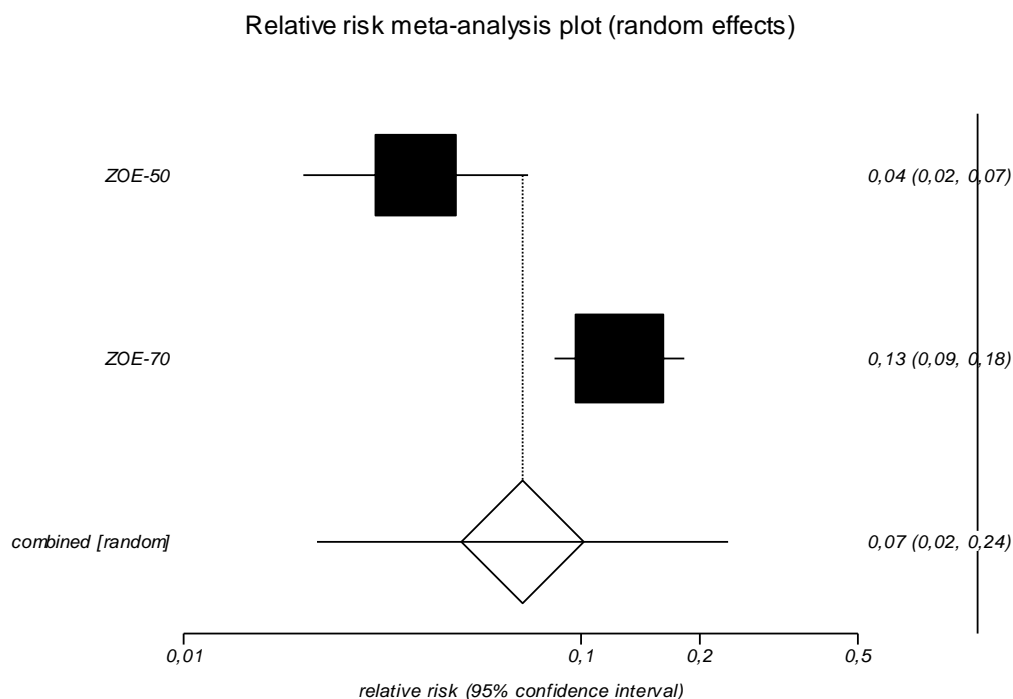
Populacja mTVC - nie uwzględniono osób, które otrzymały tylko 1 dawkę lub u których potwierdzono półpaśca w okresie 30 dni po 2 dawce

* - dane z doniesienia konferencyjnego McElhaney 2018

W 2 pracach (ZOE-50 i ZOE-70) wyniki dotyczące półpaśca potwierdzonego metodą RT-PCR analizowano także w kohorcie osób, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki/placebo (populacja TVC). W obu uwzględnionych badaniach zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść Shingrix®. Nieco mniejsze ryzyko względne półpaśca zaobserwowano w badaniu, w którym uwzględniono młodszą populację (ZOE-50: RR=0,04 [0,02; 0,07] vs ZOE-70: RR=0,13 [0,09; 0,18]) (Tabela 9).

Stwierdzono łącznie 39 przypadków półpaśca u osób zaszczepionych Shingrix® oraz 475 przypadków półpaśca u osób w grupie placebo. W wyniku kumulacji ilościowej danych z 2 badań wykazano, że ryzyko wystąpienia półpaśca jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,07 [0,02; 0,24]). NNT wynosi 34 [31; 38], co oznacza, że stosując u 34 osób Shingrix® zamiast brak szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia półpaśca w okresie 3,2-3,7 lat. Zaobserwowano statystycznie istotną heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, której źródeł można upatrywać prawdopodobnie w różnicy wieku osób uczestniczących we włączonych do analizy badaniach (Tabela 9, Rysunek 3).

Rysunek 3. Półpasiec (populacja TVC)



Analizę w podgrupach wiekowych przeprowadzono także w kohorcie TVC i jej wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Dla każdej z rozpatrywanych podgrup wykazano, że szczepionka Shingrix® w porównaniu z placebo zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko półpaśca potwierdzonego metodą RT-PCR (Tabela 9).

Tabela 9. Półpasiec (populacja TVC)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
Główna analiza										
ZOE-50	3,2 lat	9/7698	0,1	235/7713	3,0	0,04 [0,02; 0,07]	-0,03 [-0,03; -0,03]	35 [30; 40]	<0,001	wysoki
ZOE-70	3,7 lat	30/6950	0,4	240/6950	3,5	0,13 [0,09; 0,18]	-0,03 [-0,03; -0,03]	34 [29; 39]	<0,001	wysoki
Wynik metaanalizy	3,2-3,7 lat	39/14648	0,3	475/14663	3,2	0,07 [0,02; 0,24]	-0,03 [-0,03; -0,03]	34 [31; 38]	-	średni
Test heterogeniczności: Cochran Q = 9,767491 (df = 1) P = 0,0018										
Analiza w grupie wiekowej 50-59 lat										
ZOE-50	3,2 lat	3/3645	0,1	95/3644	2,6	0,03 [0,01; 0,09]	-0,03 [-0,03; -0,02]	40 [33; 49]	<0,001	wysoki
Analiza w grupie wiekowej 60-69 lat										
ZOE-50	3,2 lat	5/2244	0,2	83/2246	3,7	0,06 [0,03; 0,14]	-0,03 [-0,04; -0,03]	29 [23; 37]	<0,001	wysoki
Analiza w grupie wiekowej ≥70 lat										
ZOE-50	3,2 lat	1/1809	0,1	57/1823	3,1	0,02 [<0,01; 0,10]	-0,03 [-0,04; -0,02]	33 [26; 43]	<0,001	wysoki

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
ZOE-50/70	3-5 lat	32/8758	0,4	310/8773	3,5	0,10 [0,07; 0,15]	-0,03 [-0,04; -0,03]	32 [28; 37]	<0,001	wysoki
Analiza w grupie wiekowej 70-79 lat										
ZOE-70	3,7 lat	22/5414	0,4	181/5420	3,3	0,12 [0,08; 0,19]	-0,03 [-0,03; -0,02]	35 [29; 41]	<0,001	wysoki
ZOE-50/70	3-5 lat	24/6837	0,4	235/6856	3,4	0,10 [0,07; 0,16]	-0,03 [-0,04; -0,03]	33 [29; 38]	<0,001	wysoki
Analiza w grupie wiekowej ≥80 lat										
ZOE-70	3,7 lat	8/1536	0,5	59/1530	3,9	0,14 [0,07; 0,28]	-0,03 [-0,04; -0,02]	30 [23; 43]	<0,001	wysoki
ZOE-50/70	3-5 lat	8/1921	0,4	75/1917	3,9	0,11 [0,05; 0,22]	-0,03 [-0,04; -0,03]	29 [23; 38]	<0,001	wysoki

Populacja TVC - uwzględnia wszystkie osoby, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę szczepionki lub placebo

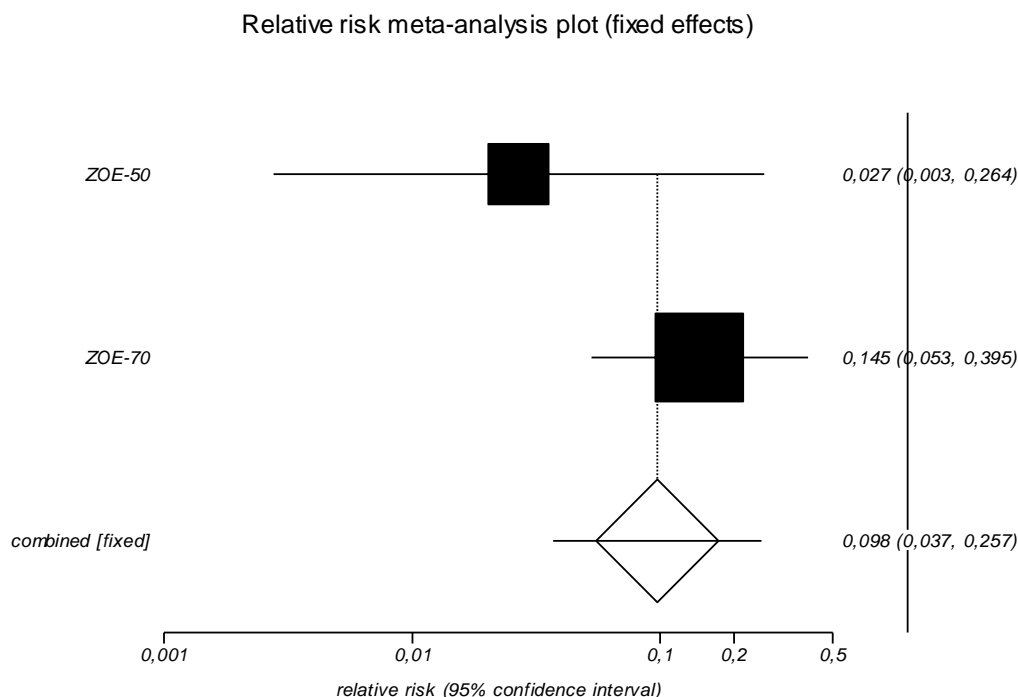
5.2. Neuralgia popółpaścowa

W 2 badaniach klinicznych (ZOE-50 i ZOE-70) włączonych do analizy dla porównania Shingrix® z placebo analizowano dane dotyczące liczby osób, u których wystąpiła neuralgia popółpaścowa.

W obu badaniach przeprowadzono analizę dla populacji mTVC, która obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały obie dawki szczepionki/placebo oraz u których nie wystąpił półpasiec w okresie 30 dni po drugiej dawce szczepionki/placebo. W obu uwzględnionych badaniach zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść Shingrix®. Nieco mniejsze ryzyko względne neuralgii popółpaścowej zaobserwowano w badaniu, w którym uwzględniono młodszą populację (ZOE-50: RR=0,03 [0,00; 0,26] vs ZOE-70: RR=0,14 [0,05; 0,39]).

Stwierdzono łącznie 4 przypadki neuralgii popółpaścowej u osób zaszczepionych Shingrix® oraz 46 przypadków neuralgii popółpaścowej u osób w grupie placebo. W wyniku kumulacji ilościowej danych z 2 badań wykazano, że ryzyko wystąpienia neuralgii popółpaścowej jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,10 [0,04; 0,26]). NNT wynosi 335 [252; 503], co oznacza, że stosując u 335 osób Shingrix® zamiast brak szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia neuralgii popółpaścowej w okresie 3-5 lat. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 10, Rysunek 4).

Rysunek 4. Neuralgia popółpaścowa (populacja mTVC)



Analizę w podgrupach wiekowych przeprowadzono w kohorcie mTVC i jej wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 10). Dla większości z rozpatrywanych podgrup wykazano, że szczepionka Shingrix® w porównaniu z placebo zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko neuralgii popółpaścowej, z wyjątkiem podgrupy osób w wieku ≥ 80 lat (w podgrupie tej u osób zaszczepionych wystąpiło jednak 3-krotnie mniej przypadków neuralgii niż w grupie placebo) oraz osób w wieku 60-69 lat w badaniu ZOE-50 (w podgrupie tej wystąpiły 2 przypadki w grupie placebo, natomiast brak przypadków w grupie zaszczepionej Shingrix®), gdzie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla tego punktu końcowego.

Tabela 10. Neuralgia popółpaścowa (populacja mTVC)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
Główna analiza										
ZOE-50	3-5 lat	0/7430	0,0	18/7413	0,2	0,03 [$<0,01$; 0,26]	-0,002 [-0,004; -0,002]	412 [261; 652]	$<0,0001$	wysoki
ZOE-70	3-5 lat	4/6541	0,1	28/6622	0,4	0,14 [0,05; 0,39]	-0,004 [-0,006; -0,002]	277 [181; 481]	bd	wysoki
Wynik metaanalizy	3-5 lat	4/13971	0,0	46/14035	0,3	0,10 [0,04; 0,26]	-0,003 [-0,004; -0,002]	335 [252; 503]	$<0,001$	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,347432 (df = 1) P = 0,2457										
Analiza w grupie wiekowej 50-59 lat										
ZOE-50	3-5 lat	0/3491	0,0	8/3523	0,2	0,06 [0,01; 0,60]	-0,002 [-0,004; -0,001]	441 [224; 869]	0,008	wysoki

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
Analiza w grupie wiekowej 60-69 lat										
ZOE-50	3-5 lat	0/2140	0,0	2/2166	0,1	0,20 [0,02; 2,25]	-0,001 [-0,003; 0,001]	NS	0,51	wysoki
Analiza w grupie wiekowej ≥70 lat										
ZOE-50	3-5 lat	0/1709	0,0	8/1724	0,5	0,06 [0,01; 0,59]	-0,005 [-0,009; -0,002]	216 [110; 425]	0,0078	wysoki
ZOE-50/70	3-5 lat	4/8250	0,0	36/8346	0,4	0,11 [0,04; 0,30]	-0,004 [-0,006; -0,002]	262 [181; 404]	<0,001	wysoki
Analiza w grupie wiekowej 70-79 lat										
ZOE-70	3-5 lat	2/5114	0,0	22/5189	0,4	0,09 [0,02; 0,35]	-0,004 [-0,006; -0,002]	260 [165; 454]	bd	wysoki
ZOE-50/70	3-5 lat	2/6468	0,0	29/6554	0,4	0,07 [0,02; 0,26]	-0,004 [-0,006; -0,003]	243 [165; 378]	<0,001	wysoki
Analiza w grupie wiekowej ≥80 lat										
ZOE-70	3-5 lat	2/1427	0,1	6/1433	0,4	0,33 [0,08; 1,45]	-0,003 [-0,008; 0,001]	NS	bd	wysoki
ZOE-50/70	3-5 lat	2/1782	0,1	7/1792	0,4	0,29 [0,07; 1,21]	-0,003 [-0,007; 0,001]	NS	0,18	wysoki

Populacja mTVC - nie uwzględniono osób, które otrzymały tylko 1 dawkę lub u których potwierdzono półpaśca w okresie 30 dni po 2 dawce

Tylko w jednej pracy (Cunningham 2016) przedstawiającej łączną analizę wyników z badań ZOE-50 i ZOE-70 dane dotyczące neuralgii popółpaścowej analizowano w kohorcie osób, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki/placebo (populacja TVC). W łącznej populacji osób w wieku ≥50 lat (ZOE-50 i ZOE-70) zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść Shingrix®. Stwierdzono łącznie 8 przypadków neuralgii popółpaścowej u osób zaszczepionych Shingrix® oraz 50 przypadków neuralgii popółpaścowej u osób w grupie placebo. Wykazano, że ryzyko wystąpienia neuralgii popółpaścowej u osób wieku ≥50 lat jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,16 [0,08; 0,33]). NNT wynosi 350 [251; 522], co oznacza, że stosując u 350 osób Shingrix® zamiast brak szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia neuralgii popółpaścowej w okresie 3-5 lat (Tabela 11).

Wyniki analizy w podgrupach wiekowych przeprowadzonej w kohorcie TVC przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11). Dla większości z rozpatrywanych podgrup wykazano, że szczepionka Shingrix® w porównaniu z placebo zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko neuralgii popółpaścowej, z wyjątkiem podgrupy osób w wieku ≥80 lat (w podgrupie tej wystąpiło 7 przypadków neuralgii w grupie placebo oraz 4 przypadki neuralgii w grupie osób zaszczepionych), gdzie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 11. Neuralgia popółpaścowa (populacja TVC)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
Główna analiza										
ZOE-50/70	3-5 lat	8/14645	0,1	50/14660	0,3	0,16 [0,08; 0,33]	-0,003 [-0,004; -0,002]	350 [251; 522]	<0,001	wysoki
Analiza w grupie wiekowej 50-59 lat										
ZOE-50/70	3-5 lat	0/3644	0,0	9/3642	0,2	0,05 [0,01; 0,52]	-0,002 [-0,005; -0,001]	405 [199; 671]	0,004	wysoki
Analiza w grupie wiekowej 60-69 lat										
ZOE-50/70	3-5 lat	0/2243	0,0	3/2245	0,1	0,14 [0,01; 1,53]	-0,001 [-0,005; <0,001]	749 [219; 14 286]	0,255	wysoki
Analiza w grupie wiekowej 70-79 lat										
ZOE-50/70	3-5 lat	4/6837	0,1	31/6856	0,5	0,13 [0,05; 0,35]	-0,004 [-0,006; -0,002]	254 [171; 418]	<0,001	wysoki
Analiza w grupie wiekowej ≥70 lat										
ZOE-50/70	3-5 lat	8/8758	0,1	38/8773	0,4	0,21 [0,10; 0,44]	-0,003 [-0,005; -0,002]	293 [196; 502]	<0,001	wysoki
Analiza w grupie wiekowej ≥80 lat										
ZOE-50/70	3-5 lat	4/1921	0,2	7/1917	0,4	0,57 [0,18; 1,82]	-0,002 [-0,006; 0,002]	NS	0,546	wysoki

Populacja TVC - uwzględnia wszystkie osoby, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę szczepionki lub placebo

5.3. Powikłania półpaśca

Tylko w jednej pracy (Kovac 2018) przedstawiającej łączną analizę wyników z badań ZOE-50 i ZOE-70 podano dane dotyczące powikłań w przebiegu półpaśca. Analizę przeprowadzono dla populacji mTVC, która obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały obie dawki szczepionki/placebo oraz u których nie wystąpił półpasiec w okresie 30 dni po drugiej dawce szczepionki/placebo.

W łącznej populacji z badań ZOE-50 i ZOE-70 wśród 32 osób zaszczepionych szczepionką Shingrix® i z potwierdzonym półpaścem odnotowano tylko jedno powikłanie i było ono związane z półpaścem ocznym (3,1%). Wśród 477 osób z potwierdzonym epizodem półpaśca, które otrzymały placebo u 16 (3,4%) odnotowano co najmniej jedno powikłanie związane z półpaścem inne niż neuralgia popółpaścowa. Najczęściej zgłaszanym powikłaniem półpaśca w grupie placebo był półpasiec oczny (7 przypadków [1,5%]), następnie półpasiec rozsiany (6 przypadków [1,2%]), powikłania neurologiczne (3 przypadki [0,6%]) i jeden przypadek zapalenia naczyń oceniony jako prawdopodobnie spowodowany przez półpasiec (0,2%). U jednej osoby w grupie placebo stwierdzono zarówno półpaśca ocznego, jak i powikłanie neurologiczne (zapalenie opon mózgowych). Większość powikłań związanych z półpaścem wystąpiła u uczestników w wieku 70 lat i starszych (13/17; 76,5%) (Tabela 12). Nie zgłoszono przypadków choroby narządów wewnętrznych ani udaru

związanego z półpaścem w żadnej z analizowanych grup. Wszyscy uczestnicy z powikłaniami w przebiegu półpaśca otrzymywali leczenie przeciwwirusowe (zwykle w ciągu pierwszych 3 dni od wystąpienia choroby), a większość otrzymywała także leki przeciwbólne.

Tabela 12. Komplikacje w przebiegu półpaśca (populacja mTVC)

Badanie	Okres obserwacji	Grupa wiekowa	Shingrix®		PLC	
			n/N	%	n/N	%
Półpasiec oczny						
ZOE-50/70	3-5 lat	50-59 lat	0/4	0,0	0/103	0,0
		60-69 lat	0/3	0,0	1/90	1,1
		70-79 lat	1/19	5,3	4/216	1,9
		≥ 80 lat	0/6	0,0	2/68	2,9
		≥ 50 lat	1/32	3,1	7/477	1,5
Półpasiec rozsiały						
ZOE-50/70	3-5 lat	50-59 lat	0/4	0,0	1/103	1,0
		60-69 lat	0/3	0,0	1/90	1,1
		70-79 lat	0/19	0,0	2/216	0,9
		≥ 80 lat	0/6	0,0	2/68	2,9
		≥ 50 lat	0/32	0,0	6/477	1,3
Powikłania neurologiczne						
ZOE-50/70	3-5 lat	50-59 lat	0/4	0,0	0/103	0,0
		60-69 lat	0/3	0,0	0/90	0,0
		70-79 lat	0/19	0,0	3/216	1,4
		≥ 80 lat	0/6	0,0	0/68	0,0
		≥ 50 lat	0/32	0,0	3/477	0,6
Zapalenie naczyń						
ZOE-50/70	3-5 lat	50-59 lat	0/4	0,0	0/103	0,0
		60-69 lat	0/3	0,0	1/90	1,1
		70-79 lat	0/19	0,0	0/216	0,0
		≥ 80 lat	0/6	0,0	0/68	0,0
		≥ 50 lat	0/32	0,0	1/477	0,2
łącznie (co najmniej jedna komplikacja)						
ZOE-50/70	3-5 lat	50-59 lat	0/4	0,0	1/103	1,0
		60-69 lat	0/3	0,0	3/90	3,3
		70-79 lat	1/19	5,3	8/216	3,7
		≥ 80 lat	0/6	0,0	4/68	5,9
		≥ 50 lat	1/32	3,1	16/477	3,4

Populacja mTVC - nie uwzględniono osób, które otrzymały tylko 1 dawkę lub u których potwierdzono półpaśca w okresie 30 dni po 2 dawce

W tabeli poniżej (Tabela 13) przedstawiono wyniki dotyczące liczby osób z powikłaniami w przebiegu półpaśca innymi niż neuralgia popółpaścowa. Wyłączając neuralgię popółpaścową, częstość powikłań półpaśca u osób w wieku ≥50 lat, które otrzymały placebo wynosiła ogółem 0,3/1 000 osobolat

i wzrastała wraz z wiekiem. Wykazano, że ryzyko wystąpienia powikłań innych niż neuralgia popółpaścowa u osób wieku ≥ 50 lat jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix[®] w porównaniu do grupy placebo (RR=0,06 [0,01; 0,37]). NNT wynosi 937 [560; 1 749], co oznacza, że stosując u 937 osób Shingrix[®] zamiast brak szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia powikłania innego niż neuralgia popółpaścowa w okresie 3-5 lat.

Analiza w podgrupie osób ≥ 70 lat wykazała, że ryzyko wystąpienia powikłań innych niż neuralgia popółpaścowa jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix[®] w porównaniu do grupy placebo Shingrix[®] (RR=0,08 [0,01; 0,51]). W pozostałych analizowanych grupach wiekowych także wykazano, że szczepionka Shingrix[®] w porównaniu z placebo zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko powikłań w przebiegu półpaśca (uwzględniając wyniki dla parametrów bezwzględnych ze względu na brak przypadków powikłań w grupie zaszczepionej Shingrix[®]), z wyjątkiem podgrupy osób w wieku 50-59 lat, gdzie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (w tej podgrupie wiekowej wystąpił jeden przypadek z powikłaniami innymi niż neuralgia w grupie placebo, natomiast brak przypadków z powikłaniami innymi niż neuralgia w grupie osób zaszczepionych Shingrix[®]).

Tabela 13. Częstość powikłań półpaśca z wykluczeniem neuralgii popółpaścowej (populacja mTVC)

Badanie	Grupa wiekowa	Shingrix [®]		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
ZOE-50/70	50-59 lat	0/3491	0,0	1/3523	0,0	0,34 [0,03; 4,09]	0,00 [-0,002; 0,001]	NS	1,0000	wysoki
	60-69 lat	0/2140	0,0	3/2166	0,1	0,14 [0,01; 1,54]	-0,001 [-0,005; <0,001]	724 [212; 18 868]	0,2513	wysoki
	70-79 lat	1/6468	0,0	8/6554	0,1	0,13 [0,02; 0,78]	-0,001 [-0,002; <0,001]	939 [441; 4 673]	0,0403	wysoki
	≥ 80 lat	0/1782	0,0	4/1792	0,2	0,11 [0,01; 1,17]	-0,002 [-0,006; <0,001]	449 [175; 12 821]	0,1245	wysoki
	≥ 70 lat	1/8250	0,0	12/8346	0,1	0,08 [0,01; 0,51]	-0,001 [-0,002; -0,001]	760 [416; 1 758]	0,0035	wysoki
	≥ 50 lat	1/13881	0,0	16/14035	0,1	0,06 [0,01; 0,37]	-0,001 [-0,002; -0,001]	937 [560; 1 749]	0,0003	wysoki

Populacja mTVC - nie uwzględniono osób, które otrzymały tylko 1 dawkę lub u których potwierdzono półpaśca w okresie 30 dni po 2 dawce

W tabeli poniżej (Tabela 14) przedstawiono dodatkowo częstość powikłań w przebiegu półpaśca z uwzględnieniem neuralgii popółpaścowej. W łącznej populacji z badań ZOE-50 i ZOE-70 wśród 32 osób zaszczepionych Shingrix[®] z potwierdzonym półpaścem odnotowano 5 powikłań półpaśca łącznie z neuralgią popółpaścową, natomiast wśród 477 osób z potwierdzonym epizodem półpaśca, które otrzymały placebo u 58 odnotowano co najmniej jedno powikłanie związane z półpaścem, włączając neuralgię popółpaścową.

W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że ryzyko wystąpienia powikłań z uwzględnieniem neuralgii popółpaścowej u osób wieku ≥ 50 lat jest istotnie statystycznie niższe w grupie

Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,09 [0,04; 0,21]). NNT wynosi 266 [200; 363], co oznacza, że stosując u 266 osób Shingrix® zamiast brak szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia powikłania w przebiegu półpaśca w okresie 3-5 lat.

Analiza w podgrupie osób w wieku ≥ 70 lat wykazała, że ryzyko wystąpienia powikłań z uwzględnieniem neuralgii popółpaścowej jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,11 [0,05; 0,28]). W pozostałych podgrupach wiekowych również wykazano, że szczepionka Shingrix® w porównaniu z placebo zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko powikłań z uwzględnieniem neuralgii półpaścowej w przebiegu półpaśca.

Tabela 14. Częstość powikłań półpaśca z uwzględnieniem neuralgii popółpaścowej

Badanie	Grupa wiekowa	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
ZOE-50/70	50-59 lat	0/3491	0,0	9/3523	0,3	0,05 [0,01; 0,53]	-0,003 [-0,005; -0,002]	392 [192; 649]	0,0041	wysoki
	60-69 lat	0/2140	0,0	5/2166	0,2	0,09 [0,01; 0,95]	-0,002 [-0,006; -0,001]	434 [166; 1 026]	0,0638	wysoki
	70-79 lat	3/6468	0,0	34/6554	0,5	0,09 [0,03; 0,27]	-0,005 [-0,007; -0,003]	212 [147; 324]	<0,0001	wysoki
	≥ 80 lat	2/1782	0,1	10/1792	0,6	0,20 [0,05; 0,81]	-0,004 [-0,009; -0,001]	225 [109; 1 250]	0,0392	wysoki
	≥ 70 lat	5/8250	0,1	44/8346	0,5	0,11 [0,05; 0,28]	-0,005 [-0,007; -0,003]	215 [154; 317]	<0,0001	wysoki
	≥ 50 lat	5/13881	0,0	58/14035	0,4	0,09 [0,04; 0,21]	-0,004 [-0,005; -0,003]	266 [200; 363]	<0,0001	wysoki

W żadnym z badań nie odnotowano zgonów w przebiegu półpaśca w żadnej z grup (Tabela 15).

Tabela 15. Częstość zgonów w przebiegu półpaśca

Badanie	Grupa wiekowa	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
ZOE-70	70-79 lat	0/5114	0,0	0/5114	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	nd	wysoki
	≥ 80 lat	0/1427	0,0	0/1427	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	nd	wysoki
	≥ 70 lat	0/6541	0,0	0/6541	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	nd	wysoki

W tabeli poniżej (Tabela 16) przedstawiono wyniki dotyczące częstości hospitalizacji w przebiegu półpaśca. W badaniu ZOE-50 nie odnotowano hospitalizacji związanych z epizodem półpaśca. W badaniu ZOE-70 w grupie osób zaszczepionych Shingrix® również nie odnotowano hospitalizacji związanych z półpaścem, natomiast u uczestników, którzy otrzymali placebo, zgłoszono pięć przypadków hospitalizacji związanych z półpaścem. W dwóch przypadkach powodem hospitalizacji były powikłania neurologiczne, w jednym półpasiec rozszany, w innym półpasiec ostry z powikłaniem neurologicznym oraz w ostatnim przypadku reakcja na kodeinę podawaną w celu złagodzenia bólu

w przebiegu półpaśca. W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że ryzyko hospitalizacji u osób wieku ≥ 70 lat jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,09 [0,01; 0,95]). NNT wynosi 1 327 [507; 3 135], co oznacza, że stosując u 1 327 osób Shingrix® zamiast brak szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć hospitalizacji związanej z półpaścem w okresie 3-5 lat.

Tabela 16. Częstość hospitalizacji w przebiegu półpaśca

Badanie	Grupa wiekowa	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
ZOE-70	70-79 lat	0/5114	0,0	3/5114	0,1	0,14 [0,01; 1,55]	-0,001 [-0,002; <0,001]	1 734 [506; 50 000]	0,2533	wysoki
	≥ 80 lat	0/1427	0,0	2/1427	0,1	0,20 [0,02; 2,23]	-0,001 [-0,005; 0,001]	NS	0,5024	wysoki
	≥ 70 lat	0/6541	0,0	5/6541	0,1	0,09 [0,01; 0,95]	-0,001 [-0,002; <0,001]	1 327 [507; 3 135]	0,0636	wysoki

5.4. Jakość życia

W badaniu ZOE-50 i ZOE-70 oceny jakości życia dokonano za pomocą skal *Zoster Brief Pain Inventory* (ZBPI), EQ-5D oraz SF-36.

Osoby z podejrzeniem półpaśca były proszone o uczestniczenie w wizytach kontrolnych i wypełnianie kwestionariusza *Zoster Brief Pain Inventory* codziennie przez 28 dni po wystąpieniu wysypki, a następnie co tydzień aż do momentu, gdy chory nie odczuwał bólu przez cztery kolejne tygodnie lub gdy upłynęło 90 dni od wystąpienia wysypki (w zależności od tego, co nastąpi później). Kwestionariusz ZBPI ocenia ból w czterech kategoriach (najmniejszy, najgorszy, średni w okresie ostatnich 24 godzin oraz aktualny) w 11-punktowej skali Likerta (0–10, gdzie 10 oznacza ból najgorszy możliwy do wyobrażenia, natomiast 0 – brak bólu). Kategoria „najgorszy ból” w okresie ostatnich 24 godzin jest uważana za najbardziej wiarygodny wskaźnik poziomu bólu i została wykorzystana do pomiaru skuteczności szczepionki (VE) w zmniejszaniu obciążenia chorobą związaną z bólem w przebiegu półpaśca. Kwestionariusz ZBPI ocenia również, w jakim stopniu ból w przebiegu półpaśca wpływa na siedem kategorii aktywności życia codziennego chorego: ogólną aktywność, nastrój, zdolność do poruszania się, pracę, relacje z innymi, sen i radość z życia. Wszystkie kategorie ocenia się również w 11-punktowej skali typu Likerta, gdzie 0 oznacza „nie przeszkadza”, natomiast 10 - „całkowicie przeszkadza”. Zbiorczy wynik ADL (*Activities of Daily Living*) jest obliczany przez uśrednienie wyników dla siedmiu kategorii.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny przeprowadzonej za pomocą kwestionariusza ZBPI w kategorii „najgorszy ból”. W okresie do 182 dni od wystąpienia wysypki oszacowana całkowita skuteczność szczepionki Shingrix® w redukcji obciążenia chorobą mierzonego w skali ZBPI wyniosła

98,4% w badaniu ZOE-50 i 92,1% w zbiorczej analizie ZOE-70 (obejmującej osoby w wieku ≥ 70 lat uczestniczące w badaniach ZOE-50 i ZOE-70). Skuteczność szczepionki w zmniejszeniu obciążenia chorobą mierzonego w skali ZBPI była niższa u osób w wieku ≥ 80 lat (tj. VE=82,2%). Jednak bezwzględna redukcja w skali obciążenia chorobą była większa w grupie najstarszych osób w porównaniu z młodszymi osobami (tj. około 1,9 u osób w wieku ≥ 80 lat w porównaniu z około 1,0 u osób w wieku 50–69 lat) (Tabela 17).

Tabela 17. Ocena jakości życia według ZBPI „najgorszy ból”

Badanie	Grupa wiekowa	Shingrix®				PLC				p	VE [CI 95%]
		n	N	ZBPI - SIS	ZBPI - BIS	n	N	ZBPI - SIS	ZBPI - BIS		
ZOE-50	ogółem	9	7340	0,073	0,019	252	7411	4,644	1,188	bd	98,4 [92,2; 100]
	50-59 lat	4	3491	0,069	0,018	103	3523	4,179	1,056	bd	98,3 [83,8; 100]
	60-69 lat	3	2140	0,082	0,020	89	2165	4,274	1,067	bd	98,1 [79,2; 100]
	≥ 70 lat	2	1709	0,069	0,019	60	1723	6,059	1,644	bd	98,9 [72,1; 100]
ZOE-70 (pooled)	ogółem	25	8250	0,511	0,137	281	8343	6,457	1,739	bd	92,1 [90,4; 93,8]
	70-79 lat	19	6468	0,316	0,084	214	6552	6,369	1,690	bd	95,1 [92,5; 97,7]
	≥ 80 lat	6	1782	1,222	0,344	67	1791	6,777	1,932	bd	82,2 [77,2; 87,2]

ZBPI – kwestionariusz *Zoster Brief Pain Inventory*; SIS – *Severity of Illness Score*; BIS – *Burden of Illness Score*; N - całkowita liczba osób w grupie; n - liczba osób z pódpaścem w grupie

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki kwestionariusza ZBPI w części oceniającej aktywności życia codziennego (ADL, *Activities of Daily Living*). Oszacowana ogólna wartość skuteczności szczepienia w zmniejszeniu obciążenia chorobą w zakresie codziennych aktywności (ADL) mierzonej w skali ZBPI wynosiła 99,1% w badaniu ZOE-50 i 90,3% w zbiorczej analizie ZOE-70 (Tabela 18).

Tabela 18. Ocena jakości życia według ZBPI „ADL Summary Scores”

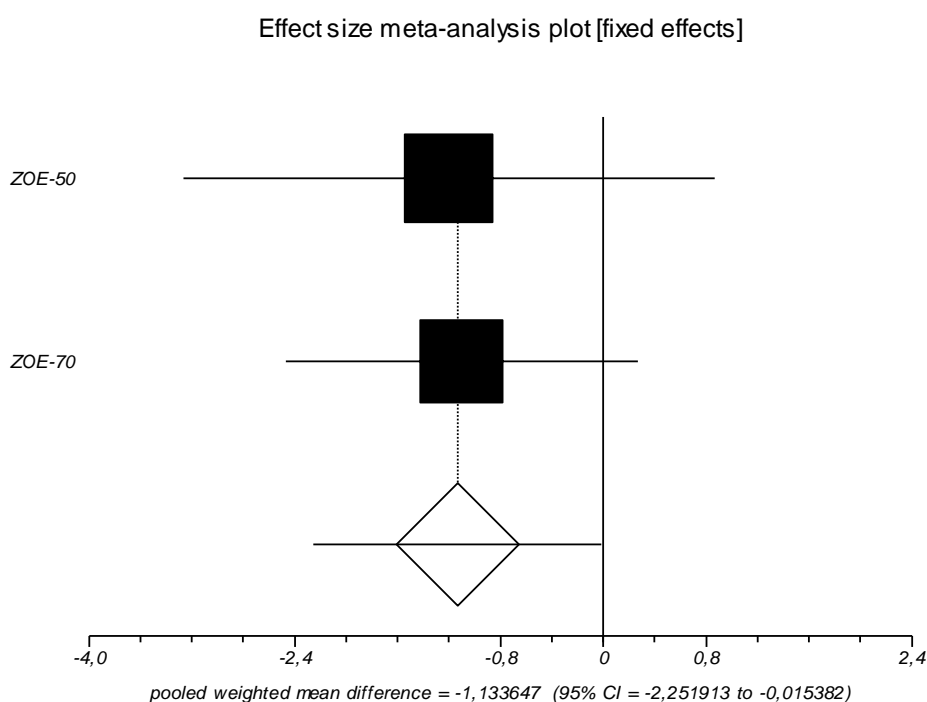
Badanie	Grupa wiekowa	Shingrix®				PLC				p	VE [CI 95%]
		n	N	ZBPI - SIS	ZBPI - BIS	n	N	ZBPI - SIS	ZBPI - BIS		
ZOE-50	ogółem	9	7340	0,028	0,007	252	7411	3,110	0,796	bd	99,1 [86,2; 100]
	50-59 lat	4	3491	0,024	0,006	103	3523	2,850	0,720	bd	99,2 [68,0; 100]
	60-69 lat	3	2140	0,038	0,010	89	2165	2,823	0,705	bd	98,7 [63,8; 100]
	≥ 70 lat	2	1709	0,024	0,006	60	1723	4,004	1,087	bd	99,4 [37,0; 100]
ZOE-70 (pooled)	ogółem	25	8250	0,434	0,116	281	8343	4,443	1,196	bd	90,3 [88,5; 92,1]
	70-79 lat	19	6468	0,180	0,048	214	6552	4,261	1,130	bd	95,8 [92,3; 99,3]
	≥ 80 lat	6	1782	1,353	0,381	67	1791	5,110	1,457	bd	73,8 [69,5; 78,1]

ZBPI – kwestionariusz *Zoster Brief Pain Inventory*; SIS – *Severity of Illness Score*; BIS – *Burden of Illness Score*; N - całkowita liczba osób w grupie; n - liczba osób z pódpaścem w grupie

W tabeli poniżej (Tabela 19) przedstawiono dodatkowo dane dotyczące średniego wyniku w kwestionariuszu ZBPI w częściach dotyczących „najgorszego bólu” i „średniego bólu w okresie ostatnich 24 godzin”. Istotnie statystycznie różnice odnotowano dla populacji łącznej osób w wieku ≥ 70 lat uczestniczących w badaniach ZOE-50 i ZOE-70. Średni wynik w części oceniającej „najgorszy ból” był istotnie statystycznie niższy w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (MD= -1,30 [-2,59; -0,01]). Wyniki uzyskane w badaniach ZOE-50 i ZOE-70 wskazywały na mniejsze dolegliwości bólowe w grupie Shingrix® w części „najgorszy ból”, aczkolwiek nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W wyniku kumulacji ilościowej danych z 2 badań (ZOE-50 i ZOE-70) wykazano, że wynik w kwestionariuszu ZBPI w części „najgorszy ból” uzyskany w grupie Shingrix® był istotnie statystycznie lepszy niż w grupie placebo i wskazywał na mniejsze dolegliwości bólowe w grupie osób zaszczepionych Shingrix® (WMD=-1,13 [-2,25; -0,02]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 19, Rysunek 5).

Rysunek 5. Wynik w skali ZBPI „najgorszy ból” (populacja mTVC)



W odniesieniu do części oceniającej „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin” nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w poszczególnych badaniach klinicznych, aczkolwiek mniejszy ból obserwowano w grupie Shingrix® względem grupy placebo. W wyniku kumulacji ilościowej danych z 2 badań (ZOE-50 i ZOE-70) wykazano, że wynik w kwestionariuszu ZBPI w części „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin” uzyskany w grupie Shingrix® był istotnie statystycznie lepszy niż w grupie placebo i wskazywał na mniejsze dolegliwości

bólów w grupie osób zaszczepionych Shingrix® (WMD=-1,20 [-2,09; -0,31]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 19, Rysunek 6).

Rysunek 6. Wynik w skali ZBPI „średni ból” (populacja mTVC)

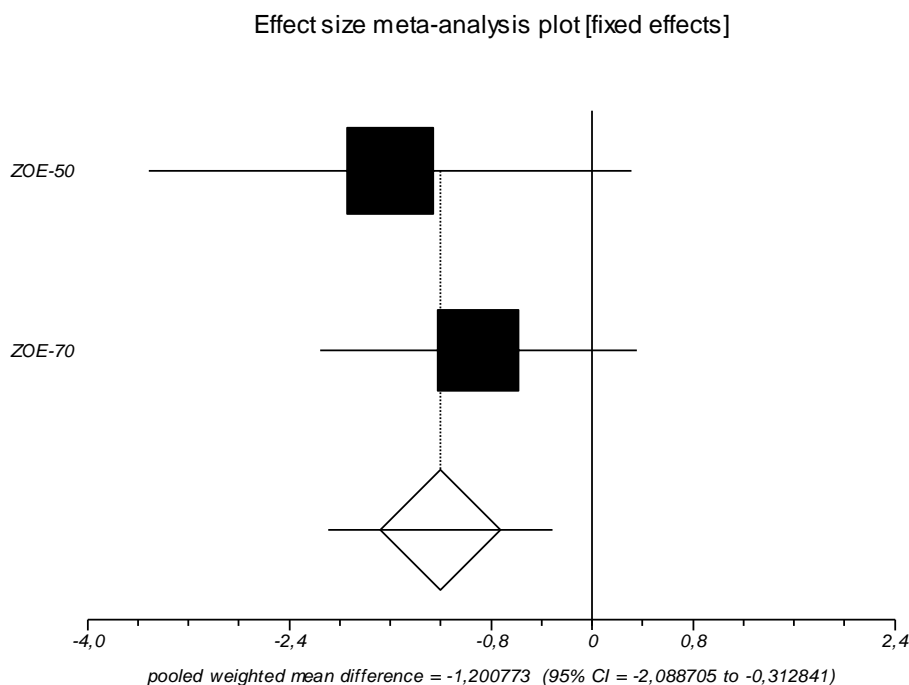


Tabela 19. Średni wynik w skali ZBPI

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	Shingrix®		PLC		p	MD/WMD [95%CI]
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
ZBPI „najgorszy ból”	do 14 dni po wystąpieniu objawów półpaśca	ZOE-50	8	5,5 (2,73)	241	6,7 (2,94)	bd	-1,20 [-3,27; 0,87]
		ZOE-70	21	5,8 (3,06)	208	6,9 (3,05)	bd	-1,10 [-2,47; 0,27]
		ZOE-70 (pooled)	23	5,7 (2,96)	263	7,0 (3,02)	bd	-1,30 [-2,59; -0,01]
		Wynik metaanalizy	29	-	449	-	-	-1,13 [-2,25; -0,02]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,006858 (df = 1) P = 0,934								
ZBPI „średni ból”	do 14 dni po wystąpieniu objawów półpaśca	ZOE-50	8	3,9 (1,89)	241	5,5 (2,74)	bd	-1,60 [-3,52; 0,32]
		ZOE-70	21	4,6 (2,60)	208	5,5 (2,81)	bd	-0,90 [-2,15; 0,35]
		ZOE-70 (pooled)	23	4,5 (2,50)	263	5,6 (2,81)	bd	-1,10 [-2,29; 0,09]
		Wynik metaanalizy	29	-	449	-	-	-1,20 [-2,09; -0,31]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,585053 (df = 1) P = 0,4443								

Do oceny jakości życia w badaniach ZOE-50 i ZOE-70 wykorzystano również kwestionariusz SF-36. Kwestionariusz SF-36 ocenia następujące obszary: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, dolegliwości bólowe, ogólne postrzeganie stanu zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne i poczucie zdrowia psychicznego. Każdy obszar jest oceniany w skali od 0 do 100, gdzie

100 oznacza optymalne funkcjonowanie. Obliczono również sumaryczne wyniki dla komponentu fizycznego (PCS) oraz komponentu psychicznego (MCS). Porównanie poszczególnych obszarów mierzonych za pomocą SF-36 między grupami Shingrix® i placebo wskazuje na tendencję do lepszej jakości życia w grupach stosujących szczepionkę Shingrix® niż w grupach placebo. Jednak tylko w nielicznych obszarach wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki Shingrix® względem braku szczepienia.

Tabela 20. Średni wynik w skali SF-36

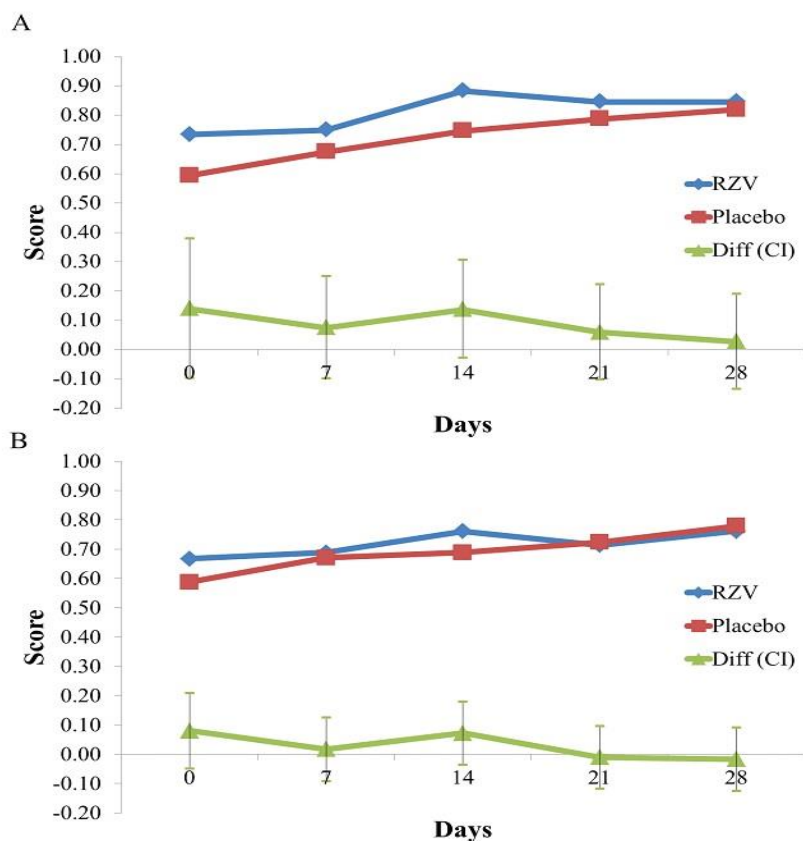
Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	Shingrix®		PLC		p	95%CI MD
			N	Średnia [^]	N	Średnia [^]		
<i>Physical functioning</i>	1 tydz.	ZOE-50	-	70,7	-	71,0	bd	[-16,0; 15,2]
		ZOE-70 (pooled)	-	61,9	-	65,6	bd	[-14,3; 6,86]
<i>Physical role</i>	1 tydz.	ZOE-50	-	72,3	-	61,8	bd	[-8,4; 29,6]
		ZOE-70 (pooled)	-	64,9	-	57,5	bd	[-4,8; 19,5]
<i>Bodily pain</i>	1 tydz.	ZOE-50	-	62,2	-	49,0	bd	[-4,4; 30,8]
		ZOE-70 (pooled)	-	55,8	-	49,8	bd	[-5,4; 17,5]
<i>General health</i>	1 tydz.	ZOE-50	-	63,9	-	63,4	bd	[-14,3; 15,4]
		ZOE-70 (pooled)	-	56,5	-	61,1	bd	[-13,3; 3,9]
<i>Vitality</i>	1 tydz.	ZOE-50	-	54,5	-	53,6	bd	[-15,2; 17,0]
		ZOE-70 (pooled)	-	54,7	-	53,4	bd	[-8,6; 11,2]
<i>Social functioning</i>	1 tydz.	ZOE-50	-	76,9	-	68,5	bd	[-9,4; 26,2]
		ZOE-70 (pooled)	-	71,4	-	68,2	bd	[-8,3; 14,6]
<i>Role emotional</i>	1 tydz.	ZOE-50	-	88,3	-	71,9	bd	[-1,0; 33,8]
		ZOE-70 (pooled)	-	80,2	-	67,4	bd	[1,0; 24,5]
<i>Mental health</i>	1 tydz.	ZOE-50	-	66,7	-	67,8	bd	[-15,4; 13,2]
		ZOE-70 (pooled)	-	65,4	-	67,6	bd	[-11,3; 6,9]
PCS	1 tydz.	ZOE-50	-	46,9	-	45,2	bd	[-4,0; 7,3]
		ZOE-70 (pooled)	-	43,7	-	44,2	bd	[-3,9; 3,1]
MCS	1 tydz.	ZOE-50	-	49,1	-	46,0	bd	[-4,4; 10,6]
		ZOE-70 (pooled)	-	48,0	-	45,7	bd	[-2,5; 7,0]

[^] - średnia wyznaczana metodą najmniejszych kwadratów (LS Mean)

Ponadto do oceny jakości życia w badaniach ZOE wykorzystano skalę EQ-5D. Szacunkowa utrata użyteczności mierzona w skali EQ-5D w okresie pierwszych 28 dni od wystąpienia wysypki była najwyższa w dniu 0. i zmniejszała się w czasie we wszystkich grupach wiekowych wraz z poprawą stanu zdrowia chorych, ale negatywny wpływ półpaśca na jakość życia utrzymywał się do końca 4. tygodnia (Rysunek 7). Szacunkowe różnice w średnich wynikach użyteczności w skali EQ-5D między grupami Shingrix® i placebo były największe w dniu 0. (do 0,14 w badaniu ZOE-50) i zmniejszały się wraz ze zdrowieniem chorych. Przyjmując oceny użyteczności przed epizodem półpaśca jako wartość wyjściową, skuteczność szczepionki pod względem zmniejszenia utraty użyteczności z powodu

półpaśca w okresie pierwszych 28 dni po wystąpieniu wysypki oszacowano na 63,7% w badaniu ZOE-50 i 21,2% w analizie zbiorczej ZOE-70 (łączna analiza dla osób w wieku ≥ 70 lat uczestniczących w badaniach ZOE-50 i ZOE-70).

Rysunek 7. Wynik w skali EQ-5D



A - wyniki dla badania ZOE-50; B - wyniki dla populacji 70+ lat z badań ZOE-50 i ZOE-70 (ZOE-70 *pooled*)

5.5. Nasilenie bólu

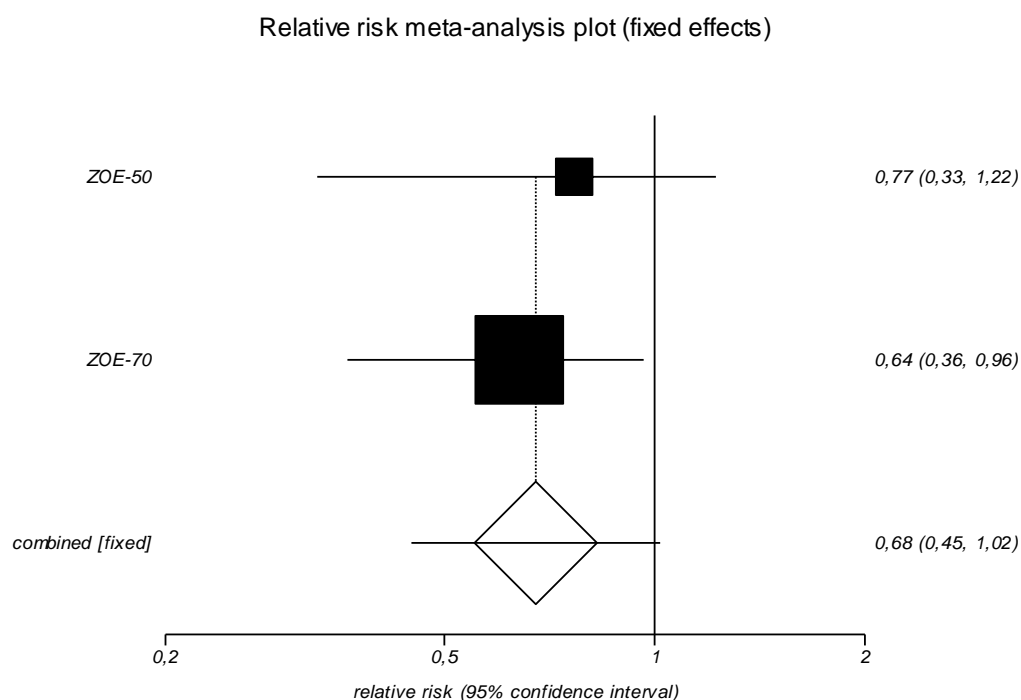
W tabeli poniżej (Tabela 21) przedstawiono dane dotyczące liczby osób ze znacznym nasileniem bólu związanym z półpaścem i ocenianym za pomocą kwestionariusza ZBPI. Za ból o znacznym nasileniu uznawano ból, którego objawy oceniono na minimum 7 punktów w częściach „najgorszy ból” i „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin”. Należy podkreślić, że ocena tego punktu końcowego dotyczy wyłącznie podgrupy osób, u których wystąpił półpasiec, dlatego grupa osób zaszczepionych Shingrix[®], u których oceniano nasilenie bólu jest dużo mniejsza niż grupa kontrolna.

W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że ryzyko wystąpienia bólu o znacznym nasileniu (wynik ≥ 7 w skali ZBPI „najgorszy ból”) jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix[®] w porównaniu do grupy placebo w badaniu ZOE-70 (RR=0,64 [0,36; 0,96]) oraz dla populacji

łącznej osób w wieku ≥ 70 lat uwzględnionych w badaniach ZOE-50 i ZOE-70 (RR= 0,64 [0,37; 0,93]). NNT wynosi 5, co oznacza, że stosując u 5 osób Shingrix® zamiast brak szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia bólu o znacznym nasileniu ocenianym w skali ZBPI „najgorszy ból” w okresie 3-5 lat. W badaniu ZOE-50 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, co wynika z małej liczebnie grupy badanej, w której możliwa była ocena tego punktu końcowego (8 osób). Tylko u 4 osób z grupie zaszczepionej szczepionką Shingrix® wystąpił ból o znacznym nasileniu, natomiast w grupie placebo taki ból wystąpił u 157 osób (Tabela 21).

W wyniku kumulacji ilościowej danych z 2 badań (ZOE-50 i ZOE-70) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólu o znacznym nasileniu (wynik ≥ 7 w skali ZBPI „najgorszy ból”) (RR=0,68 [0,45; 1,02]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 21, Rysunek 8).

Rysunek 8. Ból o znacznym nasileniu (wynik ≥ 7 w skali ZBPI „najgorszy ból”) (populacja mTVC)



W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że ryzyko wystąpienia bólu o znacznym nasileniu (wynik ≥ 7 w skali ZBPI „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin”) jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,14 [0,02; 0,96]) w badaniu ZOE-50 oraz dla populacji łącznej osób w wieku ≥ 70 lat uwzględnionych w badaniach ZOE-50 i ZOE-70 (RR=0,48 [0,21; 0,95]). W badaniu ZOE-50 wartość NNT wyniosła 3, co oznacza, że stosując u 3 osób w wieku ≥ 50 lat Shingrix® zamiast brak szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia bólu o znacznym nasileniu ocenianym w skali ZBPI „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin”

w okresie 3-5 lat. W analizie łącznej dla osób w wieku ≥ 70 lat uwzględnionych w badaniach ZOE-50 i ZOE-70 wartość NNT wyniosła 5, co oznacza, że stosując u 5 osób w wieku ≥ 70 lat Shingrix[®] zamiast brak szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia bólu o znacznym nasileniu ocenianym w skali ZBPI „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin” w okresie 3-5 lat. Różnice zaobserwowane w badaniu ZOE-70 nie były istotne statystycznie (Tabela 21).

W wyniku kumulacji ilościowej danych z 2 badań (ZOE-50 i ZOE-70) wykazano, że ryzyko wystąpienia bólu o znacznym nasileniu (wynik ≥ 7 w skali ZBPI „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin”) w przebiegu półpaśca jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix[®] w porównaniu do grupy placebo (RR=0,44 [0,21; 0,96]). NNT wynosi 5 [3; 12], co oznacza, że stosując u 5 osób Shingrix[®] zamiast brak szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia bólu o znacznym nasileniu ocenianym w skali ZBPI „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin” w okresie 3-5 lat. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Tabela 21, Rysunek 9).

Rysunek 9. Ból o znacznym nasileniu (wynik ≥ 7 w skali ZBPI „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin”) (populacja mTVC)

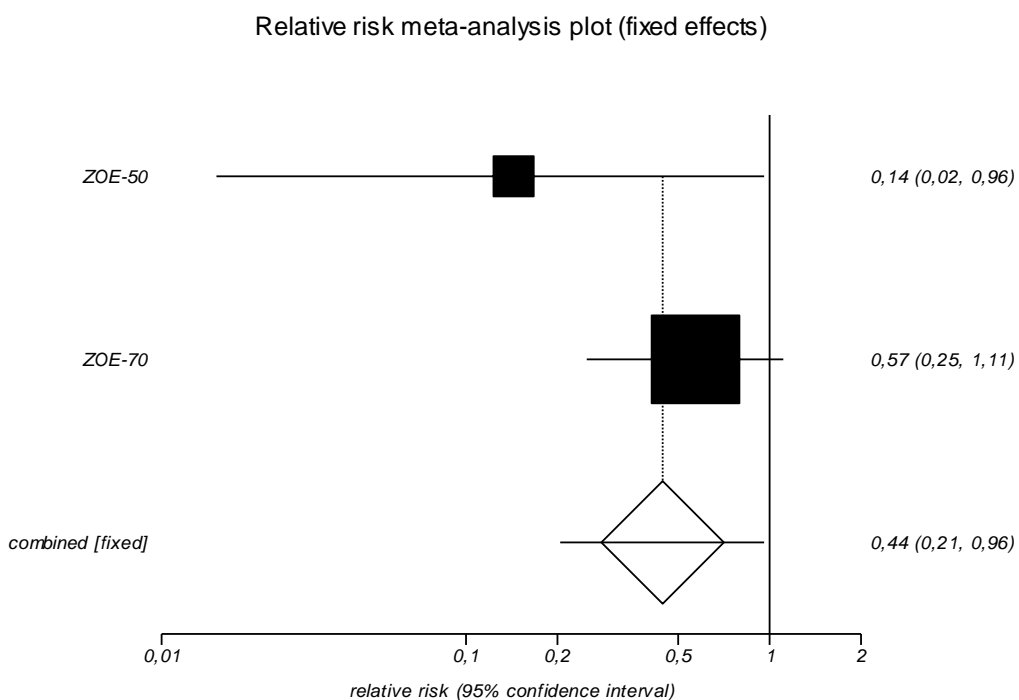


Tabela 21. Ból o znacznym nasileniu oceniany w skali ZBPI (populacja mTVC)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
Ból o znacznym nasileniu (wynik ≥7 w skali ZBPI „najgorszy ból”)										
ZOE-50	3-5 lat	4/8	50,0	157/241	65,1	0,77 [0,33; 1,22]	-0,15 [-0,44; 0,14]	NS	bd	wysoki
ZOE-70	3-5 lat	9/21	42,9	139/208	66,8	0,64 [0,36; 0,96]	-0,24 [-0,44; -0,02]	5 [3; 45]	bd	wysoki
ZOE-70 <i>pooled</i>	3-5 lat	10/23	43,5	180/263	68,4	0,64 [0,37; 0,93]	-0,25 [-0,44; -0,04]	5 [3; 24]	bd	wysoki
Wynik metaanalizy	3-5 lat	13/29	44,8	296/449	65,9	0,68 [0,45; 1,02]	-0,21 [-0,40; -0,03]	5 [3; 38]	-	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,168242 (df = 1) P = 0,6817										
Ból o znacznym nasileniu (wynik ≥7 w skali ZBPI „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin”)										
ZOE-50	3-5 lat	0/8	0,0	98/241	40,7	0,14 [0,02; 0,96]	-0,35 [-0,47; -0,08]	3 [3; 14]	bd	wysoki
ZOE-70	3-5 lat	5/21	23,8	87/208	41,8	0,57 [0,25; 1,11]	-0,18 [-0,33; 0,04]	NS	bd	wysoki
ZOE-70 <i>pooled</i>	3-5 lat	5/23	21,7	118/263	44,9	0,48 [0,21; 0,95]	-0,23 [-0,37; -0,02]	5 [3; 48]	bd	wysoki
Wynik metaanalizy	3-5 lat	5/29	17,2	185/449	41,2	0,44 [0,21; 0,96]	-0,23 [-0,38; -0,09]	5 [3; 12]	-	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,059574 (df = 1) P = 0,3033										

Poniżej przedstawiono dodatkowo dane dotyczące liczby osób z klinicznie istotnym bólem związanym z półpasiec ocenianym za pomocą kwestionariusza ZBPI. Za ból istotny klinicznie uznawano ból, którego objawy oceniono na co najmniej 3 punkty w skali ZBPI w części „najgorszy ból”. Tutaj również należy zaznaczyć, że ocena tego punktu końcowego dotyczy wyłącznie podgrupy osób, u których wystąpił półpasiec, dlatego grupa osób zaszczepionych Shingrix®, u których oceniano wystąpienie klinicznie istotnego bólu jest dużo mniejsza niż grupa kontrolna otrzymująca placebo.

W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że ryzyko wystąpienia istotnego klinicznie bólu (wynik ≥3 w skali ZBPI „najgorszy ból”) jest porównywalne w obu ocenianych grupach w każdym z uwzględnionych badań klinicznych. W wyniku kumulacji ilościowej danych z 2 badań (ZOE-50 i ZOE-70) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia klinicznie istotnego bólu (wynik ≥3 w skali ZBPI „najgorszy ból”) (RR=0,92 [0,78; 1,10]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 22).

Rysunek 10. Klinicznie istotny ból (wynik ≥ 3 w skali ZBPI „najgorszy ból”) (populacja mTVC)

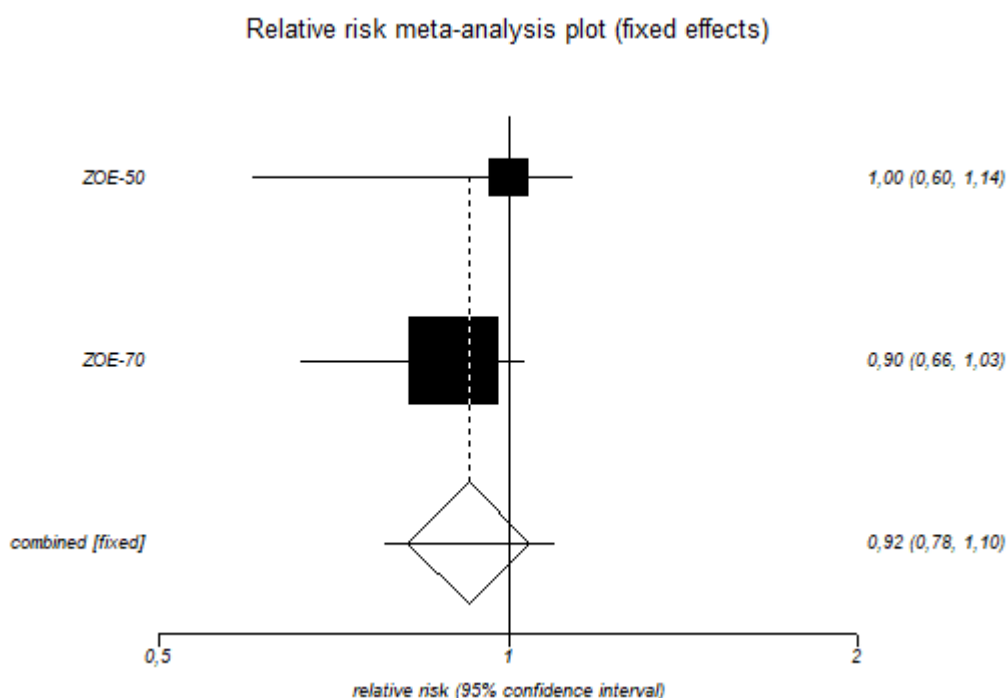


Tabela 22. Klinicznie istotny ból (wynik ≥ 3 w skali ZBPI „najgorszy ból”)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
ZOE-50	3-5 lat	7/8	87,5	211/241	87,6	1,00 [0,60; 1,14]	-0,001 [-0,35; 0,12]	NS	0,113	wysoki
ZOE-70	3-5 lat	17/21	81,0	188/208	90,4	0,90 [0,66; 1,03]	-0,09 [-0,31; 0,03]	NS	0,085	wysoki
ZOE-70 pooled	3-5 lat	19/23	82,6	239/263	90,9	0,91 [0,69; 1,03]	-0,08 [-0,28; 0,03]	NS	0,032	wysoki
Wynik metaanalizy	3-5 lat	24/29	82,8	399/449	88,9	0,92 [0,78; 1,10]	-0,07 [-0,21; 0,07]	NS	-	wysoki

Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,413495 (df = 1) P = 0,5202

5.6. Czas trwania klinicznie istotnego bólu związanego z półpaścem

W tabeli poniżej (Tabela 23) przedstawiono dane dotyczące średniej liczby dni z klinicznie istotnym bólem (wynik ≥ 3 w skali ZBPI „najgorszy ból”) w badaniach ZOE-50 i ZOE-70 dla populacji ogólnej, jak i w grupach wiekowych. W badaniu ZOE-50 istotny klinicznie ból trwał o 9,6 dnia krócej w grupie Shingrix® względem grupy placebo, w kolei w badaniu ZOE-70 różnica na korzyść Shingrix® wynosiła 13,9 dnia. Różnice zaobserwowane w populacji ogólnej i w poszczególnych grupach wiekowych obu badań były jednak nieistotne statystycznie, co wynikać może z bardzo małej liczebnie grupy osób

zaszczepionych Shingrix®, dla których była możliwa ocena tego punktu końcowego tj. osób, u których wystąpił półpasiec po szczepieniu.

W badaniu ZOE-50 mediana czasu do ustąpienia klinicznie istotnego bólu (tj. ZBPI „najgorszy ból” ≥ 3) wynosiła 14 dni w grupie Shingrix® i 17 dni w grupie placebo. Zaobserwowane różnice nie były istotne statystycznie ($p=0,600$). W analizie łącznej dla osób w wieku ≥ 70 lat uwzględnionych w badaniach ZOE-50 i ZOE-70 mediany te wynosiły 14 i 22 dni odpowiednio a zaobserwowane różnice również nie były istotne statystycznie ($p=0,409$).

W wyniku kumulacji ilościowej danych z 2 badań ZOE-50 i ZOE-70 dla populacji ogólnej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do średniej liczby dni z klinicznie istotnym bólem (wynik ≥ 3 w skali ZBPI „najgorszy ból”) (WMD=-11,35 [-27,52; 4,82]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

Rysunek 11. Średnia liczba dni z klinicznie istotnym bólem (wynik ≥ 3 w skali ZBPI „najgorszy ból”)

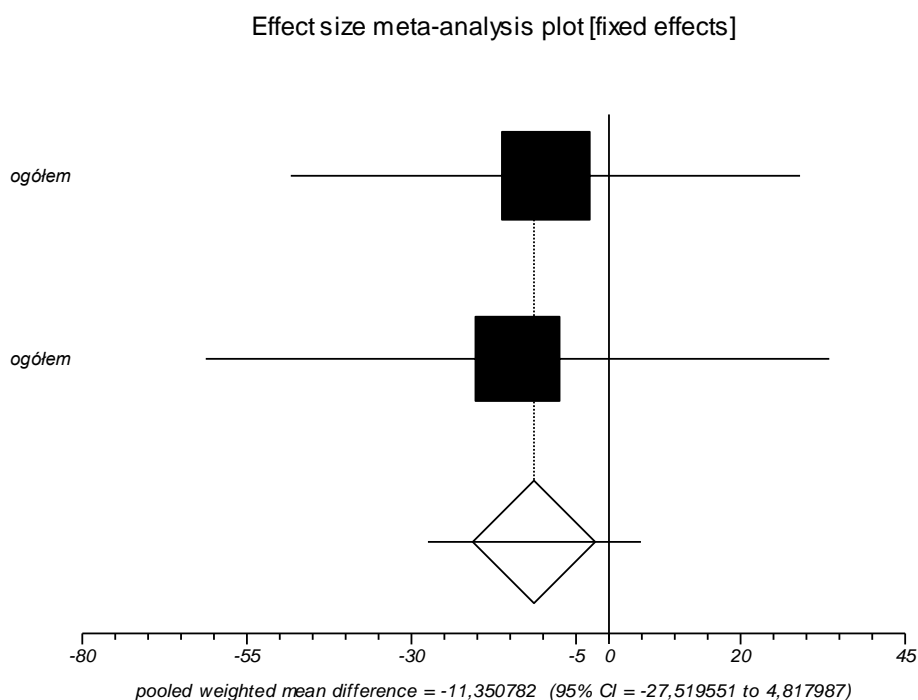


Tabela 23. Średnia liczba dni z klinicznie istotnym bólem (wynik ≥ 3 w skali ZBPI „najgorszy ból”)

Badanie	Okres obserwacji	Grupa wiekowa	Shingrix®		PLC		p	MD/WMD [95%CI]
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
ZOE-50	3-5 lat	ogółem	7	20,6 (26,8)	221	30,2 (51,9)	0,6267	-9,60 [-48,27; 29,07]
		50-59 lat	4	12,0 (11,8)	91	28,7 (48,4)	bd	-16,70 [-64,42; 31,02]
		60-69 lat	1	78,0 (0,0)	74	21,6 (29,3)	bd	56,40 [-1,41; 114,21]
		≥ 70 lat	2	9,0 (4,2)	56	44,0 (74,4)	bd	-35,00 [-139,00; 69,00]
ZOE-70	3-5 lat	ogółem	18	34,6 (45,54)	198	48,5 (101,40)	0,5653	-13,90 [-61,25; 33,45]

Badanie	Okres obserwacji	Grupa wiekowa	Shingrix®			PLC			p	MD/WMD [95%CI]
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)				
		70-79 lat	15	21,8 (31,41)	150	47,9 (100,08)		bd	-26,10 [-77,12; 24,92]	
		≥80 lat	3	98,7 (57,73)	48	50,4 (106,51)		bd	48,30 [-74,13; 170,73]	
Wynik metaanalizy	3-5 lat	≥50 lat	25	-	419	-	-	-	-11,35 [-27,52; 4,82]	
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,065581 (df = 1) P = 0,7979										

W tabeli poniżej (Tabela 24) przedstawiono dane dotyczące czasu trwania klinicznie istotnego bólu (wynik ≥ 3 w skali ZBPI „najgorszy ból”) u osób z potwierdzonym półpaścem w badaniach ZOE-50 i ZOE-70 dla populacji ogólnej, jak i w analizowanych grupach wiekowych w badaniu ZOE-50.

Skuteczność szczepionki Shingrix® w skróceniu czasu trwania klinicznie istotnego bólu związanego z półpaścem (wynik ≥ 3 w skali ZBPI „najgorszy ból”) u uczestników z potwierdzonym epizodem półpaśca została oszacowana na poziomie 26,9% w badaniu ZOE-50 i 28,4% w badaniu ZOE-70. Różnice zaobserwowane w populacji ogólnej oraz w poszczególnych grupach wiekowych badania ZOE-50 były jednak nieistotne statystycznie, co wynikać może z bardzo małej liczebnie grupy osób zaszczepionych Shingrix®, dla których była możliwa ocena tego punktu końcowego tj. osób, u których wystąpił półpasiec po szczepieniu.

Tabela 24. Czas trwania klinicznie istotnego bólu (wynik ≥ 3 w skali ZBPI „najgorszy ból”)

Badanie	Okres obserwacji	Grupa wiekowa	Shingrix®			PLC			p	VE [95%CI]
			N	n	T	N	n	T		
		ogółem	9	7	146	254	221	6705	0,432	26,9 [-59,6; 66,5]
ZOE-50	3-5 lat	50-59 lat	4	4	48	103	91	2624	bd	-1,9 [-184,3 63,5]
		60-69 lat	3	1	80	90	74	1612	bd	69,2 [-135,7 95,9]
		≥70 lat	2	2	18	61	56	2469	bd	22,4 [-232,9 81,9]
ZOE-70	3-5 lat	ogółem	23	18	628	223	198	9633	0,188	28,4 [-17,7; 56,4]

n – liczba osób z co najmniej jednym potwierdzonym epizodem półpaśca oraz co najmniej 1 dniem klinicznie istotnego bólu związanego z półpaścem; N - liczba osób z co najmniej jednym potwierdzonym epizodem półpaśca; T - liczba dni z klinicznie istotnym bólem związanym z półpaścem

5.7. Stosowanie leków przeciwbólowych

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby osób, u których konieczne było zastosowanie leczenia przeciwbólowego w związku z półpaścem. W obu badaniach (ZOE-50 i ZOE-70) przeprowadzono analizę dla populacji mTVC, która obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały obie dawki szczepionki/placebo oraz u których nie wystąpił półpasiec w okresie 30 dni po drugiej dawce szczepionki/placebo. Ocena tego punktu końcowego dotyczy wyłącznie podgrupy osób, u których wystąpił półpasiec, dlatego grupa osób zaszczepionych Shingrix®, u których oceniano konieczność stosowania leków przeciwbólowych jest dużo mniejsza niż grupa kontrolna.

W badaniu ZOE-50 zastosowanie co najmniej jednego leku przeciwbólowego w związku z pólpaćcem było konieczne u 66,7% uczestników w grupie Shingrix® i u 74,8% osób w grupie placebo, u których potwierdzono epizod pólpaćca. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR= 0,89 [0,47; 1,19]). W badaniu ZOE-70 odsetki te kształtowały się na poziomie odpowiednio 43,5% i 71,8%. W badaniu tym ryzyko konieczności leczenia przeciwbólowego było istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,61 [0,36; 0,89]).

W wyniku kumulacji ilościowej danych z 2 badań wykazano, że ryzyko konieczności leczenia przeciwbólowego jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,69 [0,49; 0,98]). NNT wynosi 5 [3; 21], co oznacza, że stosując u 5 osób Shingrix® zamiast brak szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć konieczności wdrożenia leczenia przeciwbólowego w związku z pólpaćcem w okresie 3-5 lat. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 25, Rysunek 12).

Rysunek 12. Konieczność zastosowania leków przeciwbólowych (populacja mTVC)

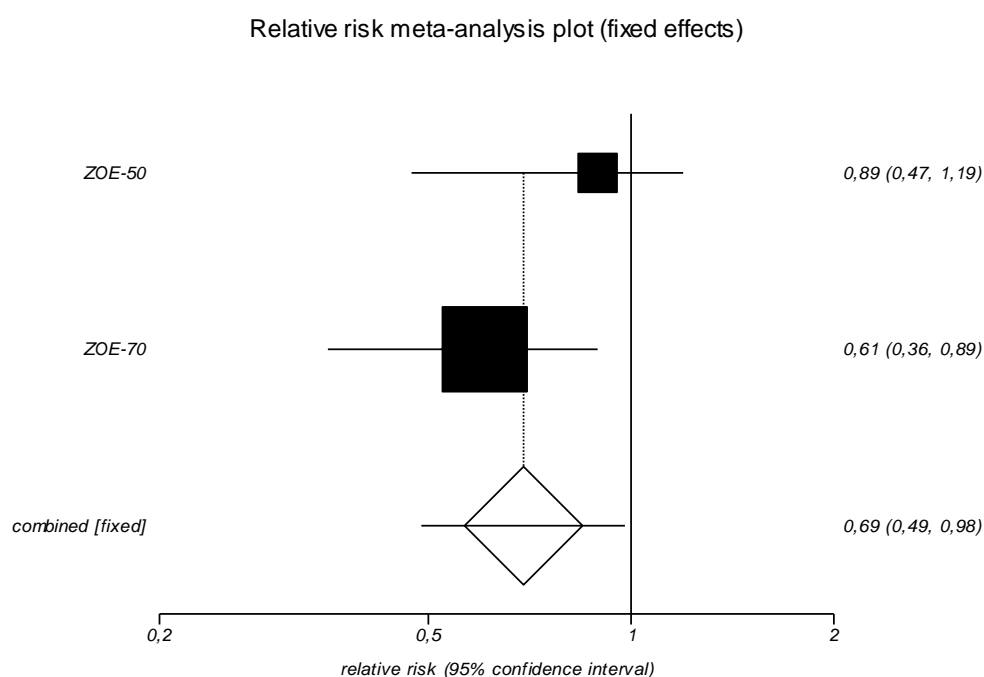


Tabela 25. Konieczność zastosowania leków przeciwbólowych (populacja mTVC)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
ZOE-50	3-5 lat	6/9	66,7	190/254	74,8	0,89 [0,47; 1,19]	-0,08 [-0,40; 0,14]	NS	0,697	wysoki
ZOE-70	3-5 lat	10/23	43,5	160/223	71,7	0,61 [0,36; 0,89]	-0,28 [-0,47; -0,08]	4 [3; 14]	0,008	wysoki
Wynik metaanalizy	3-5 lat	16/32	50,0	350/477	73,4	0,69 [0,49; 0,98]	-0,22 [-0,40; -0,05]	5 [3; 21]	-	wysoki

Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,425248 (df = 1) P = 0,2325

5.8. Czas trwania leczenia przeciwbólowego związanego z półpaścem

W tabeli poniżej (Tabela 26) przedstawiono dane dotyczące czasu trwania leczenia przeciwbólowego u osób z potwierdzonym epizodem półpaśca w badaniach ZOE-50 i ZOE-70 dla populacji ogólnej, jak i w analizowanych grupach wiekowych.

Skuteczność szczepionki Shingrix® w skróceniu czasu trwania leczenia przeciwbólowego związanego z półpaścem u uczestników z potwierdzonym epizodem półpaśca została oszacowana na poziomie 24,7% w badaniu ZOE-50 i 49,3% w badaniu ZOE-70. Różnice zaobserwowane w populacji ogólnej oraz w poszczególnych grupach wiekowych badania ZOE-50 były jednak nieistotne statystycznie, w przeciwieństwie do badania ZOE-70, gdzie istotne statystycznie skrócenie czasu trwania leczenia przeciwbólowego wykazano w populacji ogólnej i w grupie osób w wieku 70-79 lat. Wynikać to może z bardzo małej liczebnie grupy osób zaszczepionych Shingrix® uwzględnionych w analizie dla tego punktu końcowego, tj. osób wymagających leczenia przeciwbólowego wśród osób zaszczepionych Shingrix®.

Tabela 26. Czas trwania leczenia przeciwbólowego (populacja mTVC)

Badanie	Okres obserwacji	Grupa wiekowa	Shingrix®			PLC			p	VE [95%CI]
			N	n	T	N	n	T		
ZOE-50	3-5 lat	ogółem	9	6	159	254	190	14524	0,5056	24,7 [-73,7; 67,4]
		50-59 lat	4	3	53	103	82	4056	0,7468	17,5 [-164,9; 74,3]
		60-69 lat	3	2	42	90	63	4707	0,9789	1,9 [-325,8; 77,4]
		≥70 lat	2	1	64	61	45	5761	0,4102	57,7 [-227,3; 94,5]
ZOE-70	3-5 lat	ogółem	23	10	1108	223	160	31949	0,040	49,3 [2,9; 73,5]
		70-79 lat	17	7	bd	169	123	bd	bd	58,94 [11,45; 80,96]
		≥80 lat	6	3	bd	54	37	bd	bd	-14,56 [-303,30; 67,46]

n – liczba osób z co najmniej jednym potwierdzonym epizodem półpaśca oraz co najmniej 1 dniem klinicznie istotnego bólu związanego z półpaścem; N - liczba osób z co najmniej jednym potwierdzonym epizodem półpaśca; T - liczba dni z klinicznie istotnym bólem związanym z półpaścem

5.9. Długość utrzymywania się skuteczności szczepionki w zapobieganiu półpaścowi

Po zakończeniu fazy randomizowanej badania ZOE-50 i ZOE-70 uczestnikom, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki w ramach tych badań zaproponowano udział w fazie kontynuacji (LTFU - *long-term follow-up*) w ramach badania otwartego (badanie ZOE-LTFU). Około 50% osób zaszczepionych zdecydowało się poddać obserwacji w dłuższym terminie.

W badaniu ZOE-LTFU przeprowadzono analizę dla populacji mTVC, która obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały obie dawki szczepionki/placebo oraz u których nie wystąpił półpaśiec

w okresie 30 dni po drugiej dawce szczepionki/placebo (populacja mTVC). W grupie tej średni wiek w chwili otrzymania pierwszej dawki szczepionki w ZOE-50/70 wynosił średnio 67,3 lata. Osoby, u których potwierdzono półpasiec w badaniach ZOE-50/70, nie były dalej obserwowane i kończyły swój udział, jeśli chodzi o analizę skuteczności. Ze względu na to, że ponad połowa osób, które otrzymały placebo w fazie randomizowanej badania ZOE-50/70, po jej zakończeniu została zaszczepiona Shingrix®, do oceny skuteczności szczepionki Shingrix® w fazie LTFU wykorzystano historyczne oszacowania dla wskaźników zachorowalności uzyskane dla grup otrzymujących placebo we wcześniejszej fazie badania.

Dla okresu co najmniej 4-letniej dodatkowej obserwacji w ramach badania ZOE-LTFU (średnio od 5,6 (±0,3) lat do 9,6 (±0,3) lat po szczepieniu), wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko półpaśca w grupie Shingrix® w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (RR=0,18 [0,14; 0,25]).

Analiza przeprowadzona dla całego okresu obserwacji wynoszącego średnio do 9,6 (±0,3) lat począwszy od 1 miesiąca po 2 dawce również wykazała, że ryzyko wystąpienia półpaśca jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy niezaszczepionej przeciwko półpaścowi (RR=0,11 [0,09; 0,14]).

Tabela 27. Półpasiec – skuteczność długoterminowa (populacja mTVC)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC*		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
ZOE-50/70	≥4 lata ^a	52/7 277	0,7	283/7 277	3,9	0,18 [0,14; 0,25]	-0,03 [-0,04; -0,03]	32 [28; 37]	<0,0001	wysoki
ZOE-50/70	9,6 lat ^b	84/13 881	0,6	765/13 881	5,5	0,11 [0,09; 0,14]	-0,05 [-0,05; -0,05]	21 [19; 23]	<0,0001	wysoki

* - dopasowana historyczna grupa kontrolna z badań ZOE-50/70; ta sama wielkość populacji (N) i okres obserwacji zostały uwzględnione dla historycznej grupy kontrolnej i grupy badanej; liczba osób ze zdarzeniem (n) dla historycznej grupy kontrolnej reprezentuje przewidywaną liczbę uczestników grupy placebo z badania ZOE-50/70 z co najmniej jednym potwierdzonym epizodem półpaśca na podstawie oszacowanej częstości występowania

^a - obejmuje co najmniej 4-letni dodatkowy okres obserwacji w ZOE-LTFU po zakończeniu badania RCT (okres średnio od 5,6 (±0,3) do 9,6 (±0,3) lat po szczepieniu)

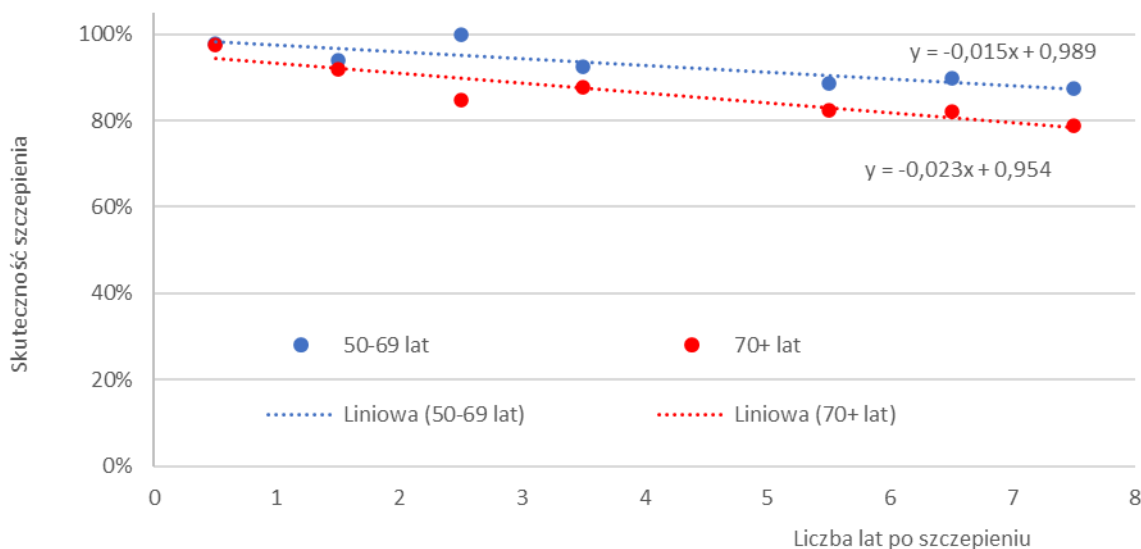
^b - obejmuje okres od 1 miesiąca po 2 dawce do średnio 9,6 (±0,3) lat po szczepieniu

Wyniki badania ZOE-LTFU zostały wykorzystane do oszacowania wyjściowego poziomu skuteczności szczepienia przeciwko półpaścowi szczepionką Shingrix® oraz stopnia zmniejszania się (*waning*) skuteczności szczepionki w czasie (roczny wskaźnik zmniejszania się skuteczności w kolejnych latach po szczepieniu), które wykorzystano w modelu ekonomicznym.

Skuteczność 2-dawkowego schematu szczepienia i spadek skuteczności (*waning*) po podaniu dwóch dawek szczepionki Shingrix® dla dwóch grup wiekowych (50-69 lat oraz 70+ lat) oszacowano na podstawie danych z 8-letniego okresu obserwacji w badaniach ZOE (ZOE-LTFU). Szacowany wyjściowy poziom skuteczności szczepienia po podaniu szczepionki wynosi 98,9% w grupie wiekowej 50-69 lat

i skuteczność ta maleje o 1,5% rocznie. W grupie osób w wieku 70+ lat wyjściowy poziom skuteczności szczepienia wynosi natomiast 95,4% i maleje o 2,3% rocznie (Rysunek 13).

Rysunek 13. Oszacowanie skuteczności szczepienia przeciwko półpaścowi szczepionką Shingrix® w poszczególnych latach po szczepieniu (oszacowanie na podstawie wyników badania ZOE-LTFU)



5.10. Ocena skuteczności w podgrupach osób z chorobami współistniejącymi

Badania ZOE-50 i ZOE-70 nie były zaplanowane w celu wykazania skuteczności w podgrupach osób osłabionych, w tym osób z wieloma chorobami współistniejącymi, niemniej jednak osoby te nie były wykluczone z badań. W badaniach tych wzięło udział około 13 000 osób z zaburzeniami zdrowotnymi, w tym ze schorzeniami zwiększającymi ryzyko wystąpienia HZ. Analiza retrospektywna (*post-hoc*) dotycząca skuteczności w zapobieganiu potwierdzonemu HZ u osób z typowymi schorzeniami (w tym m.in. cukrzyca, nadciśnienie, choroba niedokrwienna serca, niedoczynność tarczycy, zaćma, astma, osteoporoza/osteopenia, choroby zwyrodnieniowe stawów i/lub kręgosłupa, depresja, choroby nerek i choroby o podłożu immunologicznym) wykazała, że skuteczność szczepionki w tej grupie jest zgodna z ogólną skutecznością w zapobieganiu HZ.

W tabeli poniżej (Tabela 28) przedstawiono dane dotyczące liczby osób z poszczególnymi chorobami współistniejącymi, u których wystąpił półpasiec, a obecność materiału genetycznego wirusa została potwierdzona metodą RT-PCR. Dodatkowo przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności szczepionki Shingrix® w zapobieganiu półpaścowi w zależności od liczby chorób współistniejących.

Wyniki przedstawiono dla łącznej populacji osób włączonych do badań ZOE-50 i ZOE-70. Przeprowadzono analizę dla populacji mTVC, która obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały

obie dawki szczepionki/placebo oraz u których nie wystąpił półpasiec w okresie 30 dni po drugiej dawce szczepionki/placebo (populacja mTVC).

W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że szczepionka Shingrix® istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko półpaśca niezależnie od rodzaju i liczby chorób współistniejących. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 28).

Tabela 28. Półpasiec u osób z chorobami współistniejącymi (populacja mTVC)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
Nadciśnienie										
ZOE-50/70	4 lata	21/7206	0,3	254/7226	3,5	0,08 [0,05; 0,13]	-0,03 [-0,04; -0,03]	32 [28; 36]	bd	wysoki
Choroby zwyrodnieniowe stawów i/lub kręgosłupa										
ZOE-50/70	4 lata	16/4951	0,3	178/5032	3,5	0,09 [0,06; 0,15]	-0,03 [-0,04; -0,03]	32 [27; 37]	bd	wysoki
Dyslipidemia										
ZOE-50/70	4 lata	15/4628	0,3	169/4707	3,6	0,09 [0,05; 0,15]	-0,03 [-0,04; -0,03]	31 [26; 37]	bd	wysoki
Cukrzyca										
ZOE-50/70	4 lata	7/2350	0,3	80/2372	3,4	0,09 [0,04; 0,19]	-0,03 [-0,04; -0,02]	33 [26; 43]	bd	wysoki
Osteoporoza/osteopenia										
ZOE-50/70	4 lata	5/1481	0,3	72/1528	4,7	0,07 [0,03; 0,17]	-0,04 [-0,06; -0,03]	23 [18; 30]	bd	wysoki
Choroba refluksowa przełyku										
ZOE-50/70	4 lata	6/1334	0,4	44/1313	3,4	0,13 [0,06; 0,31]	-0,03 [-0,04; -0,02]	35 [25; 52]	bd	wysoki
Zaburzenia snu										
ZOE-50/70	4 lata	4/1304	0,3	56/1309	4,3	0,07 [0,03; 0,19]	-0,04 [-0,05; -0,03]	26 [20; 35]	bd	wysoki
Choroby gruczołu krokowego										
ZOE-50/70	4 lata	2/1244	0,2	50/1285	3,9	0,04 [0,01; 0,15]	-0,04 [-0,05; -0,03]	27 [21; 37]	bd	wysoki
Niedoczynność tarczycy										
ZOE-50/70	4 lata	4/1167	0,3	28/1147	2,4	0,14 [0,05; 0,38]	-0,02 [-0,03; -0,01]	48 [32; 82]	bd	wysoki
Depresja										
ZOE-50/70	4 lata	2/1017	0,2	29/987	2,9	0,07 [0,02; 0,25]	-0,03 [-0,04; -0,02]	37 [25; 57]	bd	wysoki
Choroba niedokrwienności serca										
ZOE-50/70	4 lata	1/1003	0,1	35/1055	3,3	0,03 [0,01; 0,17]	-0,03 [-0,04; -0,02]	32 [23; 45]	bd	wysoki
Zaćma										

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
ZOE-50/70	4 lata	4/782	0,5	41/800	5,1	0,10 [0,04; 0,27]	-0,05 [-0,06; -0,03]	22 [16; 32]	bd	wysoki
Astma										
ZOE-50/70	4 lata	3/646	0,5	28/689	4,1	0,11 [0,04; 0,35]	-0,04 [-0,05; -0,02]	28 [19; 47]	bd	wysoki
Zaburzenia układu oddechowego inne niż astma										
ZOE-50/70	4 lata	3/614	0,5	17/560	3,0	0,16 [0,05; 0,51]	-0,03 [-0,04; -0,01]	40 [23; 87]	bd	wysoki
Choroby nerek										
ZOE-50/70	4 lata	1/308	0,3	7/300	2,3	0,14 [0,02; 0,86]	-0,02 [-0,05; -0,003]	50 [23; 392]	NS	wysoki
Potencjalne choroby o podłożu immunologicznym										
ZOE-50/70	4 lata	4/936	0,4	38/923	4,1	0,10 [0,04; 0,28]	-0,04 [-0,05; -0,02]	28 [20; 41]	bd	wysoki
1 choroba współistniejąca										
ZOE-50/70	4 lata	5/3159	0,2	109/3211	3,4	0,05 [0,02; 0,11]	-0,03 [-0,04; -0,03]	31 [26; 38]	bd	wysoki
2 choroby współistniejące										
ZOE-50/70	4 lata	7/3080	0,2	97/3117	3,1	0,07 [0,03; 0,15]	-0,03 [-0,04; -0,02]	35 [29; 44]	bd	wysoki
3 choroby współistniejące										
ZOE-50/70	4 lata	8/2316	0,3	88/2455	3,6	0,10 [0,05; 0,20]	-0,03 [-0,04; -0,03]	31 [25; 40]	bd	wysoki
Co najmniej 3 choroby współistniejące										
ZOE-50/70	4 lata	19/5188	0,4	199/5280	3,8	0,10 [0,06; 0,15]	-0,03 [-0,04; -0,03]	30 [25,18; 35]	bd	wysoki
Co najmniej 4 choroby współistniejące										
ZOE-50/70	4 lata	11/2872	0,4	111/2825	3,9	0,10 [0,05; 0,18]	-0,04 [-0,04; -0,03]	29 [23; 36]	bd	wysoki
Co najmniej 5 chorób współistniejących										
ZOE-50/70	4 lata	5/1406	0,4	52/1350	3,9	0,09 [0,04; 0,22]	-0,03 [-0,05; -0,03]	29 [22; 40]	bd	wysoki
Co najmniej 6 chorób współistniejących										
ZOE-50/70	4 lata	2/569	0,4	20/551	3,6	0,10 [0,03; 0,37]	-0,03 [-0,05; -0,02]	31 [20; 55]	bd	wysoki

5.11. Ocena bezpieczeństwa

5.11.1. Zgony

We wszystkich 3 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Shingrix® z placebo podano informację o liczbie zgonów. Kumulacja wyników 3 badań, nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo (RR=0,94 [0,84; 1,05]).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 29, Rysunek 14).

Na podstawie obliczeń przeprowadzonych dla różnych okresów obserwacji (30 dni oraz 4,4 lata) oraz w podgrupach wiekowych (50-69 lat oraz ≥ 70 lat) również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo w odniesieniu do częstości zgonów. W pracy López-Fauqued 2019, w której przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa dla łącznej populacji osób uczestniczących w badaniach ZOE-50 i ZOE-70, autorzy wskazali, że tylko jeden zgon został uznany jako potencjalnie związany ze szczepieniem. U 90-letniego uczestnika badania płci męskiej ze stabilną małopłytkowością immunologiczną w wywiadzie trwającą około 10 lat przed szczepieniem rozwinęła się pancytopenia i na podstawie biopsji szpiku kostnego zdiagnozowano u niego ostrą białaczkę szpikową (AML) 75 dni po otrzymaniu pierwszej dawki szczepionki Shingrix®. Pacjent był hospitalizowany i wycofany z badania. Uczestnik badania zmarł w 97. dniu po podaniu pierwszej dawki szczepionki z powodu posocznicy neutropenicznej (Tabela 29).

Rysunek 14. Zgony (populacja TVC)

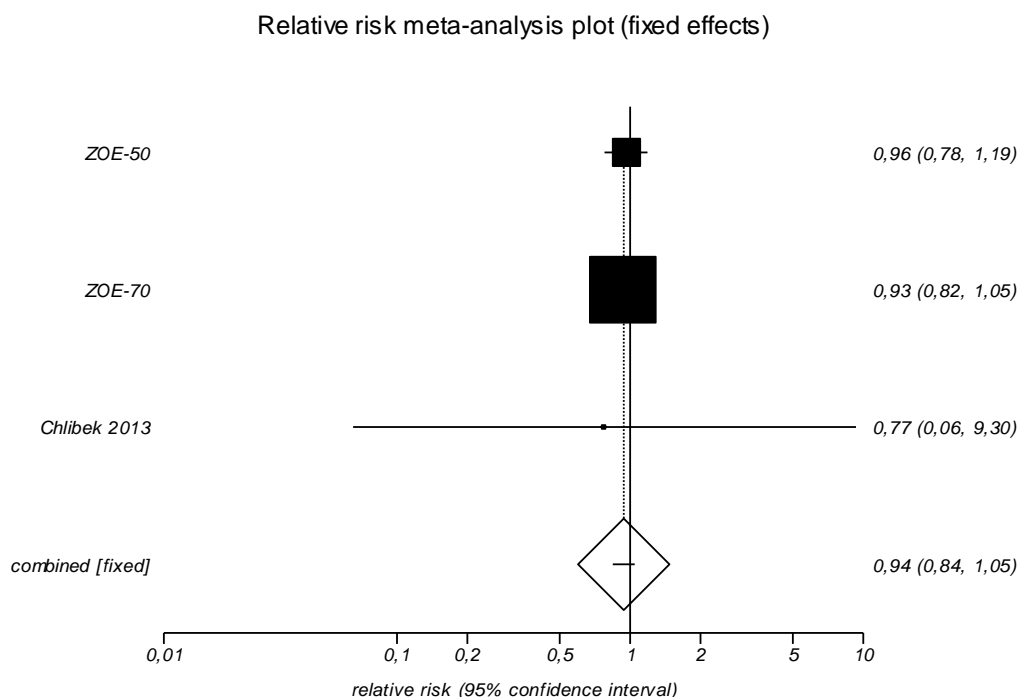


Tabela 29. Zgony (populacja TVC)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
główna analiza									
ZOE-50	3,5 roku	167/7698	2,2	174/7713	2,3	0,96 [0,78; 1,19]	-0,001 [-0,006; 0,004]	NS	wysoki
ZOE-70	4 lata	426/6950	6,1	459/6950	6,6	0,93 [0,82; 1,05]	-0,005 [-0,013; 0,003]	NS	wysoki
Chlibek 2013	1 rok	1/150	0,7	0/38	0,0	0,77 [0,06; 9,30]	-0,003 [-0,079; 0,047]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	1-4 lat	594/14798	4,0	633/14701	4,3	0,94 [0,84; 1,05]	-0,003 [-0,007; 0,002]	NS	wysoki
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,095328 (df = 2) P = 0,9535							
w okresie 30 dni po szczepieniu									
ZOE-50	30 dni	8/7698	0,1	7/7713	0,1	1,15 [0,43; 3,04]	0,00 [-0,001; 0,001]	NS	wysoki
ZOE-50/70	30 dni	17/14645	0,1	21/14660	0,1	0,81 [0,43; 1,52]	0,00 [-0,001; 0,001]	NS	wysoki
w okresie 4,4 lat dla łącznej populacji z badań ZOE-50 i ZOE-70									
ZOE-50/70	4,4 lat	634/14645	4,3	680/14660	4,6	0,93 [0,84; 1,04]	-0,003 [-0,008; 0,002]	NS	wysoki
w okresie 4,4 lat dla łącznej populacji z badań ZOE-50 i ZOE-70 (podgrupa wiekowa 50-69 lat)									
ZOE-50/70	4,4 lat	95/5887	1,6	100/5887	1,7	0,95 [0,72; 1,25]	-0,001 [-0,006; 0,004]	NS	wysoki
w okresie 4,4 lat dla łącznej populacji z badań ZOE-50 i ZOE-70 (podgrupa wiekowa ≥70 lat)									
ZOE-50/70	4,4 lat	539/8758	6,2	580/8773	6,6	0,93 [0,83; 1,04]	-0,005 [-0,012; 0,003]	NS	wysoki
w okresie 4,4 lat dla łącznej populacji z badań ZOE-50 i ZOE-70 (zgony potencjalnie związane ze szczepieniem)									
ZOE-50/70	4,4 lat	1/14645	0,0	0/14660	0,0	3,00 [0,25; 36,52]	0,00 [<-0,01; <0,01]	NS	wysoki

Populacja TVC - obejmuje wszystkich uczestników, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę szczepionki/placebo

5.11.2. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W 3 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Shingrix® z placebo podano informację dotyczącą liczby osób utraconych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W żadnej z prac nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego w okresie obserwacji wynoszącym od 1 roku do 4 lat w zależności od badania. Na podstawie kumulacji wyników 3 badań nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo (RR=1,01 [0,91; 1,11]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 30, Rysunek 15).

Rysunek 15. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

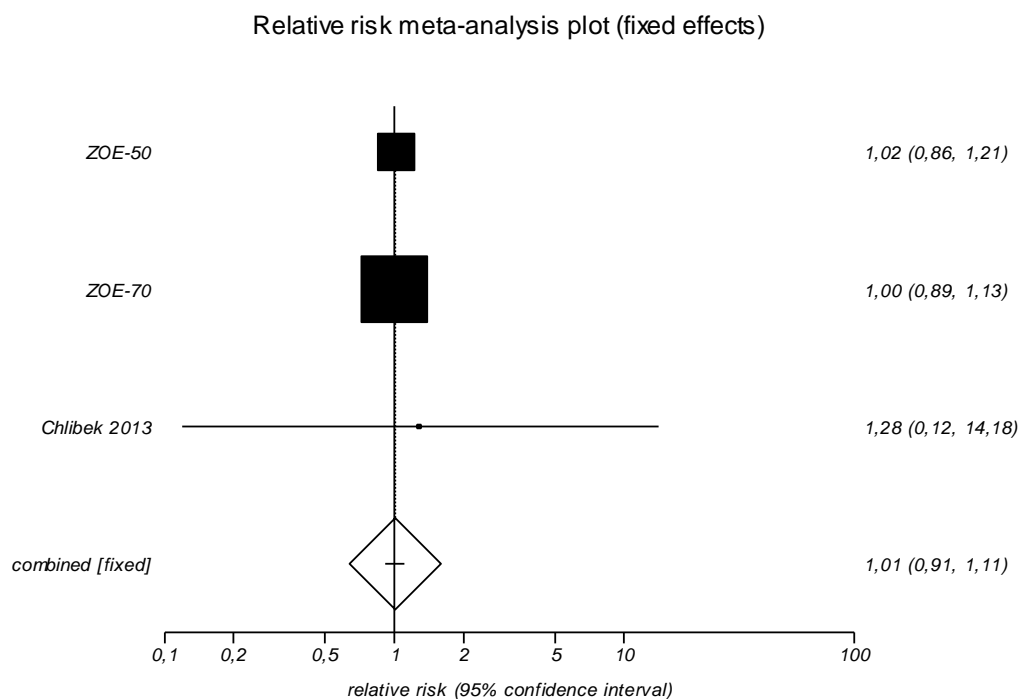


Tabela 30. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
główna analiza									
ZOE-50	3,5 roku	257/7695	3,3	253/7710	3,3	1,02 [0,86; 1,21]	0,001 [-0,005; 0,006]	NS	wysoki
ZOE-70	4 lata	503/6950	7,2	502/6950	7,2	1,00 [0,89; 1,13]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS	wysoki
Chlibek 2013	1 rok	2/150	1,3	0/38	0,0	1,28 [0,12; 14,18]	0,004 [-0,08; 0,05]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	1-4 lat	762/14795	5,2	755/14698	5,1	1,01 [0,91; 1,11]	0,00 [-0,005; 0,005]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,045823 (df = 2) P = 0,9773									

5.11.3. Zdarzenia niepożądane ogółem

Wyniki dotyczące liczby zdarzeń niepożądanych ogółem, które wystąpiły u osób włączonych do badania podano tylko w jednej spośród wszystkich włączonych do analizy prac (badanie ZOE-50).

W badaniu ZOE-50 w okresie obserwacji wynoszącym 7 dni po każdej dawce szczepionki lub placebo co najmniej jedno zdarzenie niepożądane spodziewane lub niespodziewane odnotowano u 84,4% osób z grupy Shingrix® oraz u 37,8% osób z grupy placebo. Wykazano znamienne statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie Shingrix® w porównaniu do placebo (RR=2,23 [2,15; 2,32]). Istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo wykazano również w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych

(spodziewanych lub niespodziewanych) w 3 stopniu ciężkości (RR=5,25 [4,42; 6,24]) oraz zdarzeń niepożądanych (spodziewanych lub niespodziewanych) w 3 stopniu ciężkości związanych ze szczepieniem (RR= 8,37 [6,70; 10,47]) (Tabela 31).

Tabela 31. Zdarzenia niepożądane ogółem

Badania	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Spodziewane lub niespodziewane AE									
ZOE-50	7 dni	3765/4460	84,4	1689/4466	37,8	2,23 [2,15; 2,32]	0,47 [0,45; 0,48]	3 [3; 3]	wysoki
Spodziewane lub niespodziewane AE w 3 stopniu ciężkości									
ZOE-50	7 dni	760/4460	17,0	145/4466	3,2	5,25 [4,42; 6,24]	0,14 [0,13; 0,15]	8 [7; 8]	wysoki
Spodziewane lub niespodziewane AE w 3 stopniu ciężkości związane ze szczepieniem									
ZOE-50	7 dni	694/4460	15,6	83/4466	1,9	8,37 [6,70; 10,47]	0,14 [0,13; 0,15]	8 [7; 8]	wysoki

5.11.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W 3 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Shingrix® z placebo podano wyniki dotyczące liczby osób, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. W żadnej z prac uwzględnionych w analizie nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą Shingrix® a placebo w odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych. Kumulacja wyników 3 badań nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo w odniesieniu do tego punktu końcowego w okresie 1-4 lat obserwacji (RR=0,97 [0,91; 1,03]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 32, Rysunek 16).

Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądane w okresie 30 dni po szczepieniu (Tabela 32).

Rysunek 16. Ciężkie zdarzenia niepożądane

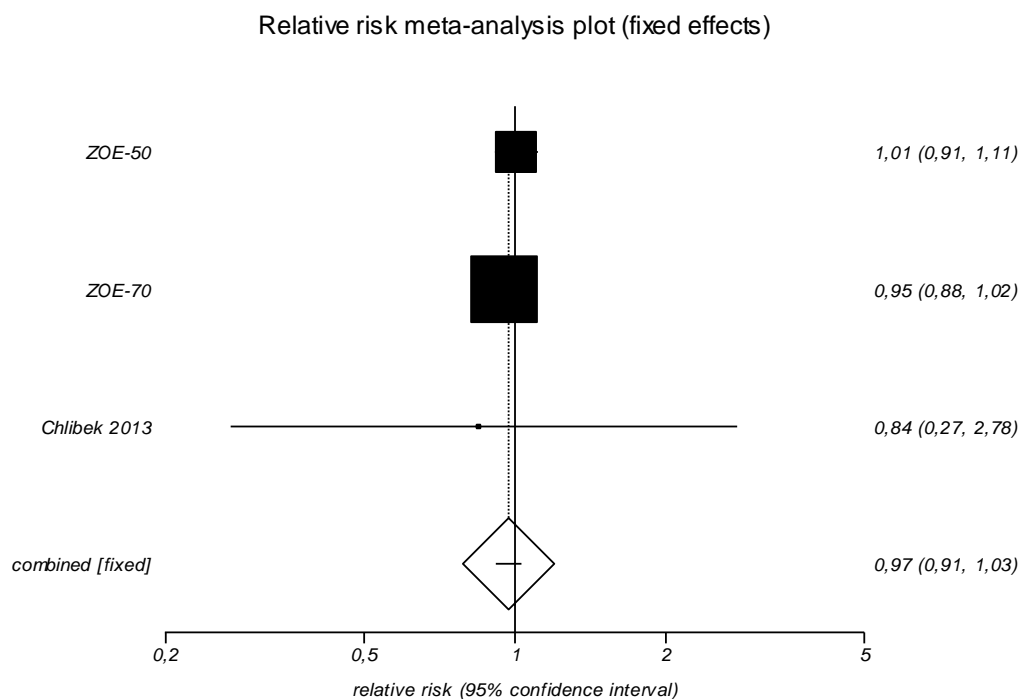


Tabela 32. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
główna analiza									
ZOE-50	3,5 roku	689/7698	9,0	686/7713	8,9	1,01 [0,91; 1,11]	0,001 [-0,01; 0,01]	NS	wysoki
ZOE-70	4 lata	1153/6950	16,6	1214/6950	17,5	0,95 [0,88; 1,02]	-0,01 [-0,02; 0,004]	NS	wysoki
Chlibek 2013	1 rok	10/150	6,7	3/38	7,9	0,84 [0,27; 2,78]	-0,01 [-0,15; 0,06]	NS	wysoki
ZOE-50/70	1 rok	1482/14645	10,1	1525/14660	10,4	0,97 [0,91; 1,04]	-0,003 [-0,01; 0,004]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	1-4 lat	1852/14798	12,5	1903/14701	12,9	0,97 [0,91; 1,03]	-0,004 [-0,01; 0,004]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,874931 (df = 2) P = 0,6457									
w okresie 30 dni po szczepieniu									
ZOE-50	30 dni	87/7698	1,1	97/7713	1,3	0,90 [0,67; 1,20]	-0,001 [-0,005; 0,002]	NS	wysoki
ZOE-50/70	30 dni	342/14645	2,3	327/14660	2,2	1,05 [0,90; 1,22]	0,001 [-0,002; 0,004]	NS	wysoki

W 3 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania Shingrix® z placebo podano także dane dotyczące liczby osób, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ocenione jako związane ze szczepieniem. Tylko w 2 pracach odnotowano takie zdarzenia, natomiast w pracy Chlibek 2013 ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem nie wystąpiły u żadnej osoby ani w grupie badanej ani w grupie kontrolnej.

W wyniku kumulacji danych z 2 badań klinicznych, w których wystąpiły przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo w odniesieniu do tego punktu końcowego (RR=1,00 [0,49; 2,05]) (Tabela 33, Rysunek 17).

W pracy López-Fauqued 2019, w której przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa dla łącznej populacji osób uczestniczących w badaniach ZOE-50 i ZOE-70 w okresie obserwacji wynoszącym średnio 4,4 lat również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych ocenionych jako związane ze szczepieniem (RR= 1,00 [0,50; 2,02]). Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo w odniesieniu do częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie 30 dni po szczepieniu (RR=0,33 [0,05; 2,33]) (Tabela 33).

Rysunek 17. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem

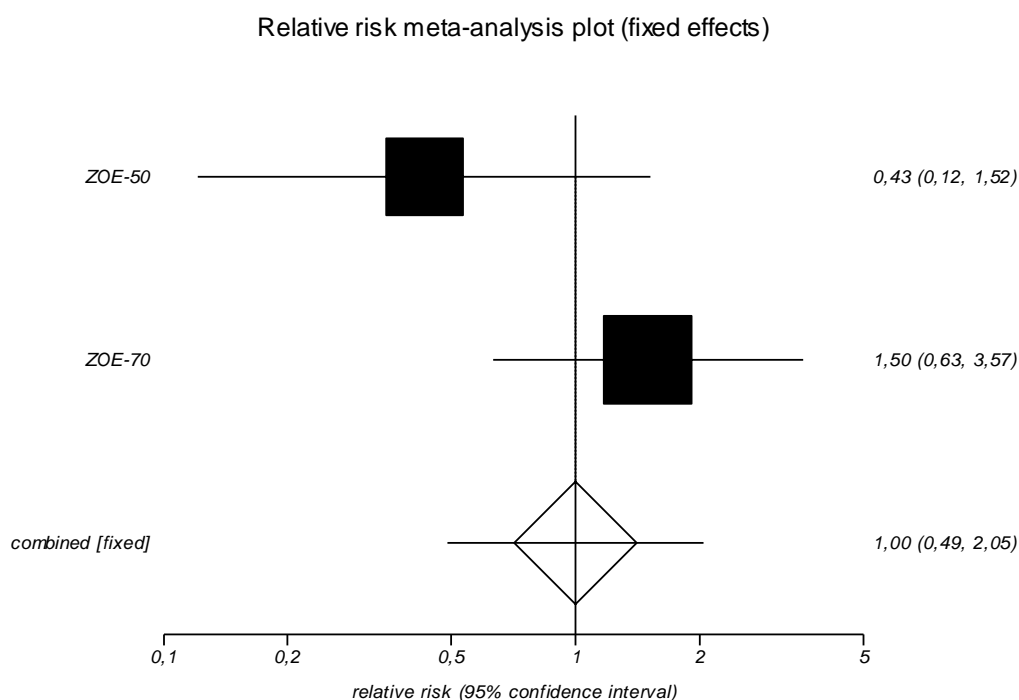


Tabela 33. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
główna analiza									
ZOE-50	3-5 lat	3/7695	0,0	7/7710	0,1	0,43 [0,12; 1,52]	-0,001 [-0,002; <0,001]	NS	wysoki
ZOE-70	4 lata	12/6950	0,2	8/6950	0,1	1,50 [0,63; 3,57]	0,001 [-0,001; 0,002]	NS	wysoki
Chlibek 2013	1 rok	0/150	0,0	0/38	0,0	-	-	-	wysoki
ZOE-50/70	4,4 lata	15/14645	0,1	15/14660	0,1	1,00 [0,50; 2,02]	0,00 [-0,001; 0,001]	NS	wysoki

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR	RD	NNH	GRADE
		n/N	%	n/N	%	[95% CI]	[95% CI]	[95% CI]	
Wynik metaanalizy	1-4 lat	15/14645	0,1	15/14660	0,1	1,00 [0,49; 2,05]	0,00 [-0,001; 0,001]	NS	wysoki
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,291515 (df = 1) P = 0,1301							
w okresie 30 dni po szczepieniu									
ZOE-50	30 dni	1/7698	0,0	3/7713	0,0	0,33 [0,05; 2,33]	0,00 [-0,001; <0,001]	NS	wysoki

5.11.5. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym

W 3 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Shingrix® z placebo podano dane o liczbie potencjalnych chorób autoimmunologicznych raportowanych po szczepieniu. W pracy Chlibek 2013 nie odnotowano takich chorób w żadnej z grup, dlatego wyniki tego badania nie zostały włączone do metaanalizy. Kumulacja wyników 2 pozostałych badań nie wykazała znamiennej statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo (RR=0,89 [0,73; 1,08]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 34, Rysunek 18).

Na podstawie obliczeń przeprowadzonych dla różnych okresów obserwacji (30 dni oraz 4,4 lat) oraz w podgrupach wiekowych (50-69 lat oraz ≥70 lat) również nie wykazano istotnych statystycznie różnic między szczepionką Shingrix® a placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia chorób autoimmunologicznych.

Rysunek 18. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym

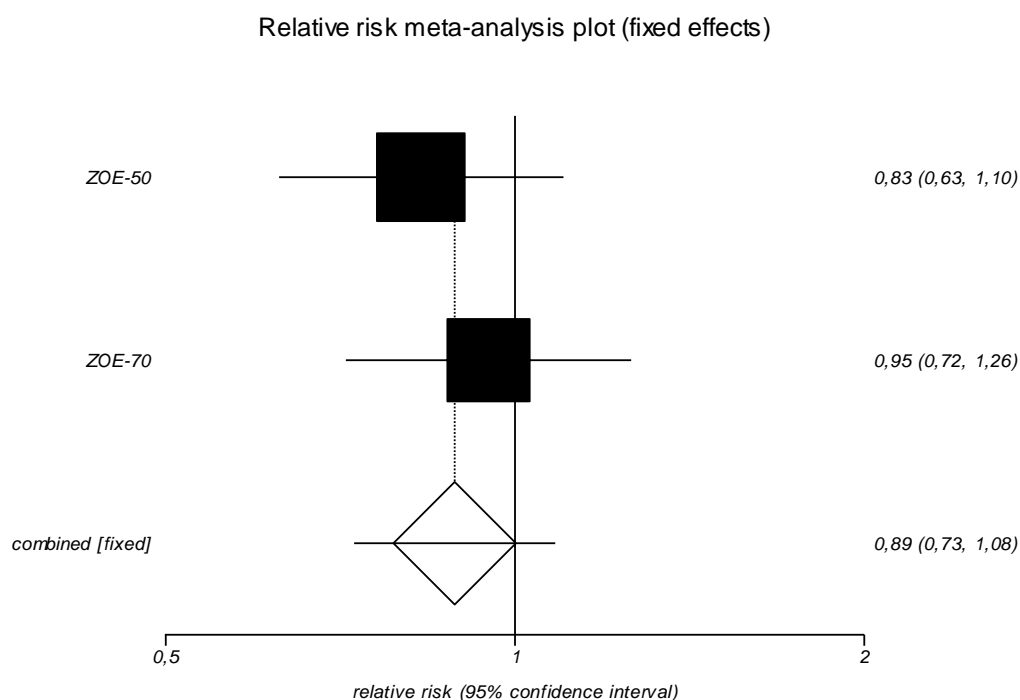


Tabela 34. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
główna analiza									
ZOE-50	3,5 roku	87/7695	1,1	105/7710	1,4	0,83 [0,63; 1,10]	-0,002 [-0,01; 0,001]	NS	wysoki
ZOE-70	4 lata	92/6950	1,3	97/6950	1,4	0,95 [0,72; 1,26]	-0,001 [-0,005; 0,003]	NS	wysoki
Chlibek 2013	1 rok	0/150	0,0	0/38	0,0	-	-	-	wysoki
Wynik metaanalizy	1-4 lat	179/14645	1,2	202/14660	1,4	0,89 [0,73; 1,08]	-0,002 [-0,004; 0,001]	NS	wysoki
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,42588 (df = 1) P = 0,514							
w okresie 30 dni po szczepieniu									
ZOE-50	30 dni	1/7698	0,0	3/7713	0,0	0,33 [0,05; 2,33]	0,00 [-0,001; <0,001]	NS	wysoki
ZOE-50/70	30 dni	30/14645	0,2	30/14660	0,2	1,00 [0,61; 1,65]	0,00 [-0,001; 0,001]	NS	wysoki
w okresie 4,4 lat dla łącznej populacji z badań ZOE-50 i ZOE-70									
ZOE-50/70	4,4 lat	179/14645	1,2	202/14660	1,4	0,89 [0,73; 1,08]	-0,002 [-0,004; 0,001]	NS	wysoki
w okresie 4,4 lat dla łącznej populacji z badań ZOE-50 i ZOE-70 (podgrupa wiekowa 50-69 lat)									
ZOE-50/70	4,4 lat	69/5887	1,2	84/5887	1,4	0,82 [0,60; 1,13]	-0,003 [-0,007; 0,002]	NS	wysoki
w okresie 4,4 lat dla łącznej populacji z badań ZOE-50 i ZOE-70 (podgrupa wiekowa ≥70 lat)									
ZOE-50/70	4,4 lat	110/8758	1,3	118/8773	1,3	0,93 [0,72; 1,21]	-0,001 [-0,004; 0,002]	NS	wysoki

W 3 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Shingrix® z placebo podano także dane o liczbie potencjalnych chorób autoimmunologicznych raportowanych po szczepieniu i ocenionych jako związane ze szczepieniem. W pracy Chlibek 2013 nie odnotowano takich zdarzeń w żadnej z grup, stąd wyników tego badania nie włączono do metaanalizy. W pozostałych dwóch badaniach nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo w odniesieniu do ryzyka chorób autoimmunologicznych związanych ze szczepieniem.

Kumulacja wyników 2 badań (ZOE-50 i ZOE-70) nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo (RR=0,89 [0,45; 1,74]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 35, Rysunek 19).

W pracy López-Fauqued 2019, w której przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa dla łącznej populacji osób uczestniczących w badaniach ZOE-50 i ZOE-70, autorzy wskazali, że w grupie Shingrix® i grupie placebo raportowano po 15 przypadków chorób autoimmunologicznych ocenionych jako potencjalnie związane ze szczepieniem. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do mierzonego punktu końcowego (RR=1,00 [0,50; 2,02]).

Rysunek 19. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym związane ze szczepieniem

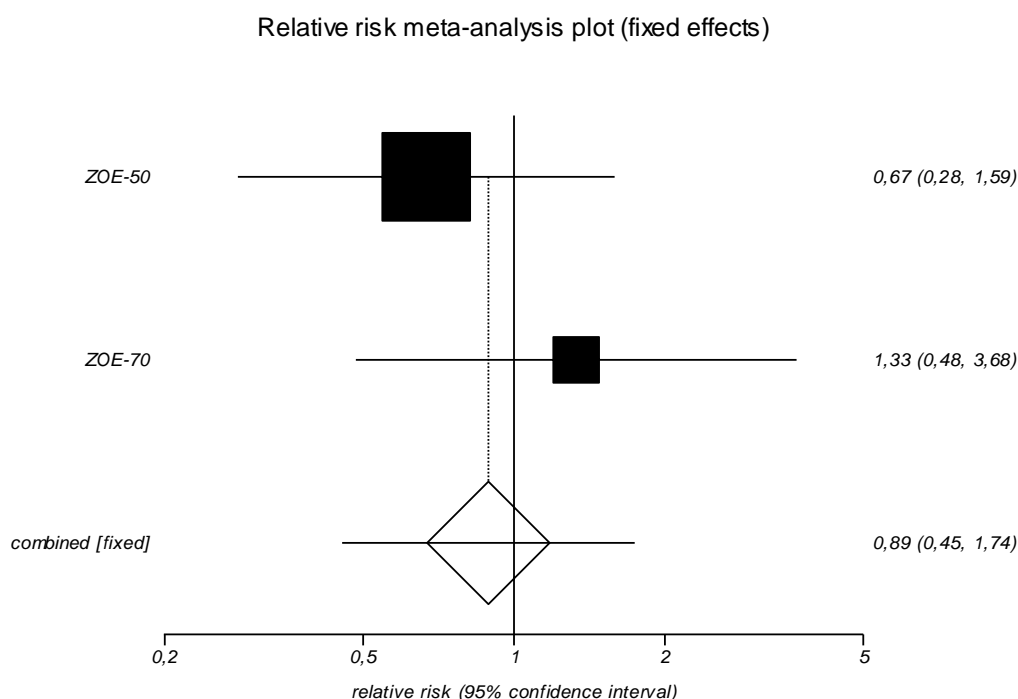


Tabela 35. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym związane ze szczepieniem

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
ZOE-50	3-5 lat	8/7695	0,1	12/7710	0,2	0,67 [0,28; 1,59]	-0,001 [-0,002; 0,001]	NS	wysoki
ZOE-70	4 lata	8/6950	0,1	6/6950	0,1	1,33 [0,48; 3,68]	0,00 [-0,001; 0,002]	NS	wysoki
Chlibek 2013	1 rok	0/150	0,0	0/38	0,0	-	-	-	wysoki
ZOE-50/70	4,4 lata	15/14645	0,1	15/14660	0,1	1,00 [0,50; 2,02]	0,00 [-0,001; 0,001]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	1-4 lat	16/14645	0,1	18/14660	0,1	0,89 [0,45; 1,74]	0,00 [-0,001; 0,001]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,956571 (df = 1) P = 0,3281									

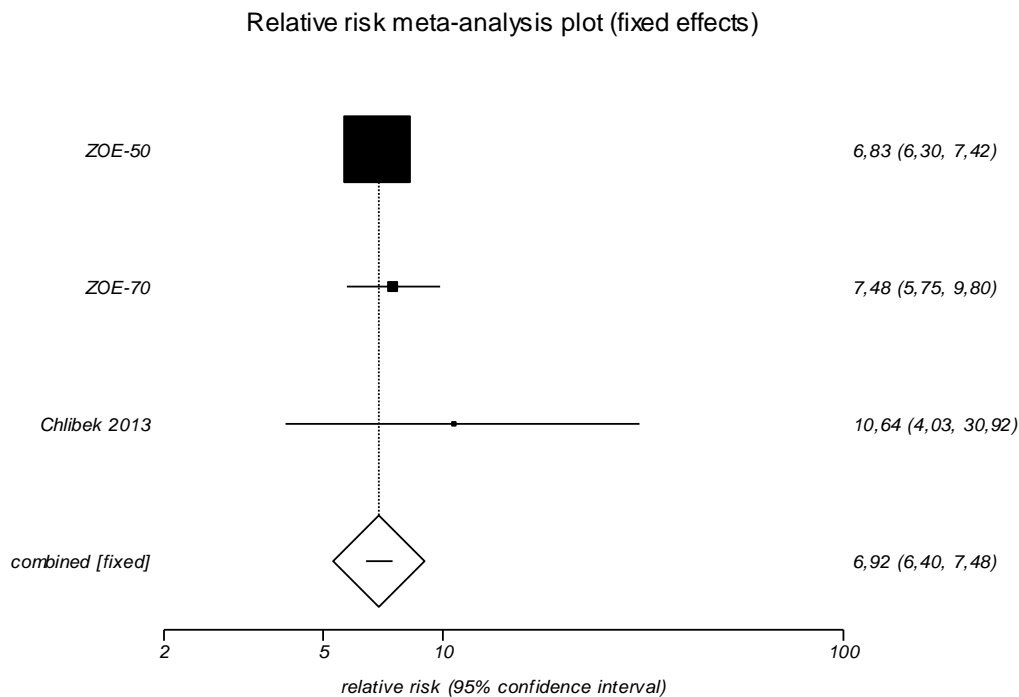
5.11.6. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

We wszystkich 3 badaniach włączonych do analizy podano dane dotyczące liczby osób, u których wystąpiły spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (NOP) ogółem, jak i poszczególne miejscowe NOP (ból, obrzęk oraz rumień). Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne raportowano we wszystkich 3 włączonych badaniach w okresie do 7 dni po podaniu każdej dawki szczepionki lub placebo.

We wszystkich 3 pracach wykazano, że szczepionka Shingrix® w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych.

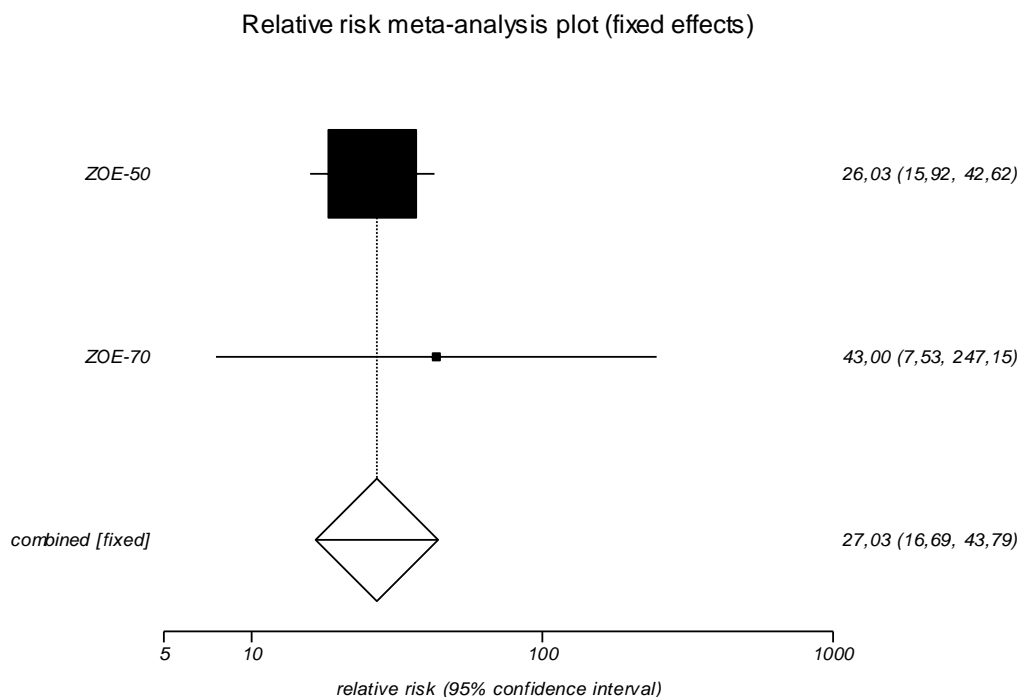
Kumulacja ilościowa wyników 3 badań klinicznych wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia miejscowych NOP w grupie Shingrix® w porównaniu do placebo (RR=6,92 [6,40; 7,48]) dla okresu obserwacji wynoszącego 7 dni po szczepieniu (Rysunek 20, Tabela 36).

Rysunek 20. Miejscowe NOP ogółem



W 2 pracach (ZOE-50 i ZOE-70) przedstawiono także dane dotyczące spodziewanych miejscowych NOP ogółem w 3 stopniu ciężkości. Kumulacja ilościowa wyników tych 2 badań klinicznych wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia miejscowych NOP ogółem w 3 stopniu ciężkości w grupie Shingrix® w porównaniu z placebo (RR=27,03 [16,69; 43,79]) dla okresu obserwacji wynoszącego 7 dni po szczepieniu (Rysunek 21, Tabela 36).

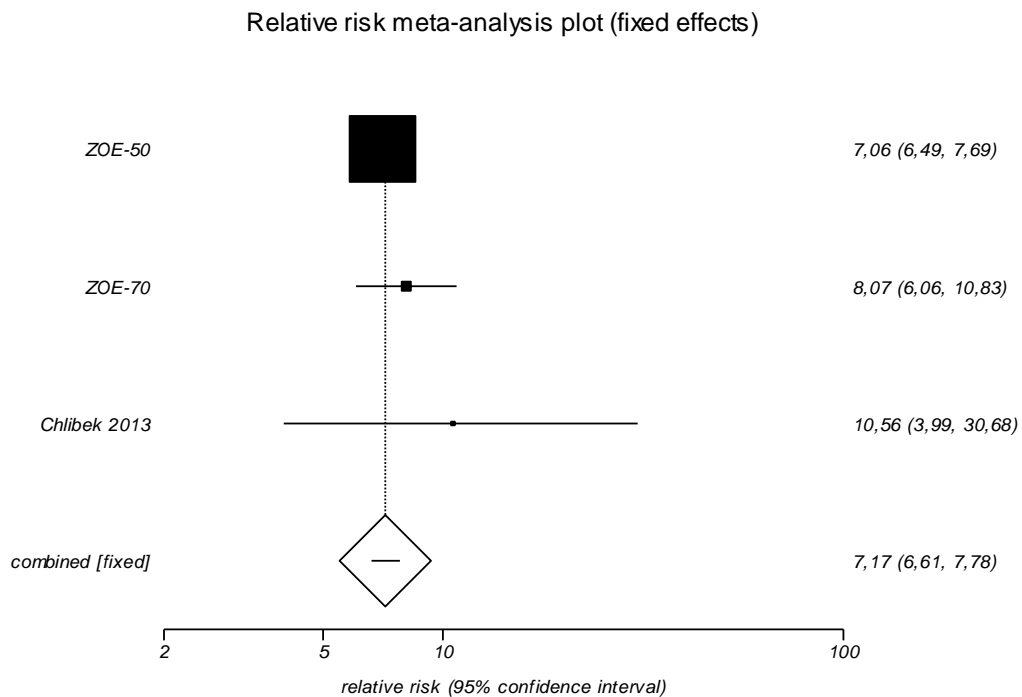
Rysunek 21. Miejscowe NOP ogółem w 3 stopniu ciężkości



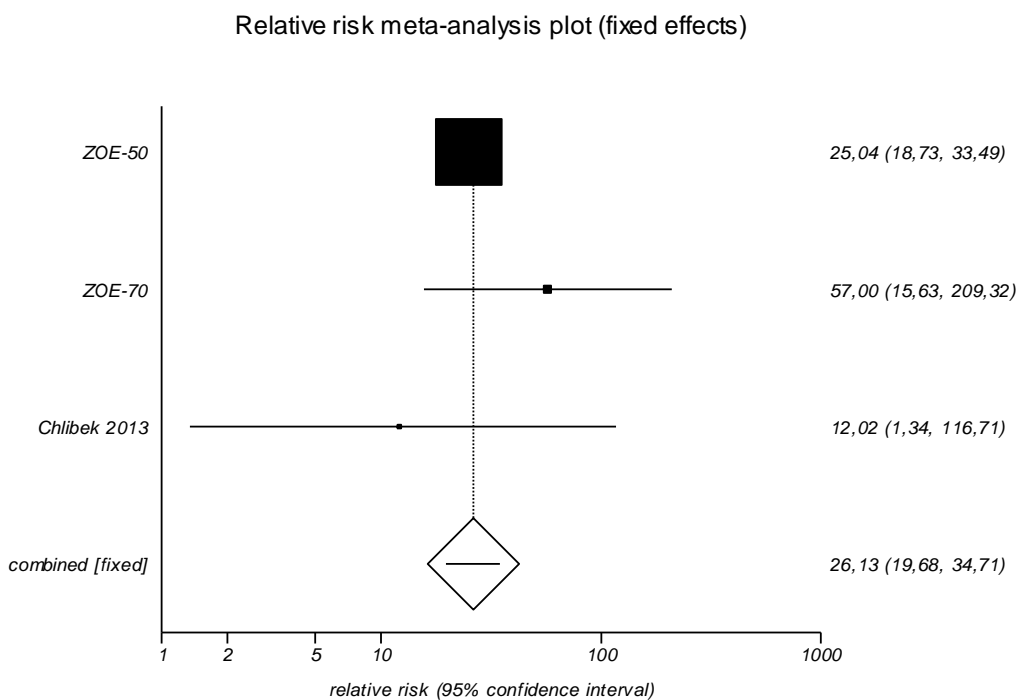
Na podstawie wyników przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że w grupie osób zaszczepionych szczepionką Shingrix® w porównaniu z grupą placebo ryzyko wystąpienia bólu, obrzęku oraz rumienia w okresie do 7 dni po podaniu interwencji jest istotnie statystycznie wyższe. Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść grupy Shingrix® uzyskano również w przypadku bólu, obrzęku oraz rumienia w 3 stopniu ciężkości (Tabela 36, Rysunek 22-Rysunek 27).

Trzeba jednak zaznaczyć, że jak wskazano w badaniach, większość raportowanych miejscowych NOP cechowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem.

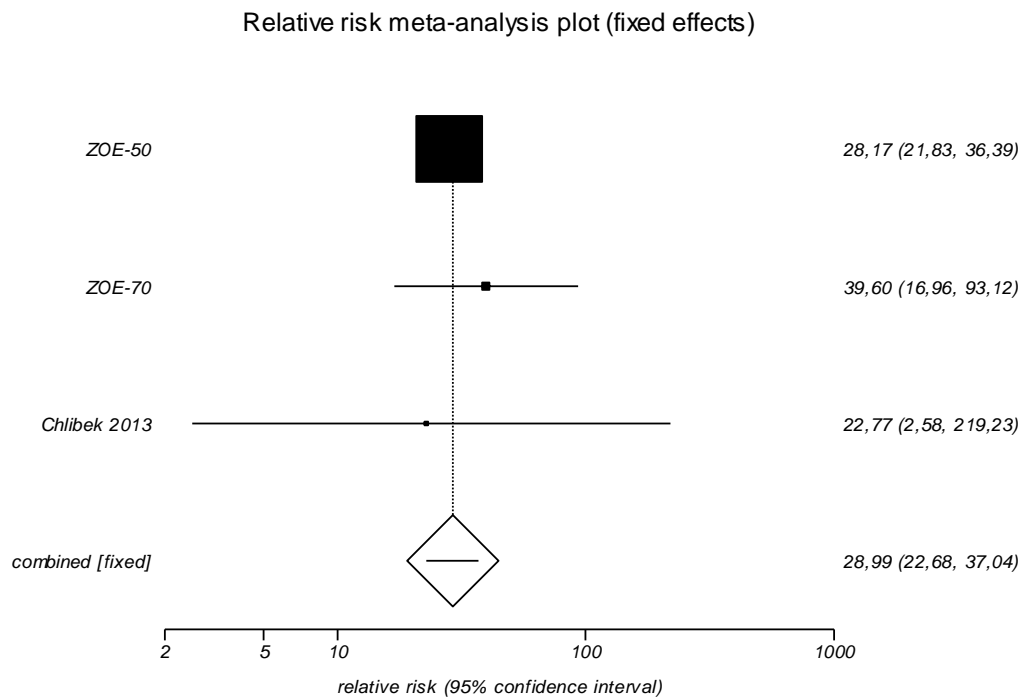
Rysunek 22. Ból w miejscu wkłucia



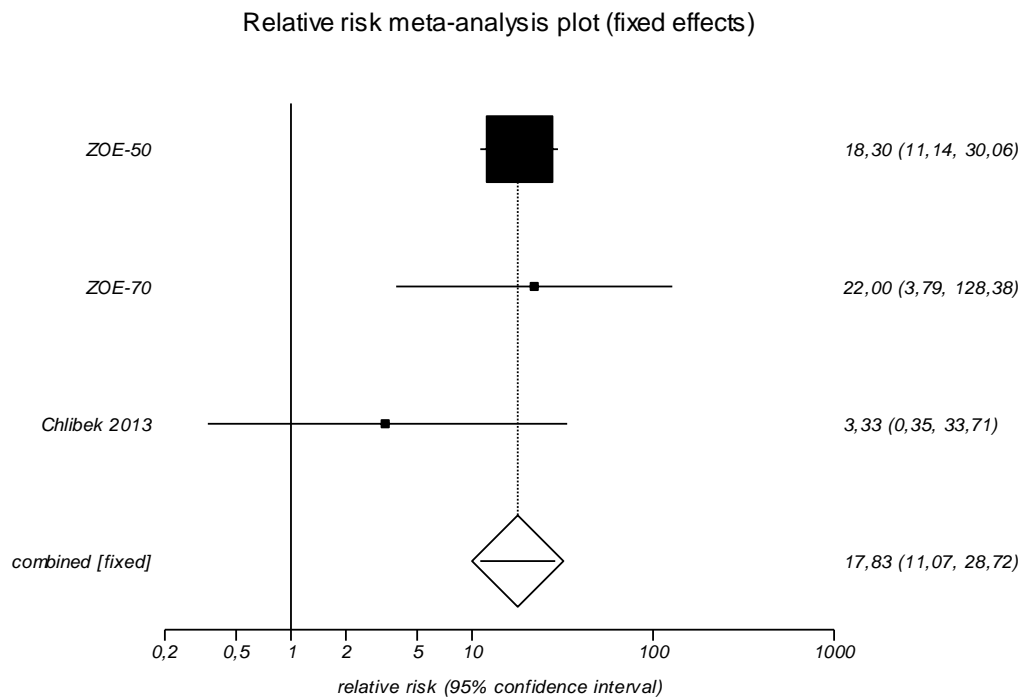
Rysunek 23. Obrzęk w miejscu wkłucia



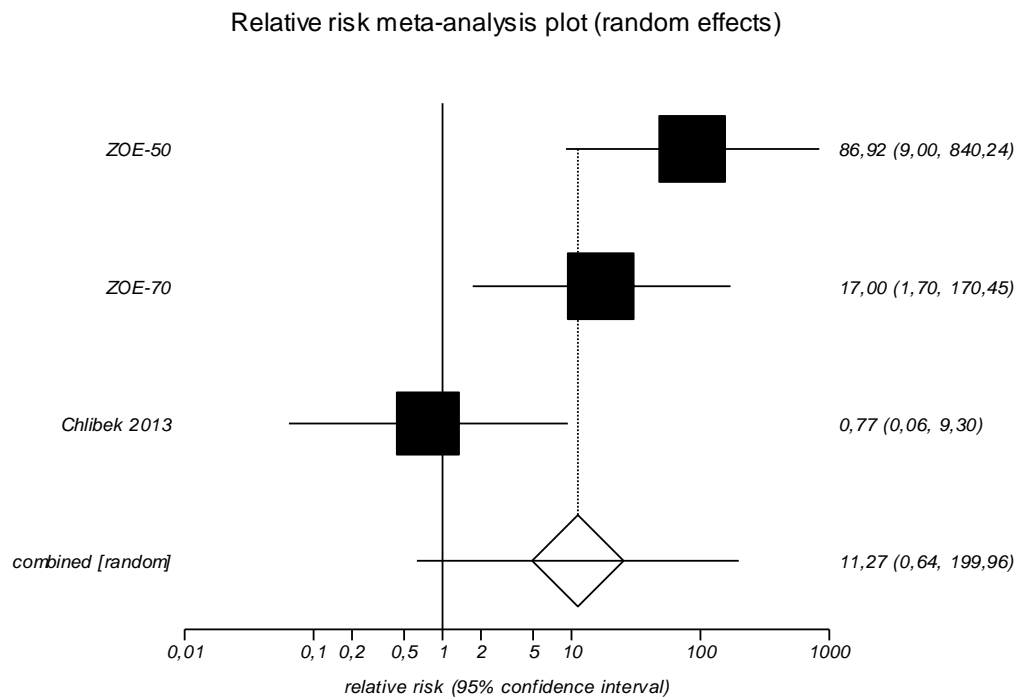
Rysunek 24. Rumień w miejscu wkłucia



Rysunek 25. Ból w miejscu wkłucia w 3 stopniu ciężkości



Rysunek 26. Obrzęk w miejscu wkłucia w 3 stopniu ciężkości



Rysunek 27. Rumień w miejscu wkłucia w 3 stopniu ciężkości

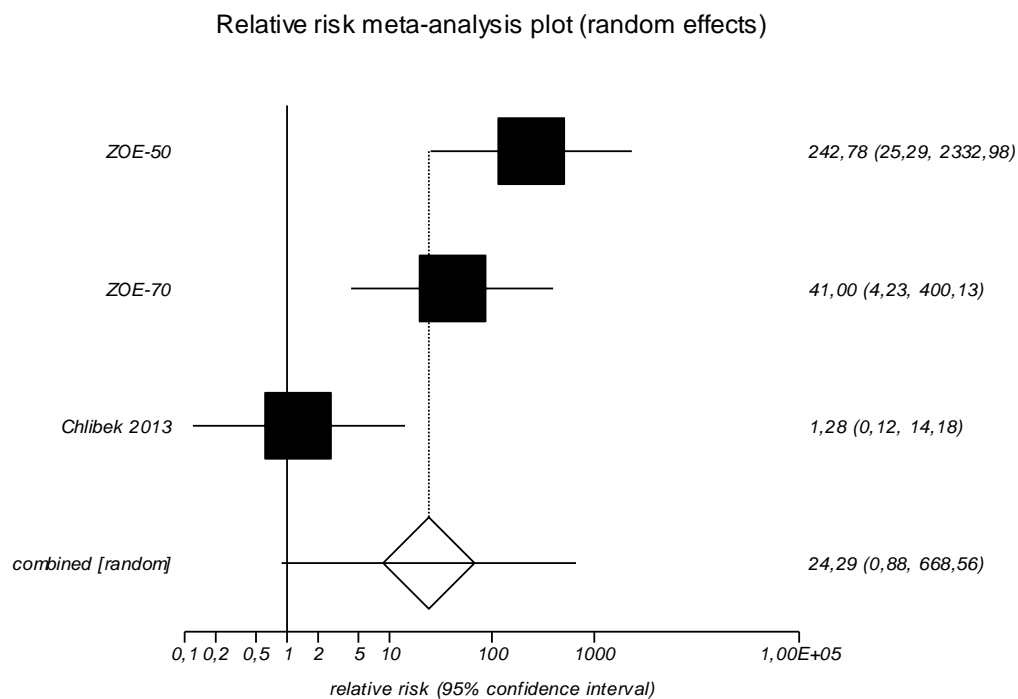


Tabela 36. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczeniowe

Badania	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Ogółem									
ZOE-50	7 dni	3571/4382	81,5	522/4377	11,9	6,83 [6,30; 7,42]	0,70 [0,68; 0,71]	2 [2; 2]	wysoki
ZOE-70	7 dni	374/505	74,1	50/505	9,9	7,48 [5,75; 9,80]	0,64 [0,59; 0,69]	2 [2; 2]	wysoki
Chlibek 2013	7 dni	126/150	84,0	3/38	7,9	10,64 [4,03; 30,92]	0,76 [0,62; 0,84]	2 [2; 2]	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	4071/5037	80,8	575/4920	11,7	6,92 [6,40; 7,48]	0,69 [0,68; 0,71]	2 [2; 2]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,015975 (df = 2) P = 0,6017									
Ogółem 3 stopnia ciężkości									
ZOE-50	7 dni	417/4382	9,5	16/4377	0,4	26,03 [15,92; 42,62]	0,09 [0,08; 0,10]	11 [10; 13]	wysoki
ZOE-70	7 dni	43/505	8,5	1/505	0,2	43,00 [7,53; 247,15]	0,08 [0,06; 0,11]	13 [10; 17]	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	460/4887	9,4	17/4882	0,3	27,03 [16,69; 43,79]	0,09 [0,08; 0,10]	12 [11; 13]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,233382 (df = 1) P = 0,629									
Ból									
ZOE-50	7 dni	3464/4382	79,1	490/4377	11,2	7,06 [6,49; 7,69]	0,68 [0,66; 0,69]	2 [2; 2]	wysoki
ZOE-70	7 dni	347/505	68,7	43/505	8,5	8,07 [6,06; 10,83]	0,60 [0,55; 0,65]	2 [2; 2]	wysoki
Chlibek 2013	7 dni	125/150	83,3	3/38	7,9	10,56 [3,99; 30,68]	0,75 [0,61; 0,83]	2 [2; 2]	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	3936/5037	78,1	536/4920	10,9	7,17 [6,61; 7,78]	0,67 [0,66; 0,69]	2 [2; 2]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,241233 (df = 2) P = 0,5376									
Obrzęk									
ZOE-50	7 dni	1153/4382	26,3	46/4377	1,1	25,04 [18,73; 33,49]	0,25 [0,24; 0,27]	4 [4; 5]	wysoki
ZOE-70	7 dni	114/505	22,6	2/505	0,4	57,00 [15,63; 209,32]	0,22 [0,19; 0,26]	5 [4; 6]	wysoki
Chlibek 2013	7 dni	23/150	15,3	0/38	0,0	12,02 [1,34; 116,71]	0,14 [0,06; 0,23]	7 [5; 16]	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	1290/5037	25,6	48/4920	1,0	26,13 [19,68; 34,71]	0,25 [0,24; 0,26]	5 [4; 5]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,587597 (df = 2) P = 0,4521									
Rumień									
ZOE-50	7 dni	1664/4382	38,0	59/4377	1,3	28,17 [21,83; 36,39]	0,37 [0,35; 0,38]	3 [3; 3]	wysoki
ZOE-70	7 dni	198/505	39,2	5/505	1,0	39,60 [16,96; 93,12]	0,38 [0,34; 0,43]	3 [3; 3]	wysoki
Chlibek 2013	7 dni	44/150	29,3	0/38	0,0	22,77 [2,58; 219,23]	0,28 [0,20; 0,37]	4 [3; 6]	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	1906/5037	37,8	64/4920	1,3	28,99 [22,68; 37,04]	0,37 [0,35; 0,38]	3 [3; 3]	wysoki

Badania	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,561001 (df = 2) P = 0,7554									
Ból 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)									
ZOE-50	7 dni	293/4379	6,7	16/4375	0,4	18,30 [11,14; 30,06]	0,06 [0,06; 0,07]	16 [15; 18]	wysoki
ZOE-70	7 dni	22/505	4,4	1/505	0,2	22,00 [3,79; 128,38]	0,04 [0,03; 0,06]	25 [16; 39]	wysoki
Chlibek 2013	7 dni	6/150	4,0	0/38	0,0	3,33 [0,35; 33,71]	0,03 [-0,05; 0,08]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	321/5034	6,4	17/4918	0,3	17,83 [11,07; 28,72]	0,06 [0,05; 0,07]	17 [15; 19]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,382005 (df = 2) P = 0,5011									
Obrzęk 3 stopnia ciężkości (reakcja >100 mm)									
ZOE-50	7 dni	43/4379	1,0	0/4375	0,0	86,92 [9,00; 840,24]	0,01 [0,01; 0,01]	102 [75; 134]	wysoki
ZOE-70	7 dni	8/505	1,6	0/505	0,0	17,00 [1,70; 170,45]	0,02 [0,01; 0,03]	64 [33; 125]	wysoki
Chlibek 2013	7 dni	1/150	0,7	0/38	0,0	0,77 [0,06; 9,30]	-0,003 [-0,079; 0,047]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	52/5034	1,0	0/4918	0,0	11,27 [0,64; 199,96]	0,01 [0,01; 0,01]	99 [78; 138]	średni
Test heterogeniczności: Cochran Q = 5,759308 (df = 2) P = 0,0562									
Rumień 3 stopnia ciężkości (reakcja >100 mm)									
ZOE-50	7 dni	121/4379	2,8	0/4375	0,0	242,78 [25,29; 2 332,98]	0,03 [0,02; 0,03]	37 [31; 43]	wysoki
ZOE-70	7 dni	20/505	4,0	0/505	0,0	41,00 [4,23; 400,13]	0,04 [0,03; 0,06]	26 [17; 39]	wysoki
Chlibek 2013	7 dni	2/150	1,3	0/38	0,0	1,28 [0,12; 14,18]	0,004 [-0,08; 0,05]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	143/5034	2,8	0/4918	0,0	24,29 [0,88; 668,56]	0,03 [0,02; 0,04]	35 [25; 55]	średni
Test heterogeniczności: Cochran Q = 8,041792 (df = 2) P = 0,0179									

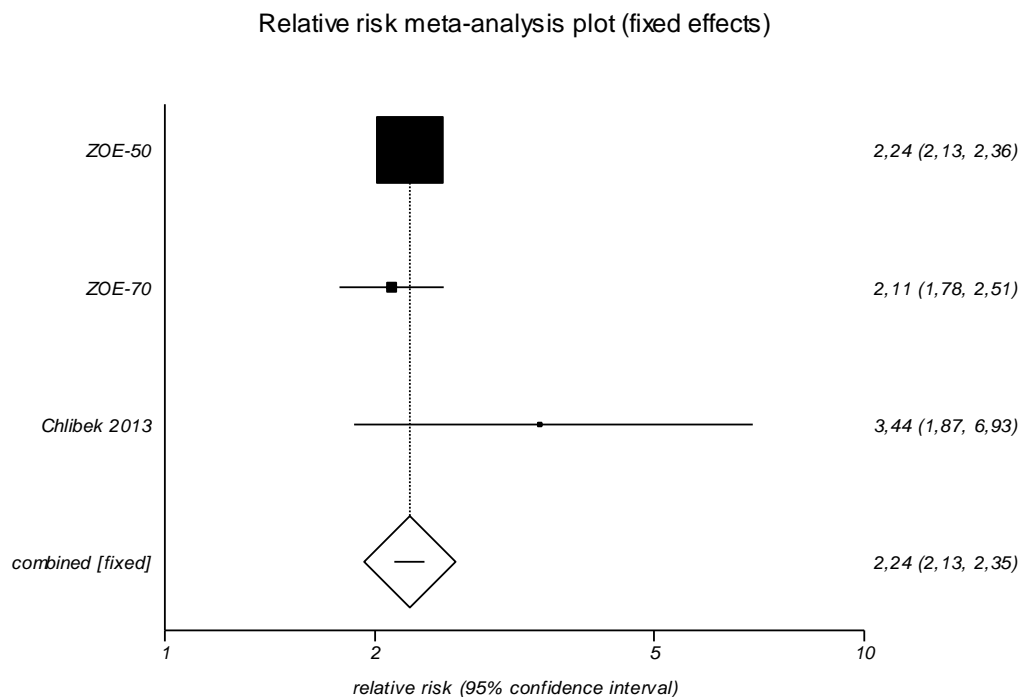
5.11.7. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne

W 3 pracach podano dane dotyczące liczby osób, u których wystąpiły spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne (NOP) ogółem, jak i poszczególne systemowe NOP (ból mięśni, zmęczenie, ból głowy, dreszcze, gorączka i zaburzenia żołądkowo-jelitowe). Systemowe NOP ogółem, jak również poszczególne systemowe NOP raportowano w 3 badaniach w okresie do 7 dni po podaniu każdej dawki szczepionki lub placebo.

We wszystkich 3 pracach wykazano, że szczepionka Shingrix® w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych.

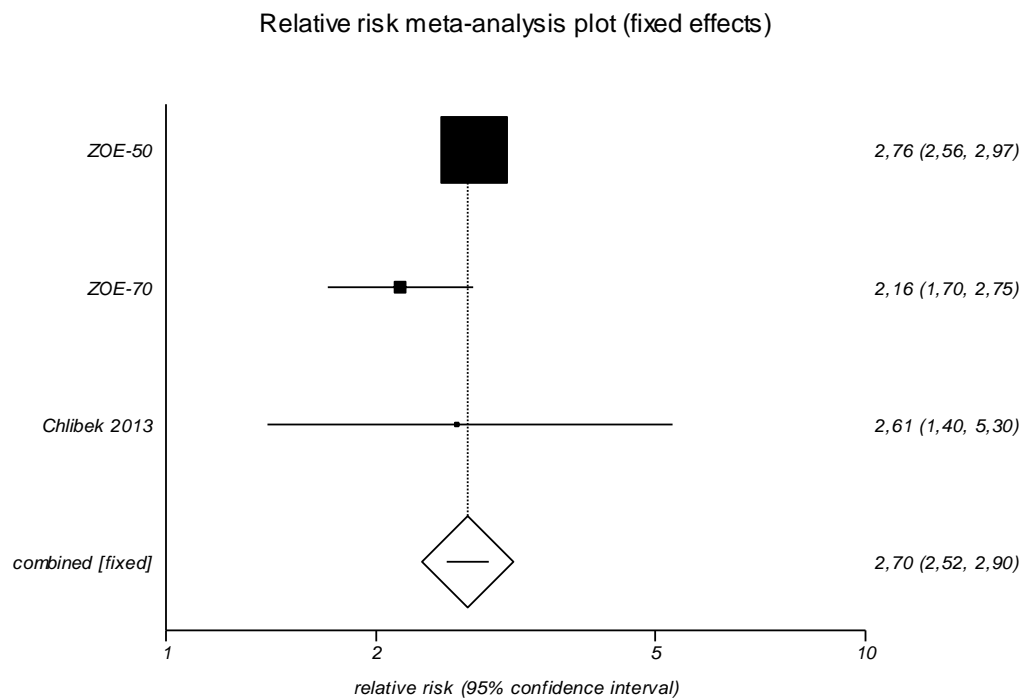
Kumulacja ilościowa wyników 3 badań klinicznych wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia systemowych NOP w grupie Shingrix® w porównaniu do placebo (RR=2,24 [2,13; 2,35]) dla okresu obserwacji 7 dni po szczepieniu (Rysunek 28, Tabela 37).

Rysunek 28. Systemowe NOP ogółem

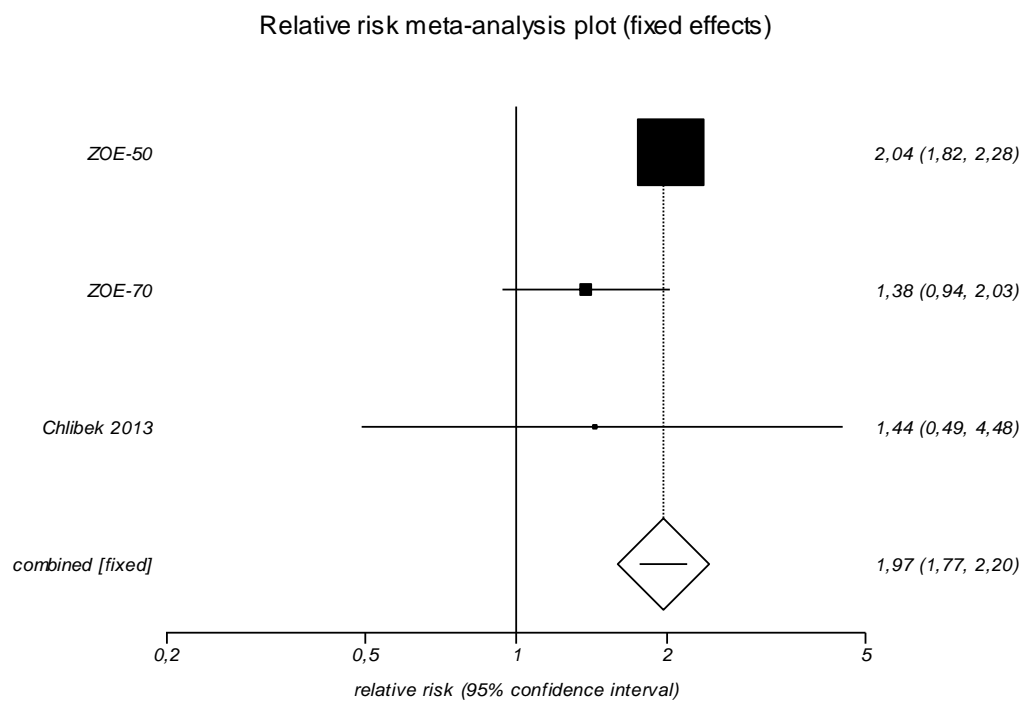


Na podstawie wyników przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że w grupie szczepionki Shingrix® w porównaniu do grupy placebo ryzyko wszystkich ocenianych spodziewanych systemowych NOP takich jak ból mięśni, zmęczenie, ból głowy, dreszcze, gorączka oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe w okresie 7 dni po szczepieniu jest istotnie statystycznie wyższe (Rysunek 29-Rysunek 34, Tabela 37).

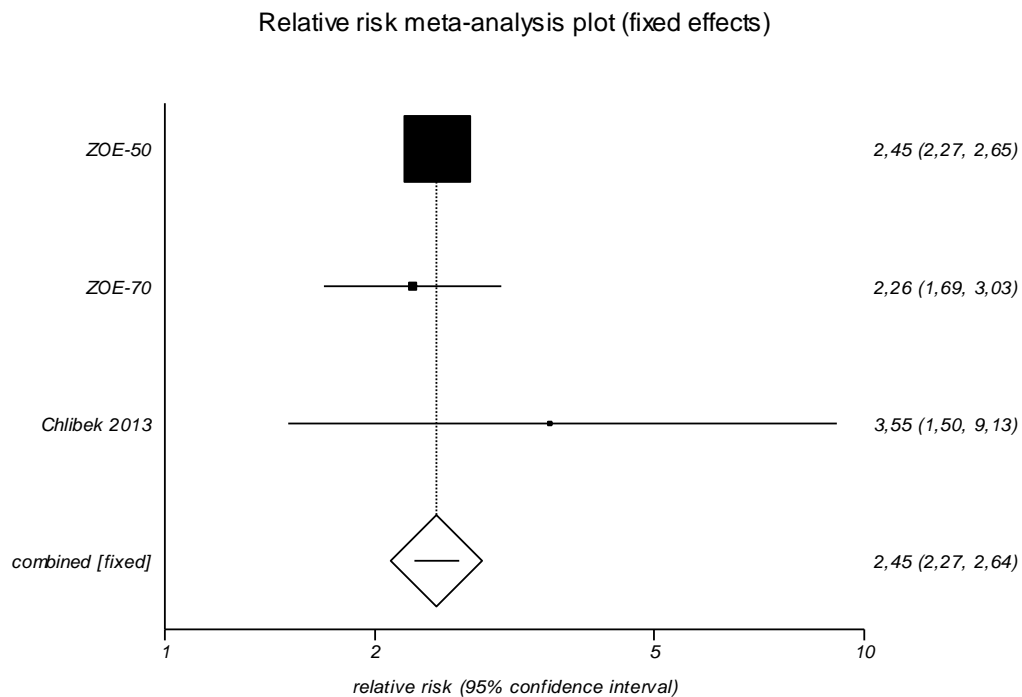
Rysunek 29. Zmęczenie



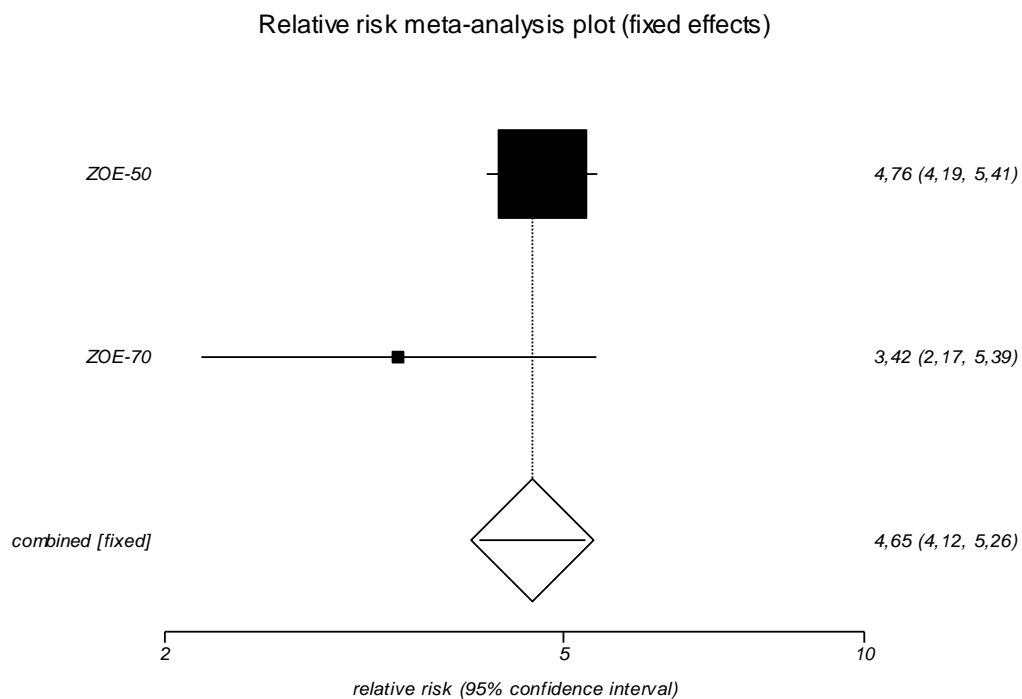
Rysunek 30. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe



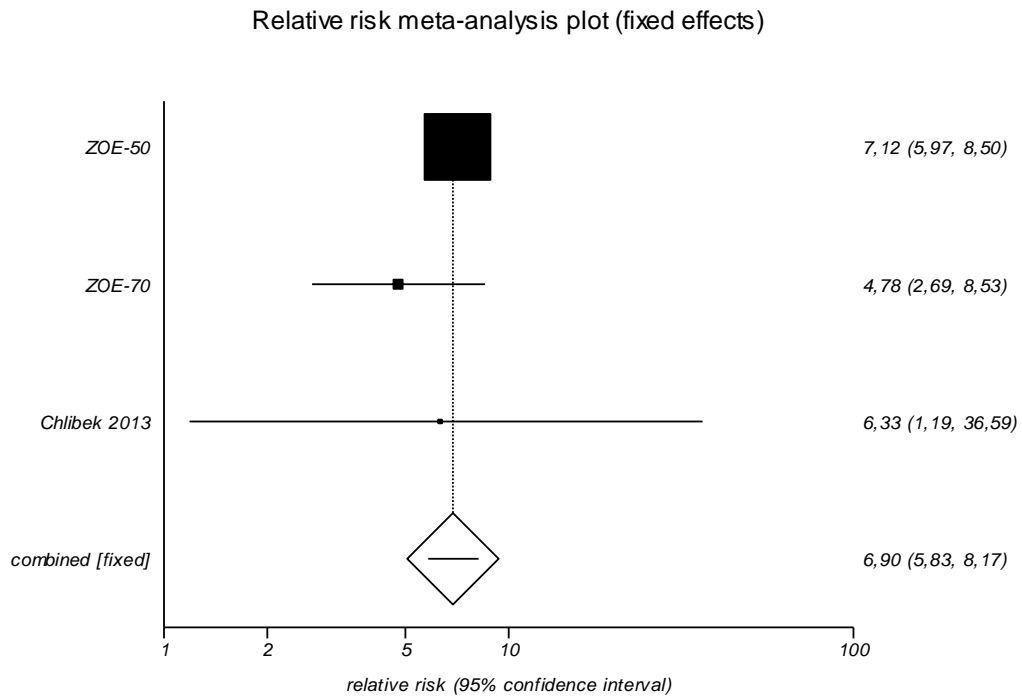
Rysunek 31. Ból głowy



Rysunek 32. Dreszcze



Rysunek 33. Gorączka



Rysunek 34. Ból mięśni

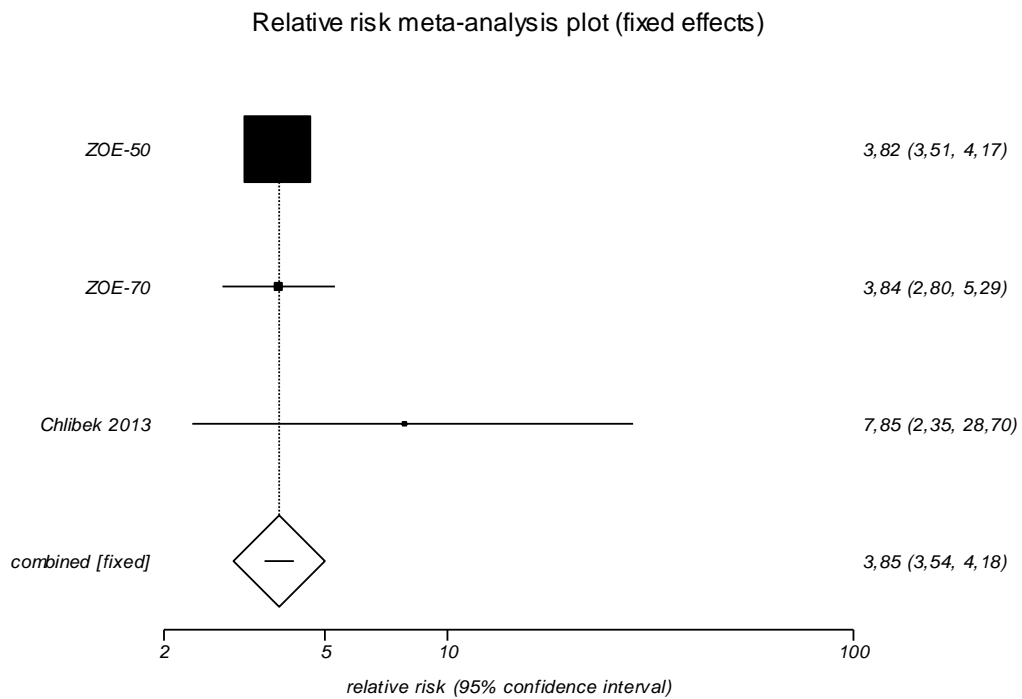


Tabela 37. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne

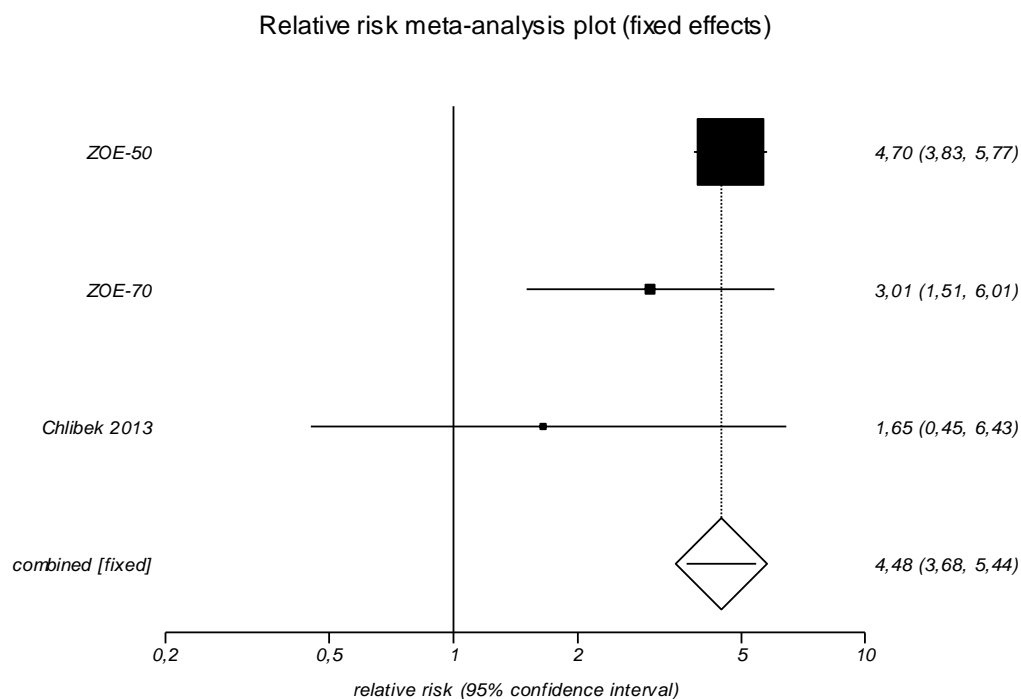
Badania	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Ogółem									
ZOE-50	7 dni	2894/4375	66,1	1293/4378	29,5	2,24 [2,13; 2,36]	0,37 [0,35; 0,39]	3 [3; 3]	wysoki
ZOE-70	7 dni	267/504	53,0	127/505	25,1	2,11 [1,78; 2,51]	0,28 [0,22; 0,33]	4 [3; 5]	wysoki
Chlibek 2013	7 dni	95/150	63,3	7/38	18,4	3,44 [1,87; 6,93]	0,45 [0,28; 0,57]	3 [2; 4]	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	3256/5029	64,7	1427/4921	29,0	2,24 [2,13; 2,35]	0,36 [0,34; 0,38]	3 [3; 3]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,008775 (df = 2) P = 0,3663									
Ból mięśni									
ZOE-50	7 dni	2025/4375	46,3	530/4378	12,1	3,82 [3,51; 4,17]	0,34 [0,32; 0,36]	3 [3; 4]	wysoki
ZOE-70	7 dni	157/504	31,2	41/505	8,1	3,84 [2,80; 5,29]	0,23 [0,18; 0,28]	5 [4; 6]	wysoki
Chlibek 2013	7 dni	62/150	41,3	2/38	5,3	7,85 [2,35; 28,70]	0,36 [0,22; 0,46]	3 [3; 5]	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	2244/5029	44,6	573/4921	11,6	3,85 [3,54; 4,18]	0,33 [0,31; 0,35]	4 [3; 4]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,073855 (df = 2) P = 0,5845									
Zmęczenie									
ZOE-50	7 dni	2008/4375	45,9	728/4378	16,6	2,76 [2,56; 2,97]	0,29 [0,27; 0,31]	4 [4; 4]	wysoki
ZOE-70	7 dni	166/504	32,9	77/505	15,2	2,16 [1,70; 2,75]	0,18 [0,13; 0,23]	6 [5; 8]	wysoki
Chlibek 2013	7 dni	72/150	48,0	7/38	18,4	2,61 [1,40; 5,30]	0,30 [0,13; 0,42]	4 [3; 8]	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	2246/5029	44,7	812/4921	16,5	2,70 [2,52; 2,90]	0,28 [0,26; 0,30]	4 [4; 4]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,660467 (df = 2) P = 0,1604									
Ból głowy									
ZOE-50	7 dni	1716/4375	39,2	700/4378	16,0	2,45 [2,27; 2,65]	0,23 [0,21; 0,25]	5 [4; 5]	wysoki
ZOE-70	7 dni	124/504	24,6	55/505	10,9	2,26 [1,69; 3,03]	0,14 [0,09; 0,18]	8 [6; 12]	wysoki
Chlibek 2013	7 dni	56/150	37,3	4/38	10,5	3,55 [1,50; 9,13]	0,27 [0,12; 0,38]	4 [3; 9]	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	1896/5029	37,7	759/4921	15,4	2,45 [2,27; 2,64]	0,22 [0,21; 0,24]	5 [5; 5]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,877823 (df = 2) P = 0,6447									
Dreszcze									
ZOE-50	7 dni	1232/4375	28,2	259/4378	5,9	4,76 [4,19; 5,41]	0,22 [0,21; 0,24]	5 [5; 5]	wysoki
ZOE-70	7 dni	75/504	14,9	22/505	4,4	3,42 [2,17; 5,39]	0,11 [0,07; 0,14]	10 [8; 15]	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	1307/4879	26,8	281/4883	5,8	4,65 [4,12; 5,26]	0,21 [0,20; 0,22]	5 [5; 6]	wysoki

Badania	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,865445 (df = 1) P = 0,172									
Gorączka									
ZOE-50	7 dni	939/4375	21,5	132/4378	3,0	7,12 [5,97; 8,50]	0,18 [0,17; 0,20]	6 [6; 6]	wysoki
ZOE-70	7 dni	62/504	12,3	13/505	2,6	4,78 [2,69; 8,53]	0,10 [0,07; 0,13]	11 [8; 16]	wysoki
Chlibek 2013	7 dni	25/150	16,7	1/38	2,6	6,33 [1,19; 36,59]	0,14 [0,02; 0,22]	8 [5; 42]	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	1026/5029	20,4	146/4921	3,0	6,90 [5,83; 8,17]	0,18 [0,16; 0,19]	6 [6; 7]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,641177 (df = 2) P = 0,4402									
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe									
ZOE-50	7 dni	788/4375	18,0	387/4378	8,8	2,04 [1,82; 2,28]	0,09 [0,08; 0,11]	11 [10; 13]	wysoki
ZOE-70	7 dni	55/504	10,9	40/505	7,9	1,38 [0,94; 2,03]	0,03 [-0,01; 0,07]	NS	wysoki
Chlibek 2013	7 dni	17/150	11,3	3/38	7,9	1,44 [0,49; 4,48]	0,03 [-0,10; 0,12]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	860/5029	17,1	430/4921	8,7	1,97 [1,77; 2,20]	0,08 [0,07; 0,10]	12 [11; 14]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,874463 (df = 2) P = 0,1441									

W 3 pracach podano dane dotyczące liczby osób, u których wystąpiły spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne (NOP) ogółem, jak również poszczególne systemowe NOP (ból mięśni, zmęczenie, ból głowy, dreszcze, gorączka oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe) w 3 stopniu ciężkości. Systemowe NOP ogółem i poszczególne systemowe NOP w 3 stopniu ciężkości raportowano w badaniach w okresie do 7 dni po podaniu każdej dawki szczepionki lub placebo.

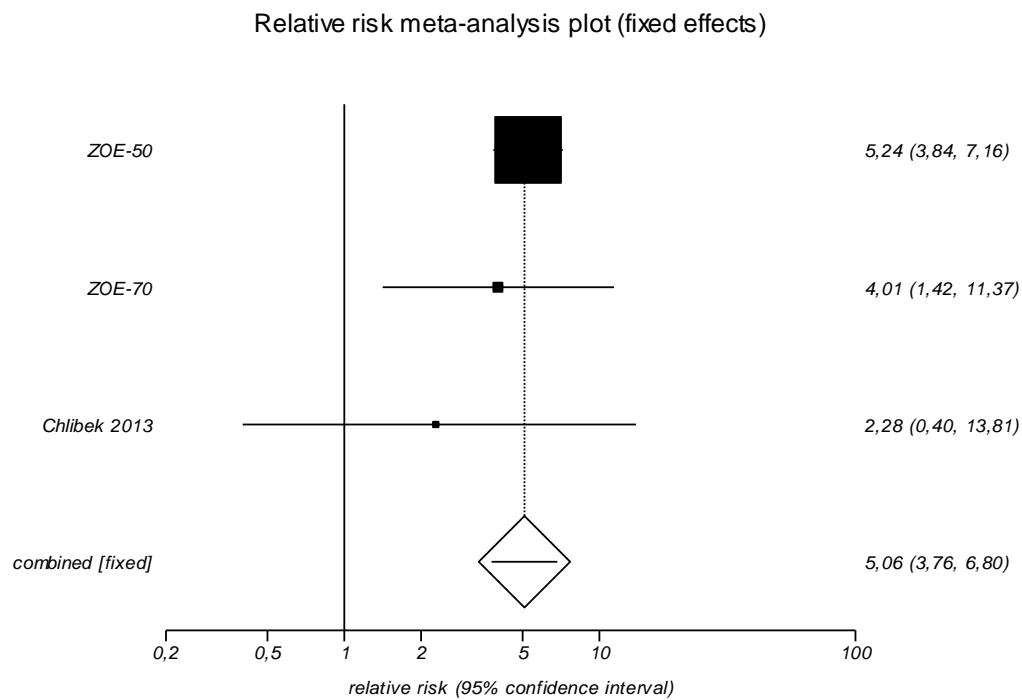
W 2 z 3 włączonych badań (badania ZOE) wykazano, że szczepionka Shingrix® w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych w 3 stopniu ciężkości. Kumulacja ilościowa wyników 3 badań klinicznych wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia systemowych NOP w 3 stopniu ciężkości w grupie Shingrix® w porównaniu do placebo (RR=4,48 [3,68; 5,44]) dla okresu obserwacji wynoszącego 7 dni po szczepieniu (Rysunek 35, Tabela 38).

Rysunek 35. Systemowe NOP ogółem w 3 stopniu ciężkości

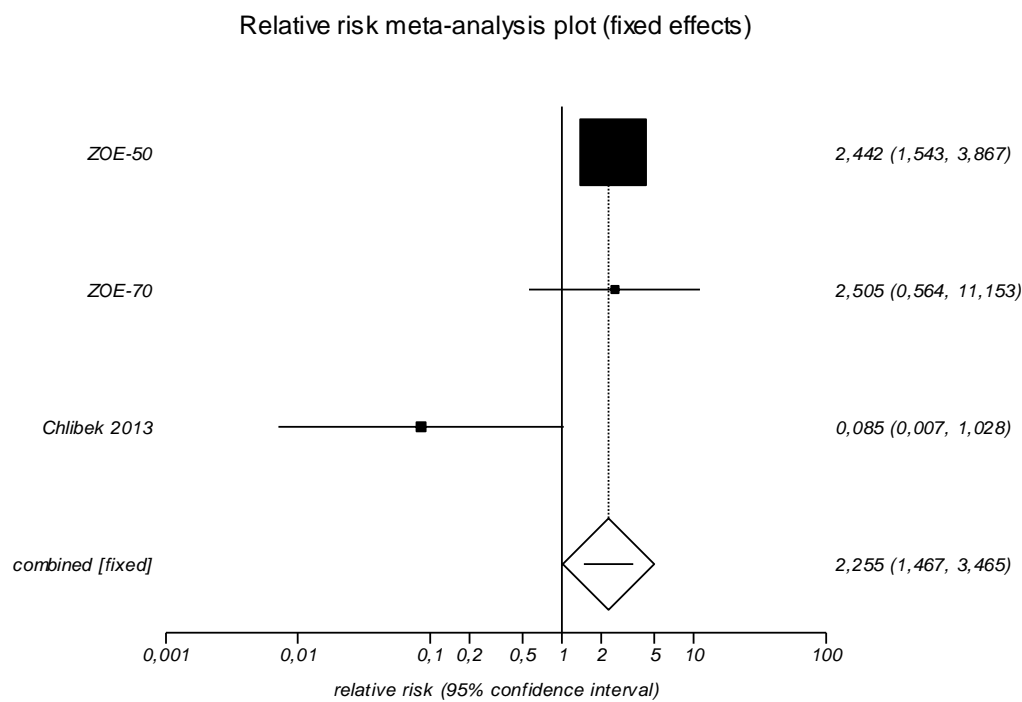


Na podstawie wyników przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że w grupie szczepionki Shingrix® ryzyko spodziewanych systemowych NOP w 3 stopniu ciężkości taki jak ból mięśni, zmęczenie, ból głowy, dreszcze oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe w okresie 7 dni po szczepieniu jest istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do grupy placebo. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia gorączki w 3 stopniu ciężkości (Rysunek 36-Rysunek 41, Tabela 38).

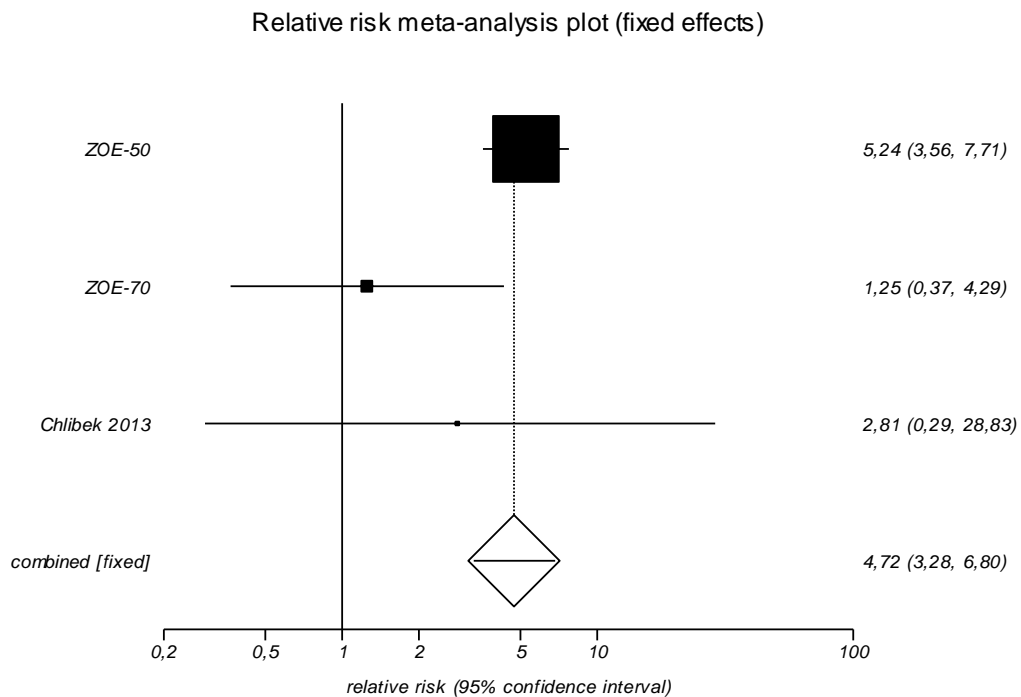
Rysunek 36. Zmęczenie w 3 stopniu ciężkości



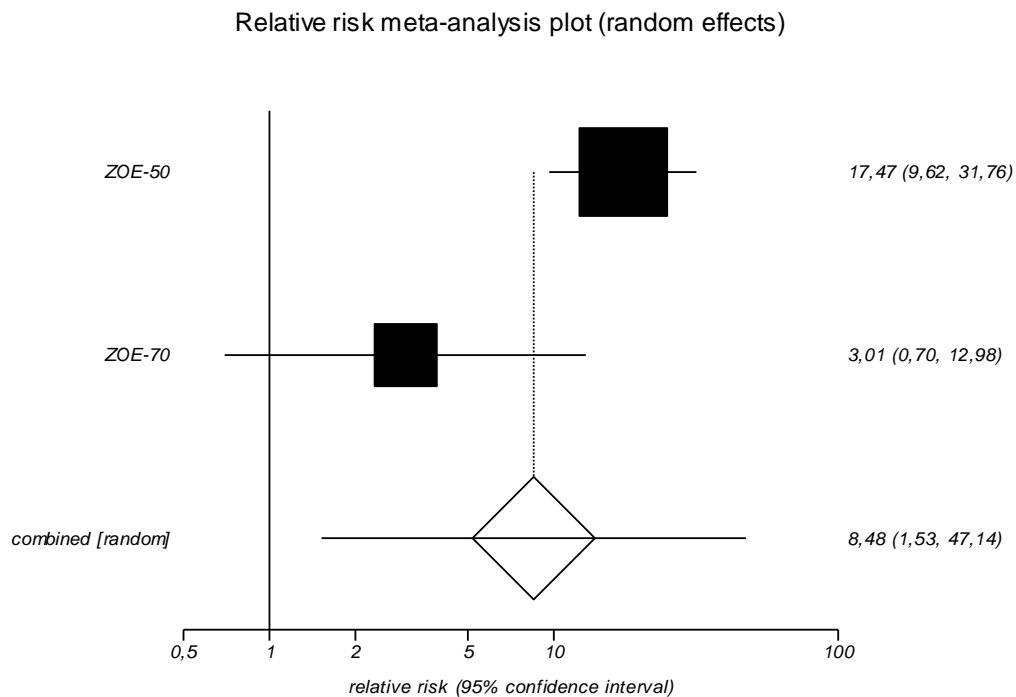
Rysunek 37. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe w 3 stopniu ciężkości



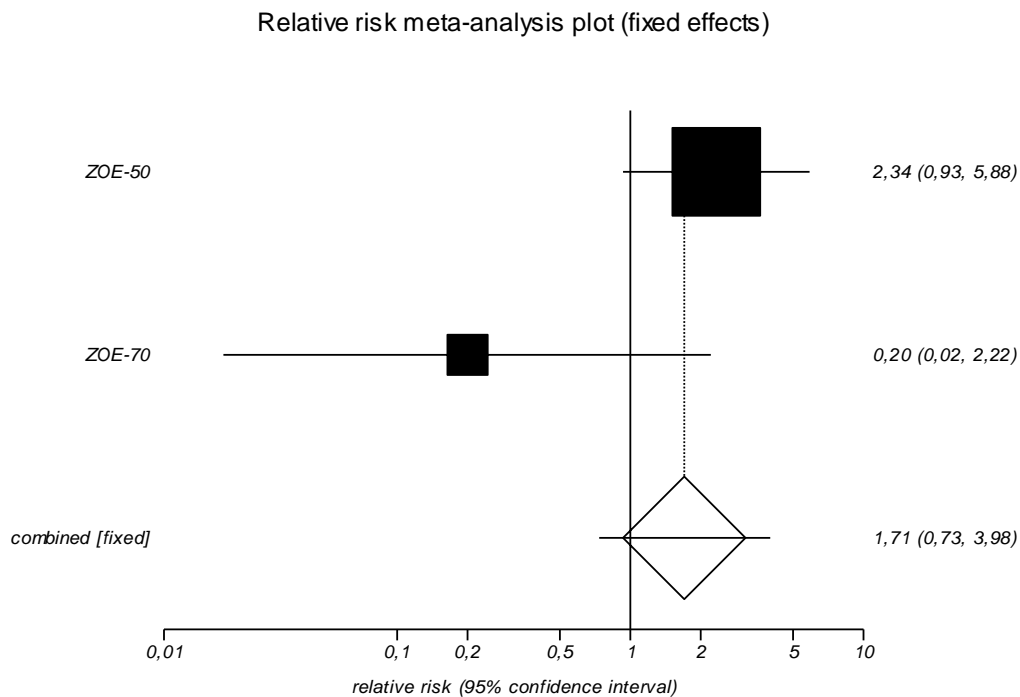
Rysunek 38. Ból głowy w 3 stopniu ciężkości



Rysunek 39. Dreszcze w 3 stopniu ciężkości



Rysunek 40. Gorączka w 3 stopniu ciężkości



Rysunek 41. Ból mięśni w 3 stopniu ciężkości

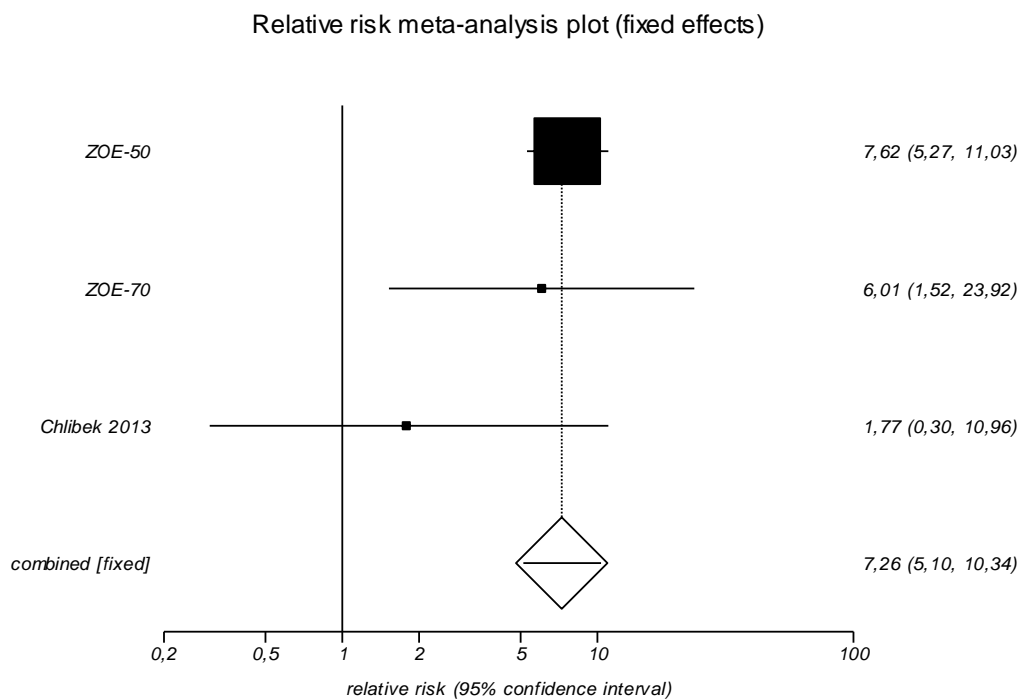


Tabela 38. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne w 3 stopniu ciężkości

Badania	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Ogółem 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)									
ZOE-50	7 dni	498/4375	11,4	106/4378	2,4	4,70 [3,83; 5,77]	0,09 [0,08; 0,10]	12 [10; 13]	wysoki
ZOE-70	7 dni	30/504	6,0	10/505	2,0	3,01 [1,51; 6,01]	0,04 [0,02; 0,07]	26 [16; 62]	wysoki
Chlibek 2013	7 dni	13/150	8,7	2/38	5,3	1,65 [0,45; 6,43]	0,03 [-0,09; 0,10]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	541/5029	10,8	118/4921	2,4	4,48 [3,68; 5,44]	0,08 [0,07; 0,09]	12 [11; 14]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,28351 (df = 2) P = 0,1936									
Ból mięśni 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)									
ZOE-50	7 dni	236/4372	5,4	31/4376	0,7	7,62 [5,27; 11,03]	0,05 [0,04; 0,05]	22 [19; 25]	wysoki
ZOE-70	7 dni	12/504	2,4	2/505	0,4	6,01 [1,52; 23,92]	0,02 [0,01; 0,04]	51 [27; 158]	wysoki
Chlibek 2013	7 dni	7/150	4,7	1/38	2,6	1,77 [0,30; 10,96]	0,02 [-0,09; 0,07]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	255/5026	5,1	34/4919	0,7	7,26 [5,10; 10,34]	0,04 [0,04; 0,05]	23 [20; 27]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,916233 (df = 2) P = 0,3836									
Zmęczenie 3 stopnia ciężkości uniemożliwiający codzienną aktywność									
ZOE-50	7 dni	241/4372	5,5	46/4376	1,1	5,24 [3,84; 7,16]	0,04 [0,04; 0,05]	23 [20; 27]	wysoki
ZOE-70	7 dni	16/504	3,2	4/505	0,8	4,01 [1,42; 11,37]	0,02 [0,01; 0,04]	42 [23; 137]	wysoki
Chlibek 2013	7 dni	9/150	6,0	1/38	2,6	2,28 [0,40; 13,81]	0,03 [-0,08; 0,09]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	266/5026	5,3	51/4919	1,0	5,06 [3,76; 6,80]	0,04 [0,04; 0,05]	24 [21; 29]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,815571 (df = 2) P = 0,6651									
Ból głowy 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)									
ZOE-50	7 dni	157/4372	3,6	30/4376	0,7	5,24 [3,56; 7,71]	0,03 [0,02; 0,04]	35 [29; 44]	wysoki
ZOE-70	7 dni	5/504	1,0	4/505	0,8	1,25 [0,37; 4,29]	0,002 [-0,01; 0,02]	NS	wysoki
Chlibek 2013	7 dni	5/150	3,3	0/38	0,0	2,81 [0,29; 28,83]	0,02 [-0,05; 0,08]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	167/5026	3,3	34/4919	0,7	4,72 [3,28; 6,80]	0,03 [0,02; 0,03]	39 [32; 49]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,348095 (df = 2) P = 0,1137									
Dreszcze 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)									
ZOE-50	7 dni	192/4372	4,4	11/4376	0,3	17,47 [9,62; 31,76]	0,04 [0,04; 0,05]	25 [21; 29]	wysoki
ZOE-70	7 dni	6/504	1,2	2/505	0,4	3,01 [0,70; 12,98]	0,01 [-0,004; 0,02]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	198/4876	4,1	13/4881	0,3	8,48 [1,53; 47,14]	0,02 [-0,01; 0,06]	NS	wysoki

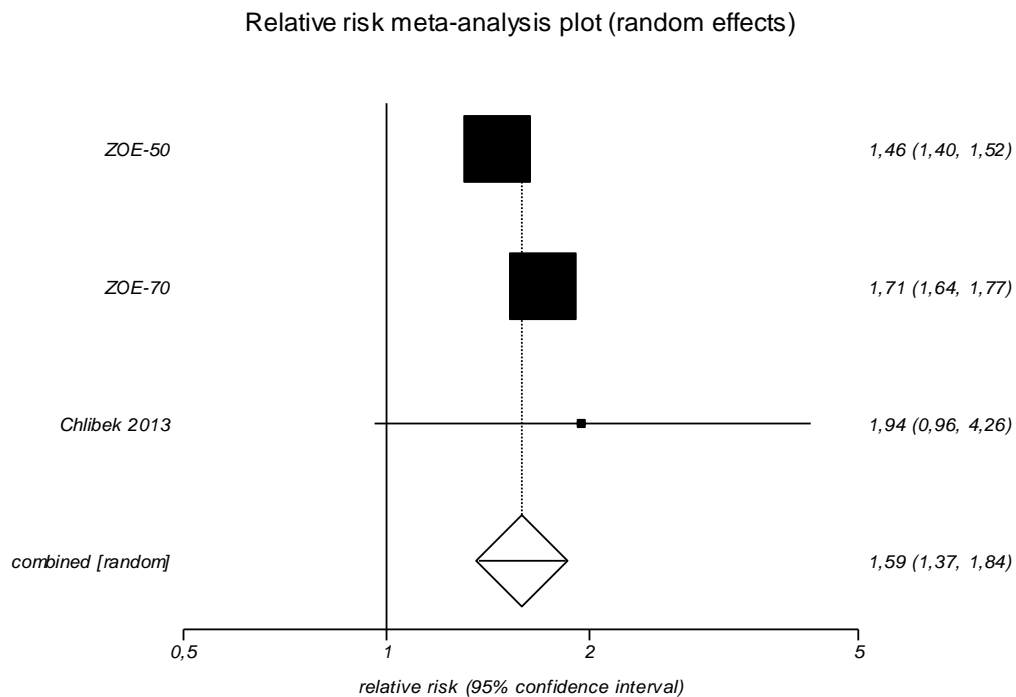
Badania	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,172311 (df = 1) P = 0,0411									
Gorączka 3 stopnia ciężkości (>39 °C)									
ZOE-50	7 dni	14/4372	0,3	6/4376	0,1	2,34 [0,93; 5,88]	0,002 [<0,001; 0,004]	NS	wysoki
ZOE-70	7 dni	0/504	0,0	2/505	0,4	0,20 [0,02; 2,22]	-0,004 [-0,01; 0,004]	NS	wysoki
Chlibek 2013	7 dni	0/150	0,0	0/38	0,0	-	-	-	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	14/4876	0,3	8/4881	0,2	0,20 [0,02; 2,22]	-0,004 [-0,01; 0,004]	NS	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,328389 (df = 1) P = 0,127									
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)									
ZOE-50	7 dni	61/4372	1,4	25/4376	0,6	2,44 [1,54; 3,87]	0,01 [0,004; 0,01]	122 [80; 239]	wysoki
ZOE-70	7 dni	5/504	1,0	2/505	0,4	2,50 [0,56; 11,15]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS	wysoki
Chlibek 2013	7 dni	0/150	0,0	1/38	2,6	0,09 [0,01; 1,03]	-0,04 [-0,17; -0,01]	29 [6; 69]	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	66/5026	1,3	28/4919	0,6	2,25 [1,47; 3,47]	0,01 [0,004; 0,01]	135 [89; 280]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,20175 (df = 2) P = 0,1223									

5.11.8. Niespodziewane zdarzenia niepożądane

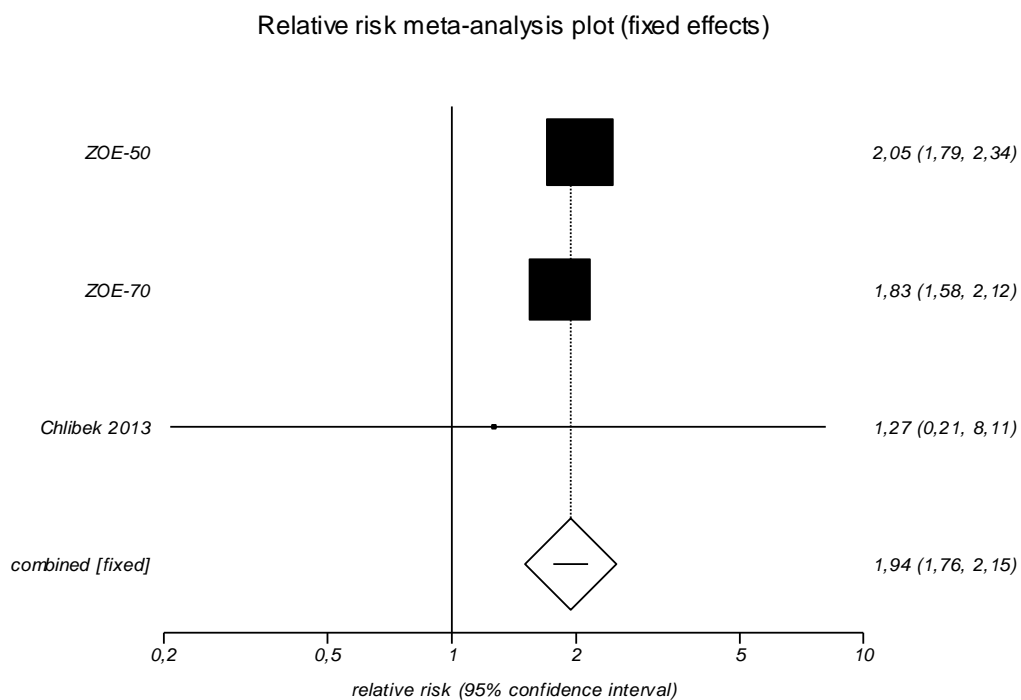
Występowanie niespodziewanych zdarzeń niepożądanych (tj. zdarzeń niepożądanych raportowanych spontanicznie) oceniano w 3 badaniach dla porównania Shingrix® z placebo. We wszystkich włączonych pracach niespodziewane zdarzenia niepożądane raportowano w okresie 30 dni po każdej dawce szczepionki lub placebo.

Kumulacja ilościowa wyników badań klinicznych włączonych do metaanalizy wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=1,59 [1,37; 1,84]). Szczepionka Shingrix® względem placebo istotnie statystycznie zwiększa również ryzyko niespodziewanych zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu ciężkości (RR=1,94 [1,76; 2,15]) oraz tych uznanych za związane ze szczepieniem (RR= 5,23 [4,90; 5,58]). (Tabela 39, Rysunek 42 - Rysunek 44).

Rysunek 42. Niebezpieczne zdarzenia niepożądane ogółem



Rysunek 43. Niebezpieczne zdarzenia niepożądane w 3 stopniu ciężkości



Rysunek 44. Niespodziewane zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem

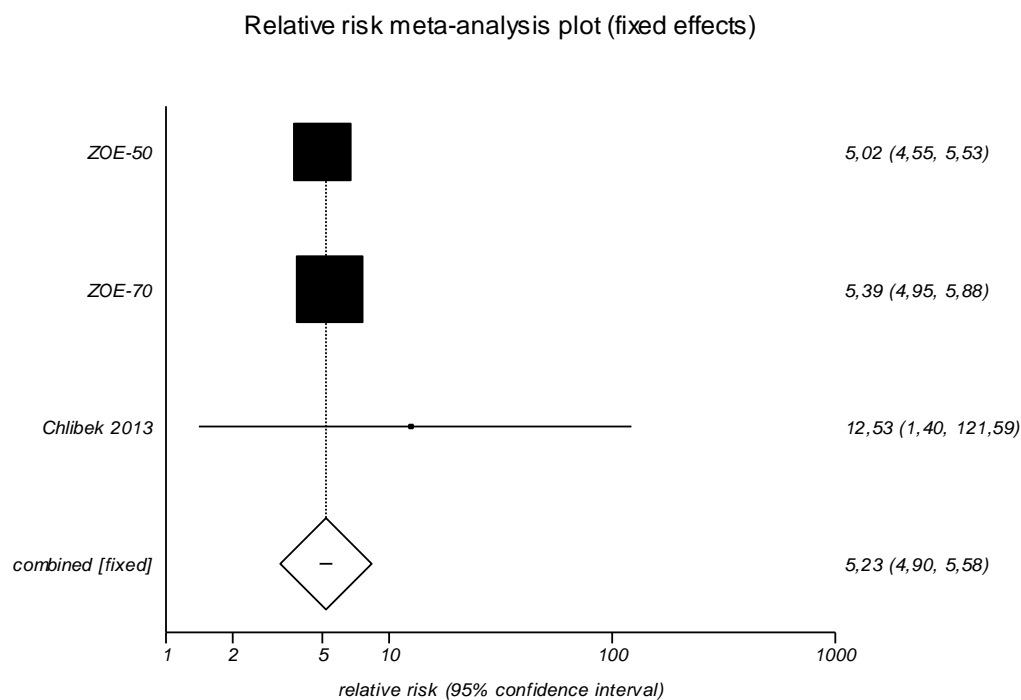


Tabela 39. Niespodziewane zdarzenia niepożądane

Badania	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
ogółem									
ZOE-50	7 dni	3534/7695	45,9	2426/7710	31,5	1,46 [1,40; 1,52]	0,14 [0,13; 0,16]	7 [7; 8]	wysoki
ZOE-70	7 dni	3859/6950	55,5	2263/6950	32,6	1,71 [1,64; 1,77]	0,23 [0,21; 0,25]	5 [5; 5]	wysoki
Chlibek 2013	7 dni	46/150	30,7	6/38	15,8	1,94 [0,96; 4,26]	0,15 [-0,01; 0,27]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	7439/14795	50,3	4695/14698	31,9	1,59 [1,37; 1,84]	0,18 [0,11; 0,26]	6 [4; 10]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 28,801843 (df = 2) P < 0,0001									
w 3 stopniu ciężkości									
ZOE-50	7 dni	609/7695	7,9	298/7710	3,9	2,05 [1,79; 2,34]	0,04 [0,03; 0,05]	25 [21; 31]	wysoki
ZOE-70	7 dni	485/6950	7,0	265/6950	3,8	1,83 [1,58; 2,12]	0,03 [0,02; 0,04]	32 [26; 42]	wysoki
Chlibek 2013	7 dni	5/150	3,3	1/38	2,6	1,27 [0,21; 8,11]	0,01 [-0,10; 0,06]	NS	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	1099/14795	7,4	564/14698	3,8	1,94 [1,76; 2,15]	0,04 [0,03; 0,04]	28 [25; 33]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,382166 (df = 2) P = 0,501									
uznane za związane ze szczepieniem									
ZOE-50	7 dni	2199/7695	28,6	439/7710	5,7	5,02 [4,55; 5,53]	0,23 [0,22; 0,24]	5 [5; 5]	wysoki

Badania	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
ZOE-70	7 dni	2853/6950	41,1	529/6950	7,6	5,39 [4,95; 5,88]	0,33 [0,32; 0,35]	3 [3; 4]	wysoki
Chlibek 2013	7 dni	24/150	16,0	0/38	0,0	12,53 [1,40; 121,59]	0,15 [0,06; 0,23]	7 [5; 16]	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	5076/14795	34,3	968/14698	6,6	5,23 [4,90; 5,58]	0,28 [0,27; 0,29]	4 [4; 4]	wysoki
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,550354 (df = 2) P = 0,4606									

5.11.9. Działania niepożądane w poszczególnych grupach wiekowych u osób zaszczepionych

W badaniach ZOE analizowano częstość występowania działań niepożądanych związanych ze szczepieniem w poszczególnych grupach wiekowych. Poniżej przedstawiono częstość występowania czterech rodzajów zdarzeń niepożądanych: miejscowych/ogólnych (niewymagających interwencji medycznej), związanych z koniecznością wizyty u lekarza POZ lub wizyty na izbie przyjęć/SOR albo hospitalizacji. W badaniach ZOE-50 i ZOE-70 przedstawiono dane dotyczące odsetków pacjentów uczestniczących w tych badaniach, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane i interwencje medyczne związane ze zdarzeniami niepożądanymi w przeliczeniu na każdą dawkę szczepienia. Częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych została oszacowana na podstawie odnotowanych spodziewanych, jak i niespodziewanych zdarzeń niepożądanych (Tabela 40).

Tabela 40. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w poszczególnych grupach wiekowych u osób zaszczepionych

Kategoria	Grupa wiekowa	Częstość występowania (%)
Zdarzenia miejscowe / ogólne	50-59 lat	85,30
	60-64 lat	79,80
	65-69 lat	79,80
	70-79 lat	68,80
	80+ lat	68,80
Zdarzenia wymagające wizyty u lekarza POZ	50-59 lat	1,72
	60-64 lat	1,38
	65-69 lat	1,38
	70-79 lat	1,27
	80+ lat	1,27
Zdarzenia wymagające wizyty na izbie przyjęć/SOR	50-59 lat	0,04
	60-64 lat	0,04
	65-69 lat	0,04
	70-79 lat	0,18
	80+ lat	0,18
Zdarzenia wymagające hospitalizacji	50-59 lat	0,04
	60-64 lat	0,04
	65-69 lat	0,04
	70-79 lat	0,04
	80+ lat	0,04

6. Badania dotyczące skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix®

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 2.3 przy zastosowaniu strategii wyszukiwania przedstawionej w rozdziale 15.1 odnaleziono 4 nierandomizowane badania kliniczne, które spełniały kryteria włączenia opisane w rozdziale 2.2.

Wszystkie prace to badania obserwacyjne z grupą kontrolną, w których oceniano skuteczność szczepionki Shingrix® w grupie osób zaszczepionych w porównaniu do grupy osób niezaszczepionych. Odnalezione badania pod względem metodologicznym stanowią prospektywne (1 praca) i retrospektywne (3 prace) badania kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.

We włączonych pracach uczestniczyło od 11 864 do 978 348 osób zaszczepionych 2 dawkami szczepionki Shingrix®. W dwóch pracach większy odsetek stanowiły kobiety (51,5% i 52,2%), w jednej mężczyźni (52,3%), natomiast w jednej z prac nie podano danych dotyczących płci osób uczestniczących w badaniu. Mediana wieku w 3 pracach wahała się pomiędzy 61 lat a 65 lat, w jednej pracy (Izurieta 2021) uwzględniono tylko osoby starsze w wieku ≥ 65 lat. Okres obserwacji we włączonych pracach wynosił 2 lata. Tylko w pracy Izurieta 2021 uwzględniono również osoby z upośledzeniem odporności, które stanowiły około 4,8% ogółu uwzględnionych w tym badaniu osób. W badaniu nie przedstawiono danych, co było przyczyną obniżonej odporności u tych pacjentów.

Odnalezione badania to prace przeprowadzone w USA i w większości opierające się na danych pochodzących bezpośrednio z rekordów Medicare (badanie Izurieta 2021) lub bazy OptumLabs® Data Warehouse.

Odnalezione doniesienia naukowe poddano ocenie wiarygodności z wykorzystaniem skali NOS dla badań kohortowych, w której uzyskały 9 punktów na 9 możliwych, należy więc je uznać za prace o wysokiej wiarygodności metodycznej.

W tabelach poniżej zestawiono najważniejsze dane dotyczące charakterystyki odnalezionych badań klinicznych (Tabela 41) oraz szczegółową ocenę ich jakości oraz wiarygodności (Tabela 42).

Tabela 41. Charakterystyka badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix®

Badanie	Miejsce badania	Rodzaj / podtyp badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczba osób uwzględniona w analizie	% kobiet w badaniu	Wiek uczestników badania	Ocena w skali NOS
Izurieta 2021 [77]	USA	kohortowe prospektywne / IIIB	2 lata (1.XI.2017 – 20.X.2019) mediana: 2,9/7,1 mies. po szczepieniu 1/2 dawką	Osoby immunokompetentne i z upośledzeniem odporności	Niezaszczepieni: 10 355 683 Zaszczepieni 1 dawką: 463 805 (4,5%) Zaszczepieni 2 dawką: 978 348 (9,4%)	brak danych	≥65 lat	9
Lu 2021 [78]	USA	kohortowe retrospektywne / IIID	2 lata (1.I.2018 – 31.XII.2019) mediana: 730 dni (211 dni po szczepieniu)	Osoby immunokompetentne	Niezaszczepieni: 4 665 290 Zaszczepieni 1 dawką: wykluczeni z badania Zaszczepieni 2 dawką: 177 289 (3,7%)	47,8	65 (56–73) lat	9
Sun 2021a [79]	USA (Hawaje)	kohortowe retrospektywne / IIID	2 lata (1.I.2018 – 31.XII.2019) mediana: 730 dni (0,7 lat po szczepieniu)	Osoby immunokompetentne	Niezaszczepieni: 66 492 Zaszczepieni 1 dawką: wykluczeni z badania Zaszczepieni 2 dawką: 11 864	51,5	61 (54–69) lat	9
Sun 2021b [80]	USA	kohortowe retrospektywne / IIID	2 lata (1.I.2018 – 31.XII.2019) mediana: 7 mies. po szczepieniu	Osoby immunokompetentne	Niezaszczepieni: 4 596 074 Zaszczepieni 1 dawką: wykluczeni z badania Zaszczepieni 2 dawką: 173 745 (3,6%)	52,2	65 (56–73) lat	9

Tabela 42. Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix®

Część/ obszar oceny	Pytanie	Izurieta 2021 [77]	Lu 2021 [78]	Sun 2021a [79]	Sun 2021b [80]
Dobór pacjentów	Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik?	*	*	*	*
	Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik?	*	*	*	*
	W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	*	*	*	*
	Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania?	*	*	*	*
Czynniki zakłócające	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	**	**	**	**
Ocena efektów zdrowotnych	Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	*	*	*	*
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	*	*	*	*
	Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	*	*	*	*
SUMA		9	9	9	9

W tabeli poniżej (Tabela 43) przedstawiono wyniki badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix® w zakresie ochrony przed półpaścem, półpaścem ocznym i neuralgią półpaścową (PHN).

We wszystkich pracach wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność dwóch dawek szczepionki Shingrix® względem grupy osób niezaszczepionych w zakresie:

- ochrony przed półpaścem (wartość skuteczności (VE) wahała się od 70,1% w badaniu Izurieta 2021 do 85,5% w pracy Sun 2021b),
- ochrony przed półpaścem ocznym (HZO, *ophthalmic zoster*) (wartość VE wahała się od 66,8% w badaniu Izurieta 2021 do 93,3% w pracy Sun 2021b),
- ochrony przed neuralgią półpaścową (VE=76,0% w przy Izurieta 2021).

Wykazano, że szczepionka była skuteczna we wszystkich analizowanych podgrupach wiekowych. Skuteczność Shingrix® w zapobieganiu półpaśca (Sun 2021a, Sun 2021b) i półpaśca ocznego (Lu 2021) w zasadzie nie spadała poniżej 80%, niezależnie od analizowanej podgrupy wiekowej, z wyjątkiem podgrupy 60-69 lat w pracy Sun 2021a w populacji mieszkańców Hawajów, gdzie ta skuteczność została oszacowana na poziomie 67,7%. Nieco niższe poziomy skuteczności obserwowano w pracy Izurieta 2021, co mogło wynikać z uwzględnienia wyłącznie osób w wieku ≥ 65 lat, włączenia osób z upośledzoną odpornością oraz nieco innych definicji ocenianych punktów końcowych.

Tabela 43. Wyniki badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix®

Badanie	Liczba / częstość przypadków półpaśca	Wyniki dotyczące skuteczności	Wnioski autorów badania
Izurieta 2021 [77]	<p><u>Grupa niezaszczepionych:</u> 258 293 przypadków HZ na 10 355 683 osób włączonych / 10,32 na 1000 osobołat</p> <p><u>Grupa zaszczepionych 1 dawką:</u> 2152 przypadków HZ na 463 805 osób włączonych / 4,50 na 1000 osobołat</p> <p><u>Grupa zaszczepionych 2 dawką:</u> 1880 przypadków HZ na 978 348 osób włączonych / 3,09 na 1000 osobołat</p>	<p><u>Skuteczność w zakresie ochrony przed HZ:</u></p> <p>2 dawki RZV: VE=70,1% [68,6%; 71,5%] - gr. wiek. 65-79 lat: VE=70,6% [68,9%; 72,1%] - gr. wiek. 80 lat: VE=68,5% [65,1%; 71,6%]</p> <p>1 dawka RZV: VE=56,9% [55,0%; 58,8%] - gr. wiek. 65-79 lat: VE=58,6% [56,5%; 60,7%] - gr. wiek. 80 lat: VE=50,9% [46,2%; 55,1%]</p> <p><u>Skuteczność w zakresie ochrony przed HZO:</u></p> <p>2 dawki RZV: VE=66,8% [60,7%; 72,0%] 1 dawka RZV: VE=44,7% [36,0%; 52,3%]</p> <p><u>Skuteczność w zakresie ochrony przed PHN:</u></p> <p>2 dawki RZV: VE=76,0% [68,4%; 81,8%] 1 dawka RZV: VE=51,4% [42,0%; 59,2%]</p>	<p>To szeroko zakrojone badanie obserwacyjne oceniające skuteczność szczepionki Shingrix w rzeczywistej praktyce klinicznej pokazuje korzyści płynące ze szczepienia w schemacie 2-dawkowym.</p> <p>Podanie drugiej dawki w zalecanym okresie do 6 mies. nie wpływa na skuteczność (podobną skuteczność uzyskano gdy 2 dawka została podana po 6 mies.).</p> <p>Nasze szacunki skuteczności były niższe niż szacunki z innych badań klinicznych, prawdopodobnie z powodu różnic w definicji punktu końcowego.</p>
Lu 2021 [78]	<p><u>Grupa niezaszczepionych:</u> 5 654 przypadków HZO na 4 665 290 osób włączonych / IR=76,7 [74,7; 78,7] na 100 tys.</p>	<p><u>Skuteczność w zakresie ochrony przed HZO:</u></p> <p><i>adjusted</i> VE=89,1% [82,9; 93,0] <i>undjusted</i> VE=73,3% [61,7; 81,4] (nie oceniano skuteczności w odniesieniu do</p>	<p>Skuteczność szczepionki RZV przeciwko półpaścowi ocznemu u osób w wieku 50 lat i starszych jest wysoka</p>

Badanie	Liczba / częstość przypadków półpaśca	Wyniki dotyczące skuteczności	Wnioski autorów badania
	osobolat <u>Grupa zaszczepionych (2 dawki):</u> 30 przypadków HZO na 177 289 osób włączonych / IR=25.5 (17,4; 35,8) na 100 tys. osobolat	zapobiegania HZ)	w warunkach rzeczywistych. Jednak niski wskaźnik szczepień w tym badaniu podkreśla potrzebę zwiększenia poziomu wyszczepialności przeciwko półpaścowi. Okuliści mogą odegrać ważną rolę w zalecaniu szczepień kwalifikującym się osobom.
Sun 2021a [79]	<u>Grupa niezaszczepionych:</u> 1 273 przypadków półpaśca na 66 492 osób włączonych / IR=1063,3 [1006; 1122,8] na 100 tys. osobolat 87 przypadków HZO na 66 492 osób włączonych / IR=72,1 [58,0; 88,3] na 100 tys. osobolat <u>Grupa zaszczepionych (2 dawki):</u> 27 przypadków półpaśca na 11 864 osób włączonych / IR=325,6 [217,7; 464,4] na 100 tys. osobolat 1 przypadek HZO na 11 864 osób włączonych / IR=11,9 [0,7; 52,3] na 100 tys. osobolat	<u>Skuteczność w zakresie ochrony przed HZ:</u> <i>adjusted VE=83,5% [74,9; 89,2]</i> - gr. wiek. 50-59 lat: VE=100% - gr. wiek. 60-69 lat: VE=67,7% [11,8, 88,1] - gr. wiek. 70-79 lat: VE=83,3% [70,1, 90,7] - gr. wiek. ≥80 lat: VE=86,4% [73,5, 93,0] <i>undjusted VE=73,8% [60,7; 82,5]</i> -gr. wiek. 50-59 lat: VE=100% -gr. wiek. 60-69 lat: VE=48,0% [- 40,7, 80,8] -gr. wiek. 70-79 lat: VE=73,0% [51,8, 84,9] -gr. wiek. ≥80 lat: VE=78,3% [58,1, 88,8] <u>Skuteczność w zakresie ochrony przed HZO:</u> <i>adjusted VE=93,3% [48,7; 99,1]</i>	RZV wykazała wysoką skuteczność zarówno w warunkach badań klinicznych w Stanach Zjednoczonych, jak i poza nimi. Zasięg szczepień jest niski, co podkreśla potrzebę działań w zakresie poprawy poziomu wyszczepialności w celu zmniejszenia zachorowalności na półpaśiec. Obszary przyszłych badań obejmują m.in. ocenę długoterminowej skuteczności szczepionki i przyczyn niskiego poziomu wyszczepialności.
Sun 2021b [80]	<u>Grupa niezaszczepionych:</u> 64169 przypadków półpaśca na 4 596 074 osób włączonych / IR=893,1 [886,2; 900,0] na 100 tys. osobolat <u>Grupa zaszczepionych (2 dawki):</u> 298 przypadków półpaśca na 173 745 osób włączonych / IR=258,8 [230,6; 289,4] na 100 tys. osobolat	<u>Skuteczność w zakresie ochrony przed HZ:</u> <i>adjusted VE=85,5% [83,5; 87,3]</i> -gr. wiek. 50-59 lat: VE=85,6% [53,3; 95,6] -gr. wiek. 60-69 lat: VE=87,7% [82,5; 91,4] -gr. wiek. 70-79 lat: VE=86,5% [83,9; 88,6] -gr. wiek. ≥80 lat: VE=80,3% [75,1; 84,3] <i>undjusted VE=68,3% [64,4; 71,7]</i> -gr. wiek. 50-59 lat: VE=74,3% [20,3; 91,7] -gr. wiek. 60-69 lat: VE=75,5% [66,8; 81,9] -gr. wiek. 70-79 lat: VE=69,4% [64,3; 73,8] -gr. wiek. ≥80 lat: VE=60,2% [51,1; 67,6]	Skuteczność RZV jest wysoka w rzeczywistych warunkach. Biorąc pod uwagę niski poziom wyszczepialności i wysoka skuteczność, potrzebne są działania, by zidentyfikować i wyeliminować bariery dla szczepień oraz zwiększyć poziom wyszczepialności.

7. Zestawienie i wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych

W ramach systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 9 przeglądów systematycznych i raportów HTA dotyczących zastosowania szczepionki Shingrix® przeciwko półpaścowi u osób w wieku ≥ 50 lat.

Do analizy włączano przeglądy systematyczne, niezależnie od wyniku oceny w skali AMSTAR-2. Odnalezione przeglądy to prace od niskiej do wysokiej wiarygodności. Żadna z prac nie została oceniona jako przegląd o krytycznie niskiej wiarygodności metodycznej. Z analizy wykluczono prace ukierunkowane na ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepień przeciwko półpaścowi u osób z obniżoną odpornością. Z analizy wykluczano również prace ukierunkowane na ocenę innych szczepionek niż Shingrix® albo doniesienia oceniające szeroko szczepienia przeciwko półpaścowi bez wyodrębnienia wyników dla szczepionki Shingrix®.

W Tabeli 44 przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski z 9 odnalezionych przeglądów systematycznych. W pracy Gidengil 2021 oraz Jia 2023 dokonano jedynie oceny bezpieczeństwa szczepionki Shingrix®, w trzech innych pracach (Okoli 2022, Senderovich 2019, Mbinta 2022) przedstawiono dane dotyczące tylko skuteczności szczepionek przeciwko półpaścowi, a w pozostałych 4 przeglądach oceniono zarówno bezpieczeństwo jak i skuteczność szczepionek przeciwko półpaścowi. Nie odnaleziono przeglądów systematycznych ukierunkowanych wyłącznie na ocenę szczepionki Shingrix®. Odnalezione prace uwzględniały również wyniki dotyczące szczepionki Zostavax®, a celem trzech z nich było porównanie dwóch dostępnych szczepionek przeciwko półpaścowi [94, 97, 98]. W większości prac oprócz badań RCT uwzględniano również badania obserwacyjne. Tylko w 2 przeglądach (Gagliardi 2019, McGirr 2019) ocenę oparto wyłącznie na wynikach badań randomizowanych. We wszystkich pracach z wyjątkiem jednej [99] wyniki włączonych badań klinicznych poddano kumulacji ilościowej (metaanaliza).

Jak podkreślono w pracy Gagliardi 2019 [93], półpasiec to choroba, której mogą towarzyszyć istotne powikłania oraz która może mieć istotny wpływ na jakość życia osób nią dotkniętych. Częstość występowania półpaśca rośnie wraz z wiekiem i jest wyższa w populacji osób starszych. Szczepienie osób zdrowych jest sposobem zapobiegania chorobie. W tym kontekście ważna jest krytyczna ocena najlepszych dostępnych dowodów na skuteczność tych szczepionek, a także ich profil bezpieczeństwa, ponieważ są one podawane osobom zdrowym.

Na podstawie dostępnych doniesień naukowych można stwierdzić, że obie dostępne szczepionki przeciwko półpaścowi są skuteczne w zapobieganiu półpaśca i neuralgii popółpaścowej, a ich profil bezpieczeństwa należy uznać za akceptowalny. W trzech pracach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo obu szczepionek przeciwko półpaścowi wykazano, że szczepionka Shingrix® jest bardziej skuteczna niż Zostavax®, aczkolwiek zastosowanie Shingrix® wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia miejscowych odczynów poszczepiennych i systemowych zdarzeń niepożądanych. Ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych było podobne dla obu szczepionek [94, 97, 98]. Na wyższą skuteczność Shingrix® względem Zostavax® wskazują również wyniki pracy Okoli 2022 [100]. W pracy Tricco 2018 [98] nie wykazano różnic pomiędzy szczepionką Zostavax® a placebo w odniesieniu do częstości występowania półpaśca potwierdzonego klinicznie lub laboratoryjnie (RR= 0,43 (0,16; 1,61)).

W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej skuteczność w zakresie zapobiegania półpaścowi była również wyższa w przypadku szczepionki Shingrix® w porównaniu do szczepionki Zostavax® i wynosiła 79,2% oraz 45,9% odpowiednio [95]. W innej pracy wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność szczepionki Shingrix® względem braku szczepienia (VE= 70% [56%; 80%]) i względem LZV (rVE= 49% [21%; 67%]) [94].

Wyniki przedstawione powyżej, wskazują na przewagę szczepionki RZV nad LZV, zarówno w warunkach rzeczywistych, jak też eksperymentalnych. Wyniki te opierają się na przeprowadzonych metaanalizach sieciowych, które jak każde porównanie pośrednie obarczone są dużą dozą niepewności. Powinny one zostać potwierdzone w badaniu bezpośrednio porównującym oba produkty lecznicze, jednak badania porównawcze w zakresie skuteczności nie zostały do tej pory przeprowadzone.

W pracy Jia 2023 [101] wykazano, że u osób zaszczepionych przeciwko półpaścowi ryzyko udaru mózgu po półpaścu jest niższe niż u osób niezaszczepionych (OR=0,78 [0,68; 0,90], p=0,001). Autorzy odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują, że obie szczepionki są ogólnie dobrze tolerowane. Szczepionka RZV zwiększa ryzyko wystąpienia miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych, jak też zdarzeń o charakterze ogólnoustrojowym. Większość raportowanych zdarzeń charakteryzowała się jednak łagodnym bądź umiarkowanym nasileniem i miała charakter przejściowy. RZV w porównaniu do placebo nie zwiększa ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych [93, 94, 97, 98]. Ból w miejscu wstrzyknięcia jest najczęstszym zdarzeniem niepożądanim związanym ze stosowaniem szczepionki. Nie odnotowano różnicy w częstości występowania działań niepożądanych między grupami z i bez upośledzenia odporności [94]. W pracy Gidengil 2021 [96] nie wykazano wpływu zastosowania szczepionki RZV na wzrost ryzyka ciężkich działań niepożądanych takich jak: zdarzenia sercowo-naczyniowe, zgon, zawał mięśnia sercowego, zdarzenia niepożądane dotyczące układu rozrodczego, stwardnienie zanikowe boczne, anafilaksja lub ogólnoustrojowa

reakcja alergiczna, astma, cukrzyca, zapalenie mózgu/encefalopatia, zespół Guillain-Barré, idiopatyczna plamica małopłytkowa, zapalenie opon mózgowych, drgawki czy udar. Nie odnaleziono również dowodów na zwiększone ryzyko ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia, obrzęku naczynioruchowego, ataksji, choroby autoimmunologicznej lub autoimmunologicznego zapalenia tarczycy po szczepieniu.

Główne badania rejestracyjne dla szczepionek przeciwko półpaścowi obejmują okres obserwacji wynoszący około 3 lat. Na chwilę obecną nie ma dowodów wskazujących na to, aby potrzebne było podanie dawki przypominającej po szczepieniu podstawowym [93], aczkolwiek w pracy Senderovich 2019 wskazuje się, że podanie dawki przypominającej u osób przebywających w zakładach opieki długoterminowej wpływa na poprawę immunogenności i jest bezpieczne.

Uwzględnione w przeglądach badania kliniczne potwierdzają immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki RZV w różnych populacjach, w tym u osób, które chorowały wcześniej na półpasiec, osób w podeszłym wieku, osób uprzednio zaszczepionych LZV, a także u osób z grup ryzyka np. pacjenci po przeszczepie czy chorzy na HIV (wyniki przeglądów dotyczące skuteczności RZV u osób z tzw. grup ryzyka nie były przedmiotem niniejszej analizy). W pracy Senderovich 2019 dokonano oceny szczepień u pacjentów przebywających w domach opieki. Wykazano, że szczepienia przeciwko półpaścowi są skuteczne u osób przebywających w zakładach opieki długoterminowej i powinny być stosowane tak jak w populacji ogólnej. Postuluje się natomiast rozszerzenie przedziału wiekowego dla osób przebywających w domach opieki, który uprawniałby do otrzymania szczepienia. Zachęta i ułatwienie szczepień dla takich osób jest szczególnie istotne, gdyż z uwagi na wiek i wielochorobowość są one bardziej podatne na zachorowanie na półpasiec.

Do odnalezionych przeglądów systematycznych nie włączono innych randomizowanych badań klinicznych ani badań ukierunkowanych na efektywność praktyczną niż te uwzględnione w niniejszej analizie. Wyniki opisanych przeglądów są zbieżne z wynikami niniejszej analizy, która jest opracowaniem najbardziej aktualnym i uwzględnia również doniesienia naukowe opublikowane w ostatnich miesiącach (przegląd systematyczny Xia 2022 [94], który jest najnowszym spośród odnalezionych prac oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo szczepienia, uwzględnia wyszukanie baz danych do stycznia 2022 roku, natomiast przegląd Jia 2023 [101], który ukierunkowany jest tylko na ocenę ryzyka udaru, uwzględnia wyszukanie baz danych do 16 stycznia 2023 r.).

Tabela 44. Odnalezione przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepienia przeciwko półpaścowi

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
Gagliardi 2019 [93] przegląd The Cochrane Collaboration	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności szczepionek przeciwko półpaścowi u dorosłych	<p>Przeszukane bazy: MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase, CINAHL, LILACS, WHO ICTRP i ClinicalTrials.gov (do stycznia 2019 r.)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań:</u> RCT i quasi-RCT</p> <p><u>Populacja:</u> osoby dorosłe (średni wiek 60 lat i więcej)</p> <p><u>Interwencja:</u> szczepionki przeciwko półpaścowi</p> <p><u>Komparator:</u> inna aktywna interwencja (np. szczepionka przeciwko ospie, leczenie przeciwwirusowe), placebo, brak interwencji</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> częstość półpaśca, niepożądane odczyny poszczepienne, SAE, zgony, systemowe AE, utrata z badania</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>Do analizy włączono 24 randomizowane badania kliniczne (z czego 2 prace dotyczyły porównania RZV vs PLC), obejmujące łącznie 88 531 uczestników. Tylko w 3 badaniach oceniano częstość występowania półpaśca w grupach, które otrzymały szczepionki w porównaniu z grupą placebo. Większość badań przeprowadzono w krajach o wysokich dochodach, w Europie i Ameryce Północnej i obejmowały one zdrowe osoby rasy kaukaskiej w wieku 60 lat lub starsze, bez współistniejących chorób immunosupresyjnych. W Japonii przeprowadzono dwa badania. W piętnastu badaniach zastosowano LZV. Dziewięć badań oceniało RZV.</p> <p>Ogólna jakość danych naukowych jest umiarkowana. Większość danych dotyczących głównego punktu końcowego (częstość występowania półpaśca) i drugorzędnych punktów końcowych (zdarzenia niepożądane i utrata z badania) pochodziła z badań, które charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego i obejmowały dużą liczbę uczestników.</p> <p>W dwóch badaniach (29 311 osób uwzględniono w ocenie bezpieczeństwa i 22 022 osób uwzględniono w ocenie skuteczności) porównano RZV (dwie dawki podane domięśniowo w odstępie 2 miesięcy) z placebo. Uczestnicy, którzy otrzymali szczepionkę, mieli mniejszą częstość występowania półpaśca po 3,2 latach obserwacji (RR=0,08 [0,03; 0,23]; RD=3%; NNT=33; dowody średniej jakości). Nie było różnic między grupą zaszczepioną a grupą otrzymującą placebo w częstości występowania SAE (RR=0,97 [0,91; 1,03]) ani zgonów (RR=0,94; [0,84; 1,04]; dane naukowe o umiarkowanej jakości). W grupie zaszczepionej częściej występowały działania niepożądane, jakiegokolwiek objawy ogólnoustrojowe (RR=2,23 [2,12; 2,34]; RD=33%; NNH=3,0) i jakiegokolwiek miejscowe NOP (RR=6,89 [6,37; 7,45]; RD=67 %; NNH=1,5). Chociaż większość uczestników zgłosiła, że objawy miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, ryzyko utraty z badania (rezygnacja z podania 2 dawki dwa miesiące po pierwszej dawce) było wyższe w grupie zaszczepionej niż w grupie placebo (RR=1,25 [1,13; 1,39]; RD=1%; NNH=100, dowody średniej jakości).</p> <p>Nie przeprowadzono analiz w podgrupach ani analiz wrażliwości.</p> <p>Wnioski autorów:</p> <p>RZV i LZV są skuteczne w zapobieganiu półpaśca przez okres do 3 lat (w głównych badaniach nie obserwowano uczestników przez okres dłuższy niż 3 lata). Do chwili obecnej nie ma dowodów, aby zalecać szczepienie przypominające po otrzymaniu podstawowego schematu dla każdego typu szczepionki. Obie szczepionki wywołują ogólnoustrojowe i miejscowe działania niepożądane o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
Xia 2022 [94]	Ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności praktycznej i eksperymentalnej szczepionek przeciwko półpaścowi (RZV i LZV) u osób immunokompetentnych oraz z niedoborami odporności	<p>Przeszukane bazy: Web of Science, PubMed, Embase i Cochrane Library (do stycznia 2022 r.)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań:</u> RCT, badania obserwacyjne prospektywne i retrospektywne</p> <p><u>Populacja:</u> osoby dorosłe zdrowe i z niedoborami odporności</p> <p><u>Interwencja:</u> RZV</p> <p><u>Komparator:</u> LZV, placebo, brak interwencji</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> częstość półpaśca, częstość neuralgii półpaścowej, niepożądane odczyny poszczepienne, SAE, zgony, systemowe AE</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: brak danych, autorzy deklarują brak jakichkolwiek powiązań handlowych lub finansowych, które mogłyby być traktowane jako potencjalny konflikt interesów</p>	<p>W analizie uwzględniono 17 RCT i 19 badań kohortowych. Wśród osób z prawidłową odpornością RZV był bardziej skuteczny niż LZV, aczkolwiek przy szerokich przedziałach ufności (skuteczność eksperymentalna rVE=84% [53%; 95%]; skuteczność praktyczna rVE=49% [21%; 67%]) u osób w wieku ≥ 60 lat niezależnie od płci.</p> <p>RZV w porównaniu z placebo wpływa na wzrost ryzyka NOP w miejscu wstrzyknięcia, jak również wystąpienia systemowych działań niepożądanych. RZV nie zwiększa ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zgonu. Nie odnotowano różnicy w częstości występowania działań niepożądanych między grupami z i bez upośledzenia odporności.</p> <p>Zarówno RZV, jak i LZV mogą zmniejszać ryzyko półpaśca zarówno u osób immunokompetentnych, jak i u osób z obniżoną odpornością. RZV jest dobrze tolerowana w badanej populacji i cechowała się wyższą skutecznością niż LZV.</p>
Mbinta 2022 [95]	Ocena skuteczność rzeczywistej szczepionek przeciwko półpaścowi (RZV i LZV) w prewencji incydentów półpaśca i neuralgii popółpaścowej u osób starszych	<p>Przeszukane bazy: MEDLINE, Embase, Cochrane Library, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, ProQuest Central, Dimensions, badania niepublikowane, szara literatura oraz referencje badań odnalezionych (do grudnia 2020 r.)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p><u>Metodyka badań:</u> analityczne badania obserwacyjne prospektywne i retrospektywne, badania kohortowe i kliniczno-kontrolne</p> <p><u>Populacja:</u> osoby dorosłe w wieku ≥50 lat (uwzględniano również badania, gdzie osoby młodsze niż 50 lat nie stanowiły większości populacji badanej)</p> <p><u>Interwencja:</u> RZV, LZV (niezależnie od produktu, schematu, dawkowania i drogi podania) (uczestnicy, którzy nie otrzymali 2 dawki byli traktowani jako osoby niezaszczepione)</p> <p><u>Komparator:</u> brak danych</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> częstość półpaśca, częstość neuralgii</p>	<p>Ogólna jakość odnalezionych danych naukowych jest bardzo niska dla wszystkich wyników.</p> <p>Łączna skuteczność RZV przeciwko półpaścowi u dorosłych wyniosła 79,2% [57,6; 89,7]. Znaczną heterogeniczność ($I^2 \geq 75\%$) zaobserwowano w 50% metaanaliz.</p> <p>RZV i LZV są skuteczne w zapobieganiu półpaścowi w rutynowej praktyce klinicznej. Błąd selekcji i zakłócenie przez niezmierzone zmienne to nieodłączne wyzwania badań obserwacyjnych opartych na dużych bazach danych dotyczących opieki zdrowotnej. Niemniej jednak wyniki te mogą uspokoić decydentów, pracowników ochrony zdrowia i opinię publiczną, że szczepionki dostępne obecnie w ramach programów szczepień przeciwko półpaścowi są skuteczne w zapobieganiu półpaścowi i powikłaniom z nim związanym.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
		<p>półpaścowej i innych powikłań półpaśca, hospitalizacje, jakość życia</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa i jakościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: brak</p>	
Gidengil 2021 [96]	Ocena bezpieczeństwa szczepionek, w tym szczepionki przeciwko półpaścowi, stosowanych w Stanach Zjednoczonych	<p>Przeszukane bazy: MEDLINE, Embase, CINAHL, Cochrane CENTRAL, Web of Science i Scopus (do listopada 2020 r.), ponadto przeszukano inne przeglądy systematyczne i oświadczenia ACIP, Clinicaltrials.gov, materiały dostarczone przez autorów i przemysł farmaceutyczny przesłane do AHRQ; konsultacje z ekspertami merytorycznymi</p> <p>Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> badania eksperymentalne i obserwacyjne z równoczesową lub historyczną grupą kontrolną <u>Populacja:</u> brak ograniczeń <u>Interwencja:</u> szczepionki stosowane w USA <u>Komparator:</u> brak danych <u>Punkty końcowe:</u> kluczowe działania niepożądane ustalone a priori z grupą ekspertów</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p>Źródła finansowania: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), U.S. Department of Health and Human Services (HHS). Fundator nie miał żadnej roli w projektowaniu, interpretacji wyników ani decyzji o przesłaniu tego manuskryptu. Za jego treść odpowiadają autorzy niniejszego manuskryptu. Oświadczenia w manuskrypcie niekoniecznie reprezentują oficjalne poglądy ani nie oznaczają poparcia AHRQ lub HHS.</p>	<p>Brak dowodów na zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (RR=0,89 [0,66; 1,21]; 3 badania), zgonu (RR=0,93 [0,78; 1,11]; 4 badania), zawału mięśnia sercowego (RR=0,89 [0,38; 2,05]; 3 badania) lub zdarzenia dotyczących układu rozrodczego (RR=1,04 [0,03; 37,17]; 2 badania) (umiarkowana siła dowodów naukowych) po szczepieniu.</p> <p>W przypadku wszystkich innych zdarzeń niepożądanych, dla których siła dowodów naukowych była umiarkowana, przedziały ufności były szerokie, ponieważ oszacowanie ryzyka oparto na 2 badaniach z niewielką liczbą lub brakiem zdarzeń występujących w grupach osób zaszczepionych i niezaszczepionych: stwardnienie zanikowe boczne (RR=2,60 [0,00; 571537]), anafilaksja lub ogólnoustrojowa reakcja alergiczna (RR=1,32 [0,00; 1463200]), astma (RR=0,90; [0,00; 493]), cukrzyca (RR=1,00 [0,00; 60]), zapalenie mózgu/encefalopatia (RR=0,50 [0,00; 2867570]), zespół Guillain-Barré (RR=0,67 [0,00; 86459]), idiopatyczna plamica małopłytkowa (RR=2,65 [0,00; 530690]), zapalenie opon mózgowych (RR=0,50 [0,00; 2867570]), drgawki (RR=1,34 [0,00; 13492]) lub udar (RR=1,44 [0,03; 71,52]).</p> <p>Nie odnaleziono dowodów na zwiększone ryzyko półpaśca (RR=0,09 [0,02; 0,30]; 5 badań; wysoka siła dowodów naukowych). Nie odnaleziono dowodów na zwiększone ryzyko ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia, obrzęku naczynioruchowego, ataksji, choroby autoimmunologicznej lub autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (niska siła dowodów naukowych).</p> <p>Nie ma wystarczających dowodów na potwierdzenie występowania wyższego ryzyka kluczowych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu rekombinowanej szczepionki przeciwko półpaścowi.</p>
McGirr 2019 [97]	Ocena względnej skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciw	<p>Przeszukane bazy: MEDLINE, MEDLINE in Process, EMBASE i Cochrane Central Registry of Controlled Trials (CENTRAL) (do marzec 2017 r.) oraz abstrakty konferencyjne</p>	<p>Wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność RZV niż LZV w zapobieganiu półpaśca u osób dorosłych w wieku ≥ 60 lat (VERZV = 0,92 [0,88; 0,94], VELZV = 0,51 [0,44; 0,57]) i u dorosłych w wieku ≥ 70 lat (VERZV = 0,91 [0,87; 0,94], VELZV = 0,37 [0,25; 0,48]). RZV w porównaniu do LZV cechuje wyższa skuteczność w odniesieniu do</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
	<p>półpaścowi u osób dorosłych w wieku ≥ 50 lat przy użyciu metaanalizy sieciowej w oparciu o dowody z opublikowanych badań RCT</p>	<p>Kryteria włączenia: Metodyka badań: RCT II, III i IV fazy Populacja: dorośli w wieku ≥ 50 lat, bez półpaśca w wywiadzie; badania dotyczące u osób z obniżoną odpornością nie były włączane Interwencja: szczepionki przeciwko półpaścowi (niezależnie od produktu, schematu, dawkowania i drogi podania) Komparator: placebo, brak szczepienia, inne szczepionka przeciwko półpaścowi Punkty końcowe: częstość półpaśca, częstość neuralgii półpaścowej, częstość innych powikłań półpaśca, obciążenie chorobą, utrata z badania, SAE i reaktogenność (reakcje miejscowe oraz reakcje ogólnoustrojowe). Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA) Źródła finansowania: GlaxoSmithKline Biologicals SA.</p>	<p>zapobiegania neuralgii popółpaścowej u dorosłych w wieku ≥ 60 lat (VERZV = 0,89 [0,70; 0,96], VELZV = 0,66 [0,48; 0,78]) i u dorosłych w wieku ≥ 70 lat (VERZV = 0,89 [0,69; 0,96], VELZV = 0,67 [0,44; 0,80]).</p> <p>Szczepienie RZV wiąże się z wyższym ryzykiem reakcji w miejscu wstrzyknięcia i reakcji ogólnoustrojowych w porównaniu z większością formuł LZV i placebo, jednak definicje i procedury gromadzenia danych różniły się we włączonych badaniach. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między RZV a jakąkolwiek LZV lub placebo w odniesieniu do SAE.</p> <p>RZV jest istotnie skuteczniejsza w zmniejszaniu częstości występowania półpaśca i neuralgii popółpaścowej u osób dorosłych w wieku 60 lat w porównaniu z LZV. Jak przewidywano w przypadku szczepionki z adiuwantem, RZV powoduje większą reaktogenność po immunizacji. Nie stwierdzono różnic w odniesieniu do SAE pomiędzy szczepionkami RZV i LZV.</p>
Tricco 2018 [98]	<p>Porównanie skuteczności praktycznej i eksperymentalnej oraz bezpieczeństwa LZV z RZV lub placebo dla osób dorosłych w wieku 50 lat i starszych</p>	<p>Przeszukane bazy: Medline, Embase, the Cochrane Library (do stycznia 2017 r.) oraz szara literatura i referencje odnalezionych badań Kryteria włączenia: Metodyka badań: badania eksperymentalne (RCT, quasi-RCT, bez randomizacji), badania quasi-eksperymentalne (analiza szeregów czasowych, badania typu przed/po) oraz badania obserwacyjne (kohortowe, case-control) Populacja: dorośli w wieku ≥ 50 lat Interwencja: LZV Komparator: RZV, placebo, brak szczepienia Punkty końcowe: częstość półpaśca, neuralgia popółpaścowa i półpasiec odczynny; jakość życia, NOP w miejscu podania, systemowe AE, SAE, utrata z badania, potencjalne choroby o podłożu immunologicznym i zgony Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p>	<p>RZV jest skuteczniejsza od LZV (VE=85% [31%; 98%]), jak i placebo (VE=94% [79%; 98%]).</p> <p>Sieciowa metaanaliza 11 randomizowanych badań wykazała, że RZV była związana ze statystycznie większą liczbą miejscowych NOP niż LZV (RR=1,79 [1,05; 2,34]; RD=30% [2%; 51%]) i placebo (5,63 [3,57; 7,29] i 53% [30%; 73%] odpowiednio).</p> <p>Sieciowa metaanaliza 9 randomizowanych badań wykazała, że RZV była związana ze statystycznie większą liczbą systemowych AE niż placebo (2,28 [1,45; 3,65] i 20% [6%; 40%] odpowiednio).</p> <p>Stosowanie RZV może zapobiegać większej liczbie przypadków półpaśca niż stosowanie LZV, ale RZV niesie również większe ryzyko NOP w miejscu wstrzyknięcia.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
		<p>Źródła finansowania: Canadian Institutes of Health Research Drug Safety and Effectiveness Network (DNM–137713); fundator nie miał żadnego wkładu w projekt badania; gromadzenie, analizę i interpretację danych; napisanie rękopisu ani decyzję o przesłaniu pracy do publikacji</p>	
Senderovich 2019 [99]	Podsumowanie aktualnie dostępnej literatury na temat skuteczności szczepień przeciwko półpaścowi u dorosłych w wieku >60 lat mieszkających w zakładach opieki długoterminowej i ocena opłacalności szczepień przeciwko półpaścowi	<p>Przeszukane bazy: PsycINFO, Embase i MEDLINE (5 lat do IV.2018 r.), ponadto Google, WHO, CareSearch oraz the Grey Literature Report</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p>Metodyka badań: badania eksperymentalne i obserwacyjne</p> <p>Populacja: osoby w wieku >60 lat</p> <p>Interwencja: szczepionki przeciwko półpaścowi</p> <p>Komparator: placebo, inna szczepionka, brak szczepionki</p> <p>Punkty końcowe: skuteczność szczepień u osób z chorobami współistniejącymi/przewlekłymi, otrzymujących kortykosteroidy, z zaburzeniami funkcji poznawczych; częstość półpaśca i jego komplikacji; rola dawki przypominającej; bezpieczeństwo; efektywność kosztowa</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa (IB)</p> <p>Źródła finansowania: brak finansowania</p>	<p>Nie odnaleziono badań ukierunkowanych na ocenę szczepień przeciwko półpaścowi w ramach zakładów opieki długoterminowej, opisane wyniki opierają się bardziej na badaniach przeprowadzonych w populacji ogólnej o zbliżonej charakterystyce, jeśli chodzi o wiek i choroby współistniejące jak osoby mieszkające w zakładach opieki długoterminowej.</p> <p>Ogólnie rzecz biorąc, w badaniach wykazano skuteczność szczepionek przeciwko półpaścowi w populacji ogólnej funkcjonującej w społeczeństwie, u osób przebywających w zakładach opieki długoterminowej, jak również u osób w podeszłym wieku, z zaburzeniami funkcji poznawczych i licznymi chorobami współistniejącymi. Zastosowanie dawki przypominającej u osób przebywających w domach opieki poprawia immunogenność i jest bezpieczne. Na świecie poziom wyszczenia przeciwko półpaścowi jest różny, w niektórych krajach szczepienie zaczyna się od 60 roku życia i jest finansowane do 79 roku życia. Wielu mieszkańców zakładów opieki długoterminowej należy jednak do starszej grupy wiekowej. Dlatego zmiany w polityce, w tym rozszerzenie obecnego przedziału wiekowego, w którym szczepionka jest refundowana, mogą być uzasadnione w celu zachęcenia i ułatwienia stosowania szczepionki przeciwko półpaścowi u pacjentów w podeszłym wieku powyżej 60 lat, którzy przebywają w zakładach opieki długoterminowej.</p>
Okoli 2022 [100]	Przedstawienie danych dotyczących parametru NNV (numer needed to vaccinate) dotyczącego szczepień przeciwko półpaścowi	<p>Przeszukane bazy: MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid), Global Health (Ovid), Scopus (Elsevier) oraz Cochrane Library (Wiley) (do 21 lipca 2020 r.)</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p>Metodyka badań: badania RCT i obserwacyjne</p> <p>Populacja: brak ograniczeń</p> <p>Interwencja: szczepionki przeciwko półpaścowi</p> <p>Komparator: placebo, brak szczepionki</p> <p>Punkty końcowe: częstość infekcji, hospitalizacji, zgonów, PHN i półpaśca ocznego</p> <p>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień):</p>	<p>Do analizy włączono 8 badań nierandomizowanych.</p> <p>Wśród osób w wieku >50 lat wartość NNV w odniesieniu do częstości zakażeń półpaścem po zastosowaniu RZV wyniosła 11 osób [8; 1]; $I^2=0\%$; 3 badania), natomiast dla LZV wartość ta wahała się od 10 [1; 19] do 58 [49; 67] osób ($I^2=94,4\%$; 7 badań).</p> <p>Wśród osób w wieku >65 lat wartość NNV w odniesieniu do częstości zakażeń półpaścem po podaniu RZV wyniosła 12 [9; 15]; $I^2=0\%$; 2 badania), natomiast dla LZV wartość ta wahała się od 14 [5; 23] do 75 [66; 84] ($I^2=98,5\%$; 4 badania).</p> <p>Wartość wskaźnika NNV odniesieniu do częstości hospitalizacji z powodu półpaśca wśród osób w wieku >65 lat, u których zastosowano szczepionkę LZV wyniosła 280 [209; 352]; $I^2=0\%$; 2 badania). Brak danych do innych metaanaliz.</p> <p>Dane dotyczące skuteczności szczepień przeciwko półpaścowi wyrażone wskaźnikiem</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
		ilościowa (IA) Źródła finansowania: brak finansowania	NNV są rzadkie. Szczepienie RZV może być skuteczniejsze niż LZV w zapobieganiu zakażeniom wśród osób w wieku >50 lat. Potrzebne są dalsze badania, aby uzyskać silniejsze dowody, które posłużą do podjęcia odpowiednich decyzji.
Jia 2023 [101]	Ocena wpływu szczepienia przeciwko półpaścowi i leczenia przeciwwirusowego na ryzyko udaru mózgu po półpaścu	Przeszukane bazy: MEDLINE, Embase, oraz Cochrane Library (do 16 stycznia 2023 r.) Kryteria włączenia: <u>Metodyka badań:</u> badania obserwacyjne (cross-sectional, case-control, case-crossover, self-controlled case series (SCCS), cohort study) <u>Populacja:</u> brak ograniczeń <u>Interwencja:</u> szczepionki przeciwko półpaścowi lub leczenie przeciwwirusowe <u>Komparator:</u> brak szczepionki, brak leczenia <u>Punkty końcowe:</u> częstość udarów mózgu Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA) Źródła finansowania: brak finansowania	W analizie uwzględniono sześć badań obserwacyjnych dotyczących szczepień przeciwko półpaścowi, z czego w dwóch zastosowano szczepionkę RZV. Wykazano, że szczepienie przeciwko półpaścowi wiąże się z niższym ryzykiem udaru mózgu (OR=0,78 [0,68; 0,90], p=0,001). Na podstawie metaanalizy badań, które pod względem metodycznym stanowiły serie przypadków stwierdzono brak wpływu szczepienia przeciwko półpaścowi na wzrost ryzyka udaru mózgu (OR=1,14 [0,94; 1,37]; p=0,181), podczas gdy u osób niezaszczepionych stwierdzono wzrost ryzyka udaru po zachorowaniu na półpasiec (OR=1,36 [1,15; 1,61]; p<0,001). Uzyskane wyniki wskazują, że szczepienia przeciwko półpaścowi (w tym RZV) pozwalają zmniejszyć ryzyko udaru mózgu po zachorowaniu na półpasiec.

Tabela 45. Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych włączonych do analizy z zastosowaniem skali AMSTAR-2

Pytanie	Xia 2022	Mbinta 2022	Gindegil 2021	Tricco 2018	Senderovich 2019	Gagliardi 2019	McGirr 2019	Okoli 2022	Jia 2023
1. Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają komponenty PICO?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metodyka została ustalona przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono znaczące odchylenia od protokołu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	Tak	CT
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu?	nie	tak	tak	nie	nie	tak	nie	Nie	nie
4. Czy zastosowano wyczerpującą strategię wyszukiwania?	tak	tak	tak	tak	CT	tak	CT	CT	CT
5. Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwóch analityków?	tak	tak	tak	tak	Tak	tak	tak	tak	nie
6. Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwóch analityków?	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak	tak	nie

Pytanie	Xia 2022	Mbinta 2022	Gindegil 2021	Tricco 2018	Senderovich 2019	Gagliardi 2019	McGirr 2019	Okoli 2022	Jia 2023
7. Czy przedstawiono listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z uzasadnieniem?	nie	tak	nie	nie	nie	tak	nie	nie	nie
8. Czy włączone badania opisano wystarczająco szczegółowo?	tak	tak	tak	tak	CT	tak	tak	CT	tak
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	tak	tak	tak	CT	tak	tak	tak	tak
10. Czy podano informacje o źródłach finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	nie	tak	tak	nie	tak	nie	tak	nie
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, to czy zastosowano odpowiednią metodę statystyczną syntezy wyników?	tak	tak	tak	tak	BM	tak	tak	tak	tak

Pytanie	Xia 2022	Mbinta 2022	Gindegil 2021	Tricco 2018	Senderovich 2019	Gagliardi 2019	McGirr 2019	Okoli 2022	Jia 2023
12. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, to czy dokonano oceny potencjalnego wpływu ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych badaniach na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych?	tak	tak	tak	tak	BM	tak	tak	nie	nie
13. Czy autorzy przeglądu w podczas interpretacji/omówienia wyników przeglądu odnieśli się do ryzyka błędu systematycznego?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
14. Czy autorzy przeglądu w satysfakcjonujący sposób wyjaśnili i omówili każdą heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu?	tak	tak	tak	nie	nie	tak	tak	nie	tak
15. Jeśli przeprowadzono ilościową syntezę danych, to czy oceniono ryzyko błędu publikacji i omówiono jego potencjalny wpływ na wyniki przeglądu?	tak	tak	tak	tak	BM	tak	tak	tak	tak

Pytanie	Xia 2022	Mbinta 2022	Gindegil 2021	Tricco 2018	Senderovich 2019	Gagliardi 2019	McGirr 2019	Okoli 2022	Jia 2023
16. Czy przedstawiono każde potencjalne źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem otrzymanym za wykonanie przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak
Ocena	niska wiarygodność	umiarkowana wiarygodność	niska wiarygodność	niska wiarygodność	niska wiarygodność	wysoka wiarygodność	niska wiarygodność	niska wiarygodność	niska wiarygodność

Wysoka wiarygodność metodyczna - brak lub jedno niekrytyczne ograniczenie: przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań, które dotyczą pytania badawczego

Umiarkowana wiarygodność metodyczna - więcej niż jedno ograniczenie niekrytyczne*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedno ograniczenie, ale brak ograniczeń krytycznych
Przegląd może być źródłem wiarygodnych danych uzyskanych z dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie (wiele ograniczeń niekrytycznych może zmniejszyć wiarygodność przeglądu i właściwe może być obniżenie ogólnej oceny z umiarkowanej do niskiej)

Niska wiarygodność metodyczna – jedno krytyczne ograniczenie, z lub bez niedociągnięć niekrytycznych: przegląd zawiera krytyczne ograniczenie, a wyniki przeglądu mogą nie zawierać dokładnych i wyczerpujących informacji uzyskanych z odnalezionych badań, które dotyczą pytania badawczego

Krytycznie niska wiarygodność metodyczna - więcej niż jedno ograniczenie krytyczne z lub bez niedociągnięć niekrytycznych: przegląd zawiera więcej niż jedno ograniczenie krytyczne, a wyniki przeglądu nie stanowią źródła dokładnych i wyczerpujących informacji uzyskanych z odnalezionych badań

Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, a w przypadku niektórych z pytań dopuszczona jest odpowiedź „częściowo pozytywna” („*partial yes*”).

***Krytyczne ograniczenia** związane są z negatywną odpowiedzią na następujące pytania: **nr 2** (rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu), **nr 4** (odpowiednie przeszukanie badań pierwotnych), **nr 7** (uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu), **nr 9** (ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*risk of bias*) każdego z włączonych badań), **nr 11** (poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy), **nr 13** (rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu), **nr 15** (ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (*publication bias*) i jego wpływu na uzyskane wyniki)

Negatywna odpowiedź na powyższe pytania nie zawsze związana jest z krytycznym ograniczeniem np.:

- elementy związane z ryzykiem błędu systematycznego (pyt. nr 9, 13) można uznać za mniej ważne, gdy przegląd opiera się na wynikach wysokiej RCT,
- gdy w metaanalizie uwzględniono dane uzyskane z pracy/prac przeprowadzonych przez powszechnie uznane grupy eksperckie, wówczas niektóre z pozycji nie muszą być oceniane jako krytyczne (poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury - pyt. nr 4, lista wykluczonych badań z przeglądu - pyt. nr 7 czy też ryzyko wystąpienia błędu publikacji - pyt. nr 15),
- jeśli kumulacja ilościowa nie została przeprowadzana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. nr 11). Istotna natomiast jest ocena wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, na których oparto uzyskane w pracy wyniki.

W sytuacji, gdy przegląd dotyczy oceny bezpieczeństwa, krytycznym obszarem będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych do przeglądu badań (pyt. nr 3), ponieważ w takim przypadku, pominięcie badań nRCT jako prac o nieprawidłowej metodycie będzie stanowiło krytyczne ograniczenie, podobnie jak brak próby wy tłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. nr 14).

8. Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa

Oprócz oceny profilu bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® względem placebo/braku szczepienia, opartej na wynikach randomizowanych badań klinicznych (rozdział 5) oraz wynikach przeglądów systematycznych (rozdział 6), w których oceniano m.in. bezpieczeństwo szczepionki Shingrix®, przeprowadzono również poszerzoną analizę bezpieczeństwa.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona szczególnie w przypadku technologii innowacyjnych, technologii często powodujących działania niepożądane, a także technologii powodujących ciężkie lub poważne działania niepożądane [2].

Szczepionka przeciwko półpaścowi Shingrix® została zarejestrowana przez Europejską Agencję Leków (EMA) do stosowania na terenie UE w 2018 roku. Z uwagi na fakt, iż uwzględnione w niniejszej pracy randomizowane badania kliniczne to próby o wieloletnim okresie obserwacji, przeprowadzone na bardzo dużej liczbie próbie i ukierunkowane także na ocenę profilu bezpieczeństwa (oceniano w nich nie tylko występowanie miejscowych i systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych po podaniu każdej z dawek szczepienia, ale również raportowano m.in. ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia ocenione jako medycznie istotne oraz nowo zdiagnozowane choroby przewlekłe, w tym choroby autoimmunologiczne), zdecydowano, że poszerzona analiza bezpieczeństwa będzie opierała się przede wszystkim na przedstawieniu informacji na temat bezpieczeństwa pochodzących ze stron internetowych urzędów i organizacji zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (komunikaty bezpieczeństwa URPLWMIpB),
- Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency - EMA*) (w tym EPAR, w szczególności aktualne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wskazane w ChPL Shingrix®) oraz
- agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (*Food and Drug Administration*) (analizy FDA), a także
- Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Przeszukano również:

- publikacje Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowego Zakładu Higieny– Państwowego Instytutu Badawczego (NIZP PZH-PIB) pod kątem danych dotyczących niepożądanych odczynów poszczepiennych występujących po szczepieniu szczepionką Shingrix®, a także
- amerykańską bazę *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS), gdzie publikowane są dane dotyczące liczby niepożądanych odczynów poszczepiennych zgłaszanych spontanicznie.

Analizę poszerzono również o wyniki badań obserwacyjnych oceniających profil bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® w rzeczywistej praktyce klinicznej w populacji ogólnej.

Poniżej przedstawiono również szczegółowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa prezentowane w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Shingrix®.

8.1. Informacje dotyczące bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® z ChPL

Szczepionkę Shingrix® należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie określono profilu bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania szczepionki Shingrix® u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do wstrzykiwania domięśniowego, najlepiej w mięsień naramienny.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Wykaz substancji pomocniczych

Proszek (antygen gE): Sacharoza, Polisorbat 80 (E 433), Sodu diwodorofosforan dwuwodny (E 339), Dipotasu fosforan (E 340)

Zawiesina (System adiuwantowy AS01_B): Diioleoilofosfatydylocholina (E 322), Cholesterol, Sodu chlorek, Disodu fosforan bezwodny (E 339), Potasu diwodorofosforan (E 340), Woda do wstrzykiwań

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Przed podaniem szczepionki

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciu, należy zawsze zapewnić możliwość odpowiedniego leczenia i nadzoru na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej po szczepieniu.

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek, podanie szczepionki Shingrix® należy odroczyć u pacjentów z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką. Występowanie łagodnego zakażenia, na przykład przeziębienia, nie powinno być powodem odroczenia szczepienia.

Tak jak w przypadku każdej szczepionki, ochronna odpowiedź immunologiczna może nie wystąpić u wszystkich zaszczepionych.

Szczepionka ta jest przeznaczona wyłącznie do profilaktyki i nie jest przeznaczona do leczenia choroby stwierdzonej klinicznie.

Szczepionki Shingrix® nie należy podawać donaczyniowo ani śródskórną. Podawanie podskórne nie jest zalecane. Omyłkowe podanie drogą podskórną może prowadzić do nasilenia przejściowych, miejscowych reakcji.

Szczepionka Shingrix® powinna być ostrożnie stosowana u osób z trombocytopenią lub innymi zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ po domięśniowym podaniu szczepionki może u nich wystąpić krwawienie.

Do krótkotrwałej utraty przytomności (omdlenia) - jako reakcji psychogennej na wkłucie igły - może dojść po, a nawet przed podaniem jakiegokolwiek szczepionki. Może temu towarzyszyć szereg objawów neurologicznych, takich jak przejściowe zaburzenia widzenia, zaburzenia czucia (parestezje) oraz toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas powracania przytomności. Ważne jest, aby być przygotowanym i postępować w sposób pozwalający uniknąć obrażeń w wyniku omdlenia.

W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym po wprowadzeniu do obrotu u osób w wieku 65 lat lub starszych, w okresie 42 dni po podaniu szczepionki Shingrix® obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu Guillain-Barré (szacunkowo 3 przypadki więcej na milion podanych dawek). Dostępne informacje są niewystarczające do ustalenia związku przyczynowego ze szczepionką Shingrix®.

Brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności oraz skuteczności, które uzasadniałyby zastąpienie dawki szczepionki Shingrix® dawką innej szczepionki przeciw półpaścowi.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania szczepionki Shingrix® u osób z wcześniej przebyłym półpaścem. Dlatego też pracownicy ochrony zdrowia muszą indywidualnie ocenić korzyści i ryzyko związane ze szczepieniem przeciw półpaścowi danej osoby.

Substancje pomocnicze

Ta szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od sodu”. Ta szczepionka zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę, to znaczy szczepionkę uznaje się za „wolną od potasu”.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionka Shingrix® może być podawana równocześnie z inaktywowaną szczepionką przeciw grypie sezonowej bez adiuwantu, 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciwko pneumokokom (PPV23), 13-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom (PCV13) lub szczepionką przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkową) o zmniejszonej zawartości antygenów (dTpa). Szczepionki te należy podawać w różne miejsca wstrzyknięcia.

W czterech kontrolowanych, otwartych badaniach klinicznych III fazy, osoby dorosłe w wieku ≥ 50 lat w sposób zrandomizowany przydzielono do grup, które otrzymały w odstępie 2 miesięcy dwie dawki szczepionki Shingrix® z równoczesnym (wraz z pierwszą dawką szczepionki Shingrix®), albo z nierównoczesnym podaniem: inaktywowanej szczepionki przeciw grypie sezonowej bez adiuwantu (N=828; badanie Zoster-004), szczepionki PPV23 (N=865; badanie Zoster-035), szczepionki PCV13 (N=912, badanie Zoster-059) lub szczepionki dTpa zawierającej 0,3 miligrama Al^{3+} (N=830; badanie Zoster-042). Odpowiedzi immunologiczne po podanych równocześnie szczepionkach pozostały bez zmian, z wyjątkiem obniżonej średniej geometrycznej stężeń (GMCs) dla jednego z antygenów krztuśca (pertaktyny) w przypadku równoczesnego podania szczepionki Shingrix® ze szczepionką dTpa. Znaczenie kliniczne tych danych nie jest znane.

Działania niepożądane w postaci gorączki i dreszczy występowały częściej w przypadku równoczesnego podania szczepionki Shingrix® ze szczepionką PPV23 (odpowiednio: 16% i 21%) w porównaniu do podania samej szczepionki Shingrix® (7% dla obu działań niepożądanych).

Równoczesne stosowanie z innymi szczepionkami nie jest zalecane z uwagi na brak danych.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki Shingrix® u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni szkodliwy wpływ na ciążę, rozwój zarodka/płodu, poród ani rozwój pourodzeniowy. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania szczepionki Shingrix® podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu stosowania szczepionki Shingrix® u matki na dziecko karmione przez nią piersią. Nie jest wiadomo, czy szczepionka Shingrix® przedostaje się do ludzkiego mleka.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni wpływ na płodność u osobników płci męskiej ani żeńskiej.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Shingrix® może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w okresie 2 do 3 dni po szczepieniu. Po podaniu szczepionki może wystąpić zmęczenie i złe samopoczucie.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U osób dorosłych w wieku 50 lat i starszych, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia (łącznie u 68,1% po podaniu dawki; silny u 3,8% po podaniu dawki), ból mięśni (łącznie u 32,9% po podaniu dawki; silny u 2,9% po podaniu dawki), uczucie zmęczenia (łącznie u 32,2% po podaniu dawki; nasilone u 3% po podaniu dawki) oraz ból głowy (łącznie u 26,3% po podaniu dawki; silny u 1,9% po podaniu dawki). Większość tych działań nie była długotrwała (średni czas trwania 2 do 3 dni). Działania niepożądane określone jako silne trwały 1 do 2 dni.

U osób dorosłych w wieku ≥ 18 lat z niedoborem odporności lub obniżoną odpornością w związku z chorobą lub stosowaną terapią (określanych jako pacjenci o upośledzonej odporności, ang. *immunocompromised*, IC), profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym u dorosłych pacjentów w wieku 50 lat i starszych. Istnieją ograniczone dane dotyczące dorosłych

w wieku 18-49 lat o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec, u których nie występuje upośledzenie odporności.

Generalnie, częstość występowania niektórych działań niepożądanych była większa u pacjentów w młodszych grupach wiekowych:

- badania dotyczące osób w wieku ≥ 18 lat z upośledzoną odpornością (analiza zbiorcza): ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, ból mięśni, ból głowy, dreszcze oraz gorączka występowały częściej u osób w wieku 18-49 lat w porównaniu do osób w wieku 50 lat i starszych,
- badania dotyczące osób w wieku ≥ 50 lat (analiza zbiorcza): ból mięśni, zmęczenie, ból głowy, dreszcze, gorączka oraz objawy żołądkowo-jelitowe występowały częściej u osób w wieku 50-69 lat w porównaniu do osób w wieku 70 lat i starszych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Przedstawiony poniżej profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczej analizie danych uzyskanych w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, obejmujących 5 887 osób dorosłych w wieku 50-69 lat oraz 8 758 dorosłych w wieku ≥ 70 lat.

W badaniach klinicznych dotyczących osób w wieku ≥ 18 lat z upośledzoną odpornością (1 587 pacjentów), profil bezpieczeństwa był zgodny z informacjami zawartymi w tabeli poniżej.

W tabeli poniżej przedstawiono również działania niepożądane zgłaszane w ramach monitorowania po wprowadzeniu do obrotu.

Częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$). W obrębie każdej kategorii częstości, działania niepożądane wymieniono w kolejności zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 46. Poszerzona ocena bezpieczeństwa - działania niepożądane na podstawie ChPL Shingrix®

Klasyfikacja układów i narządów ¹	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka, obrzęk naczyńioruchowy ²
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	objawy żołądkowo-jelitowe (w tym: nudności, wymioty, biegunka i/lub ból brzucha)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i	Bardzo często	ból mięśni

Klasyfikacja układów i narządów ¹	Częstość	Działania niepożądane
tkanki łącznej	Niezbyt często	ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, zaczerwienienie, obrzęk), uczucie zmęczenia, dreszcze, gorączka
	Często	świąd w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie

¹ - zgodnie z terminologią MedDRA (*medical dictionary for regulatory activities*)

² - działania niepożądane ze spontanicznych zgłoszeń

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Przedawkowanie

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności ostrej i toksyczności po podaniu wielokrotnym, tolerancji miejscowej, bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego/oddechowego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

8.2. Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron NIZP PZH-PIB oraz URPLWMiPB

W raportach i biuletynach publikowanych przez NIZP PZH-PIB brak danych o występowaniu niepożądanych odczynów poszczepiennych po szczepieniu szczepionką Shingrix® [12, 13]. Danych takich nie zawierają również komunikaty bezpieczeństwa ani raporty roczne Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [14, 15].

8.3. Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron EMA, FDA i WHO oraz bazy VAERS

Odnaleziono jeden komunikat wydany przez FDA i dotyczący bezpieczeństwa stosowania szczepionki Shingrix®. W komunikacie tym, wydanym 24 marca 2021 roku, FDA przedstawiła wymóg zaktualizowania ulotki informacyjnej szczepionki Shingrix® poprzez umieszczenie w niej nowego ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia zespołu Guillain-Barré (GBS) po szczepieniu. Treść informacji, jaka miała zostać umieszczona w ulotce informacyjnej szczepionki, przedstawia się następująco: *w badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu zaobserwowano zwiększone ryzyko GBS w ciągu 42 dni po szczepieniu szczepionką Shingrix®*. FDA oceniła dane z badania obserwacyjnego po wprowadzeniu szczepionki Shingrix® do obrotu, w którym oceniano ryzyko wystąpienia GBS. Na podstawie wyników tego badania FDA ustaliła, że istnieje podwyższone ryzyko GBS po podaniu szczepionki Shingrix®. Dostępne dowody są jednak niewystarczające do ustalenia związku przyczynowego. FDA ustaliła, że korzyści ze szczepienia szczepionką Shingrix® nadal przewyższają ryzyko [16].

Ulotka dołączona do opakowania Shingrix® dostępna w krajach UE zawiera podobne informacje. W części dotyczącej ostrzeżeń i środków ostrożności wskazano, że: *„Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli po otrzymaniu szczepionki Shingrix u pacjenta wystąpi przejściowe zapalenie nerwów powodujące ból, osłabienie i paraliż (tzw. zespół Guillain-Barré). U osób w wieku 65 lat i starszych po otrzymaniu szczepionki Shingrix zgłaszano nieznacznie zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu Guillain-Barré (szacunkowo 3 przypadki więcej na milion podanych dawek).”* W ChPL produktu Shingrix® w części „4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” wskazano natomiast, że: *„W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym po wprowadzeniu do obrotu u osób w wieku 65 lat lub starszych, w okresie 42 dni po podaniu szczepionki Shingrix obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu Guillain-Barré (szacunkowo 3 przypadki więcej na milion podanych dawek). Dostępne informacje są niewystarczające do ustalenia związku przyczynowego ze szczepionką Shingrix”* [1].

Wszystkie produkty lecznicze, w tym szczepionka Shingrix®, są uważnie monitorowane po wprowadzeniu do obrotu w Unii Europejskiej. Szczepionka Shingrix® nie podlega dodatkowemu monitorowaniu (brak oznakowania w postaci symbolu czarnego trójkąta) [1].

Nie odnaleziono żadnych raportów ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących szczepionki Shingrix® wydanych przez WHO.

Poniżej w tabeli przedstawiono dane z amerykańskiej bazy VAERS dotyczące liczby NOP zgłaszanych spontanicznie po zastosowaniu szczepionki Shingrix® [17].

Tabela 47. Poszerzona ocena bezpieczeństwa – liczba NOP po podaniu Shingrix® na podstawie bazy VAERS

Niepożądane odczyny poszczepienne (NOP)	Liczba przypadków
Ogółem	59 389
Ogółem do 30 dni po szczepieniu	41 989
Zgony	70
NOP zagrażające życiu	202
Trwała niepełnosprawność	540
Wady wrodzone u noworodków	3
Hospitalizacje	1 009
Wizyty SOR / wizyty lekarskie	330

8.4. Wyniki badań oceniających profil bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® w praktyce klinicznej

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 2.3 przy zastosowaniu strategii wyszukiwania przedstawionej w rozdziale 15.1 odnaleziono 11 nierandomizowanych badań, opublikowanych w 12 doniesieniach naukowych, oceniających profil bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® w praktyce klinicznej, które spełniały kryteria włączenia opisane w rozdziale 2.2.

Wszystkie prace to badania obserwacyjne z lub bez grupy kontrolnej, ukierunkowane na ocenę profilu bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® (nie oceniano w nich np. skuteczności szczepienia). Odnalezione badania pod względem metodologicznym stanowią prospektywne (1 praca) i retrospektywne (5 prac) badania kohortowe z grupą kontrolną lub badania opisowe (5 prac). We włączonych badaniach na ogół korzystano z danych pochodzących z nadzoru nad bezpieczeństwem po wprowadzeniu szczepionki Shingrix® do obrotu, bazy GSK lub danych z rekordów medycznych z jednostek opieki medycznej.

W odnalezionych pracach analizie poddawano od kilku tysięcy do kilku milionów rekordów czy zgłoszeń. Na ogół dane były zbierane w okresie od kilku miesięcy do kilku lat po wprowadzeniu szczepień szczepionką Shingrix®.

W większości odnalezionych prac korzystano z danych gromadzonych w Stanach Zjednoczonych, w dwóch pracach (Pirrotta 2021, Tavares Da Silva 2020) analizowano również dane z Europy i Kanady.

Dwie z odnalezionych prac (Bruxvoort 2022a, Pirrotta 2021) były finansowane przez firmę GlaxoSmithKline Biologicals SA.

Dane uzyskane po wprowadzeniu szczepionki Shingrix® do obrotu (*real world data*) analizowane w odnalezionych badaniach wskazują, że profil bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® jest zgodny z profilem obserwowanym wcześniej w ramach eksperymentalnych badań klinicznych poprzedzających rejestrację produktu leczniczego Shingrix®. Tylko w jednej z prac (Goud 2021) zaobserwowano wzrost ryzyka wystąpienia zespołu Guillaina-Barré (GBS) wśród osób zaszczepionych RZV. Ryzyko to zostało ocenione jako niewielkie (3 przypadki na 1 milion dawek). W dwóch innych pracach, w których oceniono wpływ szczepienia na ryzyko GBS, nie wykazano istotnego statystycznie wpływu RZV na ryzyko GBS, aczkolwiek mogło to być związane ze zbyt niską próbą poddaną analizie (Yih 2022) lub ograniczoną liczbą zaobserwowanych potwierdzonych przypadków GBS (Nelson 2023).

W pracy Bruxvoort 2022a, wykazano, że zastosowanie Shingrix® istotnie statystycznie wpływa na zmniejszenie ryzyka COVID-19 (HR=0,84 [0,81; 0,87]) oraz hospitalizacji z powodu COVID-19 (HR=0,68 [0,64; 0,74]), aczkolwiek wyniki te wymagają jeszcze potwierdzenia w kolejnych badaniach. Z kolei w innych badaniach wykazano, że u pacjentów, którzy otrzymali RZV stwierdzono zmniejszone ryzyko udaru po półpaścu (OR=0,57 [0,46; 0,72]) (Parameswaran 2023a) oraz zawału serca po zachorowaniu na półpaśiec (OR= 0,82 [0,74; 0,92]) (Parameswaran 2023b).

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze dane dotyczące charakterystyki i wyników odnalezionych badań (Tabela 48).

Tabela 48. Charakterystyka badań obserwacyjnych dotyczących profilu bezpieczeństwa szczepionki Shingrix®

Badanie / kraj	Cel badania	Rodzaj / podtyp badania / charakterystyka	Podsumowanie wyników / wnioski
Bruxvoort 2022a [81] / USA	Ocena wpływu RZV na ryzyko COVID-19 i hospitalizacje związane z COVID-19	<p><u>Rodzaj badania (podtyp):</u> badanie kohortowe retrospektywne (IIID)</p> <p><u>Populacja:</u> rekordy pacjentów w wieku ≥ 50 lat zaszczepionych szczepionką Shingrix® i niezaszczepionych pochodzące ze zintegrowanego systemu opieki zdrowotnej w Kaiser Permanente Southern California obejmującego 15 szpitali, 235 gabinetów lekarskich i ponad 4,7 miliona różnych członków</p> <p><u>Liczebność:</u> RZV: 149 244, niezaszczepieni: 298 488</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> (1.III.2020-31.XII.2020)</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> Covid-19, hospitalizacje z powodu Covid-19</p> <p><u>Finansowanie:</u> GlaxoSmithKline Biologicals SA</p>	<p>Na podstawie zebranych danych wykazano, że szczepienie RZV wpływa istotnie statystycznie na zmniejszenie ryzyka COVID-19 (HR=0,84 [0,81; 0,87]) oraz hospitalizacji z powodu COVID-19 (HR=0,68 [0,64; 0,74]).</p> <p>W projekcie u 8,4% z 75 726 przypadków z pozytywnym wynikiem testu na COVID-19 oraz u 13,1% z 340 898 z wynikiem negatywnym w grupie kontrolnej otrzymało ≥ 1 dawkę RZV (OR= 0,84 [0,81; 0,86]).</p> <p>Szczepienie RZV wiązało się z 16% niższym ryzykiem rozpoznania COVID-19 i 32% niższym ryzykiem hospitalizacji z powodu COVID-19. Uzasadnione są dalsze badania niespecyficznego odporności wywołanej szczepionką Shingrix® pod kątem potencjalnego osłabienia wpływu przyszłych pandemii.</p>
Bruxvoort 2022b [82] / USA	Ocena wpływu RZV w połączeniu z inną szczepionką na ryzyko półpaśca	<p><u>Rodzaj badania (podtyp):</u> badanie kohortowe retrospektywne (IIID)</p> <p><u>Populacja:</u> rekordy osób w wieku ≥ 50 lat zaszczepionych szczepionką Shingrix® oraz szczepionką Shingrix® w połączeniu z inną szczepionką pochodzące od 4,7 mln. członków systemu opieki zdrowotnej w Kaiser Permanente Southern California</p> <p><u>Liczebność:</u> RZV: 28 353, RZV + inna szczepionka: 12 898</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> (1.IV.2018-30.IX.2019)</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> półpaśiec</p> <p><u>Finansowanie:</u> Kaiser Permanente Southern California</p>	<p>Odnotowano 41 przypadków półpaśca u osób zaszczepionych Shingrix® podaną z inną szczepionką (wskaźnik zachorowalności wynosił 2,2 [1,6; 3,0] na 1 000 osobołat) oraz 136 przypadków u osób niezaszczepionych jednocześnie (3,4 [2,9; 4,0] na 1 000 osobołat).</p> <p>Nie wykazano wpływu jednoczesnego podania szczepionki Shingrix® i innej szczepionki na wzrost ryzyka półpaśca (HR=0,75 [0,53; 1,08]).</p>
Goud 2021 [83] / USA	Ocena ryzyka GBS po zastosowaniu szczepionki RZV	<p><u>Rodzaj badania (podtyp):</u> badanie kohortowe retrospektywne na podstawie rekordów Medicare (IIID)</p> <p><u>Populacja:</u> rekordy pacjentów w wieku ≥ 65 lat zaszczepionych szczepionką Shingrix® i Zostavax®</p> <p><u>Liczebność:</u> RZV: 849 397, ZVL: 1 817 099</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> RZV (1.X.2017-31.XII.2018), ZVL (1.X.2012-30.IX.2017)</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> GBS</p> <p><u>Finansowanie:</u> FDA oraz the Centers for Medicare & Medicaid Services</p>	<p>Wykazano wzrost ryzyka wystąpienia zespołu Guillaina-Barrégo wśród osób zaszczepionych RZV w porównaniu do grupy ZVL (RR=2,34 [1,01; 5,41]; p=0,047). W okresie do 42 dni po szczepieniu (okres ryzyka) odnotowano 24 przypadki GBS, podczas gdy w okresie od 43 do 183 dni po szczepieniu (okres kontrolny) 20 przypadków GBS. Wykazano zwiększone ryzyko GBS w okresie do 42 dni po szczepieniu w porównaniu do okresu kontrolnego (RR,=2,84 [1,53; 5,27]; p=0,001), z przypisywanym ryzykiem 3 przypadki na milion dawek RZV [0,62; 5,64].</p> <p>Analiza oparta na dokumentacji medycznej potwierdziła ten wzrost ryzyka (RR=4,96 [1,43; 17,27]; p=0,01).</p>

Badanie / kraj	Cel badania	Rodzaj / podtyp badania / charakterystyka	Podsumowanie wyników / wnioski
Hesse 2019 [84] / USA	Ocena bezpieczeństwa RZV na podstawie danych z bazy VAERS	<p><u>Rodzaj badania (podtyp):</u> dane z nadzoru bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu (IVC)</p> <p><u>Populacja:</u> spontanicznie zgłaszane działania niepożądane u osób zaszczepionych szczepionką Shingrix® (głównie osoby w wieku od 50 lat, osoby młodsze stanowiły 0,6%)</p> <p><u>Liczebność:</u> 4 381 raportów</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> X.2017-VI.2018</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> działania niepożądane raportowane spontanicznie w tym SAE</p> <p><u>Finansowanie:</u> brak danych</p>	<p>W analizowanym okresie na około 3,2 mln podanych dawek szczepionki RZV, otrzymano 4 381 raportów związanych z wystąpieniem działań niepożądanych, co daje wskaźnik 136 zgłoszeń na 100 000 szczepień.</p> <p>Wśród otrzymanych zgłoszeń 130 (3%) zostało zakwalifikowane jako poważne, co daje wskaźnik 3 zgłoszeń związanych z SAE na 100 000 szczepień.</p> <p>Najczęściej zgłaszano gorączkę (1 034 zgłoszeń; 23,6%). Często również zgłaszano inne objawy ogólnoustrojowe, takie jak dreszcze, ból głowy, zmęczenie i bóle mięśni, podobnie jak reakcje w miejscu wstrzyknięcia.</p> <p>Osoby w wieku 50–69 lat zgłaszały wysoki odsetek ogólnoustrojowych NOP, takich jak gorączka (29,1%), dreszcze (24,6%) i ból głowy (21,3%), podczas gdy osoby w wieku ≥70 lat częściej zgłaszały miejscowe NOP, takie jak rumień (22,5%) i ból (21,5%) w miejscu wstrzyknięcia.</p> <p>Zgłoszono 7 potwierdzonych zgonów po otrzymaniu RZV. Według protokołów sekcji zwłok, aktów zgonu lub dokumentacji medycznej mediana wieku zmarłego wynosiła 65 lat (zakres: 61–86 lat), a czas od szczepienia do zgonu wynosił od 6 godzin do 6 tygodni. Przyczyną śmierci 4 osób była choroba sercowo-naczyniowa, z których 3 osoby miały wiele czynników ryzyka sercowego. Dwie osoby, obie z obniżoną odpornością, zmarły w wyniku wstrząsu septycznego. Jedną śmierć nastąpiła u kobiety (w wieku 86 lat), która zmarła w wyniku upadku.</p> <p>Najczęściej zgłaszanymi predefiniowanymi działaniami niepożądanymi były: półpasiec (196 zgłoszeń (4,5%); 6,1 zgłoszeń na 100 000 dawek RZV) i neuralgia półpaścowa (49 zgłoszeń (1,1%); 1,5 zgłoszeń na 100 000 dawek RZV). Każdy z pozostałych predefiniowanych wcześniej AE stanowił <0,5% wszystkich zgłoszeń.</p>

Badanie / kraj	Cel badania	Rodzaj / podtyp badania / charakterystyka	Podsumowanie wyników / wnioski
Nelson 2023 [85] / USA	Ocena ryzyka 10 priorytetowych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa	<p><u>Rodzaj badania (podtyp):</u> prospektywne badanie kohortowe (IIIB/IIIC)</p> <p><u>Populacja:</u> dane z nadzoru bezpieczeństwa <i>Vaccine Safety Datalink</i> (VSD), nadzorowanego przez amerykańskie <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> dotyczące osób w wieku ≥ 50 lat</p> <p><u>Liczebność:</u> RZV: 647 307, ZVL: 732 152, grupa niezaszczepiona RZV: 1 086 260</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> I.2018-XII.2019</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> ostry zawał mięśnia sercowego, udar, częstoskurcz nadkomorowy, polimialgia reumatyczna, napad drgawkowy, porażenie Bella, niedokrwienne neuropatia nerwu wzrokowego, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, anafilaksja i GBS. Dodatkowo miejscowe i systemowe NOP w okresie 7 dni po szczepieniu oraz dna moczanowa, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia i kilka chorób oczu w okresie do 42 dni po szczepieniu</p> <p><u>Finansowanie:</u> <i>Centers for Disease Control and Prevention</i></p>	<p>Wśród analizowanej próby (647 833 dawek RZV podanych od stycznia 2018 r. do grudnia 2019 r.) nie stwierdzono zwiększonego ryzyka jakiegokolwiek z 10 predefiniowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa u biorców RZV w porównaniu z historycznymi (2013–2017 r.) biorcami ZVL (Zostavax) lub równoczesowych biorców szczepionek innych niż RZV, którzy odbyli coroczną wizytę kontrolną w okresie lat 2018-2019.</p> <p>Potwierdzono wyniki badań przedrejestracyjnych dotyczące zwiększonego ryzyka ogólnoustrojowych i miejscowych NOP po podaniu RZV. Pomimo dużej próby pozostaje niepewność co do potencjalnego związku RZV ze wzrostem ryzyka GBS ze względu na ograniczoną liczbę zaobserwowanych potwierdzonych przypadków GBS.</p>
Parameswaran 2023a [86] / USA	Ocena ryzyka udaru po zastosowaniu szczepionki RZV	<p><u>Rodzaj badania (podtyp):</u> retrospektywne badanie kohortowe (IIID)</p> <p><u>Populacja:</u> dane z bazy <i>the Veterans Affairs' Corporate Data Warehouse</i> (średnia wieku 68,8 lat/ 71,1 lat w zależności od grupy)</p> <p><u>Liczebność:</u> RZV u pacjentów z półpaścem: 1 592 (2,21%), RZV w grupie kontrolnej: 126 111 (6,02%)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> I.2010-I.2020</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> udar</p> <p><u>Finansowanie:</u> brak danych</p>	<p>U pacjentów, którzy otrzymali RZV stwierdzono zmniejszone ryzyko udaru (OR=0,57 [0,46; 0,72]; $p < 0,0001$).</p> <p>W analizie podgrupy pacjentów zakażonych VZV (n=71 911) szczepienie przeciwko półpaścowi prowadziło do znacznego wydłużenia czasu do wystąpienia udaru (mediana czasu do wystąpienia udaru, 54,5 dnia [przedział międzykwartylowy {IQR}, 21–71 dni] u zaszczepionych pacjentów w porównaniu z 30 dniami [IQR, 22–37 dni] u pacjentów niezaszczepionych). W okresie 90 dni po zakażeniu półpaścem, udar odnotowano u 192 osób niezaszczepionych i u 24 pacjentów w grupie zaszczepionej ($p=0,0314$).</p>

Badanie / kraj	Cel badania	Rodzaj / podtyp badania / charakterystyka	Podsumowanie wyników / wnioski
Parameswaran 2023b [87] / USA	Ocena ryzyka zawału serca po zastosowaniu szczepionki RZV	<p><u>Rodzaj badania (podtyp):</u> retrospektywne badanie kohortowe (IIID)</p> <p><u>Populacja:</u> dane z bazy <i>the Veterans Affairs' Corporate Data Warehouse</i> (średnia wieku 69,0 lat/ 71,3 lat w zależności od grupy; ponad 90% osób to osoby w wieku od 50 lat i starsze)</p> <p><u>Liczebność:</u> RZV u pacjentów z półpaścem: 1597 (2,22%), RZV w grupie kontrolnej: 126 311 (6,03%)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> I.2015-I.2020</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> zawał serca</p> <p><u>Finansowanie:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	U pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę RZV w porównaniu do osób niezaszczepionych przeciwko półpaścowi, stwierdzono zmniejszone ryzyko zawału serca (OR=0,82 [0,74; 0,92]; p=0,0003).
Pirrotta 2021 [88] / Kanada, USA, Niemcy i inne	Ocena ryzyka zmian pęcherzowych i pęcherzykowych	<p><u>Rodzaj badania (podtyp):</u> analiza deskrypcyjna zgłoszonych przypadków zmian pęcherzowych i pęcherzykowych (IVC)</p> <p><u>Populacja:</u> dane z bazy GSK</p> <p><u>Liczebność:</u> 3 274 raportów dotyczących zmian skórnych związanych z zachorowaniem na półpasiec lub reakcją na szczepienie (98,6% osób to osoby w wieku od 50 lat i starsze)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> X.2017-12.IV.2020</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> zmiany pęcherzowe i pęcherzykowe</p> <p><u>Finansowanie:</u> GlaxoSmithKline Biologicals SA</p>	<p>W badanym okresie na całym świecie rozdystrybuowano 32 597 779 dawek RZV.</p> <p>Zidentyfikowano 2 423 zgłoszenia półpaśca (w tym powikłania), z których 645 spełniało kryteria możliwego niepowodzenia szczepienia (tj. czas do wystąpienia zdarzenia wynosił ≥ 30 dni po pełnym schemacie szczepień RZV lub brak informacji o liczbie dni od zaszczepienia). Analiza 1 928 zgłoszeń ocenionych jako możliwe reaktywacje VZV wykazała, że obserwowana liczba przypadków była mniejsza niż spodziewana w populacji ogólnej.</p> <p>Ponadto zidentyfikowano 810 zgłoszeń pęcherzykowych i pęcherzowych wykwitów skórnych innych niż zmiany skórne w przebiegu półpaśca, w tym wysypki w miejscu wstrzyknięcia, które przypisano reaktywności szczepionki.</p> <p>Przegląd spontanicznie zgłoszonych danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wzbudził obaw dotyczących bezpieczeństwa w odniesieniu do występowania pęcherzykowych i pęcherzowych wykwitów skórnych po szczepieniu szczepionką RZV.</p>

Badanie / kraj	Cel badania	Rodzaj / podtyp badania / charakterystyka	Podsumowanie wyników / wnioski
Tavares Da Silva 2020 [89, 90] / USA, Kanada, Europa	Przegląd danych z nadzoru nad bezpieczeństwem po wprowadzeniu szczepionki Shingrix® do obrotu	<p><u>Rodzaj badania (podtyp)</u>: przegląd danych z nadzoru postmarketingowego (IVC)</p> <p><u>Populacja</u>: dane z nadzoru bezpieczeństwa postmarketingowego na podstawie danych z wewnętrznej bazy GSK, jak również baz zewnętrznych: <i>the US Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)</i>, <i>the Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database</i>, <i>the European Medicines Agency (EMA) EudraVigilance system</i> (osoby w wieku od 50 lat i starsze)</p> <p><u>Liczebność</u>: 15 638 raportów dotyczących bezpieczeństwa Shingrix®</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: 13.X.2017-10.II.2019</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: reaktożenność, SAE, zgony, niepowodzenie szczepienia</p> <p><u>Finansowanie</u>: <i>Centers for Disease Control and Prevention</i></p>	<p>W analizowanym okresie rozdystrybuowano około 9,3 miliona dawek szczepionki Shingrix®, a firma GSK otrzymała 15 638 spontanicznych zgłoszeń dotyczących zdarzeń niepożądanych związanych z RZV. Większość zgłoszeń została sklasyfikowana jako inna niż poważna (95,3%) i pochodziła ze Stanów Zjednoczonych (81,7%), gdzie rozprowadzono większość dawek.</p> <p>Najwięcej zgłoszeń odnotowano w grupie wiekowej 50–69 lat (62,1%) i więcej raportów pochodziło od kobiet (66,7%). Spośród wszystkich zgłoszeń 3 579 (22,9%) opisywało błędy w szczepieniu, z czego 82,7% błędów nie było związanych z dodatkowymi objawami. Spośród wszystkich zgłoszeń błędów związanych ze szczepieniami najczęściej opisano błędy przygotowania i rekonstrukcji szczepionki (29,7%), niewłaściwy harmonogram lub niepełny cykl podawania (26,7%), niewłaściwą drogę podania (16,4%) oraz błędy przechowywania (12,9%).</p> <p>Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane były zgodne ze znanym profilem reaktożenności RZV obserwowanym w badaniach klinicznych, w tym reakcje w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, dreszcze, zmęczenie, ból głowy.</p> <p>Analiza <i>observed-to-expected</i> dla wybranych zdarzeń niepożądanych i analizy eksploracji dla wszystkich zgłoszonych zdarzeń niepożądanych nie wykazały żadnych nieoczekiwanych wzorców.</p> <p>Przegląd wstępnych danych z nadzoru bezpieczeństwa po wprowadzeniu RZV do obrotu wykazał, że profil bezpieczeństwa RZV jest zgodny z profilem obserwowanym wcześniej w badaniach klinicznych poprzedzających rejestrację.</p>
Yih 2022 [91] / USA	Ocena bezpieczeństwa szczepionki RZV za pomocą <i>self-controlled tree-temporal scan statistic</i> , metody eksploracji pozwalającej potwierdzić związek zdarzeń medycznych z otrzymanym szczepieniem	<p><u>Rodzaj badania (podtyp)</u>: przegląd danych z rekordów pacjentów za pomocą <i>the IBM MarketScan Research Databases</i> (IVC)</p> <p><u>Populacja</u>: pacjenci w wieku ≥50 lat ubezpieczeni komercyjnie, którzy otrzymali RZV</p> <p><u>Liczebność</u>: 1 014 329 rekordów związanych z podaniem Shingrix®</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: 1.I.2018-5.V.2020</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: jakiegolwiek diagnozy, które postawiono w okresie do 56 dni po szczepieniu</p> <p><u>Finansowanie</u>: <i>Harvard Pilgrim Health Care Institute Robert H. Ebert Career Development Award</i></p>	<p>Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono nagromadzenie niektórych ze zdarzeń, które raportowano w okresie kilku dni po szczepieniu, a były to: gorączka, nieokreślona reakcja alergiczna, omdlenie/zapaść, zapalenie tkanki łącznej, ból mięśni i zawroty głowy. Wyniki te są zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa tej i innych szczepionek podawanych we wstrzyknięciach. Nie wykryto wpływu szczepienia na wzrost częstości występowania zespołu Guillain-Barré, prawdopodobnie z powodu niewystarczającej wielkości próby.</p>

Badanie / kraj	Cel badania	Rodzaj / podtyp badania / charakterystyka	Podsumowanie wyników / wnioski
Yih 2022 [92] / USA	Wykrycie zdarzeń niepożądanych, w 2 okresach potencjalnie zwiększonego ryzyka po szczepieniu RZV przy pomocy <i>binomial tree-based scan statistic</i>	<p><u>Rodzaj badania (podtyp)</u>: przegląd danych z rekordów pacjentów za pomocą the IBM <i>MarketScan Research Databases</i> (IVC)</p> <p><u>Populacja</u>: pacjenci w wieku ≥ 50 lat ubezpieczeni komercyjnie, którzy otrzymali RZV</p> <p><u>Liczebność</u>: 999 876 rekordów związanych z podaniem Shingrix®</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: 1.I.2018-5.V.2020</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: zdarzenia niepożądane</p> <p><u>Finansowanie</u>: <i>Harvard Pilgrim Health Care Institute Robert H. Ebert Career Development Award</i></p>	<p>Na podstawie danych medycznych po podaniu 999 876 dawek RZV, wykryto statystycznie istotne sygnały tylko w odniesieniu do nieokreślonych działań niepożądanych/powikłań po immunizacji, z przypisywanym ryzykiem tak niskim, jak 2 dodatkowe przypadki na 100 000 szczepień.</p> <p>90% przypadków w sygnałach wystąpiło w okresie tygodnia po szczepieniu i opierając się na wcześniejszych badaniach, prawdopodobnie nie są to zdarzenia o charakterze poważnym, a więc takie jak: gorączka, zmęczenie i ból głowy.</p>

9. Podsumowanie wyników oraz wnioski końcowe

9.1. Porównanie bezpośrednio Shingrix® vs brak szczepienia/placebo na podstawie wyników badań randomizowanych

Dla populacji mTVC, która obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały obie dawki szczepionki/placebo oraz u których nie wystąpił półpasiec w okresie 30 dni po drugiej dawce szczepionki/placebo, wykazano, że szczepionka Shingrix® w porównaniu do braku szczepienia przeciwko półpaścowi pozwala istotnie statystycznie zmniejszyć ryzyko:

- półpaśca,
- neuralgii popółpaścowej,
- innych niż neuralgia popółpaścowa powikłań półpaśca,
- hospitalizacji w przebiegu półpaśca,
- bólu o znacznym nasileniu mierzonym w skali ZBPI u osób z potwierdzonym półpaścem,
- konieczności zastosowania leków przeciwbólowych u osób z potwierdzonym półpaścem.

W populacji tej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia klinicznie istotnego bólu u osób ze zdiagnozowanym półpaścem. Należy jednak zaznaczyć, że ocena części punktów końcowych, w tym bólu oraz konieczności zastosowania leków przeciwbólowych, dotyczy wyłącznie podgrupy osób, u których wystąpił półpasiec, dlatego grupa osób zaszczepionych Shingrix®, u których oceniano wystąpienie m.in. klinicznie istotnego bólu jest dużo mniejsza niż grupa kontrolna otrzymująca placebo.

Badania ZOE-50 i ZOE-70 nie były zaplanowane w celu wykazania skuteczności w podgrupach osób osłabionych, w tym osób z wieloma chorobami współistniejącymi, niemniej jednak osoby te nie były wykluczone z badań. W badaniach tych wzięło udział około 13 000 osób z zaburzeniami zdrowotnymi, w tym ze schorzeniami zwiększającymi ryzyko wystąpienia HZ. Analiza retrospektywna (*post-hoc*) dotycząca skuteczności w zapobieganiu potwierdzonemu HZ u osób z typowymi schorzeniami

(w tym m.in. przewlekła choroba nerek, przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroba wieńcowa, depresja lub cukrzyca) wykazała, że skuteczność szczepionki w tej grupie jest zgodna z ogólną skutecznością w zapobieganiu półpaścowi.

Ryzyko półpaśca i neuralgii popółpaścowej oceniano również dla populacji TVC, która obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki/placebo. W populacji tej również wykazano, że szczepionka Shingrix® w porównaniu do braku szczepienia przeciwko półpaścowi pozwala istotnie statystycznie zmniejszyć ryzyko półpaśca oraz neuralgii popółpaścowej.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonów, utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, a także ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ocenionych jako związane ze szczepieniem i nowozdiagnozowanych chorób o podłożu autoimmunologicznym.

W grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia spodziewanych systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem, spodziewanych miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem oraz niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również tych związanych ze szczepieniem. Istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie Shingrix® względem placebo odnotowano dla każdego z miejscowych spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych (ból, rumień i obrzęk w miejscu podania; również te 3 stopnia ciężkości) oraz systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych takich jak: ból mięśni, zmęczenie, ból głowy, dreszcze, gorączka oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Zastosowanie Shingrix® wpływa również na wzrost ryzyka powyższych systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych w 3 stopniu ciężkości, z wyjątkiem gorączki 3 stopnia, dla której nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 49).

Tabela 49. Zestawienie najważniejszych wyników analizy klinicznej

Punkt końcowy	Typ analizy	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
Skuteczność				
Półpasiec - analiza główna (osoby w wieku 50+ lat)	mTVC	0,06 [0,02; 0,18]	-0,03 [-0,03; -0,03]	NNT=32 [29; 35]
	TVC	0,07 [0,02; 0,24]	-0,03 [-0,03; -0,03]	NNT=34 [31; 38]
Półpasiec w grupie osób 70+ lat	mTVC	0,09 [0,06; 0,13]	-0,03 [-0,04; -0,03]	NNT=33 [29; 37]
	TVC	0,10 [0,07; 0,15]	-0,03 [-0,04; -0,03]	NNT=32 [28; 37]
Neuralgia popółpaścowa	mTVC	0,10 [0,04; 0,26]	-0,003 [-0,004; -0,002]	NNT=335 [252; 503]
	TVC	0,16 [0,08; 0,33]	-0,003 [-0,004; -0,002]	NNT=350 [251; 522]
Neuralgia popółpaścowa w grupie osób 70+ lat	mTVC	0,11 [0,04; 0,30]	-0,004 [-0,006; -0,002]	NNT=262 [181; 404]
	TVC	0,21 [0,10; 0,44]	-0,003 [-0,005; -0,002]	NNT=293 [196; 502]

Punkt końcowy	Typ analizy	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
Powikłania półpaśca z wykluczeniem neuralgii popółpaścowej w grupie osób 70+ lat	mTVC	0,08 [0,01; 0,51]	-0,001 [-0,002; -0,001]	NNT=760 [416; 1 758]
Powikłania półpaśca z wykluczeniem neuralgii popółpaścowej w grupie osób 50+ lat	mTVC	0,06 [0,01; 0,37]	-0,001 [-0,002; -0,001]	NNT=937 [560; 1 749]
Powikłania półpaśca z uwzględnieniem neuralgii popółpaścowej w grupie osób 70+ lat	mTVC	0,11 [0,05; 0,28]	-0,005 [-0,007; -0,003]	NNT=215 [154; 317]
Powikłania półpaśca z uwzględnieniem neuralgii popółpaścowej w grupie osób 50+ lat	mTVC	0,09 [0,04; 0,21]	-0,004 [-0,005; -0,003]	NNT=266 [200; 363]
Zgony w przebiegu półpaśca w grupie osób 70+ lat	mTVC	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Hospitalizacje w przebiegu półpaśca w grupie osób 70+ lat	mTVC	0,09 [0,01; 0,95]	-0,001 [-0,002; <0,001]	NNT=1 327 [507; 3 135]
Ból o znacznym nasileniu (wynik ≥ 7 w skali ZBPI „najgorszy ból”)	mTVC	0,68 [0,45; 1,02]	-0,21 [-0,40; -0,03]	NNT=5 [3; 38]
Ból o znacznym nasileniu (wynik ≥ 7 w skali ZBPI „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin”)	mTVC	0,44 [0,21; 0,96]	-0,23 [-0,38; -0,09]	NNT=5 [3; 12]
Klinicznie istotny ból (wynik ≥ 3 w skali ZBPI „najgorszy ból”)	mTVC	0,92 [0,78; 1,10]	-0,07 [-0,21; 0,07]	NS
Konieczność zastosowania leków przeciwbólowych	mTVC	0,69 [0,49; 0,98]	-0,22 [-0,40; -0,05]	NNT=5 [3; 21]
Bezpieczeństwo				
Zgony	TVC	0,94 [0,84; 1,05]	-0,003 [-0,007; 0,002]	NS
Utrata z badania z powodu AE	TVC	1,01 [0,91; 1,11]	0,00 [-0,005; 0,005]	NS
Spodziewane lub niespodziewane AE	TVC	2,23 [2,15; 2,32]	0,47 [0,45; 0,48]	NNH=3 [3; 3]
Spodziewane miejscowe AE	TVC	6,92 [6,40; 7,48]	0,69 [0,68; 0,71]	NNH=2 [2; 2]
Spodziewane systemowe AE	TVC	2,24 [2,13; 2,35]	0,36 [0,34; 0,38]	NNH=3 [3; 3]
Niespodziewane AE	TVC	1,59 [1,37; 1,84]	0,18 [0,11; 0,26]	NNH=6 [4; 10]
Niespodziewane AE prawdopodobnie związane ze szczepieniem	TVC	5,23 [4,90; 5,58]	0,28 [0,27; 0,29]	NNH=4 [4; 4]
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	TVC	0,97 [0,91; 1,03]	-0,004 [-0,01; 0,004]	NS
SAE związane ze szczepieniem	TVC	1,00 [0,49; 2,05]	0,00 [-0,001; 0,001]	NS
Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym	TVC	0,89 [0,73; 1,08]	-0,002 [-0,004; 0,001]	NS

9.2. Ocena skuteczności praktycznej na podstawie badań nierandomizowanych

Na podstawie wyników 4 badań obserwacyjnych z grupą kontrolną o wysokiej wiarygodności metodycznej wykazano, że szczepionka Shingrix® cechuje się wysoką skutecznością w warunkach

rzeczywistej praktyki. We wszystkich pracach wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność dwóch dawek szczepionki Shingrix® względem grupy osób niezaszczepionych w zakresie:

- ochrony przed **półpaścem** (wartość VE wahała się od 70,1% do 85,5%),
- ochrony przed **półpaścem ocznym** (wartość VE wahała się od 66,8% do 93,3%),
- ochrony przed **neuralgią półpaścową** (VE=76,0%).

Wysoka skuteczność szczepionki została potwierdzona we wszystkich analizowanych grupach wiekowych, w tym w grupie pacjentów ≥ 80 lat (wskaźnik skuteczności nie odbiegał znacząco od tego oszacowanego dla młodszych grup wiekowych, pod warunkiem przyjęcia obu zalecanych dawek szczepionki Shingrix®).

Wobec wysokiej skuteczności szczepień przeciwko półpaścowi, autorzy postulują podjęcie działań zmierzających do zwiększenia poziomu wyszczepialności.

9.3. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ChPL szczepionki Shingrix® wskazano, że podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zapewnić możliwość właściwego leczenia i odpowiedni nadzór medyczny na wypadek rzadko występujących reakcji anafilaktycznych po podaniu szczepionki. Utrata przytomności (omdlenie) może wystąpić po podaniu lub nawet przed podaniem szczepionki jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. Może temu towarzyszyć szereg objawów neurologicznych, takich jak przejściowe zaburzenia widzenia, zaburzenia czucia (parestezje) oraz toniczno-kloniczne ruchy kończyn podczas powracania przytomności. Ważne jest, aby być przygotowanym i postępować w sposób pozwalający uniknąć obrażeń w wyniku omdlenia. Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek, podanie szczepionki Shingrix® należy odroczyć u pacjentów z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką. Szczepionka Shingrix® powinna być ostrożnie stosowana u osób z trombocytopenią lub innymi zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ po domięśniowym podaniu szczepionki może u nich wystąpić krwawienie.

W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym po wprowadzeniu do obrotu u osób w wieku 65 lat lub starszych, w okresie 42 dni po podaniu szczepionki Shingrix® obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu Guillain-Barré (szacunkowo 3 przypadki więcej na milion podanych dawek). Dostępne informacje są niewystarczające do ustalenia związku przyczynowego ze szczepionką Shingrix®.

Szczepionka Shingrix® jest zarejestrowana w Polsce, jednak dopiero od niedawna dostępna na rynku, stąd nie odnaleziono żadnych rekordów ani komunikatów dotyczących bezpieczeństwa tej szczepionki na stronach NIZP PZH-PIB ani URPLWMIpB.

Odnaleziono jeden komunikat wydany przez FDA i dotyczący bezpieczeństwa stosowania szczepionki Shingrix®. W komunikacie tym, wydanym 24 marca 2021 roku, FDA przedstawiła wymóg zaktualizowania ulotki informacyjnej szczepionki Shingrix® poprzez umieszczenie w niej nowego ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia zespołu Guillain-Barré (GBS) po szczepieniu. Na podstawie wyników badania obserwacyjnego FDA ustaliła, że istnieje podwyższone ryzyko GBS po podaniu szczepionki Shingrix®. Dostępne dowody są jednak niewystarczające do ustalenia związku przyczynowego. FDA ustaliła, że korzyści ze szczepienia szczepionką Shingrix® nadal przewyższają ryzyko.

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych/przeglądów systematycznych, w których oceniano bezpieczeństwo szczepionki Shingrix® są spójne z wynikami niniejszej analizy.

Wyniki odnalezionych badań kohortowych i opisowych opierające się na danych uzyskanych po wprowadzeniu szczepionki Shingrix® do obrotu (*real world data*) wskazują, że profil bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® jest zgodny z profilem obserwowanym wcześniej w ramach eksperymentalnych badań klinicznych poprzedzających rejestrację produktu leczniczego Shingrix®. Tylko w jednej z prac zaobserwowano wzrost ryzyka wystąpienia zespołu Guillaina-Barré (GBS) wśród osób zaszczepionych RZV. Ryzyko to zostało ocenione jako niewielkie (3 przypadki na 1 milion dawek). W dwóch innych pracach, w których oceniono wpływ szczepienia na ryzyko GBS, nie wykazano istotnego statystycznie wpływu RZV na ryzyko GBS, aczkolwiek mogło to być związane ze zbyt niską próbą poddaną analizie lub ograniczoną liczbą zaobserwowanych potwierdzonych przypadków GBS.

9.4. Wnioski końcowe

Szczepionka Shingrix® jest interwencją skuteczną w prewencji półpaśca, neuralgii popółpaścowej oraz innych powikłań występujących w przebiegu półpaśca (zmniejszenie ryzyka powikłań półpaśca, w tym neuralgii popółpaścowej, może wynikać ze znaczącej skuteczności szczepionki Shingrix® w zapobieganiu reaktywacji wirusa półpaśca; szczepionka zapobiega neuralgii popółpaścowej głównie poprzez zapobieganie półpaścowi). W ramach randomizowanych badań klinicznych skuteczność szczepionki Shingrix® została potwierdzona w okresie obserwacji wynoszącym średnio do 3,7 lat po zaszczepieniu.

Szacowany poziom skuteczności szczepienia po podaniu szczepionki wynosi 98,9% w grupie wiekowej 50-69 lat i 95,4% w grupie osób w wieku 70+ lat. Skuteczność Shingrix® pozostaje wysoka również

u osób z chorobami współistniejącymi. Uwzględniając fazy kontynuacji po zakończeniu badań RCT, skuteczność ochronna szczepionki Shingrix® w zapobieganiu epizodom półpaśca została potwierdzona dla średnio 9,6-letniego ($\pm 0,3$) okresu obserwacji, a oszacowana skuteczność w tym okresie była nadal bardzo wysoka i wynosiła 89%. Szczepionka Shingrix® charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa.

Siła ocenianej interwencji (Shingrix®) w porównaniu do placebo należy uznać za wysoką a uzyskane wyniki za istotne klinicznie, pomimo niejednokrotnie stosunkowo wysokich wartości NNT (*Number Needed to Treat*). Trzeba jednak pamiętać, że ocenianą interwencją jest działanie profilaktyczne a nie lecznicze oraz uwzględniane jest ryzyko zachorowania w populacji ogólnej (nie u wszystkich zaszczepionych osób w przyszłości wystąpiłby półpasiec i jego powikłania, nawet jeśli nie byłyby zaszczepione).

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych wskazują, że szczepionka Shingrix® jest skuteczna w warunkach eksperymentalnych, jak również w rutynowej praktyce klinicznej. Skuteczność praktyczna szczepionki Shingrix® nie różniła się znacznie od jej skuteczności eksperymentalnej. Wyniki niektórych z odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują, że szczepionka Shingrix® jest bardziej skuteczna niż Zostavax® w warunkach eksperymentalnych (McGirr 2019: 92% vs 51% w populacji 60+ lat i 91% vs 37% w populacji 70+ lat), jak i rzeczywistych (Mbinta 2022: 79,2% vs 45,9%), aczkolwiek zastosowanie Shingrix® wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia miejscowych odczynów poszczepiennych i systemowych zdarzeń niepożądanych. Ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych było w badaniach podobne dla obu szczepionek. Wyniki większości odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują, że oceniana szczepionka posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa, nie wpływa na wzrost ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych. Odnalezione dane potwierdzają immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Shingrix® w różnych populacjach, w tym u osób, które chorowały wcześniej na półpasiec, osób w podeszłym wieku, osób uprzednio zaszczepionych żywą szczepionką przeciwko półpaścowi, a także u osób z grup podwyższonego ryzyka zachorowania na półpasiec.

Profil bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® należy uznać za akceptowalny klinicznie. Szczepionka Shingrix® zwiększa ryzyko wystąpienia miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych, jak też zdarzeń o charakterze ogólnoustrojowym. Wykazano również, iż szczepionka Shingrix® w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko niespodziewanych (raportowanych spontanicznie) zdarzeń niepożądanych. Większość raportowanych zdarzeń charakteryzowała się jednak łagodnym bądź umiarkowanym nasileniem i miała charakter przejściowy. Najczęściej występujące zdarzenia to zdarzenia niepożądane o charakterze miejscowym, takie jak ból, obrzęk

oraz rumień, natomiast wśród zdarzeń systemowych najczęściej raportowano bóle mięśni i zmęczenie.

Wyniki badań nierandomizowanych opartych na danych uzyskanych po wprowadzeniu szczepionki Shingrix® do obrotu (*real world data*) wskazują na wysoką skuteczność szczepionki Shingrix® i potwierdzają profil bezpieczeństwa szczepionki określony na podstawie badań eksperymentalnych. Jedno z odnalezionych doniesień wskazuje na niewielkie ryzyko wystąpienia GBS, które oszacowano na 3 przypadki na 1 milion dawek RZV.

10. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej, niemniej jednak uzyskane wyniki stanowią najbardziej aktualne (uwzględniają badania opublikowane w ostatnich miesiącach, w tym m.in. pracę Strezova 2022 [20] oceniającą skuteczność długoterminową szczepienia, opublikowaną we wrześniu 2022 roku) dostępne dane o efektywności klinicznej ocenianej interwencji (Shingrix®) w grupie osób w wieku 65+ lat. Ograniczenia odnalezionych danych lub analizy, które wpływają na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków to:

1. Liczba przypadków półpaśca w grupie osób zaszczepionych Shingrix® była niewielka dzięki wysokiej skuteczności szczepienia, stąd przy tak małej liczbie próbie wykazanie istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do niektórych punktów końcowych było trudne. Sytuacja ta odnosi się do punktów końcowych dotyczących samego przebiegu choroby, a więc nasilenia i czasu trwania bólu, konieczności zastosowania oraz czasu trwania leczenia przeciwbólowego. Wpływ szczepionki na przebieg choroby, jeśli już wystąpił, był trudny do ustalenia, a wyniki wskazujące na przewagę Shingrix® cechowały się szerokimi przedziałami ufności, co wskazuje na niepewność co do uzyskanych wyników. Trzeba jednak wskazać, że głównym celem szczepień jest zapobieganie chorobom. Skuteczność szczepionki Shingrix® w zakresie ochrony przed półpaścem i jego powikłaniami jest bezsporna.
2. Liczba osób, u których rozwinęła się neuropatia popółpaścowa, była bardzo mała (w grupie osób zaszczepionych szczepionką Shingrix® w wieku <70 lat nie odnotowano żadnego przypadku PHN, natomiast w grupie placebo wystąpiło 10 przypadków PHN), więc możliwości oceny skuteczności Shingrix® w zmniejszaniu ryzyka PHN były częściowo ograniczone. Odnotowany duży spadek częstości występowania PHN wydaje się być jednak wynikiem wskazującym na znaczącą skuteczność szczepionki Shingrix® w zapobieganiu samej chorobie i pośrednio jej powikłaniom.
3. Zaobserwowane różnice w charakterystyce populacji dwóch badań uwzględnionych w ocenie skuteczności szczepionki Shingrix® prawdopodobnie spowodowały pojawienie się

heterogeniczności pomiędzy uzyskanymi wynikami w tych pracach dla niektórych punktów końcowych, co z kolei skutkowało stosunkowo szerokimi przedziałami ufności w wynikach. Z uwagi na liczbę włączonych do analizy badań (2 badania w analizie skuteczności) nie przeprowadzono żadnych dodatkowych analiz w podgrupach w celu zidentyfikowania przyczyn heterogeniczności lub zmniejszenia heterogeniczności. Pomimo zaobserwowanej heterogeniczności uzyskane wyniki wskazują, że większość osób z podwyższonym ryzykiem rozwoju pólpaśca (osoby w wieku od 50 r.ż.) może być chroniona poprzez zastosowanie szczepionki przeciw pólpaścowi. Wyniki badań RCT oraz badań obserwacyjnych wskazują na wysoką skuteczność Shingrix® w zapobieganiu pólpaścowi nawet w najstarszej grupie wiekowej pod warunkiem przyjęcia obu dawek szczepionki Shingrix® zgodnie z zaleceniami (jedna dawka szczepionki zapewnia mniejszy poziom skuteczności u najstarszych osób i osób z upośledzeniem odporności).

4. Przeszukanie ograniczono do publikacji w języku polskim i angielskim w powszechnie stosowanych bazach informacji naukowej. Istnieje zatem ryzyko nieodnalezienia potencjalnie kwalifikujących się do włączenia publikacji. Jednakże temat i zakres niniejszej analizy pozwalają przypuszczać, że to ryzyko jest znikome, jeśli chodzi o badania kliniczne. Ryzyko to zostało również ograniczone poprzez niezastosowanie żadnych ograniczeń i filtrów w zakresie języka publikacji przy przeszukaniu wymaganych baz danych, a także przeszukanie kilku rejestrów badań klinicznych.
5. W ramach niniejszej pracy skuteczność praktyczna Shingrix® oceniona została również na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych. Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują, że skuteczność Shingrix® w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej jest wysoka (79,2%) i jest znacznie wyższa niż ta oszacowana dla szczepionki Zostavax® (49,5%), mimo iż ta wymaga podania tylko jednej dawki. W innej odnalezionej pracy wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność praktyczną szczepionki Shingrix® względem braku szczepienia (VE= 70% [56%; 80%]) i względem szczepionki żywej (rVE= 49% [21%; 67%]).
6. Brak badań klinicznych oceniających skuteczność szczepionki Shingrix® w horyzoncie czasowym dłuższym niż 10 lat. Na chwilę obecną skuteczność ochronna szczepionki Shingrix® została potwierdzona dla okresu obserwacji wynoszącego średnio 9,6 ($\pm 0,3$) lat. Dane te uzyskano z jeszcze niezakończonego badania typu otwartego stanowiącego fazę kontynuacji badań randomizowanych ZOE-50 i ZOE-70. Zakończenie badania zaplanowano na czerwiec 2023 r., więc ostateczne wyniki dla 10-letniego okresu obserwacji powinny niedługo być dostępne. Biorąc jednak pod uwagę utrzymujący się wysoki poziom skuteczności ochronnej szczepionki Shingrix® po prawie 10 latach od przyjęcia szczepienia, ostateczne wyniki badania LTFU nie powinny się znacznie różnić od tych otrzymanych dla okresu wynoszącego 9,6 lat. W chwili

obecnej, gdy szczepionki przeciwko półpaścowi są stosowane i zalecane w wielu krajach, jest mało prawdopodobne, aby pojawiły się jakiegokolwiek nowe długoterminowe dane pochodzące z prospektywnych badań z grupą kontrolną placebo dotyczące wpływu szczepień na redukcję zachorowań na półpasiec. Można natomiast oczekiwać, że będą się pojawiać dane pochodzące z badań obserwacyjnych i rejestrów.

7. Przy ekstrakcji wyników z odnalezionych doniesień naukowych napotkano na sytuacje, w których wyniki prezentowane w recenzowanych publikacjach pełnotekstowych nieznacznie nie pokrywały się z tymi pochodzącymi z raportów dostępnych w rejestrach badań klinicznych. W niniejszej analizie za bardziej wiarygodne i sprawdzone uznano dane, które zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach medycznych. W przypadku jednak braku danych w publikacjach korzystano również z danych dostępnych w rejestrach badań klinicznych (w tym *Clinicaltrials.gov*).

11. Dyskusja

Niniejsza analiza kliniczna dotycząca porównania skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® w profilaktyce półpaśca przeprowadzona została zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT [2] oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji zawartymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [3]. Analiza spełnia również minimalne wymagania dla analiz klinicznych określone w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [4].

W toku prac nad analizą przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, zarówno uniwersalne (*Medline, Embase, The Cochrane Library*), jak również rejestry badań klinicznych, co zaowocowało identyfikacją łącznie 3 badań RCT dla porównania szczepionki Shingrix® z placebo oraz 4 badań obserwacyjnych oceniających skuteczność szczepionki Shingrix® w ramach warunków rzeczywistej praktyki. Włączone prace cechowały się wysoką wiarygodnością metodyczną. Na dzień opracowania niniejszej analizy uwzględnione w niej wyniki stanowią najlepsze dostępne źródło informacji umożliwiające ocenę skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® w rutynowej profilaktyce półpaśca w populacji ogólnej osób starszych (przeгляд baz informacji medycznej przeprowadzono 2 grudnia 2022 r., następnie go zaktualizowano w dniu 31 marca 2023 roku). Randomizowane próby kliniczne obejmują łącznie 29,5 tys. osób, z tego 14,8 tys. osób zostało zaszczepionych szczepionką Shingrix®, natomiast w przypadku badań obserwacyjnych populacja osób zaszczepionych sięgała 1 miliona.

W niniejszej analizie opartej na przeglądzie systematycznym doniesień naukowych przeprowadzono również systematyczne wyszukiwanie innych przeglądów systematycznych oraz raportów HTA dotyczących ocenianych interwencji i przedstawiono wnioski z odnalezionych prac. W odnalezionych przeglądach systematycznych nie włączono innych randomizowanych badań klinicznych ani badań ukierunkowanych na efektywność praktyczną niż te uwzględnione w niniejszej analizie, z wyłączeniem prac niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy, tj. badań oceniających skuteczność szczepień przeciwko półpaścowi w grupach zwiększonego ryzyka zachorowania na półpasiec (tzw. osoby immunoniekompetentne np. pacjenci z HIV). Wyniki odnalezionych przeglądów są zbieżne z wynikami niniejszej analizy, która jest jednak opracowaniem aktualniejszym i uwzględnia również doniesienia naukowe opublikowane w ostatnich miesiącach oraz wyniki randomizowanych

badan klinicznych i ich faz kontynuacji dla dłuższego okresu obserwacji. Wśród odnalezionych przeglądów systematycznych jeden został wykonany przez *The Cochrane Collaboration*, uznanej niezależnej organizacji zajmującej się m.in. opracowywaniem przeglądów systematycznych.

Celem niniejszej analizy nie było porównanie pomiędzy sobą obu zarejestrowanych w UE szczepionek przeciwko półpaścowi, gdyż szczepionka Zostavax® nie jest dostępna w Polsce i nie stanowi technologii opcjonalnej dla Shingrix®. Wiele z odnalezionych w ramach niniejszej analizy doniesień (w tym przeglądy systematyczne) odnosi się jednak do porównania efektywności klinicznej dostępnych szczepionek, wskazując na **niższą skuteczność szczepionki Zostavax®** w porównaniu do Shingrix®. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych. Szczepionka Zostavax® zawiera żywą, atenuowaną postać wirusa półpaśca. Do głównych wad żywej szczepionki, jaką jest Zostavax®, należy krótszy okres ochrony niż w przypadku szczepionek adjuwantowych. Ponadto jej skuteczność ochronna może się zmniejszać wraz z upływem czasu po szczepieniu i stosowanie szczepionki żywej jest przeciwwskazane u osób z obniżoną odpornością [18].

W trzech z odnalezionych opracowań wtórnych [94, 97, 98] dokonano porównania dwóch zarejestrowanych w UE szczepionek przeciwko półpaścowi przy pomocy metaanalizy sieciowej. Uzyskane wyniki wskazują na **wyższą skuteczność ochronną szczepionki Shingrix®** względem Zostavax®. W pracy Tricco 2018 [98] wykazano nawet, że skuteczność szczepionki Zostavax® nie różniła się istotnie od placebo. Wynik ten jest prawdopodobnie zasługą uwzględnienia wśród badań dotyczących szczepionki Zostavax® również tych przeprowadzonych w populacji osób z obniżoną odpornością. Ponadto w pracy Tricco 2018 [98] uwzględniono badania znacznie różniące się okresem obserwacji (3-102 miesiące) i wielkością próby (od 54 do 704 312 osób). Aczkolwiek na plus tego przeglądu należy zanotować bardzo rygorystyczną metodykę oraz bardzo szerokie przeszukanie obejmujące również tzw. szarą literaturę. Trzeba jednak pamiętać, że wyniki uzyskane przy pomocy porównania pośredniego należy interpretować z ostrożnością, choć często jednak wobec braku badań typu *head-to-head* porównanie pośrednie stanowi jedyne źródło wiedzy na temat różnic w skuteczności porównywanych interwencji i jest jedynym sposobem ich porównania.

Przewagi Shingrix® nad Zostavax® należy upatrywać w **zwiększonej i trwalszej odpowiedzi immunologicznej** organizmu, zwłaszcza u osób w wieku ≥ 70 lat, u których uzyskane korzyści będą prawdopodobnie największe [39]. Niektóre z wytycznych klinicznych, zalecają szczepienie Shingrix® nawet u osób, które otrzymały szczepionkę Zostavax® w przeszłości [5]. Szczepionka Shingrix® jest szczepionką preferowaną w wielu krajach, gdzie szczepienia populacyjne przeciwko półpaścowi są realizowane (np. Stany Zjednoczone czy Kanada), ale są też kraje, gdzie nadal immunizacja rutynowa odbywa się przy pomocy szczepionki Zostavax® (np. Australia).

Wykazano, że szczepionka Shingrix® skutecznie zapobiega półpaścowi i neuralgii popółpaścowej w każdej z badanych grup wiekowych, w tym w najstarszych grupach wiekowych u osób w wieku powyżej 80 lat (aczkolwiek wysoką skuteczność w najstarszych grupach wiekowych można uzyskać podając obie zalecane dawki, przyjęcie jednej dawki szczepionki Shingrix® jest mniej skuteczne u osób starszych i z obniżoną odpornością [77]). Wywołane przez szczepionkę komórkowe i humoralne odpowiedzi immunologiczne utrzymują się powyżej poziomu sprzed szczepienia przez co najmniej 9 lat po szczepieniu [27]. Nie zaobserwowano spadku skuteczności szczepionki Shingrix® w starszych grupach wiekowych, co wydaje się niezwykle istotne, ponieważ częstość występowania oraz nasilenie półpaśca i neuralgii popółpaścowej znacznie wzrasta wraz z wiekiem w populacjach nieszczepionych. Nie stwierdzono również wpływu na skuteczność Shingrix® takich czynników rokowniczych jak płeć i rasa. Natomiast w przypadku szczepionki żywej obserwuje się niższą skuteczność w starszych grupach wiekowych. W badaniu SPS wykazano, że skuteczność ochronna szczepionki Zostavax® wynosi 64% u osób w wieku 60–69 lat, natomiast u osób ≥ 70 lat może zmniejszyć się do zaledwie 38% [22]. W niektórych pracach stwierdzono również, że skuteczność szczepionki Zostavax® może zmniejszać się do 20–40% po 4–8 latach od szczepienia [28, 29]. Aczkolwiek w pracach o większej liczbie próbie ustalono, że skuteczność po 4 latach od szczepienia wynosi około 50%, a poziom ochrony przed PHN około 60–70%, niezależnie od wieku osoby w czasie szczepienia [30]. Przyjmuje się, że działanie ochronne tej szczepionki utrzymuje się do 8 lat, choć niektóre badania wskazują, że maksymalny okres ochronny wynosi około 5 lat i może zmniejszać się z upływem czasu [31].

Zbiorcze dane z badania ZOE-50/70 wykazały, że skuteczność ochronna Shingrix® w zakresie zapobiegania neuralgii popółpaścowej wynosiła 91,3% [95% CI: 78,5%; 97,3%] [46]. W pracy Cunningham 2021 [25] autorzy wskazują, że u osób z półpaścem częstość występowania neuralgii popółpaścowej była podobna w grupie otrzymujących placebo i szczepionkę Shingrix® (12,5% vs 9,6%, $p=0,54$), co wskazuje, że RZV zapobiega neuralgii popółpaścowej głównie poprzez zapobieganie półpaścowi, a nie łagodzenie neuralgii popółpaścowej, co obserwowano w przypadku szczepionki Zostavax®. W badaniach Zostavax® zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia bólu (przewlekłego) związanego z PHN w porównaniu z placebo [22]. W badaniach RCT porównujących Shingrix® z placebo nie zaplanowano oceny nasilenia ani czasu trwania bólu u pacjentów z neuralgią popółpaścową. Co więcej wykazanie różnic mogłoby być utrudnione z uwagi na znikomą liczbę przypadków neuralgii w grupie osób zaszczepionych RZV (w grupie osób zaszczepionych RZV w wieku < 70 lat nie odnotowano żadnego przypadku neuralgii popółpaścowej). Przeprowadzono natomiast ocenę bólu związanego z półpaścem wykazując, że ryzyko wystąpienia bólu o znacznym nasileniu jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo u osób ≥ 70 lat.

Inną zaletą szczepionki Shingrix® jest to, że jest ona szczepionką inaktywowaną, co powoduje, że można ją stosować **u osób z obniżoną odpornością** lub z osłabionym układem odpornościowym, u których półpasiec może mieć cięższy przebieg (szczepionka Zostavax® jest przeciwwskazana u osób z niedoborami odporności oraz u osób leczonych immunosupresyjnie dużymi dawkami kortykosteroidów ogólnoustrojowo).

Szczepionka Shingrix® wymaga podania **dwóch dawek**, co zwiększa ryzyko niepożądanych odczynów poszczepiennych. Oba te czynniki mogą wpływać na zmniejszenie poziomu wyszczepialności [19]. Osoby, u których wystąpiły działania niepożądane po pierwszej dawce, mogą zrezygnować z przyjęcia drugiej dawki, a odpowiedź immunologiczna po podaniu jednej dawki jest słabsza niż po dwóch dawkach [106]. Trzeba jednak zauważyć, że w badaniach klinicznych odsetek osób przyjmujących drugą dawkę był wysoki, pomimo obserwowanych reakcji miejscowych i ogólnoustrojowych, co sugeruje, że reaktywność Shingrix® jest akceptowalna dla osób zaszczepionych.

Kluczową kwestią, którą należy ustalić jest **czas trwania ochrony po szczepieniu**. W przypadku szczepionki Shingrix® wstępne dane dla okresu obserwacji wynoszącego średnio 9,6 lat wskazują na wysoką skuteczność ochronną wynoszącą 89% [85,6%; 91,3%]. Ponadto wykazano, że profil bezpieczeństwa pozostał klinicznie akceptowalny, co wskazuje, że korzyść kliniczna u osób zaszczepionych Shingrix® w wieku ≥ 50 lat utrzymuje się do co najmniej 10 lat [20, 21]. Długoterminowa skuteczność szczepionki Shingrix® jest w dalszym ciągu przedmiotem badań, a planowane zakończenie badania ZOSTER-006/022 określono na 30 czerwca 2023 r. [21]. Skuteczność szczepionki Zostavax® dla 10-letniego okresu obserwacji jest znacznie niższa i waha się od 31% do 40% w zależności od grupy wiekowej zaszczepionych osób [22].

Ocenia się, że system adjuwantowy AS01B pomaga w wzmocnieniu silnej odpowiedzi immunologicznej, poprawiając skuteczność szczepionki, jednak powoduje on zwykle więcej **reakcji miejscowych i ogólnoustrojowych**, co potwierdzono w badaniach II fazy [40, 120]. Obecnie prowadzone są badania mające na celu zrozumienie dokładnego mechanizmu działania adjuwantu AS01B u ludzi. Badania te mają dostarczyć informacje na temat tego, w jaki sposób można zachować silną immunogenność przy jednoczesnym zmniejszeniu reaktywności [25].

Obie prace włączone do oceny skuteczności szczepionki Shingrix® były monitorowane przez niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo, który spotykał się regularnie w trakcie badania, aby przeglądać wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa w sposób niezależny. Członkowie tego komitetu nie monitorowali jednak danych dotyczących skuteczności. Komisja, która oceniała niepotwierdzone w badaniu PCR przypadki półpaśca składała się z innych członków, a ostateczna diagnoza półpaśca była potwierdzana na podstawie jednomyślnej zgody pięciu jej

członków. Członkowie tej komisji, którzy nie byli świadomi wyników PCR i ustaleń grup badawczych, dokonywali przeglądu wszystkich podejrzanych przypadków na podstawie dostępnych informacji klinicznych, takich jak ocena wysypki i bólu, zdjęcia cyfrowe i notatki z obserwacji klinicznej. Komisja oceniła łącznie w obu badaniach 192 przypadki podejrzeń półpaśca, dla których nie udało się uzyskać potwierdzenia w badaniu PCR, z czego 44 uznano ostatecznie jako przypadki półpaśca (stanowiły one około 8,5% wszystkich potwierdzonych przypadków półpaśca w obu badaniach).

W ramach niniejszej analizy w grupie Shingrix® w porównaniu z placebo wykazano wzrost ryzyka NOP w miejscu wstrzyknięcia i reakcji ogólnoustrojowych w ciągu 7 dni od podania szczepionki Shingrix®. Bóle mięśni i zmęczenie oraz ból w miejscu wstrzyknięcia były najczęstszymi reakcjami po którejkolwiek z dawek. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia 3. stopnia (upośledzające wykonywanie codziennych czynności) były zgłaszane w przypadku 8,5-9,5% osób, które otrzymały szczepionkę, a 6-11% osób zgłosiło reakcje ogólnoustrojowe 3. stopnia. Zarówno reakcje ogólnoustrojowe, jak i miejscowe były krótkotrwałe (1-3 dni), a częstość ich występowania była zbliżona po pierwszej i po drugiej dawce [51]. U większości (66%) osób z reakcją stopnia 3. po pierwszej dawce wystąpiła reakcja niższego stopnia po drugiej dawce. Zarówno reakcje miejscowe, jak i ogólnoustrojowe były rzadsze u osób w wieku ≥ 80 lat i osób osłabionych. Reakcje poszczepienne nie przeszkodziły 96% uczestników w otrzymaniu drugiej dawki [38, 39]. Po szczepieniu Shingrix® nie wykazano wzrostu ryzyka nowych chorób o podłożu immunologicznym ani zaostrzeń chorób obecnych przed szczepieniem [23, 24]. Nie odnotowano również różnic pomiędzy grupą placebo a Shingrix® w odniesieniu do ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych, zgonów, co wskazuje na klinicznie akceptowalny profil bezpieczeństwa. Bezpieczeństwo i immunogenność szczepionki Shingrix® były podobne u szczepionych osób, które chorowały na półpaśca w ciągu 5 lat przed podaniem RZV [25].

Bezpieczeństwo szczepionki Shingrix® od momentu jej wprowadzenia na rynek jest monitorowane za pomocą różnych narzędzi, zarówno przez firmę GSK, jak również poszczególne kraje, gdzie ta szczepionka jest stosowana. Wszystkie zdarzenia niepożądane zgłoszone spontanicznie do GSK i uzyskane na podstawie przeglądu opublikowanej literatury są kodowane w ogólnosięwiatowej bazie danych bezpieczeństwa GSK przy użyciu *International Conference on Harmonization Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA®). Przegląd zewnętrznych baz danych dotyczących bezpieczeństwa szczepionki RZV obejmuje w szczególności US *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) oraz *the Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database* (CVAROD). Dane z *EudraVigilance* gromadzone przez EMA również są wykorzystywane, aczkolwiek dostępne są od października 2018 r. i tylko w wersji zagregowanej [26]. Dane z tych baz zostały wykorzystane w odnalezionych postmarketingowych badaniach nierandomizowanych oceniających bezpieczeństwo Shingrix®, które również były przedmiotem analizy w ramach niniejszego opracowania.

Na podstawie zebranych dowodów naukowych, obejmujących również dane dotyczące skuteczności praktycznej, można stwierdzić, że szczepionka Shingrix® pozwala zmniejszyć ryzyko wystąpienia półpaśca i związanych z nim powikłań, które stanowią duże obciążenie zarówno zdrowotne (w tym wpływ na jakość życia), jak i społeczno-ekonomiczne. Korzyści te dotyczą w szczególności najbardziej narażonych populacji dorosłych w wieku powyżej 70 lat i osób z obniżoną odpornością. Szczepionka Shingrix® jest opcją preferowaną w programach szczepień ochronnych realizowanych w wielu krajach ze względu na jej wyższą skuteczność i dłuższy okres ochronny niż w przypadku szczepionki Zostavax®.

Dzięki swojemu specyficznemu składowi RZV „przewycięzył” starzenie się układu immunologicznego, wykazując wysoką skuteczność w zapobieganiu półpaśca we wszystkich grupach wiekowych w badanych populacjach w wieku 50+ lat i z dowodami jedynie marginalnego zanikania skuteczności w czasie trwania badania. Technologia ta, w tym zastosowany w szczepionce Shingrix® adjuwant AS01B, może otworzyć drogę do innych innowacyjnych szczepionek dla osób starszych lub dla osób z obniżoną odpornością, gdzie skuteczna profilaktyka szczepionkowa została ograniczona przez naturalne lub wywołane lekami upośledzenie odporności [27].

12. Bibliografia

Wprowadzenie, metodyka, poszerzona ocena bezpieczeństwa i dyskusja

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Shingrix – https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/shingrix-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 31.03.2023]
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016; http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf [dostęp: 31.03.2023]
3. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. <https://training.cochrane.org/handbook> [dostęp: 15.12.2022]
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*Dz.U. 2021 poz. 74*)
5. Pracownia HTA. Analiza problemu decyzyjnego. Szczepionka przeciw półpaścowi Shingrix® w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 65 lat i starszych. Kraków, sierpień 2023
6. Albrecht P., Goryński P. Zagrożenie półpaścem i jego powikłaniami w Polsce wobec możliwości zapobiegania drogą szczepień. *Terapia w abinecie lekarza rodzinnego*. 2023; 4(423):20-29.
7. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
8. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses - https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp [data dostępu: 2023.08.13]
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
10. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
12. „Szczepienia ochronne w Polsce” (biuletyny roczne) - http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#05 [dostęp 13.12.2022]
13. NIZP PZH-PIB. Niepożądane Odczyny Poszczepienne (NOP) – raport za 2018 - <https://www.pzh.gov.pl/niepozadane-odczyny-poszczepienne-nop-raport-za-2018/> [dostęp: 13.12.2022]
14. URPLWMIpB. Komunikaty bezpieczeństwa - <https://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0> [dostęp: 13.12.2022]
15. Raporty roczne Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (lata 2018-2021) - <https://www.urpl.gov.pl/pl/urz%C4%85d/raport-roczny> [dostęp: 13.12.2022]
16. FDA Safety Communication - March 24, 2021. FDA Requires a Warning about Guillain-Barré Syndrome (GBS) be Included in the Prescribing Information for Shingrix <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety->

- availability-biologics/fda-requires-warning-about-guillain-barre-syndrome-gbs-be-included-prescribing-information-shingrix [dostęp: 13.12.2022]
17. United States Department of Health and Human Services (DHHS), Public Health Service (PHS), Centers for Disease Control (CDC) / Food and Drug Administration (FDA), Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 1990 - 12/02/2022, CDC WONDER On-line Database - <http://wonder.cdc.gov/vaers.html> [dostęp: 13.12.2022]
 18. Cunningham A.L., Levin M.J.: Herpes zoster vaccines. *J Infect Dis* 2018, 218 (Suppl_2), S127-S133.
 19. Sacks HS. Review: Adjuvant recombinant subunit vaccine prevents herpes zoster more than live attenuated vaccine in adults \geq 50 years. *Ann Intern Med.* 2019 Feb 19;170(4):JC14.
 20. Strezova A, Diez-Domingo J, Al Shawafi K, Tinoco JC, Shi M, Pirrotta P, Mwakingwe-Omari A; Zoster-049 Study Group. Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Oct 23;9(10):ofac485.
 21. A Long-term Follow-up Study (ZOE-LTFU) of Two Studies 110390 (ZOSTER-006) and 113077 (ZOSTER-022) to Assess the Efficacy, Safety, and Immunogenicity Persistence of GSK Biologicals' Herpes Zoster Subunit (HZ/su) Vaccine and Assessment of 1 or 2 Additional Doses in Two Subgroups of Older Adults <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02723773?term=NCT02723773&draw=2&rank=1> [dostęp: 08.02.2023].
 22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zostavax® - https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zostavax-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 08.02.2023]
 23. Garçon N, Van Mechelen M. Recent clinical experience with vaccines using MPL- and QS-21-containing adjuvant systems. *Expert Rev Vaccines* 2011;10:471-86.
 24. Tavares Da Silva F, De Keyser F, Lambert PH, Robinson WH, Westhovens R, Sindic C. Optimal approaches to data collection and analysis of potential immune mediated disorders in clinical trials of new vaccines. *Vaccine* 2013;31:1870-6.
 25. Cunningham AL, McIntyre P, Subbarao K, Booy R, Levin MJ. Vaccines for older adults. *BMJ.* 2021 Feb 22;372:n188.
 26. Tavares-Da-Silva F, Mahaux O, Van Holle L, Haguinet F, Seifert H, Stegmann JU. Post-Marketing Safety Surveillance for the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Methodology. *Drug Saf.* 2020 Dec;43(12):1223-1234
 27. Lecrenier N, Beukelaers P, Colindres R, Curran D, De Kesel C, De Saegher JP, Didierlaurent AM, Ledent EY, Mols JF, Mrkvan T, Normand-Bayle M, Oostvogels L, Da Silva FT, Vassilev V, Vinals C, Brex A. Development of adjuvanted recombinant zoster vaccine and its implications for shingles prevention. *Expert Rev Vaccines.* 2018 Jul;17(7):619-634.
 28. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al; Shingles Prevention Study Group. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis* 2015; 60:900–9.
 29. Tseng HF, Harpaz R, Luo Y, et al. Declining effectiveness of herpes zoster vaccine in adults aged \geq 60 years. *J Infect Dis* 2016; 213:1872–5.
 30. Baxter R, Ray P, Tran TN, et al. Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-year, prospective cohort study. *Pediatrics* 2013; 131:e1389–96.
 31. Djawad K, Amin S, Adriani A, Djamaluddin W, Kadir D, Muchtar SV. Herpes zoster vaccination. An update. *Dermatology Review.* 2021;108(6):517-525.
 32. Mease PJ, Spaeth M, Clauw DJ, Arnold LM, Bradley LA, Russell IJ, Kajdasz DK, Walker DJ, Chappell AS. Estimation of minimum clinically important difference for pain in fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Jun;63(6):821-6.
 33. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. QALY jako miara jakości życia. Warszawa 2019 <https://power.aotm.gov.pl/static/Materialy/6.%20QALY%20jako%20miara%20jako%C5%9Bci%20C5%BCyca.pdf> [dostęp: 11.08.2023]
 34. Turska W, Skowron A. Metodyka oceny jakości życia, *Farmakoekonomika*, 2009; 65(8): 572-574, 577-579 - <https://www.ptfarm.pl/pub/File/Farmacja%20Polska/2009/08-2009/10%20%20QOL.pdf> [dostęp: 11.08.2023]
 35. Coretti S, Ruggeri M, McNamee P. The minimum clinically important difference for EQ-5D index: a critical review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014 Apr;14(2):221-33.

36. Coplan PM, Schmader K, Nikas A, et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. *J Pain*. 2004;5:344–356.
37. Ogura K, Yakoub MA, Christ AB, Fujiwara T, Nikolic Z, Boland PJ, Healey JH. What Are the Minimum Clinically Important Differences in SF-36 Scores in Patients with Orthopaedic Oncologic Conditions? *Clin Orthop Relat Res*. 2020 Sep;478(9):2148-2158.

Badania pierwotne włączone do analizy

38. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Díez-Domingo J, Hwang SJ, Levin MJ, McElhaney JE, Poder A, Puig-Barberà J, Vesikari T, Watanabe D, Weckx L, Zahaf T, Heineman TC; ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015 May 28;372(22):2087-96. doi: 10.1056/NEJMoa1501184. Comment in *N Engl J Med*. 2015 May 28;372(22):2149-50. *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1576-7. *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1575-6. *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1576.
39. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Díez-Domingo J, Godeaux O, Levin MJ, McElhaney JE, Puig-Barberà J, Vanden Abeele C, Vesikari T, Watanabe D, Zahaf T, Ahonen A, Athan E, Barba-Gomez JF, Campora L, de Looze F, Downey HJ, Ghesquiere W, Gorfinkel I, Korhonen T, Leung E, McNeil SA, Oostvogels L, Rombo L, Smetana J, Weckx L, Yeo W, Heineman TC; ZOE-70 Study Group. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2016 Sep 15;375(11):1019-32. doi: 10.1056/NEJMoa1603800.
40. Chlibek R, Bayas JM, Collins H, de la Pinta ML, Ledent E, Mols JF, Heineman TC. Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine against herpes zoster in adults \geq 50 years of age. *J Infect Dis*. 2013 Dec 15;208(12):1953-61. doi: 10.1093/infdis/jit365. Erratum in *J Infect Dis*. 2021 Feb 3;223(2):353.
41. Cunningham AL, Heineman TC, Lal H, Godeaux O, Chlibek R, Hwang SJ, McElhaney JE, Vesikari T, Andrews C, Choi WS, Esen M, Ikematsu H, Choma MK, Pauksens K, Ravault S, Salaun B, Schwarz TF, Smetana J, Abeele CV, Van den Steen P, Vastiau I, Weckx LY, Levin MJ; ZOE-50/70 Study Group. Immune Responses to a Recombinant Glycoprotein E Herpes Zoster Vaccine in Adults Aged 50 Years or Older. *J Infect Dis*. 2018 May 5;217(11):1750-1760. doi: 10.1093/infdis/jiy095.
42. Curran D, Kim JH, Matthews S, Dessart C, Levin MJ, Oostvogels L, Riley ME, Schmader KE, Cunningham AL, McNeil SA, Schuind AE, Andrew MK; Zoster-064 Study Group. Recombinant Zoster Vaccine Is Efficacious and Safe in Frail Individuals. *J Am Geriatr Soc*. 2021 Mar;69(3):744-752. doi: 10.1111/jgs.16917.
43. Curran D, Oostvogels L, Heineman T, Matthews S, McElhaney J, McNeil S, Díez-Domingo J, Lal H, Andrews C, Athan E, Berglund J, Campora L, de Looze F, Korhonen T, Leung E, Levin M, Volpi A, Johnson RW; ZOE-50/70 Study Group. Quality of Life Impact of an Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Adults Aged 50 Years and Older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019 Jul 12;74(8):1231-1238. doi: 10.1093/gerona/gly150.
44. Dagnew AF, Rausch D, Hervé C, Zahaf T, Levin MJ, Schuind A; ZOE-50/70 study group. Efficacy and serious adverse events profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with pre-existing potential immune-mediated diseases: a pooled post hoc analysis on two parallel randomized trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Mar 2;60(3):1226-1233. doi: 10.1093/rheumatology/keaa424.
45. Kim JH, Diaz-Decaro J, Jiang N, Hwang SJ, Choo EJ, Co M, Hastie A, Hui DSC, Irimajiri J, Lee J, Leung EM, Tang H, Tsuru T, Watson P, Wu Z, Yu CJ, Yuan Y, Zahaf T, Cunningham AL, Schuind A. The adjuvanted recombinant zoster vaccine is efficacious and safe in Asian adults \geq 50 years of age: a sub-cohort analysis of the ZOE-50 and ZOE-70 randomized trials. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Jul 3;17(7):2050-2057. doi: 10.1080/21645515.2020.1859321.
46. Kovac M, Lal H, Cunningham AL, Levin MJ, Johnson RW, Campora L, Volpi A, Heineman TC; ZOE-50/70 Study Group. Complications of herpes zoster in immunocompetent older adults: Incidence in vaccine and placebo groups in two large phase 3 trials. *Vaccine*. 2018 Mar 14;36(12):1537-1541. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.029.
47. López-Fauqued M, Campora L, Delannois F, El Idrissi M, Oostvogels L, De Looze FJ, Díez-Domingo J, Heineman TC, Lal H, McElhaney JE, McNeil SA, Yeo W, Tavares-Da-Silva F; ZOE-50/70 Study Group. Safety profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: Pooled analysis of two large randomised phase 3 trials. *Vaccine*. 2019 Apr 24;37(18):2482-2493. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.03.043.

48. Ocran-Appiah J, Boutry C, Hervé C, Soni J, Schuind A; ZOSTER-056 Study Group. Safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults aged 50 years or older. A phase IIIB, non-randomized, multinational, open-label study in previous ZOE-50 and ZOE-70 placebo recipients. *Vaccine*. 2021 Jan 3;39(1):6-10. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.10.029.
49. Oostvogels L, Heineman TC, Johnson RW, Levin MJ, McElhaney JE, Van den Steen P, Zahaf T, Dagnew AF, Chlibek R, Diez-Domingo J, Gorfinkel IS, Hervé C, Hwang SJ, Ikematsu H, Kalema G, Lal H, McNeil SA, Mrkvan T, Pauksens K, Smetana J, Watanabe D, Weckx LY, Cunningham AL. Medical conditions at enrollment do not impact efficacy and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: a pooled post-hoc analysis of two parallel randomized trials. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(12):2865-2872. doi: 10.1080/21645515.2019.1627818.
50. Willer DO, Oostvogels L, Cunningham AL, Gervais P, Gorfinkel I, Hyung Kim J, Talarico C, Wascotte V, Zahaf T, Colindres R, Schuind A; ZOE 50/70 study groups. Efficacy of the adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) by sex, geographic region, and geographic ancestry/ethnicity: A post-hoc analysis of the ZOE-50 and ZOE-70 randomized trials. *Vaccine*. 2019 Oct 8;37(43):6262-6267. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.09.028.
51. Colindres R, Wascotte V, Brex A, Clarke C, Hervé C, Kim JH, Levin MJ, Oostvogels L, Zahaf T, Schuind A, Cunningham AL. Post hoc analysis of reactogenicity trends between dose 1 and dose 2 of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in two parallel randomized trials. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Nov 1;16(11):2628-2633. doi: 10.1080/21645515.2020.1741312.
52. López-Fauqued M, Co-van der Mee M, Bastidas A, Beukelaers P, Dagnew AF, Fernandez Garcia JJ, Schuind A, Tavares-da-Silva F. Safety Profile of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Populations: An Overview of Six Trials. *Drug Saf*. 2021 Jul;44(7):811-823. doi: 10.1007/s40264-021-01076-w.
53. Kim JH, Johnson R, Kovac M, Cunningham AL, Amakrane M, Sullivan KM, Dagnew AF, Curran D, Schuind A. Adjuvanted recombinant zoster vaccine decreases herpes zoster-associated pain and the use of pain medication across 3 randomized, placebo-controlled trials. *Pain*. 2022 Aug 19. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002760.
54. Strezova A, Diez-Domingo J, Al Shawafi K, Tinoco JC, Shi M, Pirrotta P, Mwakingwe-Omari A; Zoster-049 Study Group. Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Oct 23;9(10):ofac485.
55. Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J, Tinoco JC, Yu CJ, et al. Zoster-049 Study Group. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis*. 2022 Apr 28;74(8):1459-1467.
56. Curran D, Van Oorschot D, Matthews S, Hain J, Salem AE, Schwarz M. Long-term efficacy data for the recombinant zoster vaccine: impact on public health and cost effectiveness in Germany. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Dec 2;17(12):5296-5303.
57. Schaffner T.O.; Lopez Fauqued M.; Co M.; Bastidas A.; Beuke-Laers P.; Dagnew A.; Fernandez Garcia J.J.; Schuind A.; Tavares Da Silva F. Safety profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) in immunocompromised populations: An overview of 6 Trials. *Swiss Medical Weekly* (2021) 151:SUPPL 255 (32S).
58. Cabrera E.S.; Curran D.; Matthews S.; Boutry C.; Lecrenier N.; Cunningham A.L. ZOE-50 and ZOE-70 Placebo Groups Data Shows that Burden of Pain Associated with Herpes Zoster Interferes with Activities of Daily Living. *Open Forum Infectious Diseases* (2021) 8:SUPPL 1 (S135). 10.1093/ofid/ofab466.225.
59. Schaffner T.O.; Dagnew A.F.; Rausch D.; Hervé C.; Zahaf T.; Schuind A. Efficacy and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Adults with Pre-existing Potential Immune Mediated Diseases: A Pooled Post-hoc Analysis on Two Parallel Randomized Trials. *Swiss Medical Weekly* (2021) 151:SUPPL 252 (22S-24S).
60. Cabrera E.S.; Curran D.; Matthews S.; Boutry C.; Lecrenier N.; Cunningham A.L. ZOE-50 and ZOE-70 placebo groups data shows that burden of pain associated with herpes zoster interferes with activities of daily living. *European Geriatric Medicine* (2021) 12:SUPPL 1 (S374). 10.1007/s41999-021-00585-2.
61. Dagnew A.F.; Rausch D.; Hervé C.; Zahaf T.; Schuind A.; Tsuru T. Recombinant zoster vaccine efficacy and safety in adults with pre-existing potential immune mediated diseases: Post-hoc analysis on two randomized trials. *International Journal of Rheumatic Diseases* (2020) 23:SUPPL 1 (174-175). 10.1111/1756-185X.13985.
62. Andrew M.K.; Kim J.H.; Matthews S.; Dessart C.; Levin M.J.; Oostvogels L.; Riley M.; Schmader K.E.; McNeil S.; Schuind A.; Curran D. How does frailty impact the efficacy, reactogenicity, immunogenicity and safety of the

- adjuvanted recombinant zoster vaccine? a secondary analysis of the ZOE-50 and ZOE-70 studies. *Open Forum Infectious Diseases* (2020) 7:SUPPL 1 (S2-S3). 10.1093/ofid/ofaa417.004.
63. Kim J.H.; Johnson R.; Kovac M.; Cunningham A.L.; Emmadi S.; Sullivan K.; Dagnew A.F.; Curran D.; Schuind A. Can recombinant zoster vaccine administration decrease the use of herpes zoster-related pain medication across randomized controlled studies? *Open Forum Infectious Diseases* (2020) 7:SUPPL 1 (S3-S4). 10.1093/ofid/ofaa417.006.
 64. Fauqued M.L.; Co M.M.; Bastidas A.; Beukelaers P.; Dagnew A.F.; Garcia J.J.F.; Schuind A.; Da Silva F.T. Safety profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) in immunocompromised populations: An overview of 6 trials. *Open Forum Infectious Diseases* (2020) 7:SUPPL 1 (S42-S43). 10.1093/ofid/ofaa417.082.
 65. Willer D.O.; Wascotte V.; Kim J.H.; Zahaf T.; Talarico C.; Gorfinkel I.; Gervais P.; Pharm L.; Cunningham A.L.; Oostvogels L.; Colindres R.; Schuind A. Efficacy of the adjuvanted recombinant zoster vaccine according to sex, geographic region, and geographic ancestry/ethnicity: a post-hoc analysis. *Open Forum Infectious Diseases* (2019) 6 Supplement 2 (S981). 10.1093/ofid/ofz360.2456.
 66. Colindres R.; Wascotte V.; Brex A.; Clarke C.; Hervé C.; Kim J.H.; Levin M.J.; Oostvogels L.; Zahaf T.; Schuind A.; Cunningham A.L. Reactogenicity profile of adjuvanted recombinant zoster vaccine after dose 2 according to the intensity of the same event experienced after dose 1. *Open Forum Infectious Diseases* (2019) 6 Supplement 2 (S981-S982). 10.1093/ofid/ofz360.2457.
 67. Dagnew A.; Rausch D.; Hervé C.; Zahaf T.; Schuind A. Efficacy and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with pre-existing potential immune mediated diseases: A pooled post-hoc analysis on two parallel randomized trials. *Arthritis and Rheumatology* (2019) 71 Supplement 10 (3681-3683). 10.1002/art.41108.
 68. McElhaney J. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 65 years of age or older *Journal of the American Geriatrics Society* (2018) 66 Supplement 2 (S12). 10.1111/jgs.15376.
 69. Johnson R. Impact of the adjuvanted recombinant zoster vaccine on pain and use of pain medication in adults aged ≥ 50 years. *European Geriatric Medicine* (2018) 9 Supplement 1 (S81). 10.1007/s41999-018-0097-4.
 70. López-Fauqued M.; Campora L.; Delannois F.; El Idrissi M.; Ledent E.; Diez-Domingo J.; McElhaney J.; McNeil S.; De Looze F.; Yeo W.; Da Silva F.T. Results of a safety pooled analysis of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in more than 14,500 participants aged 50 years or older. *Open Forum Infectious Diseases* (2017) 4 Supplement 1 (S416). 10.1093/ofid/ofxl63.1042.
 71. Diez-Domingo J.; Kovac M.; Vesikari T.; Chlibek R.; Lal H.; McElhaney J.E.; Cunningham A.L.; et al. Efficacy and immunogenicity of an investigational subunit adjuvanted herpes zoster vaccine in older adults in Europe: Results from the ZOE-50 and ZOE-70 efficacy studies. *European Geriatric Medicine* (2016) 7 Supplement 1 (S172).
 72. McElhaney J.E.; Lal H.; Cunningham A.L.; Levin M.J.; Chlibek R.; Diez-Domingo J.; Athan E.; et al. Efficacy, immunogenicity and safety of an investigational subunit adjuvanted herpes zoster vaccine in adults aged 60 years and older: Results from the zoe-50 and zoe-70 efficacy studies. *Open Forum Infectious Diseases* (2016) 3 Supplement 1. 10.1093/ofid/ofw194.40.
 73. Curran D.; Athan E.; Diez-Domingo J.; Ghesquiere W.; Heineman T.C.; Lal H.; Leung E.; et al. Quality-of-life impact of an investigational subunit-adjuvanted herpes zoster vaccine in adults ≥ 50 years of age. *Open Forum Infectious Diseases* (2016) 3 Supplement 1. 10.1093/ofid/ofw194.77.
 74. Schamroth J.; Boutry C.; Hastie A.; Curran D.; Shi M.; Diez-Domingo J.; Tinoco J.C.; Yu C.-J.; Kalema G.; Schuind A.; Parikh R. Adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) offers long-term protection against herpes zoster for groups of adults ≥ 50 years of age (YOA). *European Geriatric Medicine* (2022) 13 Supplement 1 (S14).
 75. Strezova A.; Diez-Domingo J.; Al Shawafi K.; Tinoco J.C.; Shi M.; Pirrotta P.; Mwakingwe-Omari A. Long-term Protection Against Herpes Zoster (HZ) by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine (RZV): Interim Efficacy, Immuno and Safety Results at Approximately 10 Years after Initial Vaccination. *Open Forum Infectious Diseases* (2022) 9 Supplement 2 (S105-S106).
 76. Strezova A.; Diez-Domingo J.; Al Shawafi K.; Tinoco J.C.; Shi M.; Pirrotta P.; Mwakingwe-Omari A.; Strubbe F. Long-term Protection Against Herpes Zoster (HZ) by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine (RZV): Interim Efficacy, Immuno and Safety Results at Approximately 10 Years after Initial Vaccination. *Acta Clinica Belgica* (2022) 77 Supplement 2 (14).

77. Izurieta HS, Wu X, Forshee R, Lu Y, Sung HM, et al. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure. *Clin Infect Dis*. 2021 Sep 15;73(6):941-948. doi: 10.1093/cid/ciab125.
78. Lu A, Sun Y, Porco TC, Arnold BF, Acharya NR. Effectiveness of the Recombinant Zoster Vaccine for Herpes Zoster Ophthalmicus in the United States. *Ophthalmology*. 2021 Dec;128(12):1699-1707. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.017.
79. Sun Y, Jackson K, Dalmon CA, Shapiro BL, Nie S, Wong C, et al. Effectiveness of the recombinant zoster vaccine among Kaiser Permanente Hawaii enrollees aged 50 and older: A retrospective cohort study. *Vaccine*. 2021 Jun 29;39(29):3974-3982. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.056.
80. Sun Y, Kim E, Kong CL, Arnold BF, Porco TC, Acharya NR. Effectiveness of the Recombinant Zoster Vaccine in Adults Aged 50 and Older in the United States: A Claims-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021 Sep 15;73(6):949-956. doi: 10.1093/cid/ciab121.
81. Bruxvoort KJ, Ackerson B, Sy LS, Bhavsar A, Tseng HF, Florea A, et al. Recombinant Adjuvanted Zoster Vaccine and Reduced Risk of Coronavirus Disease 2019 Diagnosis and Hospitalization in Older Adults. *J Infect Dis*. 2022 Jun 1;225(11):1915-1922. doi: 10.1093/infdis/jiab633.
82. Bruxvoort KJ, Qian L, Wu J, Florea A, Ackerson B, Sy LS, et al. Herpes Zoster Following Recombinant Zoster Vaccine With or Without Concomitant Vaccination. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Feb 7;9(3):ofac011. doi: 10.1093/ofid/ofac011.
83. Goud R, Lufkin B, Duffy J, Whitaker B, Wong HL, Liao J, et al. Risk of Guillain-Barré Syndrome Following Recombinant Zoster Vaccine in Medicare Beneficiaries. *JAMA Intern Med*. 2021 Dec 1;181(12):1623-1630. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6227.
84. Hesse EM, Shimabukuro TT, Su JR, Hibbs BF, Dooling KL, Goud R, Lewis P, Ng CS, Cano MV. Postlicensure Safety Surveillance of Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) - United States, October 2017-June 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 Feb 1;68(4):91-94. doi: 10.15585/mmwr.mm6804a4.
85. Nelson JC, Ulloa-Pérez E, Yu O, Cook AJ, Jackson ML, Belongia EA, et al. Active Postlicensure Safety Surveillance for Recombinant Zoster Vaccine Using Electronic Health Record Data. *Am J Epidemiol*. 2023 Feb 1;192(2):205-216. doi: 10.1093/aje/kwac170.
86. Parameswaran GI, Wattengel BA, Chua HC, Swiderek J, Fuchs T, Carter MT, et al. Increased Stroke Risk Following Herpes Zoster Infection and Protection With Zoster Vaccine. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 8;76(3):e1335-e1340. doi: 10.1093/cid/ciac549.
87. Parameswaran GI, Drye AF, Wattengel BA, Carter MT, Doyle KM, Mergenhagen KA. Increased Myocardial Infarction Risk Following Herpes Zoster Infection. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Mar 25;10(4):ofad137. doi: 10.1093/ofid/ofad137
88. Pirrotta P, Tavares-Da-Silva F, Co M, Lecrenier N, Hervé C, Stegmann JU. An Analysis of Spontaneously Reported Data of Vesicular and Bullous Cutaneous Eruptions Occurring Following Vaccination with the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine. *Drug Saf*. 2021 Dec;44(12):1341-1353. doi: 10.1007/s40264-021-01118-3.
89. Tavares-Da-Silva F, Mahaux O, Van Holle L, Haguinet F, Seifert H, Stegmann JU. Post-Marketing Safety Surveillance for the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Methodology. *Drug Saf*. 2020 Dec;43(12):1223-1234. doi: 10.1007/s40264-020-00989-2.
90. Tavares-Da-Silva F, Co MM, Dessart C, Hervé C, López-Fauqued M, Mahaux O, Van Holle L, Stegmann JU. Review of the initial post-marketing safety surveillance for the recombinant zoster vaccine. *Vaccine*. 2020 Apr 16;38(18):3489-3500. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.11.058.
91. Yih WK, Kulldorff M, Dashevsky I, Maro JC. Sequential Data-Mining for Adverse Events After Recombinant Herpes Zoster Vaccination Using the Tree-Based Scan Statistic. *Am J Epidemiol*. 2023 Feb 1;192(2):276-282. doi: 10.1093/aje/kwac176.
92. Yih WK, Kulldorff M, Dashevsky I, Maro JC. A Broad Safety Assessment of the Recombinant Herpes Zoster Vaccine. *Am J Epidemiol*. 2022 Mar 24;191(5):957-964. doi: 10.1093/aje/kwac030.

Opracowania wtórne włączone do analizy

93. Gagliardi AMZ, Andriolo BNG, Torloni MR, Soares BGO, de Oliveira Gomes J, Andriolo RB, Canteiro Cruz E. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 7;2019(11):CD008858. doi: 10.1002/14651858.CD008858.pub4.

94. Xia Y, Zhang X, Zhang L, Fu C. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccine in the immunocompetent and immunocompromised subjects: A systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol*. 2022 Sep 30;13:978203. doi: 10.3389/fimmu.2022.978203.
95. Mbinta JF, Nguyen BP, Awuni PMA, Paynter J, Simpson CR. Post-licensure zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev*. 2022 Apr;3(4):e263-e275. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00039-3.
96. Gidengil C, Goetz MB, Newberry S, Maglione M, Hall O, Larkin J, Motala A, Hempel S. Safety of vaccines used for routine immunization in the United States: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021 Jun 23;39(28):3696-3716. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.03.079.
97. McGirr A, Widenmaier R, Curran D, Espié E, Mrkvan T, Oostvogels L, Simone B, McElhaney JE, Burnett H, Haeussler K, Thanos A, Wang X, Newson RS. The comparative efficacy and safety of herpes zoster vaccines: A network meta-analysis. *Vaccine*. 2019 May 16;37(22):2896-2909. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.014.
98. Tricco AC, Zarin W, Cardoso R, Veroniki AA, Khan PA, Nincic V, Ghassemi M, Warren R, Sharpe JP, Page AV, Straus SE. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2018 Oct 25;363:k4029. doi: 10.1136/bmj.k4029.
99. Senderovich H, Grewal J, Mujtaba M. Herpes zoster vaccination efficacy in the long-term care facility population: a qualitative systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2019 Aug;35(8):1451-1462. doi: 10.1080/03007995.2019.1600482.
100. Okoli GN, Al-Yousif Y, Reddy VK, Lê ML, Neilson CJ, Abou-Setta AM. The Number Needed to Vaccinate (NNV) against herpes zoster: a systematic review with meta-analysis. *Infect Dis (Lond)*. 2022 May;54(5):356-366. doi: 10.1080/23744235.2021.2018493.
101. Jia YH, Dong YB, Jiang HY, Li AJ. Effects of herpes zoster vaccination and antiviral treatment on the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2023 May 17;14:1176920. doi: 10.3389/fneur.2023.1176920.

Doniesienia naukowe wykluczone z analizy

102. Addario A, C el arier T, Bongue B, Barth N, Gavazzi G, Botelho-Nevers E. Impact of influenza, herpes zoster, and pneumococcal vaccinations on the incidence of cardiovascular events in subjects aged over 65 years: a systematic review. *Geroscience*. 2023 Jun 3:1-29. doi: 10.1007/s11357-023-00807-4.
103. Bastidas A.; Catteau G.; Volpe S.; Mrkvan T.; Enemu A.; Smetana J.; Schwarz T.; Rombo L.; Pauksens K.; Berengier E.; Hervé C.; Oostvogels L.; Schuind A. Long-term immunological persistence of the adjuvanted recombinant Zoster vaccine: Clinical data and mathematical modeling. *Open Forum Infectious Diseases* (2019) 6 Supplement 2 (S84-S85). doi:10.1093/ofid/ofz359.183.
104. Białynicki-Birula R.; Gajdzis P. New method of prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia - Vaccination with the Oka strain. Indication, efficacy and safety of vaccination. Nowa metoda zapobiegania p op a cowi i neuralgii pop op a cowej - Szczepienie szczepem Oka. Wskazania, skuteczno  i bezpiecze stwo szczepienia. *Dermatologia Kliniczna* (2007) 9:2 (118-123).
105. Chlibek R, Pauksens K, Rombo , van Rijckevorsel G, Richardus JH, Plassmann G, Schwarz TF, Catteau G, Lal H, Heineman TC. Long-term immunogenicity and safety of an investigational herpes zoster subunit vaccine in older adults. *Vaccine*. 2016 Feb 3;34(6):863-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.073.
106. Chlibek R, Smetana J, Pauksens K, Rombo L, Van den Hoek JA, Richardus JH, Plassmann G, Schwarz TF, Ledent E, Heineman TC. 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 Mar 26;32(15):1745-53. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.01.019.
107. Cunningham AL, Heineman T. Vaccine profile of herpes zoster (HZ/su) subunit vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2017 Jul;16(7):1-10. doi: 10.1080/14760584.2017.1329012.
108. Desalermos A, Pimienta M, Kalligeros M, Shehadeh F, Diamantopoulos L, Karamanolis G, Caldera F, Farraye FA. Safety of Immunizations for the Adult Patient With Inflammatory Bowel Disease-A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2022 Sep 1;28(9):1430-1442. doi: 10.1093/ibd/izab266.
109. Dezure A.; Maréchal C.; Lal H.; Poder A.; Ferguson M.; Enweonye I.; Heineman T.; Hervé C.; Wauters D.; Oostvogels L.; Rheault P.; Talli J. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine candidate when coadministered with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults 50 years of

- age or older: A phase iii, randomized clinical trial. *Journal of the American Pharmacists Association* (2018) 58:3 (e72-e73). doi 10.1016/j.japh.2018.04.004
110. Fiore J, Co-van der Mee MM, Maldonado A, Glasser L, Watson P. Safety and reactogenicity of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: experience from clinical trials and post-marketing surveillance. *Ther Adv Vaccines Immunother.* 2021 Nov 30;9:25151355211057479. doi: 10.1177/25151355211057479.
 111. Galgani I, Pöder A, Jögi R, Anttila VJ, Milleri S, Borobia AM, et al. Immunogenicity and safety of the non-typable *Haemophilus influenzae*-*Moraxella catarrhalis* (NTHi-Mcat) vaccine administered following the recombinant zoster vaccine versus administration alone: Results from a randomized, phase 2a, non-inferiority trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2023 Dec 31;19(1):2187194. doi: 10.1080/21645515.2023.2187194.
 112. Godeaux O, Kovac M, Shu D, Gruppung K, Campora L, Douha M, Heineman TC, Lal H. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults ≥ 50 years of age with a prior history of herpes zoster: A phase III, non-randomized, open-label clinical trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 May 4;13(5):1051-1058. doi: 10.1080/21645515.2016.1265715.
 113. Gruppung K, Campora L, Douha M, Heineman TC, Klein NP, Lal H, Peterson J, Vastiau I, Oostvogels L. Immunogenicity and Safety of the HZ/su Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults Previously Vaccinated With a Live Attenuated Herpes Zoster Vaccine. *J Infect Dis.* 2017 Dec 12;216(11):1343-1351. doi: 10.1093/infdis/jix482.
 114. Hastie A, Catteau G, Enemu A, Mrkvan T, Salaun B, Volpe S, Smetana J, Rombo L, Schwarz T, Pauksens K, Hervé C, Bastidas A, Schuind A. Immunogenicity of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Persistence and Anamnestic Response to Additional Doses Administered 10 Years After Primary Vaccination. *J Infect Dis.* 2021 Dec 15;224(12):2025-2034. doi: 10.1093/infdis/jiaa300.
 115. James SF, Chahine EB, Sucher AJ, Hanna C. Shingrix: The New Adjuvanted Recombinant Herpes Zoster Vaccine. *Ann Pharmacother.* 2018 Jul;52(7):673-680. doi: 10.1177/1060028018758431.
 116. Johnson MJ, Liu C, Ghosh D, Lang N, Levin MJ, Weinberg A. Cell-Mediated Immune Responses After Administration of the Live or the Recombinant Zoster Vaccine: 5-Year Persistence. *J Infect Dis.* 2022 Apr 19;225(8):1477-1481. doi: 10.1093/infdis/jiab580.
 117. Keersmaekers N, Ogunjimi B, Van Damme P, Beutels P, Hens N. An ODE-based mixed modelling approach for B- and T-cell dynamics induced by Varicella-Zoster Virus vaccines in adults shows higher T-cell proliferation with Shingrix than with Varilrix. *Vaccine.* 2019 May 1;37(19):2537-2553. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.03.075.
 118. Lal H, Poder A, Campora L, Geeraerts B, Oostvogels L, Vanden Abeele C, Heineman TC. Immunogenicity, reactogenicity and safety of 2 doses of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine administered 2, 6 or 12 months apart in older adults: Results of a phase III, randomized, open-label, multicenter study. *Vaccine.* 2018 Jan 2;36(1):148-154. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.019.
 119. Lal H, Zahaf T, Heineman TC. Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella zoster virus subunit candidate vaccine (HZ/su): a phase-I, open-label study in Japanese adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2013 Jul;9(7):1425-9. doi: 10.4161/hv.24269.
 120. Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Clement F, Vandepapelière P, Vassilev V, Ledent E, Heineman TC. A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein e subunit vaccine candidate in young and older adults. *J Infect Dis.* 2012 Oct;206(8):1280-90. doi: 10.1093/infdis/jis497.
 121. Levin MJ, Kroehl ME, Johnson MJ, Hammes A, Reinhold D, Lang N, Weinberg A. Th1 memory differentiates recombinant from live herpes zoster vaccines. *J Clin Invest.* 2018 Oct 1;128(10):4429-4440. doi: 10.1172/JCI121484.
 122. Levin MJ, Weinberg A. Adjuvanted recombinant glycoprotein E herpes zoster vaccine. *Clinical Infectious Diseases* (2020) 70:7 (1509-1515).
 123. Maréchal C, Lal H, Poder A, Ferguson M, Enweonye I, Heineman TC, Hervé C, Rheault P, Talli J, Wauters D, Oostvogels L. Corrigendum to 'Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults ≥ 50 years of age: A randomized trial' [*Vaccine* 36 (2018) 4278-4286]. *Vaccine.* 2019 Feb 21;37(9):1252-1253. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.01.022.
 124. Maréchal C, Lal H, Poder A, Ferguson M, Enweonye I, Heineman TC, Hervé C, Rheault P, Talli J, Wauters D, Oostvogels L. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults ≥ 50 years of age: A randomized trial. *Vaccine.* 2018 Jul 5;36(29):4278-4286. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.05.110.

125. Mays L, Bristow A, Brawley R, Hodges A, Holland A. Summary of New Guidance on Selected Immunizations. *Nurs Womens Health*. 2022 Nov 4;S1751-4851(22)00228-8. doi: 10.1016/j.nwh.2022.10.001.
126. Min J.-Y.; Mwakingwe-Omar A.; Riley M.; Molo L.Y.; Soni J.; Girard G.; Danier J. Concomitant Administration of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine (RZV) with 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) Is Safe and Does Not Interfere with Immunogenicity of Either Vaccine in Adults Aged \geq 50 Years. *Open Forum Infectious Diseases* (2021) 8:SUPPL 1 (S127-S128). doi 10.1093/ofid/ofab466.211.
127. Min J.-Y.; Mwakingwe-Omari A.; Riley M.; Molo L.Y.; Soni J.; Girard G.; Danier J. Concomitant administration of the adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) is safe and does not interfere with the immunogenicity of either vaccine in adults aged \geq 50 years. *European Geriatric Medicine* (2021) 12:SUPPL 1 (S374-S375). doi 10.1007/s41999-021-00585-2.
128. Min JY, Mwakingwe-Omari A, Riley M, Molo LY, Soni J, Girard G, Danier J. The adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults aged \geq 50 years: A randomized trial. *J Infect*. 2022 Apr;84(4):490-498. doi: 10.1016/j.jinf.2021.12.033.
129. Mrkvan T.; Campora L.; Catteau G.; Douha M.; Gruppung K.; Herve C.; Kalema G.; Heineman T.; Klein N.P.; Lal H.; Oostvogels L.; Schuind A. Persistence of immune response and safety of an adjuvanted recombinant zoster vaccine in older adults previously vaccinated with a live-attenuated herpes zoster vaccine: End-of-study results of a phase III, group-matched, clinical trial. *Open Forum Infectious Diseases* (2018) 5 Supplement 1 (S565-S566). doi: 10.1093/ofid/ofy210.1612
130. Naficy A, Kuxhausen A, Pirrotta P, Leav B, Miller J, Anteyi K, Danier J, Breuer T, Mwakingwe-Omari A. No immunological interference or safety concerns when adjuvanted recombinant zoster vaccine is coadministered with a COVID-19 mRNA-1273 booster vaccine in adults aged 50 years and older: A randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2023 Jun 19:ciad361. doi: 10.1093/cid/ciad361.
131. Park SY, Levin MJ, Canniff J, Johnson M, Schmid DS, Weinberg A. Development of antibody-dependent cellular cytotoxicity in response to recombinant and live-attenuated herpes zoster vaccines. *NPJ Vaccines*. 2022 Oct 25;7(1):123. doi: 10.1038/s41541-022-00545-2.
132. Pleyer C, Ali MA, Cohen JI, Tian X, Soto S, Ahn IE, Gaglione EM, Nierman P, Marti GE, Hesdorffer C, Lotter J, Superata J, Wiestner A, Sun C. Effect of Bruton tyrosine kinase inhibitor on efficacy of adjuvanted recombinant hepatitis B and zoster vaccines. *Blood*. 2021 Jan 14;137(2):185-189. doi: 10.1182/blood.2020008758.
133. Pleyer C, Laing KJ, Ali MA, McClurkan CL, Soto S, Ahn IE, Nierman P, Maddux E, Lotter J, Superata J, Tian X, Wiestner A, Cohen JI, Koelle DM, Sun C. BTK inhibitors impair humoral and cellular responses to recombinant zoster vaccine in CLL. *Blood Adv*. 2022 Mar 22;6(6):1732-1740. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006574.
134. Poder A.; Geeraerts B.; Lal H.; Oostvogels L.; Abeele C.V.; Heineman T.C. Immunogenicity and safety of 2 doses of an investigational herpes zoster subunit vaccine administered 2, 6 or 12 months apart in adults 50 years and older: Results of a phase III, randomized, open-label, multicenter trial. *Open Forum Infectious Diseases* (2016) 3 Supplement 1. doi:10.1093/ofid/ofw172.616.
135. Raza S, Acharya S, Howard G, Pattanaik D. Safety of Recombinant Zoster Vaccine in Rheumatology Patients. *South Med J*. 2022 Feb;115(2):125-128. doi: 10.14423/SMJ.0000000000001354.
136. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, Van Laar JM, De Thurah AL, Landewé R, Molto A., Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulffraat NM, Van Assen S, Elkayam O. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open* (2019) 5:2 Article Number: e001035.
137. Schmader KE, Levin MJ, Chen M, Matthews S, Riley ME, Woo W, Hervé C, Gruppung K, Schuind AE, Oostvogels L, Curran D. Impact of Reactogenicity After Two Doses of Recombinant Zoster Vaccine Upon Physical Functioning and Quality of Life: An Open Phase III Trial in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021 Feb 25;76(3):485-490. doi: 10.1093/gerona/glaa127.
138. Schmader KE, Levin MJ, Gruppung K, Matthews S, Butuk D, Chen M, Idrissi ME, Fissette LA, Fogarty C, Hartley P, Klein NP, Nevarez M, Uusinarkaus K, Oostvogels L, Curran D. The Impact of Reactogenicity After the First Dose of Recombinant Zoster Vaccine on the Physical Functioning and Quality of Life of Older Adults: An Open-Label, Phase III Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019 Jul 12;74(8):1217-1224. doi: 10.1093/gerona/gly218.
139. Schmid DS, Miao C, Leung J, Johnson M, Weinberg A, Levin MJ. Comparative Antibody Responses to the Live-Attenuated and Recombinant Herpes Zoster Vaccines. *J Virol*. 2021 May 24;95(12):e00240-21.

140. Schwarz T.F.; Aggarwal N.; Moeckesch B.; Schenkenberger I.; Claeys C.; Godeaux O.; Gruppung K.; Heineman T.C.; Oostvogels L.; Van Den Steen P.; Lal H. Randomized, phase iii clinical trial to assess the immunogenicity and safety of an investigational subunit adjuvanted herpes zoster vaccine co-administered with a seasonal quadrivalent-inactivated influenza vaccine in adults aged 50 years and older. *Open Forum Infectious Diseases* (2016) 3 Supplement 1. doi:10.1093/ofid/ofw172.614.
141. Schwarz TF, Aggarwal N, Moeckesch B, Schenkenberger I, Claeys C, Douha M, Godeaux O, Gruppung K, Heineman TC, Fauqued ML, Oostvogels L, Van den Steen P, Lal H. Immunogenicity and Safety of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine Coadministered With Seasonal Influenza Vaccine in Adults Aged 50 Years or Older. *J Infect Dis*. 2017 Dec 12;216(11):1352-1361. doi: 10.1093/infdis/jix481.
142. See KC. Vaccination for the Prevention of Infection among Immunocompromised Patients: A Concise Review of Recent Systematic Reviews. *Vaccines* (2022) 10:5 Article Number: 800. doi: 10.3390/vaccines10050800.
143. Silverii GA, Clerico A, Fornengo R, Gabutti G, Sordi V, Peruzzi O, Tafuri S, Mannucci E, Dicembrini I. Efficacy and effectiveness of Herpes zoster vaccination in adults with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of clinical trials and observational studies. *Acta Diabetol*. 2023 Jun 20. doi: 10.1007/s00592-023-02127-7.
144. Strezova A, Godeaux O, Aggarwal N, Leroux-Roels G, Lopez-Fauqued M, Van Damme P, Vanden Abeele C, Vastiau I, Heineman TC, Lal H. A randomized lot-to-lot immunogenicity consistency study of the candidate zoster vaccine HZ/su. *Vaccine*. 2017 Dec 4;35(48 Pt B):6700-6706. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.10.017.
145. Strezova A, Lal H, Enweonye I, Campora L, Beukelaers P, Segall N, Heineman TC, Schuind AE, Oostvogels L. The adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with a tetanus, diphtheria and pertussis vaccine in adults aged ≥ 50 years: A randomized trial. *Vaccine*. 2019 Sep 16;37(39):5877-5885. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.08.001.
146. Syed YY. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix[®]): A Review in Herpes Zoster. *Drugs Aging*. 2018 Dec;35(12):1031-1040. doi: 10.1007/s40266-018-0603-x.
147. Symoniak MR, Farrokh P, Gandhi MA, Sligh JC. Herpes zoster subunit vaccine for the prevention of herpes zoster. *Am J Health Syst Pharm*. 2018 Jun 15;75(12):861-869. doi: 10.2146/ajhp170399.
148. Tsui E, Cohen EJ. The Importance of Vaccination Against Herpes Zoster. *Current Ophthalmology Reports* (2018) 6:3 (173-180).
149. Vink P, Shiramoto M, Ogawa M, Eda M, Douha M, Heineman T, Lal H. Safety and immunogenicity of a Herpes Zoster subunit vaccine in Japanese population aged ≥ 50 years when administered subcutaneously vs. intramuscularly. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Mar 4;13(3):574-578. doi: 10.1080/21645515.2016.1232787.
150. Wasan SK, Zullo S, Berg A, Cheifetz AS, Ganley-Leal L, Farraye FA. Herpes Zoster Vaccine Response in Inflammatory Bowel Disease Patients on Low-dose Immunosuppression. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Jun;22(6):1391-6. doi: 10.1097/MIB.0000000000000743.
151. Weinberg A, Kroehl ME, Johnson MJ, Hammes A, Reinhold D, Lang N, Levin MJ. Comparative Immune Responses to Licensed Herpes Zoster Vaccines. *J Infect Dis*. 2018 Sep 22;218(suppl_2):S81-S87. doi: 10.1093/infdis/jiy383.
152. Weinberg A, Schmid DS, Leung J, Johnson MJ, Miao C, Levin MJ. Predictors of Five-Year Persistence of Antibody Responses to Zoster Vaccines. *J Infect Dis*. 2023 May 4;jiad132. doi: 10.1093/infdis/jiad132.
153. Wu X, Yang H, He S, Xia T, Chen D, Zhou Y, Liu J, Liu M, Sun Z. Adult Vaccination as a Protective Factor for Dementia: A Meta-analysis and Systematic Review of Population-Based Observational Studies. *Front Immunol*. 2022 May 3;13:872542. doi: 10.3389/fimmu.2022.872542.
154. Yang P, Chen Z, Zhang J, Li W, Zhu C, Qiu P, Quan Y, Cui X, Yuan L, Jiang C. Evaluation of Varicella-zoster virus-specific cell-mediated immunity by interferon- γ Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in adults ≥ 50 years of age administered a herpes zoster vaccine. *J Med Virol*. 2019 May;91(5):829-835. doi: 10.1002/jmv.25391.
155. Yokose C, McCormick N, Chen C, Neogi T, Chaisson C, Terkeltaub R, Hunter DJ, Zhang Y, Choi H. Risk of gout flares after vaccination: a prospective case cross-over study. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov;78(11):1601-1604. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215724.

13. Spis tabel

Tabela 1. Schemat PICOS.....	12
Tabela 2. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania	20
Tabela 3. Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu	29
Tabela 4. Podsumowanie wyników oceny jakości badań randomizowanych włączonych do przeglądu.....	29
Tabela 5. Charakterystyka badania ZOE-50.....	34
Tabela 6. Charakterystyka badania ZOE-70.....	36
Tabela 7. Charakterystyka badania Chlibek 2013	38
Tabela 8. Półpasiec (populacja mTVC).....	41
Tabela 9. Półpasiec (populacja TVC).....	43
Tabela 10. Neuralgia popółpaścowa (populacja mTVC)	45
Tabela 11. Neuralgia popółpaścowa (populacja TVC)	47
Tabela 12. Komplikacje w przebiegu półpaśca (populacja mTVC).....	48
Tabela 13. Częstość powikłań półpaśca z wykluczeniem neuralgii popółpaścowej (populacja mTVC)	49
Tabela 14. Częstość powikłań półpaśca z uwzględnieniem neuralgii popółpaścowej	50
Tabela 15. Częstość zgonów w przebiegu półpaśca	50
Tabela 16. Częstość hospitalizacji w przebiegu półpaśca	51
Tabela 17. Ocena jakości życia według ZBPI „najgorszy ból”.....	52
Tabela 18. Ocena jakości życia według ZBPI „ADL Summary Scores”	52
Tabela 19. Średni wynik w skali ZBPI.....	54
Tabela 20. Średni wynik w skali SF-36	55
Tabela 21. Ból o znacznym nasileniu oceniany w skali ZBPI (populacja mTVC)	59
Tabela 22. Klinicznie istotny ból (wynik ≥ 3 w skali ZBPI „najgorszy ból”).....	60
Tabela 23. Średnia liczba dni z klinicznie istotnym bólem (wynik ≥ 3 w skali ZBPI „najgorszy ból”)	61
Tabela 24. Czas trwania klinicznie istotnego bólu (wynik ≥ 3 w skali ZBPI „najgorszy ból”).....	62
Tabela 25. Konieczność zastosowania leków przeciwbólowych (populacja mTVC)	63

Tabela 26. Czas trwania leczenia przeciwbólowego (populacja mTVC).....	64
Tabela 27. Półpasiec – skuteczność długoterminowa (populacja mTVC).....	65
Tabela 28. Półpasiec u osób z chorobami współistniejącymi (populacja mTVC).....	67
Tabela 29. Zgony (populacja TVC)	70
Tabela 30. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.....	71
Tabela 31. Zdarzenia niepożądane ogółem	72
Tabela 32. Ciężkie zdarzenia niepożądane	73
Tabela 33. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem	74
Tabela 34. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym.....	76
Tabela 35. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym związane ze szczepieniem	77
Tabela 36. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne	83
Tabela 37. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne	89
Tabela 38. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne w 3 stopniu ciężkości	95
Tabela 39. Niespodziewane zdarzenia niepożądane	98
Tabela 40. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w poszczególnych grupach wiekowych u osób zaszczepionych	99
Tabela 41. Charakterystyka badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix®	101
Tabela 42. Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix®	101
Tabela 43. Wyniki badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix®	102
Tabela 44. Odnalezione przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepienia przeciwko półpaścowi	107
Tabela 45. Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych włączonych do analizy z zastosowaniem skali AMSTAR-2..	113
Tabela 46. Poszerzona ocena bezpieczeństwa - działania niepożądane na podstawie ChPL Shingrix®	122
Tabela 47. Poszerzona ocena bezpieczeństwa – liczba NOP po podaniu Shingrix® na podstawie bazy VAERS	125
Tabela 48. Charakterystyka badań obserwacyjnych dotyczących profilu bezpieczeństwa szczepionki Shingrix®	127
Tabela 49. Zestawienie najważniejszych wyników analizy klinicznej	134
Tabela 45. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed)	164
Tabela 46. Wyszukiwanie w bazie Embase (Elsevier)	165
Tabela 47. Wyszukiwanie w The Cochrane Library.....	166
Tabela 48. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej.....	167
Tabela 70. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed) – niezależnie od metodyki	168
Tabela 71. Wyszukiwanie w bazie Embase (Elsevier) – niezależnie od metodyki.....	168

Tabela 72. Wyszukiwanie w The Cochrane Library – niezależnie od metodyki	169
Tabela 49. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia	170
Tabela 50. Zestawienie badań klinicznych w toku (niezakończonych i bez publikacji wyników) dla szczepionki Shingrix® ...	175
Tabela 51. Klasyfikacja doniesień naukowych dla interwencji terapeutycznych [2]	177
Tabela 59. Charakterystyka skal i kwestionariuszy wykorzystanych do oceny skuteczności wraz z opisem kierunku zmiany oraz progu istotności klinicznej.....	177
Tabela 52. Formularz oceny badań randomizowanych z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration	179
Tabela 53. Formularz do oceny badań randomizowanych z zastosowaniem skali Jadad.....	179
Tabela 53. Formularz do oceny badań nierandomizowanych z zastosowaniem skali NOS	180
Tabela 54. Formularz ekstrakcji charakterystyki i oceny wiarygodności randomizowanych badań klinicznych.....	181
Tabela 55. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów dychotomicznych.....	182
Tabela 56. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów ciągłych.....	182
Tabela 58. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla badań oceniających skuteczność praktyczną	182
Tabela 58. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla przeglądów systematycznych.....	182
Tabela 80. Formularz i sposób oceny przeglądów systematycznych z zastosowaniem skali AMSTAR-2.....	187

14. Spis rysunków

Rysunek 1. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych (diagram PRISMA)	27
Rysunek 2. Półpasiec (populacja mTVC)	41
Rysunek 3. Półpasiec (populacja TVC)	43
Rysunek 4. Neuralgia popółpaścowa (populacja mTVC).....	45
Rysunek 5. Wynik w skali ZBPI „najgorszy ból” (populacja mTVC)	53
Rysunek 6. Wynik w skali ZBPI „średni ból” (populacja mTVC).....	54
Rysunek 7. Wynik w skali EQ-5D	56
Rysunek 8. Ból o znacznym nasileniu (wynik ≥ 7 w skali ZBPI „najgorszy ból”) (populacja mTVC).....	57
Rysunek 9. Ból o znacznym nasileniu (wynik ≥ 7 w skali ZBPI „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin”) (populacja mTVC)	58
Rysunek 10. Klinicznie istotny ból (wynik ≥ 3 w skali ZBPI „najgorszy ból”) (populacja mTVC).....	60
Rysunek 11. Średnia liczba dni z klinicznie istotnym bólem (wynik ≥ 3 w skali ZBPI „najgorszy ból”).....	61
Rysunek 12. Konieczność zastosowania leków przeciwbólowych (populacja mTVC).....	63
Rysunek 13. Oszacowanie skuteczności szczepienia przeciwko półpaścowi szczepionką Shingrix® w poszczególnych latach po szczepieniu (oszacowanie na podstawie wyników badania ZOE-LTFU)	66
Rysunek 14. Zgony (populacja TVC).....	69
Rysunek 15. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.....	71
Rysunek 16. Ciężkie zdarzenia niepożądane	73
Rysunek 17. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem	74
Rysunek 18. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym	75
Rysunek 19. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym związane ze szczepieniem	77
Rysunek 20. Miejscowe NOP ogółem	78
Rysunek 21. Miejscowe NOP ogółem w 3 stopniu ciężkości	79
Rysunek 22. Ból w miejscu wkłucia	80
Rysunek 23. Obrzęk w miejscu wkłucia	80

Rysunek 24. Rumień w miejscu wkłucia	81
Rysunek 25. Ból w miejscu wkłucia w 3 stopniu ciężkości.....	81
Rysunek 26. Obrzęk w miejscu wkłucia w 3 stopniu ciężkości	82
Rysunek 27. Rumień w miejscu wkłucia w 3 stopniu ciężkości.....	82
Rysunek 28. Systemowe NOP ogółem.....	85
Rysunek 29. Zmęczenie	86
Rysunek 30. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	86
Rysunek 31. Ból głowy.....	87
Rysunek 32. Dreszcze	87
Rysunek 33. Gorączka.....	88
Rysunek 34. Ból mięśni.....	88
Rysunek 35. Systemowe NOP ogółem w 3 stopniu ciężkości	91
Rysunek 36. Zmęczenie w 3 stopniu ciężkości.....	92
Rysunek 37. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe w 3 stopniu ciężkości.....	92
Rysunek 38. Ból głowy w 3 stopniu ciężkości	93
Rysunek 39. Dreszcze w 3 stopniu ciężkości.....	93
Rysunek 40. Gorączka w 3 stopniu ciężkości	94
Rysunek 41. Ból mięśni w 3 stopniu ciężkości	94
Rysunek 42. Niespodziewane zdarzenia niepożądane ogółem	97
Rysunek 43. Niespodziewane zdarzenia niepożądane w 3 stopniu ciężkości.....	97
Rysunek 44. Niespodziewane zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem	98

15. Aneks

15.1. Strategie i wyniki wyszukiwania publikacji

Wyszukiwanie publikacji w najważniejszych bazach informacji medycznej Medline, Embase oraz The Cochrane Library przeprowadzono 2 grudnia 2022 r. uzyskując 1 529 doniesień naukowych w bazie Medline (Tabela 50), 2 398 prac w bazie Embase (Tabela 51) oraz 772 pozycje bibliograficzne w The Cochrane Library (Tabela 52). Aktualizację przeszukania przeprowadzono w dniu 31 marca 2023 roku, nie uzyskując (po weryfikacji nowych tytułów i abstraktów) dodatkowych pełnotekstowych doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej (odnaleziono 3 nowe doniesienia konferencyjne).

Pozostałe źródła informacji medycznej przeszukano ostatni raz w dniu 5 stycznia 2023 roku, uzyskując łącznie 169 pozycji bibliograficznych (wraz z powtórzeniami) (Tabela 53).

Tabela 50. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed)

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania	
		2.12.2022	31.03.2023
#1	"Herpes Zoster"[Mesh]	13,008	13,149
#2	herpes zoster	19,302	19,575
#3	zoster	23,578	23,906
#4	shingles	19,823	20,114
#5	shingl*	2,573	2,627
#6	VZV	10,241	10,401
#7	hhv3	7,937	8,047
#8	hhv-3	7,930	8,040
#9	"varicella zoster"	10,778	10,939
#10	varicella-zoster	10,778	10,939
#11	"human herpesvirus 3"	7,919	8,029
#12	"human herpes-virus 3"	4	4
#13	varicella virus*	11,766	11,937
#14	varicellovirus	14,748	14,901
#15	varicellovir*	461	465
#16	"herpesvirus 3"	8,271	8,389
#17	"herpes-virus 3"	20	20
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	34,201	34,639
#19	vaccine	478,330	491,598
#20	vaccination	478,330	491,598
#21	vaccines	478,330	491,598
#22	vaccin*	490,394	503,964

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania	
		2.12.2022	31.03.2023
#23	immunization	1,499,441	1,535,191
#24	immuni*	572,119	583,922
#25	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	1,669,789	1,709,715
#26	#18 AND #25	10,665	10,874
#27	shingrix	303	311
#28	GSK1437173A OR GSK-1437173A OR 1437173A	2	2
#29	HZV	115	118
#30	HZ/su	41	41
#31	"Herpes Zoster Vaccine"[Mesh]	1,069	1,103
#32	herpes zoster vaccine	2,554	2,632
#33	zoster vaccine	3,495	3,583
#34	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	10,859	11,068
#35	randomized OR randomised OR randomly OR random* OR RCT OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR "single-blind" OR "double-blind" OR "triple-blind" OR blinding OR open-label OR placebo OR placebo-controlled OR (controlled AND (trial OR study))	2,187,960	2,230,881
#36	metaanalysis OR metaanalyses OR meta-analysis OR meta-analyses OR ((systematic OR systematically OR evidence-based OR scientific OR structured) AND (review OR overview OR review* OR search OR search*)) OR ((database OR database* OR search OR search* OR review OR review*) AND (medline OR pubmed OR cochrane OR embase OR central))	1,783,060	1,837,468
#37	#35 OR #36	3,698,386	3,786,533
#38	#34 AND #37	1,529	1,574

Tabela 51. Wyszukiwanie w bazie Embase (Elsevier)

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania	
		2.12.2022	31.03.2023
#1	'herpes zoster'/exp OR 'herpes zoster'	33,830	34,490
#2	shingles	2,593	2,644
#3	shingl*	3,726	3,791
#4	VZV	8,268	8,407
#5	hhv3	47	48
#6	'hhv 3'	38	39
#7	varicella AND zoster	24,272	24,714
#8	'varicella zoster'	23,437	23,868
#9	human AND herpesvirus AND 3	27,018	27,447
#10	'human herpesvirus 3'	55	57
#11	'human herpesvirus-3'	55	57
#12	'human herpesvirus 3 (strain oka)'	14	14
#13	varicella AND virus*	23,032	23,416
#14	'varicellovirus'	155	158
#15	varicellovir*	166	169
#16	'herpesvirus 3'	476	484
#17	'herpes-virus 3'	43	44
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	74,614	75,909
#19	'vaccine'	507,085	519,793
#20	'vaccination'	307,747	319,037
#21	'vaccines'	185,218	191,889
#22	vaccin*	648,072	665,830
#23	immunization	215,800	219,456
#24	immuni*	829,607	847,438
#25	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	1,245,972	1,275,700
#26	#18 AND #25	16,740	17,173
#27	shingrix	285	308

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania	
		2.12.2022	31.03.2023
#28	gsk1437173a OR 'gsk 1437173a' OR 1437173a	4	4
#29	HZV	230	231
#30	HZ/su	1	1
#31	herpes AND zoster AND vaccine	5,995	6,121
#32	'herpes zoster vaccine'	452	464
#33	'varicella zoster vaccine'	4,056	4,193
#34	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	16,915	17,347
#35	randomized OR randomised OR randomly OR random* OR rct OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR 'single-blind' OR 'double-blind' OR 'triple-blind' OR blinding OR 'open label' OR placebo OR 'placebo controlled' OR (controlled:ab AND (trial:ab OR study:ab))	2,695,119	2,748,070
#36	metaanalysis OR metaanalyses OR 'meta analysis' OR 'meta analyses' OR ((systematic OR systematically OR 'evidence based' OR scientific OR structured) AND (review OR overview OR review* OR search OR search*)) OR ((database:ab OR database*:ab OR search:ab OR search*:ab OR review:ab OR review*:ab) AND (medline:ab OR pubmed:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR central:ab))	1,389,105	1,428,744
#37	#35 OR #36	3,735,639	3,817,945
#38	#34 AND #37	2,526	2,606
#39	#34 AND #37 AND [embase]/lim	2,398	2,478

Tabela 52. Wyszukiwanie w The Cochrane Library

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania	
		2.12.2022	31.03.2023
#1	MeSH descriptor: [Herpes Zoster] explode all trees	613	817
#2	herpes zoster	2550	2628
#3	zoster	2750	2826
#4	shingles	211	216
#5	shingl*	265	270
#6	VZV	305	311
#7	hhv3	1	2
#8	hhv-3	2	2
#9	"varicella zoster"	549	558
#10	varicella-zoster	549	558
#11	"human herpesvirus 3"	7	9
#12	"human herpes-virus 3"	3	3
#13	varicella virus*	591	602
#14	varicellovirus	3	5
#15	varicellovir*	3	6
#16	"herpesvirus 3"	153	183
#17	"herpes-virus 3"	3	3
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	2976	3055
#19	vaccine	25630	26248
#20	vaccination	17608	18100
#21	vaccines	17489	18501
#22	vaccin*	30635	31432
#23	immunization	9441	9726
#24	immuni*	19669	20287
#25	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	39647	40767
#26	#18 AND #25	758	781
#27	shingrix	19	22
#28	GSK1437173A OR GSK-1437173A OR 1437173A	41	41
#29	HZV	15	16
#30	HZsu	64	64
#31	MeSH descriptor: [Herpes Zoster Vaccine] explode all trees	82	108

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania	
		2.12.2022	31.03.2023
#32	herpes zoster vaccine	432	459
#33	zoster vaccine	524	549
#34	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	772	794

Tabela 53. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej

Źródło	Sposób przeszukania / zapytanie	Wynik wyszukiwania (5.01.2023)
Strony rejestrów badań klinicznych		
Rejestr badań klinicznych <i>ClinicalTrials.gov</i> (https://clinicaltrials.gov/)	Shingrix OR HZ/su OR 1437173A OR GSK1437173A	67
Rejestr WHO <i>International Clinical Trials Registry Platform</i> (https://trialsearch.who.int/Default.aspx)	Shingrix OR HZ/su OR 1437173A OR GSK1437173A (w tytule albo jako interwencja)	28 rekordów dla 16 badań
EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/)	Shingrix OR HZ/su OR 1437173A OR GSK1437173A	24
GSK Study Register (https://www.gsk-studyregister.com/en/?legacy=true)	Shingrix OR HZ/su OR 1437173A OR GSK1437173A (badania dla szczepionek)	49
Strony zawierające informacje dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych		
URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)	Wyszukanie dla produktu leczniczego Shingrix® w zakładce "Komunikaty bezpieczeństwa" oraz na stronie głównej URPLW MiPB	0
EMA (Europejska Agencja Leków – <i>European Medicines Agency</i>)	Wyszukanie na stronie: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/shingrix	0
FDA (Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki – <i>Food and Drug Administration</i>)	Wyszukanie dla produktu leczniczego Shingrix® (https://www.fda.gov/ , https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/vaccine-safety-availability) oraz w <i>The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)</i>	1
WHO (Światowa Organizacja Zdrowia - <i>World Health Organization</i>)	Wyszukanie dla Shingrix® pod kątem oceny profilu bezpieczeństwa (m.in. https://www.vaccinesafetynet.org/)	0

W ramach dodatkowej aktualizacji przeszukania przeprowadzonej w trakcie procesu oceny analiz HTA przez AOTMiT, w dniu 7 sierpnia 2023 r. przeprowadzono dodatkowe przeszukanie. Zastosowane w trakcie tego wyszukiwania strategie przedstawiono w tabelach poniżej. Przy wyszukiwaniu zastosowano zmodyfikowaną strategię wyszukiwania (zwiększając znacznie czułość przeszukania poprzez niezawężanie wyszukiwania w odniesieniu do metodyki doniesień naukowych, natomiast zmniejszając czułość przeszukania poprzez usunięcie części słów kluczowych odnoszących się do interwencji, które na podstawie oceny procesu wcześniejszych wyszukań okazały się rozszerzać znacznie wyniki o prace ukierunkowane tylko na szczepienie przeciwko ospie wietrznej wywoływanej tym samym typem wirusa co półpasiec).

Tabela 54. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed) – niezależnie od metodyki

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania 7.08.2023
#1	"Herpes Zoster"[Mesh]	13,252
#2	herpes zoster	19,856
#3	zoster	24,244
#4	shingles	20,409
#5	shingl*	2,679
#6	VZV	10,550
#7	"varicella zoster"	11,110
#8	varicella-zoster	11,110
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	26,986
#10	vaccine	503,937
#11	vaccination	503,937
#12	vaccines	503,937
#13	vaccin*	516,585
#14	immunization	1,570,909
#15	immuni*	595,390
#16	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1,749,412
#17	#9 AND #16	7,843
#18	zoster vaccine	3,678
#19	herpes zoster vaccine	2,713
#20	"Herpes Zoster Vaccine"[Mesh]	1,127
#21	#17 OR #18 OR #19 OR #20	7,843
#22	shingrix	317
#23	GSK1437173A OR GSK-1437173A OR 1437173A	2
#24	HZV	123
#25	HZ/su	41
#26	adjuvanted	401,595
#27	recombinant	805,882
#28	subunit	370,915
#29	#26 OR #27 OR #28	1,496,944
#30	#21 AND #29	759
#31	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #30	1,030

Tabela 55. Wyszukiwanie w bazie Embase (Elsevier) – niezależnie od metodyki

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania 7.08.2023
#1	'herpes zoster'/exp	32,400
#2	'herpes zoster'	35,203
#3	zoster	48,639
#4	shingles	2,725
#5	shingl*	3,889
#6	VZV	8,618
#7	varicella AND zoster	25,238
#8	'varicella zoster'	24,374
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	50,635
#10	'vaccine'	533,675
#11	'vaccination'	331,106
#12	'vaccines'	199,055
#13	vaccin*	685,274
#14	'immunization'	223,485
#15	immuni*	868,471
#16	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1,309,941
#17	#9 AND #16	12,851

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania 7.08.2023
#18	'varicella zoster vaccine'	4,322
#19	herpes AND zoster AND vaccine	6,371
#20	'herpes zoster vaccine'	475
#21	#17 OR #18 OR #19 OR #20	12,851
#22	shingrix	333
#23	gsk1437173a OR 'gsk 1437173a' OR 1437173a	4
#24	HZV	237
#25	HZ/su	1
#26	adjuvanted	5,538
#27	recombinant	526,266
#28	subunit	317,101
#29	#26 OR #27 OR #28	826,996
#30	#21 AND #29	1,218
#31	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #30	1,592
#32	#31 AND [embase]/lim	1,498

Tabela 56. Wyszukiwanie w The Cochrane Library – niezależnie od metodyki

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania 07.08.2023
#1	MeSH descriptor: [Herpes Zoster] explode all trees	831
#2	herpes zoster	2707
#3	zoster	2913
#4	shingles	225
#5	shingl*	280
#6	VZV	312
#7	"varicella zoster"	567
#8	varicella-zoster	567
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3049
#10	vaccine	26862
#11	vaccination	18559
#12	vaccines	18854
#13	vaccin*	32193
#14	immunization	9865
#15	immuni*	20644
#16	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	41759
#17	#9 AND #16	717
#18	zoster vaccine	564
#19	herpes zoster vaccine	470
#20	MeSH descriptor: [Herpes Zoster Vaccine] explode all trees	831
#21	#17 OR #18 OR #19 OR #20	1246
#22	shingrix	26
#23	GSK1437173A OR GSK-1437173A OR 1437173A	41
#24	HZV	19
#25	HZ/su	64
#26	adjuvanted	1475
#27	recombinant	22274
#28	subunit	2832
#29	#26 OR #27 OR #28	25725
#30	#21 AND #29	169
#31	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #30	216

15.2. Rekomendacje i wytyczne postępowania w ocenianym wskazaniu

Zestawienie odnalezionych wytycznych postępowania klinicznego oraz rekomendacji klinicznych i finansowych/refundacyjnych w ocenianym wskazaniu przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD). Nie odnaleziono żadnych wytycznych lub zaleceń postępowania, w których nie rekomendowano szczepień przeciwko półpaścowi [5].

15.3. Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

Tabela 57. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

Lp.	Doniesienie naukowe	Przyczyna wykluczenia
1.	Addario A, C�elarier T, Bongue B, Barth N, Gavazzi G, Botelho-Nevers E. Impact of influenza, herpes zoster, and pneumococcal vaccinations on the incidence of cardiovascular events in subjects aged over 65 years: a systematic review. <i>Geroscience</i> . 2023 Jun 3;1-29. doi: 10.1007/s11357-023-00807-4.	Wykluczone (przeląd systematyczny dotyczcy r�oznych szczepie, w tym przeciwko półpaścowi, bez bada dla RZV)
2.	Bastidas A.; Catteau G.; Volpe S.; Mrkvan T.; Enemu A.; Smetana J.; Schwarz T.; Rombo L.; Pauksens K.; Berengier E.; Hervé C.; Oostvogels L.; Schuind A. Long-term immunological persistence of the adjuvanted recombinant Zoster vaccine: Clinical data and mathematical modeling. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> (2019) 6 Supplement 2 (S84-S85). doi:10.1093/ofid/ofz359.183.	Wykluczone (komparator niezgodny z PICO – RCT, porównanie pomi�dzy sob RZV w 5 r�oznych formuach/dawkach, brak grupy placebo/brak szczepienia – faza extension)
3.	Biaynicki-Birula R.; Gajdzis P. New method of prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia - Vaccination with the Oka strain. Indication, efficacy and safety of vaccination. Nowa metoda zapobiegania półpaścowi i neuralgii popółpaścowej - Szczepienie szczepem Oka. Wskazania, skuteczno i bezpieczestwo szczepienia. <i>Dermatologia Kliniczna</i> (2007) 9:2 (118-123).	Wykluczone (przeląd niesystematyczny dotyczący ywej szczepionki przeciwko półpaścowi)
4.	Chlibek R, Pauksens K, Rombo , van Rijckevorsel G, Richardus JH, Plassmann G, Schwarz TF, Catteau G, Lal H, Heineman TC. Long-term immunogenicity and safety of an investigational herpes zoster subunit vaccine in older adults. <i>Vaccine</i> . 2016 Feb 3;34(6):863-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.073.	Wykluczone (faza follow-up jednej grupy z badania RCT wykluczonego; komparator niezgodny z PICO – porównanie pomi�dzy sob RZV w 5 r�oznych formuach/dawkach, brak grupy placebo/brak szczepienia)
5.	Chlibek R, Smetana J, Pauksens K, Rombo L, Van den Hoek JA, Richardus JH, Plassmann G, Schwarz TF, Ledent E, Heineman TC. 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. <i>Vaccine</i> . 2014 Mar 26;32(15):1745-53. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.01.019.	Wykluczone (komparator niezgodny z PICO – RCT, porównanie pomi�dzy sob RZV w 5 r�oznych formuach/dawkach, brak grupy placebo/brak szczepienia)
6.	Cunningham AL, Heineman T. Vaccine profile of herpes zoster (HZ/su) subunit vaccine. <i>Expert Rev Vaccines</i> . 2017 Jul;16(7):1-10. doi: 10.1080/14760584.2017.1329012.	Wykluczone (przeląd niesystematyczny)
7.	Desalermos A, Pimienta M, Kalligeros M, Shehadeh F, Diamantopoulos L, Karamanolis G, Caldera F, Farraye FA. Safety of Immunizations for the Adult Patient With Inflammatory Bowel Disease-A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2022 Sep 1;28(9):1430-1442. doi: 10.1093/ibd/izab266.	Wykluczone (przeląd systematyczny dotyczcy r�oznych szczepionek stosowanych u os�b z chorobami zapalnymi jelit, bez wyników osobno dla RZV)

Lp.	Doniesienie naukowe	Przyczyna wykluczenia
8.	Dezure A.; Maréchal C.; Lal H.; Poder A.; Ferguson M.; Enweonye I.; Heineman T.; Hervé C.; Wauters D.; Oostvogels L.; Rheault P.; Talli J. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine candidate when coadministered with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults 50 years of age or older: A phase iii, randomized clinical trial. <i>Journal of the American Pharmacists Association</i> (2018) 58:3 (e72-e73). doi 10.1016/j.japh.2018.04.004	Wykluczone (komparator niezgodny z PICO – RCT, porównanie podania jednoczesnego z podaniem sekwencyjnym RZV i PPSV23)
9.	Fiore J, Co-van der Mee MM, Maldonado A, Glasser L, Watson P. Safety and reactogenicity of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: experience from clinical trials and post-marketing surveillance. <i>Ther Adv Vaccines Immunother.</i> 2021 Nov 30;9:25151355211057479. doi: 10.1177/25151355211057479.	Wykluczone (przegląd niesystematyczny)
10.	Galgani I, Pöder A, Jögi R, Anttila VJ, Milleri S, Borobia AM, et al. Immunogenicity and safety of the non-typable <i>Haemophilus influenzae</i> - <i>Moraxella catarrhalis</i> (NTHi-Mcat) vaccine administered following the recombinant zoster vaccine versus administration alone: Results from a randomized, phase 2a, non-inferiority trial. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2023 Dec 31;19(1):2187194. doi: 10.1080/21645515.2023.2187194.	Wykluczone (RCT, ocena immunogenności i bezpieczeństwa nowej szczepionki NTHi-Mcat w fazie badań klinicznych podawanej z lub bez RZV)
11.	Godeaux O, Kovac M, Shu D, Grunning K, Campora L, Douha M, Heineman TC, Lal H. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults ≥ 50 years of age with a prior history of herpes zoster: A phase III, non-randomized, open-label clinical trial. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2017 May 4;13(5):1051-1058. doi: 10.1080/21645515.2016.1265715.	Wykluczone (badanie eksperymentalne, nRCT; bez grupy kontrolnej, RZV u osób, które przeszły półpaśca w przeszłości)
12.	Grunning K, Campora L, Douha M, Heineman TC, Klein NP, Lal H, Peterson J, Vastiau I, Oostvogels L. Immunogenicity and Safety of the HZ/su Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults Previously Vaccinated With a Live Attenuated Herpes Zoster Vaccine. <i>J Infect Dis.</i> 2017 Dec 12;216(11):1343-1351. doi: 10.1093/infdis/jix482.	Wykluczone (populacja niezgodna z PICO – osoby wcześniej zaszczepione szczepionką Zostavax; RZV, nRCT)
13.	Hastie A, Catteau G, Enemu A, Mrkvan T, Salaun B, Volpe S, Smetana J, Rombo L, Schwarz T, Pauksens K, Hervé C, Bastidas A, Schuind A. Immunogenicity of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Persistence and Anamnestic Response to Additional Doses Administered 10 Years After Primary Vaccination. <i>J Infect Dis.</i> 2021 Dec 15;224(12):2025-2034. doi: 10.1093/infdis/jiaa300.	Wykluczone (badanie eksperymentalne, nRCT, faz follow-up RCT bez grupy kontrolnej, brak oceny skuteczności)
14.	James SF, Chahine EB, Sucher AJ, Hanna C. Shingrix: The New Adjuvanted Recombinant Herpes Zoster Vaccine. <i>Ann Pharmacother.</i> 2018 Jul;52(7):673-680. doi: 10.1177/1060028018758431.	Wykluczone (przegląd niesystematyczny)
15.	Johnson MJ, Liu C, Ghosh D, Lang N, Levin MJ, Weinberg A. Cell-Mediated Immune Responses After Administration of the Live or the Recombinant Zoster Vaccine: 5-Year Persistence. <i>J Infect Dis.</i> 2022 Apr 19;225(8):1477-1481. doi: 10.1093/infdis/jiab580.	Wykluczone (badanie RCT porównujące RZV vs LZV)
16.	Keersmaekers N, Ogunjimi B, Van Damme P, Beutels P, Hens N. An ODE-based mixed modelling approach for B- and T-cell dynamics induced by Varicella-Zoster Virus vaccines in adults shows higher T-cell proliferation with Shingrix than with Varilrix. <i>Vaccine.</i> 2019 May 1;37(19):2537-2553. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.03.075.	Wykluczone (komparator niezgodny z PICO – RCT, porównanie RZV vs Varilrix vs RZV/Varilrix)
17.	Lal H, Poder A, Campora L, Geeraerts B, Oostvogels L, Vanden Abeele C, Heineman TC. Immunogenicity, reactogenicity and safety of 2 doses of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine administered 2, 6 or 12 months apart in older adults: Results of a phase III, randomized, open-label, multicenter study. <i>Vaccine.</i> 2018 Jan 2;36(1):148-154. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.019.	Wykluczone (komparator niezgodny z PICO – RCT, porównanie RZV w różnych schematach - 2 dawki w odstępie 2, 6 lub 12 mies., bez grupy placebo)
18.	Lal H, Zahaf T, Heineman TC. Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella zoster virus subunit candidate vaccine (HZ/su): a phase-I, open-label study in Japanese adults. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2013 Jul;9(7):1425-9. doi: 10.4161/hv.24269.	Wykluczone (badanie eksperymentalne, nRCT, bez grupy kontrolnej, RZV, I faza)
19.	Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Clement F, Vandepapelière P, Vassilev V, Ledent E, Heineman TC. A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein e subunit vaccine candidate in young and older adults. <i>J Infect Dis.</i> 2012 Oct;206(8):1280-90. doi: 10.1093/infdis/jis497.	Wykluczone (komparator niezgodny z PICO – RCT, porównanie RZV vs Varilrix vs RZV/Varilrix)
20.	Levin MJ, Kroehl ME, Johnson MJ, Hammes A, Reinhold D, Lang N, Weinberg A. Th1 memory differentiates recombinant from live herpes zoster vaccines. <i>J Clin Invest.</i> 2018 Oct 1;128(10):4429-4440. doi: 10.1172/JCI121484.	Wykluczone (badanie RCT porównujące RZV vs LZV)

Lp.	Doniesienie naukowe	Przyczyna wykluczenia
21.	Levin MJ, Weinberg A. Adjuvanted recombinant glycoprotein E herpes zoster vaccine. <i>Clinical Infectious Diseases</i> (2020) 70:7 (1509-1515).	Wykluczone (przegląd niesystematyczny)
22.	Maréchal C, Lal H, Poder A, Ferguson M, Enweonye I, Heineman TC, Hervé C, Rheault P, Talli J, Wauters D, Oostvogels L. Corrigendum to 'Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults ≥50 years of age: A randomized trial' [<i>Vaccine</i> 36 (2018) 4278-4286]. <i>Vaccine</i> . 2019 Feb 21;37(9):1252-1253. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.01.022.	Wykluczone (komparator niezgodny z PICO – RCT, porównanie podania jednoczesnego z podaniem sekwencyjnym RZV i PPSV23)
23.	Maréchal C, Lal H, Poder A, Ferguson M, Enweonye I, Heineman TC, Hervé C, Rheault P, Talli J, Wauters D, Oostvogels L. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults ≥50 years of age: A randomized trial. <i>Vaccine</i> . 2018 Jul 5;36(29):4278-4286. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.05.110.	Wykluczone (komparator niezgodny z PICO – RCT, porównanie podania jednoczesnego z podaniem sekwencyjnym RZV i PPSV23)
24.	Mays L, Bristow A, Brawley R, Hodges A, Holland A. Summary of New Guidance on Selected Immunizations. <i>Nurs Womens Health</i> . 2022 Nov 4:S1751-4851(22)00228-8. doi: 10.1016/j.nwh.2022.10.001.	Wykluczone (podsumowanie wytycznych CDC dotyczących różnych szczepień; wytyczne CDC 2022 dotyczące szczepień przeciwko półpaścowi zostały włączone do APD)
25.	Min J.-Y.; Mwakingwe-Omar A.; Riley M.; Molo L.Y.; Soni J.; Girard G.; Danier J. Concomitant Administration of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine (RZV) with 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) Is Safe and Does Not Interfere with Immunogenicity of Either Vaccine in Adults Aged ≥ 50 Years. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> (2021) 8:SUPPL 1 (S127-S128). doi 10.1093/ofid/ofab466.211.	Wykluczone (komparator niezgodny z PICO – RCT, porównanie podania jednoczesnego z podaniem sekwencyjnym RZV i PCV13)
26.	Min J.-Y.; Mwakingwe-Omari A.; Riley M.; Molo L.Y.; Soni J.; Girard G.; Danier J. Concomitant administration of the adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) is safe and does not interfere with the immunogenicity of either vaccine in adults aged ≥ 50 years. <i>European Geriatric Medicine</i> (2021) 12:SUPPL 1 (S374-S375). doi 10.1007/s41999-021-00585-2.	Wykluczone (komparator niezgodny z PICO – RCT, porównanie podania jednoczesnego z podaniem sekwencyjnym RZV i PCV13)
27.	Min JY, Mwakingwe-Omari A, Riley M, Molo LY, Soni J, Girard G, Danier J. The adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults aged ≥50 years: A randomized trial. <i>J Infect</i> . 2022 Apr;84(4):490-498. doi: 10.1016/j.jinf.2021.12.033.	Wykluczone (komparator niezgodny z PICO – RCT, porównanie podania jednoczesnego z podaniem sekwencyjnym RZV i PCV13)
28.	Mrkvan T.; Campora L.; Catteau G.; Douha M.; Gruppig K.; Herve C.; Kalema G.; Heineman T.; Klein N.P.; Lal H.; Oostvogels L.; Schuind A. Persistence of immune response and safety of an adjuvanted recombinant zoster vaccine in older adults previously vaccinated with a live-attenuated herpes zoster vaccine: End-of-study results of a phase III, group-matched, clinical trial. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> (2018) 5 Supplement 1 (S565-S566). doi: 10.1093/ofid/ofy210.1612	Wykluczone (populacja niezgodna z PICO – osoby wcześniej zaszczepione vs niezaszczepione szczepionką Zostavax; nRCT, RZV)
29.	Naficy A, Kuxhausen A, Pirrotta P, Leav B, Miller J, Anteyi K, Danier J, Breuer T, Mwakingwe-Omari A. No immunological interference or safety concerns when adjuvanted recombinant zoster vaccine is coadministered with a COVID-19 mRNA-1273 booster vaccine in adults aged 50 years and older: A randomized trial. <i>Clin Infect Dis</i> . 2023 Jun 19:ciad361. doi: 10.1093/cid/ciad361.	Wykluczone (komparator niezgodny z PICO – RCT, porównanie podania jednoczesnego z podaniem sekwencyjnym RZV i szczepionki przeciwko Covid-19 mRNA-1273)
30.	Park SY, Levin MJ, Canniff J, Johnson M, Schmid DS, Weinberg A. Development of antibody-dependent cellular cytotoxicity in response to recombinant and live-attenuated herpes zoster vaccines. <i>NPJ Vaccines</i> . 2022 Oct 25;7(1):123. doi: 10.1038/s41541-022-00545-2.	Wykluczone (badanie RCT porównujące RZV vs LZV)
31.	Pleyer C, Ali MA, Cohen JI, Tian X, Soto S, Ahn IE, Gaglione EM, Nierman P, Marti GE, Hesdorffer C, Lotter J, Superata J, Wiestner A, Sun C. Effect of Bruton tyrosine kinase inhibitor on efficacy of adjuvanted recombinant hepatitis B and zoster vaccines. <i>Blood</i> . 2021 Jan 14;137(2):185-189. doi: 10.1182/blood.2020008758.	Wykluczone (badanie eksperymentalne, nRCT, bez grupy kontrolnej, ocena immunogenności RZV u osób z przewlekłą białaczką limfatyczną)

Lp.	Doniesienie naukowe	Przyczyna wykluczenia
32.	Pleyer C, Laing KJ, Ali MA, McClurkan CL, Soto S, Ahn IE, Nierman P, Maddux E, Lotter J, Superata J, Tian X, Wiestner A, Cohen JI, Koelle DM, Sun C. BTK inhibitors impair humoral and cellular responses to recombinant zoster vaccine in CLL. <i>Blood Adv.</i> 2022 Mar 22;6(6):1732-1740. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006574.	Wykluczone (badanie eksperymentalne, nRCT, bez grupy kontrolnej, ocena immunogenności RZV u osób z przewlekłą białaczką limfatyczną)
33.	Poder A.; Geeraerts B.; Lal H.; Oostvogels L.; Abeele C.V.; Heineman T.C. Immunogenicity and safety of 2 doses of an investigational herpes zoster subunit vaccine administered 2, 6 or 12 months apart in adults 50 years and older: Results of a phase III, randomized, open-label, multicenter trial. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> (2016) 3 Supplement 1. doi10.1093/ofid/ofw172.616.	Wykluczone (komparator niezgodny z PICO – RCT, porównanie RZV w różnych schematach - 2 dawki w odstępie 2, 6 lub 12 mies., bez grupy placebo)
34.	Raza S, Acharya S, Howard G, Pattanaik D. Safety of Recombinant Zoster Vaccine in Rheumatology Patients. <i>South Med J.</i> 2022 Feb;115(2):125-128. doi: 10.14423/SMJ.0000000000001354.	Wykluczone (badanie obserwacyjne oceniające bezpieczeństwo RZV u osób z chorobami reumatycznymi; zbyt mała liczebnie próba, n=21)
35.	Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, Van Laar JM, De Thurah AL, Landewé R, Molto A., Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulffraat NM, Van Assen S, Elkayam O. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. <i>RMD Open</i> (2019) 5:2 Article Number: e001035.	Wykluczone (przegląd systematyczny dotyczący oceny różnych szczepionek u osób z autoimmunologicznymi zapalnymi chorobami reumatycznymi, bez RZV)
36.	Schmader KE, Levin MJ, Chen M, Matthews S, Riley ME, Woo W, Hervé C, Gruppung K, Schuind AE, Oostvogels L, Curran D. Impact of Reactogenicity After Two Doses of Recombinant Zoster Vaccine Upon Physical Functioning and Quality of Life: An Open Phase III Trial in Older Adults. <i>J Gerontol A Biol Sci Med Sci.</i> 2021 Feb 25;76(3):485-490. doi: 10.1093/gerona/glaa127.	Wykluczone (badanie eksperymentalne, nRCT, bez grupy kontrolnej, RZV)
37.	Schmader KE, Levin MJ, Gruppung K, Matthews S, Butuk D, Chen M, Idrissi ME, Fissette LA, Fogarty C, Hartley P, Klein NP, Nevarez U, Uusinarkaus K, Oostvogels L, Curran D. The Impact of Reactogenicity After the First Dose of Recombinant Zoster Vaccine on the Physical Functioning and Quality of Life of Older Adults: An Open-Label, Phase III Trial. <i>J Gerontol A Biol Sci Med Sci.</i> 2019 Jul 12;74(8):1217-1224. doi: 10.1093/gerona/gly218.	Wykluczone (badanie eksperymentalne, nRCT, bez grupy kontrolnej, RZV)
38.	Schmid DS, Miao C, Leung J, Johnson M, Weinberg A, Levin MJ. Comparative Antibody Responses to the Live-Attenuated and Recombinant Herpes Zoster Vaccines. <i>J Virol.</i> 2021 May 24;95(12):e00240-21.	Wykluczone (badanie RCT porównujące RZV vs LZV)
39.	Schwarz T.F.; Aggarwal N.; Moeckesch B.; Schenkenberger I.; Claeys C.; Godeaux O.; Gruppung K.; Heineman T.C.; Oostvogels L.; Van Den Steen P.; Lal H. Randomized, phase iii clinical trial to assess the immunogenicity and safety of an investigational subunit adjuvanted herpes zoster vaccine co-administered with a seasonal quadrivalent-inactivated influenza vaccine in adults aged 50 years and older. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> (2016) 3 Supplement 1. doi10.1093/ofid/ofw172.614.	Wykluczone (komparator niezgodny z PICO – RCT, porównanie podania jednoczesnego z podaniem sekwencyjnym RZV i szczepionki przeciwko grypie)
40.	Schwarz TF, Aggarwal N, Moeckesch B, Schenkenberger I, Claeys C, Douha M, Godeaux O, Gruppung K, Heineman TC, Fauqued ML, Oostvogels L, Van den Steen P, Lal H. Immunogenicity and Safety of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine Coadministered With Seasonal Influenza Vaccine in Adults Aged 50 Years or Older. <i>J Infect Dis.</i> 2017 Dec 12;216(11):1352-1361. doi: 10.1093/infdis/jix481.	Wykluczone (komparator niezgodny z PICO – RCT, porównanie podania jednoczesnego z podaniem sekwencyjnym RZV i szczepionki przeciwko grypie)
41.	See KC. Vaccination for the Prevention of Infection among Immunocompromised Patients: A Concise Review of Recent Systematic Reviews. <i>Vaccines</i> (2022) 10:5 Article Number: 800. doi: 10.3390/vaccines10050800.	Wykluczone (przegląd przeglądów systematycznych dotyczących różnych szczepień u osób z obniżoną odpornością (dla RZV włączono dwa PS odnaleziono również w niniejszej analizie)

Lp.	Doniesienie naukowe	Przyczyna wykluczenia
42.	Silverii GA, Clerico A, Fornengo R, Gabutti G, Sordi V, Peruzzi O, Tafuri S, Mannucci E, Dicembrini I. Efficacy and effectiveness of Herpes zoster vaccination in adults with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of clinical trials and observational studies. <i>Acta Diabetol.</i> 2023 Jun 20. doi: 10.1007/s00592-023-02127-7.	Wykluczone (przegląd systematyczny dotyczący oceny szczepień przeciwko półpaścowi w populacji osób dorosłych z cukrzycą; dla RZV nie odnaleziono badań obserwacyjnych i włączono tylko wyniki analizy post-hoc badań ZOE-50/70, uwzględnione w niniejszej analizie)
43.	Strezova A, Godeaux O, Aggarwal N, Leroux-Roels G, Lopez-Fauqued M, Van Damme P, Vanden Abeele C, Vastiau I, Heineman TC, Lal H. A randomized lot-to-lot immunogenicity consistency study of the candidate zoster vaccine HZ/su. <i>Vaccine.</i> 2017 Dec 4;35(48 Pt B):6700-6706. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.10.017.	Wykluczone (komparator niezgodny z PICO – RCT, porównanie różnych partii RZV, bez grupy placebo)
44.	Strezova A, Lal H, Enweonye I, Campora L, Beukelaers P, Segall N, Heineman TC, Schuind AE, Oostvogels L. The adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with a tetanus, diphtheria and pertussis vaccine in adults aged ≥50 years: A randomized trial. <i>Vaccine.</i> 2019 Sep 16;37(39):5877-5885. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.08.001.	Wykluczone (komparator niezgodny z PICO – RCT, porównanie podania jednoczesnego z podaniem sekwenyjnym RZV i Tdap)
45.	Syed YY. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix®): A Review in Herpes Zoster. <i>Drugs Aging.</i> 2018 Dec;35(12):1031-1040. doi: 10.1007/s40266-018-0603-x.	Wykluczone (przegląd niesystematyczny)
46.	Symoniak MR, Farrokh P, Gandhi MA, Slish JC. Herpes zoster subunit vaccine for the prevention of herpes zoster. <i>Am J Health Syst Pharm.</i> 2018 Jun 15;75(12):861-869. doi: 10.2146/ajhp170399.	Wykluczone (przegląd niesystematyczny)
47.	Tsui E, Cohen EJ. The Importance of Vaccination Against Herpes Zoster. <i>Current Ophthalmology Reports (2018)</i> 6:3 (173-180).	Wykluczone (przegląd niesystematyczny)
48.	Vink P, Shiramoto M, Ogawa M, Eda M, Douha M, Heineman T, Lal H. Safety and immunogenicity of a Herpes Zoster subunit vaccine in Japanese population aged ≥50 years when administered subcutaneously vs. intramuscularly. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2017 Mar 4;13(3):574-578. doi: 10.1080/21645515.2016.1232787.	Wykluczone (komparator niezgodny z PICO – RCT, porównanie RZV podawanej podskórnie vs domięśniowo)
49.	Wasan SK, Zullo S, Berg A, Cheifetz AS, Ganley-Leal L, Farraye FA. Herpes Zoster Vaccine Response in Inflammatory Bowel Disease Patients on Low-dose Immunosuppression. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2016 Jun;22(6):1391-6. doi: 10.1097/MIB.0000000000000743.	Wykluczone (badanie bez grupy kontrolnej oceniające LZV a nie RZV u pacjentów z IBD)
50.	Weinberg A, Kroehl ME, Johnson MJ, Hammes A, Reinhold D, Lang N, Levin MJ. Comparative Immune Responses to Licensed Herpes Zoster Vaccines. <i>J Infect Dis.</i> 2018 Sep 22;218(suppl_2):S81-S87. doi: 10.1093/infdis/jiy383.	Wykluczone (badanie RCT porównujące RZV vs LZV)
51.	Weinberg A, Schmid DS, Leung J, Johnson MJ, Miao C, Levin MJ. Predictors of Five-Year Persistence of Antibody Responses to Zoster Vaccines. <i>J Infect Dis.</i> 2023 May 4;jiad132. doi: 10.1093/infdis/jiad132.	Wykluczone (badanie RCT porównujące RZV vs LZV)
52.	Wu X, Yang H, He S, Xia T, Chen D, Zhou Y, Liu J, Liu M, Sun Z. Adult Vaccination as a Protective Factor for Dementia: A Meta-analysis and Systematic Review of Population-Based Observational Studies. <i>Front Immunol.</i> 2022 May 3;13:872542. doi: 10.3389/fimmu.2022.872542.	Wykluczone (przegląd systematyczny dotyczący oceny wpływu różnych szczepionek na występowanie demencji, bez RZV)
53.	Yang P, Chen Z, Zhang J, Li W, Zhu C, Qiu P, Quan Y, Cui X, Yuan L, Jiang C. Evaluation of Varicella-zoster virus-specific cell-mediated immunity by interferon-γ Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in adults ≥50 years of age administered a herpes zoster vaccine. <i>J Med Virol.</i> 2019 May;91(5):829-835. doi: 10.1002/jmv.25391.	Wykluczone (RCT; VZV/ <i>Oka strain</i> chińska żywa szczepionka przeciwko HZ vs placebo)
54.	Yokose C, McCormick N, Chen C, Neogi T, Chaisson C, Terkeltaub R, Hunter DJ, Zhang Y, Choi H. Risk of gout flares after vaccination: a prospective case cross-over study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2019 Nov;78(11):1601-1604. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215724.	Wykluczone (badanie obserwacyjne oceniające bezpieczeństwo, zaostrzenia dny moczanowej, przy stosowaniu innych szczepionek niż RZV)

15.4. Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych

W ramach analizy przeszukano 3 ogólne rejestry badań klinicznych w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych w formie publikacji pełnotekstowej – rejestr *Clinicaltrials.gov*, rejestr WHO *International Clinical Trials Registry Platform* oraz *EU Clinical Trials Register*. Dodatkowo przeszukano rejestr *GSK Study Register*. Pozwoliło to na ocenę i zmniejszenie ryzyka błędu publikacji, a co za tym idzie prawdopodobieństwa nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu wynikającego z uwzględnienia jedynie badań, których wyniki zostały opublikowane.

W przeszukanych rejestrach wśród odnalezionych rekordów dotyczących badań randomizowanych oceniających efektywność kliniczną szczepionki Shingrix® względem braku szczepienia brak zakończonego randomizowanego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy, którego wyniki nie zostałyby opublikowane do tej pory i włączone do niniejszej analizy.

Odnaleziono rekordy 9 trwających badań RCT porównujących Shingrix® z brakiem szczepienia i spełniających kryteria włączenia do analizy, dla których brak na razie wyników (badania nadal w toku), co oznacza, że w najbliższych latach będą opublikowane nowe dane, które mogą uzupełnić ocenę szczepionki Shingrix® przeprowadzoną w ramach niniejszej analizy. Badania te dotyczą tylko określonych subpopulacji, takich jak osoby z chorobami reumatycznymi, reumatoidalnym zapaleniem stawów, toczeniem rumieniowatym układowym lub osoby wcześniej chorujące na półpasiec, albo przeprowadzane są w wybranych krajach tj. Indie i Chiny, lub nie są ukierunkowane na ocenę szczepionki Shingrix® (np. ocena szczepionki CHO Cells względem Shingrix® i placebo) (Tabela 58).

Tabela 58. Zestawienie badań klinicznych w toku (niezakończonych i bez publikacji wyników) dla szczepionki Shingrix®

Nr NCT	Typ badania / Status	Tytuł	Grupy	Sponsor	N	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
NCT 04091451	RCT / aktywne, nie rekrutacja	<i>A Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of GlaxoSmithKline's Herpes Zoster Subunit Vaccine (HZ/su) When Given on a Two-dose Schedule to Adults at Least 50 Years of Age (YOA) Who Had Prior Episode of Shingles</i>	RZV vs placebo	GSK	1426	17.09.2019	21.02.2024
NCT 05559671	RCT crossover / przed rekrutacją	<i>Safety of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Lupus</i>	RZV vs placebo	NYU Langone Health	224	15.11.2022	15.11.2025
NCT 04748939	RCT / przed rekrutacją	<i>Shingrix in Patients With Rheumatic Diseases: a Double-blind Placebo-controlled RCT</i>	RZV vs placebo	Tuen Mun Hospital	140	05.2022	05.2024

Nr NCT	Typ badania / Status	Tytuł	Grupy	Sponsor	N	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
NCT 05219253	RCT / aktywne, nie rekrutacja	<i>A Study on the Immune Response and Safety of a Vaccine Against Herpes Zoster in Adults Aged 50 Years and Older in India</i>	RZV vs placebo	GSK	288	2.02.2022	3.04.2023
NCT 04523246	RCT / aktywne, nie rekrutacja	<i>Training the Innate Immune System Against SARS-CoV-2 (COVID-19) Using the Shingrix Vaccine in Nursing Home Residents</i>	RZV vs placebo	University of Oklahoma Oklahoma Medical Research Foundation	217	1.09.2020	30.09.2022
NCT 04869982	RCT / aktywne, nie rekrutacja	<i>Efficacy, Immunogenicity and Safety Study of GSKs Recombinant Zoster Vaccine Shingrix (GSK1437173A) in Chinese Adults Aged ≥50 Years</i>	RZV vs placebo	GSK	6138	14.05.2021	3.02.2023
NCT 05636436	RCT / przed rekrutacją	<i>Safety and Immunogenicity of Recombinant Herpes Zoster Vaccine (CHO Cells) in Healthy Subjects Aged 18 Years and Above</i>	CHO Cells niska lub wysoka dawka vs MA105 niska lub wysoka dawka vs vs RZV vs placebo	MAXVAX Biotechnology Limited Liability Company Henan Center for Disease Control and Prevention	132	9.12.2022	30.04.2024
NCT 04516408	RCT / rekrutacja	<i>Recombinant Zoster Vaccine in Stable SLE Patients</i>	RZV vs placebo	RenJi Hospital	464	20.04.2021	30.09.2023
NCT 03604406	RCT / rekrutacja	<i>The Immunogenicity and Safety of Zostavax® and Shingrix® in Rheumatoid Arthritis Patients Using Abatacept</i>	RZV vs placebo vs LZV	Kevin Winthrop University of Alabama at Birmingham Bristol-Myers Squibb Oregon Health and Science University	130	8.05.2014	06.2024

15.5. Klasyfikacja doniesień naukowych dla interwencji terapeutycznych

Tabela 59. Klasyfikacja doniesień naukowych dla interwencji terapeutycznych [2]

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT)
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów

15.6. Charakterystyka skal i kwestionariuszy wykorzystanych do oceny skuteczności wraz z opisem kierunku zmiany oraz progu istotności klinicznej

Tabela 60. Charakterystyka skal i kwestionariuszy wykorzystanych do oceny skuteczności wraz z opisem kierunku zmiany oraz progu istotności klinicznej

Skala/kwestionariusz	Charakterystyka skali/kwestionariusza	Opis kierunku zmian	Próg istotności klinicznej
SF-36	Skala SF-36 jest narzędziem pomiaru jakości życia stosowanym u osób powyżej 18 roku życia, zdrowych oraz z różnymi schorzeniami. Obecnie częściej jest stosowana druga wersja (v2) kwestionariusza, która została utworzona w 1998 roku na podstawie SF-36v1.	Uzyskany wynik po zsumowaniu punktów ze wszystkich 8 kategorii znajduje się w przedziale od 0 do 100 punktów, gdzie wyższa punktacja oznacza	Zmiana w PCS i MCS na poziomie 5 punktów względem wartości wyjściowej uznawana jest za zmianę istotną klinicznie [37].

Skala/ kwestionariusz	Charakterystyka skali/kwestionariusza	Opis kierunku zmian	Próg istotności klinicznej
	<p>SF-36v2 składa się z 36 pytań w 11 kategoriach, które pozwalają wyróżnić 8 aspektów jakości życia, takich jak: funkcjonowanie fizyczne, odczuwanie bólu, witalność, funkcjonowanie społeczne, stan emocjonalny oraz psychiczny.</p> <p>Kategorie zgrupowane są w dwie skale: fizyczną (<i>Physical Component Summary</i>, PCS) i psychiczną (<i>Mental Component Summary</i>, MCS).</p> <p>Sposób odpowiedzi na poszczególne pytania jest różnorodny począwszy od odpowiedzi typu dychotomicznego, czyli tak bądź nie, po 3-, 5-i 6-stopniową skalę Likerta.</p> <p>Kwestionariusz SF-36 jest jednym z najczęściej stosowanych metod do oceny ogólnej QoL pacjentów, a także do oceny QoL w specyficznych populacjach pacjentów.</p> <p>SF-36 przetłumaczono na wiele języków (między innymi na język polski udostępniany przez <i>Medical Outcomes Trust and Quality Matrix Incorporated</i>). Ponadto kwestionariusz posiada normy dla populacji osób zdrowych oraz z określonymi chorobami przewlekłymi [33, 34].</p>	<p>lepszą jakość życia [33, 34].</p>	
EQ-5D	<p>Jest to kwestionariusz ogólny, stosowany u osób powyżej 12 roku życia.</p> <p>Składa się z dwóch części. Pierwsza z nich, opisowa, obejmuje ocenę HRQOL w 5 kategoriach: zdolność poruszania się, samoopieka, zwykłe czynności, ból i dyskomfort, niepokój i przygnębienie. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako trzy możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie. Druga część (tzw. EQ-VAS) jest to wizualna skala analogowa, na której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia [34].</p>	<p>Zaleca się, aby wyniki przedstawiać dla każdego z trzech poziomów oceny poszczególnych kategorii (1 - oznacza brak ograniczeń, 3 – niemożność wykonywania czynności wskazanych w danym pytaniu).</p> <p>Im wyższa liczba punktów tym lepszy stan zdrowia pacjentów.</p> <p>Osobno podawany jest wynik zaznaczony na skali VAS. Im wyższy wynik liczbowy w skali VAS, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia [34].</p>	<p>W skali opisowej za klinicznie istotną zmianę wskaźnika użyteczności stanu zdrowia względem wartości wyjściowej zdefiniowano na poziomie 0,18 punkta [35].</p> <p>W skali analogowej VAS zmiana na poziomie 7 punktów względem wartości wyjściowej uznana jest za zmianę istotną klinicznie [35].</p>
Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI)	<p>Kwestionariusz ZBPI został opracowany na podstawie skali BPI, w taki sposób, aby uczynić go bardziej specyficznym dla HZ.</p> <p>Kwestionariusz ZBPI ocenia nasilenie bólu na 4 sposoby (najmniejszy, najgorszy, średni w okresie ostatnich 24 godzin oraz aktualny) w 11-punktowej skali Likerta (0–10, gdzie 10 oznacza ból najgorszy możliwy do wyobrażenia, natomiast 0 – brak bólu).</p> <p>Kategoria „najgorszy ból” w okresie ostatnich 24 godzin jest uważana za najbardziej wiarygodny wskaźnik poziomu bólu i została wykorzystana do pomiaru skuteczności</p>	<p>Ocena nasilenia bólu: im wyższy wynik tym wyższe nasilenie objawów bólowych.</p> <p>Ocena aktywności życia codziennego: im wyższy wynik tym wyższe upośledzenie czynności życia codziennego [36].</p>	<p>Za klinicznie istotny uznawano ból o natężeniu ≥ 3 pkt w kwestionariuszu ZBPI.</p> <p>Dolegliwości ocenione na ≥ 7 pkt w kwestionariuszu ZBPI odpowiadają bólowi o znacznym natężeniu [36].</p> <p>Klinicznie istotna zmiana dla pomiarów nasilenia bólu w skali BPI, a więc skali, która została minimalnie zmieniona, aby odpowiadała ocenie bólu w przebiegu półpaśca, wynosi</p>

Skala/ kwestionariusz	Charakterystyka skali/kwestionariusza	Opis kierunku zmian	Próg istotności klinicznej
	<p>szczepionki (VE) Shingrix® w zmniejszeniu obciążenia chorobą związaną z bólem w przebiegu półpaśca. Kwestionariusz ZBPI ocenia również, w jakim stopniu ból w przebiegu półpaśca wpływa na 7 kategorii aktywności życia codziennego chorego: ogólną aktywność, nastrój, zdolność do poruszania się, pracę, relacje z innymi, sen i radość z życia. Wszystkie kategorie ocenia się również w 11-punktowej skali typu Likerta, gdzie 0 oznacza „nie przeszkadza”, natomiast 10 - „całkowicie przeszkadza”. Zbiórny wynik ADL (<i>Activities of Daily Living</i>) jest obliczany przez uśrednienie wyników dla 7 kategorii [36].</p>		około 2 punktów i odpowiada od 30% do 35% poprawie w stosunku do wartości wyjściowych [32].

15.7. Formularze do oceny jakości badań klinicznych oraz ekstrakcji danych

Tabela 61. Formularz oceny badań randomizowanych z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration

Rodzaj błędu	Ryzyko (niskie/wysokie/niejasne)
błąd selekcji (<i>selection bias</i>) wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji	
błąd selekcji (<i>selection bias</i>) wynikający z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup i ukrycie kodu alokacji	
błąd wykonania (<i>performance bias</i>) związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	
błąd detekcji (<i>detection bias</i>) związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę	
błąd utraty (<i>attrition bias</i>) wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych	
błąd raportowania (<i>reporting bias</i>) związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych	

Tabela 62. Formularz do oceny badań randomizowanych z zastosowaniem skali Jadad

Pytanie	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	
Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?	
Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?	
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa?	
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa?	
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa?	
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa?	
SUMA punktów (max. 5 pkt) (TAK=1 pkt; NIE=0 pkt)	/5

Tabela 63. Formularz do oceny badań nierandomizowanych z zastosowaniem skali NOS

Część	Pytanie	Odpowiedź
Dobór pacjentów	Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik?	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ (proszę wpisać) w danej społeczności,* b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ w danej społeczności,* c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze), d) nie określono metody doboru kohorty.
	Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik?	a) z tej samej społeczności co narażona kohorta,* b) z innego środowiska (z innej populacji), c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia.
	W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego),* b) ustrukturyzowany wywiad,* c) raportowane przez pacjenta w formie pisemnej, d) nie określono.
	Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania?	a) tak,* b) nie.
Czynniki zakłócające	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	a) w badaniu uwzględniono ___ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik),* b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika).*
Ocena efektów zdrowotnych	Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	a) niezależna ocena z zaślepieniem,* b) odwołanie do dokumentacji,* c) raportowane przez pacjenta, d) nie określono.
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego),* b) nie.
	Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	a) pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów*, b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty pacjentów z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych pacjentów -> ___% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się do losów pacjentów utraconych*, c) < ___% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów pacjentów utraconych, d) nie określono.

Tabela 64. Formularz ekstrakcji charakterystyki i oceny wiarygodności randomizowanych badań klinicznych

Badanie []			
Rodzaj badania:			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
<u>Kryteria włączenia:</u>		<u>Kryteria wykluczenia:</u>	
1.		1.	
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja			
Zaślepienie próby			
Ukrycie kodu alokacji			
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT			
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)			
Metoda randomizacji (<i>selection bias</i>)			
Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)			
Zaślepienie próby (<i>performance bias and detection bias</i>)			
Zaślepienie uczestników i badaczy (<i>performance bias</i>)			
Ocena wyników (<i>detection bias</i>)			
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)			
Kompletność punktów końcowych (<i>reporting bias</i>)			
Ryzyko innych błędów (<i>other bias</i>)			
Analiza wyników		skuteczność:	bezpieczeństwo:
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem		Interwencja: Komparator:	
Miejsce badania			
Źródła finansowania badania			
Parametry podlegające ocenie (oceniane punkty końcowe) •			
Charakterystyka populacji			
	Interwencja	Komparator	p
Liczba osób			
Liczba (%) mężczyzn			
Wiek (w latach) – średnia (SD)			
Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej			
Liczba (%) osób ≥70lat			
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki (mITT)			
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia			
Interwencja			
Komparator			
Okres obserwacji			
Dodatkowe informacje / uwagi			

Tabela 65. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów dychotomicznych

Badanie	Okres obserwacji / Grupa wiekowa	Shingrix®		PLC		RR / VE [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Kategoria / punkt końcowy									

Tabela 66. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów ciągłych

Badanie	Okres obserwacji / interwencji	Grupa wiekowa	Shingrix®		PLC		MD / WMD [95%CI]
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	

Tabela 67. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla badań oceniających skuteczność praktyczną

Badanie	Miejsce badania	Rodzaj / podtyp badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczba osób uwzględniona w analizie	% kobiet w badaniu	Wiek uczestników badania	Ocena w skali NOS	Liczba / częstość przypadków półpaśca	Wyniki dotyczące skuteczności	Wnioski autorów

Tabela 68. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla przeglądów systematycznych

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
Przegląd []		Przeszukane bazy: Kryteria włączenia: Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): Źródła finansowania:	Wyniki Wnioski autorów:

15.8. Formularz do oceny jakości przeglądów systematycznych

Skala (narzędzie) AMSTAR-2 służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, według autorów tego narzędzia, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- **wysoka wiarygodność** – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) oraz dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- **umiarkowana wiarygodność**: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie; może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu

(w przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego);

- **niska wiarygodność:** przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych badań dla danego problemu badawczego może nie być dokładne i wyczerpujące;

- **krytycznie niska wiarygodność:** PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR-2 kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawanyymi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła

szczególnością uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku niewłączenie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR-2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

1. Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO?
2. Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu?
3. Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu?
4. Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania?
5. Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby?
6. Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby?
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami?
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach?
10. Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS?
11. Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników?
12. Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych?

13. Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB?
14. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali każdą heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu?
15. Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu?
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS?

W publikacji Shea 2017 nie sprecyzowano, jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznany za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

W tabeli poniżej przedstawiono formularz AMSTAR-2 wraz z kryteriami oceny.

Tabela 69. Formularz i sposób oceny przeglądów systematycznych z zastosowaniem skali AMSTAR-2

Lp.	Pytanie	Rodzaj uwzględnionych badań	Odpowiedź „CT”	Odpowiedź „TAK”
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają komponenty PICO?	Nie dotyczy	-	<ul style="list-style-type: none"> populacja interwencja komparator punkty końcowe ramy czasowe dla okresu obserwacji (opcjonalnie)
2.	Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metodyka została ustalona przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono znaczące odchylenia od protokołu?	Nie dotyczy	Autorzy oświadczają, że istnieje spisany protokół lub wytyczne, który zawiera wszystkie poniższe elementy: <ul style="list-style-type: none"> pytanie badawcze strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego 	Składowe dla „CT” a dodatkowo protokół został zarejestrowany i zawiera: <ul style="list-style-type: none"> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli będzie wykonana) plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie odstępstw od protokołu
3.	Czy uzasadniono wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu?	Nie dotyczy	-	W PS uwzględniono jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie włączenia badań RCT uzasadnienie włączenia badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy zastosowano wyczerpującą strategię wyszukiwania?	Nie dotyczy	Spełnione wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> przeszukano ≥ 2 bazy danych (istotne dla pytania badawczego) przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania uzasadniono zastosowanie ograniczeń (np. językowych) 	Składowe dla „CT” a dodatkowo wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny przeszukano szarą literaturę (jeśli zasadne) wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. od publikacji przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwóch analityków?	Nie dotyczy	-	Spełniona jedna z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 osoby niezależnie dokonało selekcji badań do PS oraz uzyskano konsensus w zakresie ostatecznej kwalifikacji badań do PS 2 osoby dokonały kwalifikacji badań do PS i uzyskano wysoki stopień zgodności ($\geq 80\%$), pozostała część została zakwalifikowana przez jednego analityka
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwóch analityków?	Nie dotyczy	-	Spełniona jedna z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 osoby przeprowadziły ekstrakcję danych, a ewentualne

Lp.	Pytanie	Rodzaj uwzględnionych badań	Odpowiedź „CT”	Odpowiedź „TAK”
				<p>różnice ustalono na drodze konsensusu</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 osoby dokonały ekstrakcji danych do PS i uzyskano wysoki stopień zgodności ($\geq 80\%$), pozostała część została wyekstrahowana przez jednego analityka
7.	Czy przedstawiono listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z uzasadnieniem?	Nie dotyczy	Przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych na podstawie pełnych tekstów, które zostały wykluczone z PS	Przedstawiono uzasadnienie wykluczenia dla każdego z badań potencjalnie kwalifikującego się do PS
8.	Czy włączone badania opisano wystarczająco szczegółowo?	Nie dotyczy	<p>Opisano wszystkie z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja interwencja komparatory punkty końcowe metodykę badań 	<p>Opisano wszystkie dla CT oraz wszystkie z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> szczegółowo populację szczegółowo interwencję (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) szczegółowo komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki/miejsce przeprowadzenia badania ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy zastosowano odpowiednie narzędzia oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	RCT	<p>Ocenie poddano:</p> <ul style="list-style-type: none"> ukrycie kodu alokacji zaślepienie pacjentów i personelu dokonującego oceny wyników (nie dotyczy obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena śmiertelności) 	<p>Ocenie podano elementy dla CT oraz dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> metodę przypisania pacjentów do grup selektywne raportowanie wyników i/lub analiz dla określonych punktów końcowych
		nRCT	<p>Ocenie poddano:</p> <ul style="list-style-type: none"> Obecność czynników zakłócających Selektywny dobór badań 	<p>Ocenie podano elementy dla CT oraz dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> metody stosowane do pomiaru ekspozycji i/lub punktów końcowych selektywnego raportowanie wyników i/lub analiz dla określonych punktów końcowych
10.	Czy podano informacje o źródłach finansowania badań włączonych do przeglądu?	Nie dotyczy	-	Podano informacje o źródłach finansowania lub ich braku dla poszczególnych badań włączonych do PS
11.	Jeśli przeprowadzono metaanalizę, to czy zastosowano odpowiednią metodę statystyczną syntezy wyników?	RCT	-	<p>Spełnione wszystkie z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> przedstawiono uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników,

Lp.	Pytanie	Rodzaj uwzględnionych badań	Odpowiedź „CT”	Odpowiedź „TAK”
				dostosowaną do heterogeniczności badań, jeśli taka występuje <ul style="list-style-type: none"> zbadano przyczyny heterogeniczności
		nRCT	-	Spełnione wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> przedstawiono uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników, dostosowaną do heterogeniczności badań, jeśli taka występuje dokonano syntezy wyników, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających (dane skorygowane) lub w przypadku braku danych skorygowanych uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nRCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli przeprowadzono metaanalizę, to czy dokonano oceny potencjalnego wpływu ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych badaniach na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych?	Nie dotyczy	-	PS opiera się wyłącznie na RCT o niskim RoB lub w przypadku uwzględnienie RCT i/lub nRCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników
13.	Czy autorzy przeglądu w podczas interpretacji/omówienia wyników przeglądu odnieśli się do ryzyka błędu systematycznego?	Nie dotyczy	-	PS opiera się wyłącznie na RCT o niskim RoB lub w przypadku uwzględnienie RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub nRCT, omówiono możliwy wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu w satysfakcjonujący sposób wyjaśnili i omówili każdą heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu?	Nie dotyczy	-	Nie odnotowano heterogeniczności wyników lub w przypadku obecnej heterogeniczności zbadano źródła heterogeniczności i przedyskutowano jej wpływ na wyniki i wnioski PS
15.	Jeśli przeprowadzono ilościową syntezę danych, to czy oceniono ryzyko błędu publikacji i omówiono jego potencjalny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie dotyczy	-	dokonano oceny ryzyka błędu publikacji przy pomocy odpowiednich instrumentów graficznych lub statystycznych i przedyskutowano jego wpływ na wyniki PS
16.	Czy przedstawiono każde potencjalne źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem otrzymanym za wykonanie przeglądu?	Nie dotyczy	-	Przedstawiono informacje o braku konfliktu interesów lub opisano wszystkie źródła finansowania oraz podjęte środki mające na celu uniknięcie potencjalnego konfliktu interesów



PRACOWNIA HTA

Pracownia HTA

ul. Rusznikarska 12/42, 31-261 Kraków

tel.: +48 508 086 987

NIP: 945-214-67-35, REGON: 1212 92 227

www.pracowniaHTA.pl



PRACOWNIA HTA