

# ANALIZA KLINICZNA - ANEKS

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

Autorzy:

[Redacted]

Wersja 1.00

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](mailto:biuro@pracowniaHTA.pl)

[www.pracowniaHTA.pl](http://www.pracowniaHTA.pl)

*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

1.	Wstęp .....	4
1.1.	Cel i zakres analizy.....	4
1.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych .....	5
2.	Charakterystyka i wyniki badań randomizowanych.....	8
2.1.	Charakterystyka badań.....	8
2.2.	Ocena skuteczności .....	25
2.2.1.	Podejrzenie półpaśca w populacji pacjentów z guzami litymi .....	25
2.2.2.	Potwierdzony półpasiec w populacji pacjentów z nowotworami hematologicznymi.....	25
2.2.3.	Potwierdzony półpasiec w populacji pacjentów po aHSCT .....	26
2.2.4.	Powikłania półpaśca w populacji pacjentów po aHSCT .....	29
2.2.5.	Jakość życia w populacji pacjentów po aHSCT .....	31
2.2.6.	Nasilenie bólu w populacji pacjentów po aHSCT .....	36
2.2.7.	Czas trwania klinicznie istotnego bólu związanego z półpaścem w populacji pacjentów po aHSCT .....	38
2.2.8.	Podejrzenie półpaśca w populacji pacjentów po przeszczepie nerki .....	39
2.2.9.	Półpasiec w populacji pacjentów zakażonych HIV .....	39
2.3.	Ocena bezpieczeństwa .....	40
2.3.1.	Zgony .....	40
2.3.2.	Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych .....	42
2.3.3.	Nawrót/pogorszenie choroby podstawowej .....	43
2.3.4.	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	44
2.3.5.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ocenione jako związane ze szczepieniem.....	47
2.3.6.	Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym.....	49
2.3.7.	Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym ocenione jako związane ze szczepieniem .....	51
2.3.8.	Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne .....	51
2.3.9.	Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne .....	59
2.3.10.	Niespodziewane zdarzenia niepożądane .....	72
3.	Charakterystyka i wyniki przeglądów systematycznych .....	77
4.	Badania oceniające skuteczność praktyczną szczepienia.....	81
5.	Badania oceniające bezpieczeństwo szczepienia w praktyce klinicznej .....	85
6.	Bibliografia .....	90
7.	Spis tabel .....	93
8.	Spis rysunków .....	95

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel i zakres analizy

Celem Aneksu jest uzupełnienie Analizy klinicznej [1], w której przeprowadzono ocenę 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, analogicznie do jednego ze wskazań do stosowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Shingrix®.

Szczepionka Shingrix®, zgodnie z ChPL, jest wskazana do profilaktyki półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u:

- osób w wieku 50 lat i starszych,
- osób w wieku 18 lat i starszych, o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

Analiza kliniczna odzwierciedla tym samym pierwsze ze wskazań do stosowania, zawężając populację do osób starszych, tj. od 65 r.ż. W Analizie klinicznej przedstawiono wyniki wszystkich badań klinicznych dotyczących oceny szczepionki Shingrix® w populacji osób w wieku 50 lat i starszych, wyodrębniając wyniki w podgrupach wiekowych, jeśli dostępne były w odnalezionych doniesieniach naukowych.

Zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia i wykluczenia do Analizy klinicznej nie włączano doniesień naukowych dotyczących oceny szczepionki Shingrix® w populacji osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec (osoby o upośledzonej odporności w wyniku choroby lub zastosowanej terapii), np. osoby z HIV, po przeszczepach, pacjenci onkologiczni lub hematoolkologiczni.

Podstawę rejestracji szczepionki Shingrix® w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 50 lat i starszych stanowiły badania ZOE-50/70, których wyniki przedstawiono w Analizie klinicznej [1]. Wyniki badań przedstawionych w niniejszym aneksie stanowiły natomiast podstawę rejestracji szczepionki Shingrix® w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych, o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

Badania ukierunkowane na ocenę szczepionki Shingrix® u osób dorosłych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec nie spełniają kryteriów włączenia w odniesieniu do populacji, określonych

w Analizie klinicznej, która ukierunkowana jest na ocenę szczepionki Shingrix® w populacji ogólnej w wieku 65 lat i więcej.

Jednakże uwzględniając częściowe pokrywanie się wskazań do stosowania określonych w ChPL dla szczepionki Shingrix®, przy uwzględnieniu wyłącznie kryterium wieku osób poddanych szczepieniu, można uznać, że badania obejmujące osoby z obniżoną odpornością częściowo spełniają kryterium włączenia w odniesieniu do populacji z pierwszego wskazania rejestracyjnego (uczestniczą w nich również osoby w wieku 50 lat i starsze). Mając na celu przedstawienie jak najpełniejszego obrazu skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki, badania obejmujące osoby ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na półpasiec zostaną przedstawione w formie niniejszego aneksu do Analizy klinicznej.

## 1.2. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych

W Aneksie uwzględniono doniesienia naukowe spełniające kryteria włączenia w zakresie **interwencji, komparatora, punktów końcowych** oraz **metodyki prac**, które określono w Analizie klinicznej [1]. W odniesieniu do kryteriów włączenia dotyczących **populacji**, jest ono zawężone do osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

### **Kryteria włączenia:**

#### **Populacja:**

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 również w podgrupach wiekowych dla tych punktów końcowych, dla których takie wyniki były dostępne. **Uwzględniono również prace, w których uczestniczyły osoby w wieku poniżej 50 lat, jeśli większość uczestników badania stanowiły osoby w wieku 50 lat i starsze (dotyczy analizy skuteczności; w analizie bezpieczeństwa nie zawężano kryteriów włączenia ze względu na wiek osób dorosłych).**

#### **Interwencja:**

- szczepionka przeciwko półpaścowi – Shingrix®

#### **Komparatory:**

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

## **Metodyka doniesień naukowych:**

- 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.

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

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:

- półpasiec, w tym podejrzenie półpaśca,
- neuralgia popółpaścowa,
- powikłania półpaśca,

- poziom:

- jakości życia,
- nasilenia bólu,

a także:

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

### 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 osoby w wieku poniżej 50 lat (jeśli takie osoby stanowiły większość populacji w badaniu, chyba, że wyniki badania dotyczyły analizy bezpieczeństwa),
- interwencję badaną stanowiła inna, niż Shingrix<sup>®</sup>, szczepionka przeciwko półpaścowi,
- porównywano w warunkach eksperymentalnych szczepionkę Shingrix<sup>®</sup> z inną szczepionką,
- przeglądy niesystematyczne,
- przeglądy systematyczne, w których nie przedstawiono odrębnych wyników dla szczepionki Shingrix<sup>®</sup> (tylko wyniki łącznie dla różnych szczepionek przeciwko półpaścowi lub w całości dotyczące innych szczepionek niż Shingrix<sup>®</sup>).

## 2. Charakterystyka i wyniki badań randomizowanych

### 2.1. Charakterystyka badań

W ramach analizy odnaleziono 6 randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki Shingrix® względem placebo/braku szczepienia przeciwko półpaścowi w populacji osób dorosłych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpaściec.

Grupa obejmowała łącznie 3 118 osób, z tego 1 589 osób włączono do grupy badanej, natomiast do grupy kontrolnej zostało przydzielonych 1 529 osób. W analizie uwzględniono grupy, w których Shingrix® podawano w zarejestrowanej formule, tym samym w analizie nie uwzględniono wyników dla jednej z czterech grup badania ZOSTER-001 (Stadtmauer 2014), w której zastosowano inny adjuwant (gE/AS01<sub>E</sub>) niż ten obecny w zarejestrowanej formule szczepionki Shingrix® (gE/AS01<sub>B</sub>).

We wszystkich pracach uczestniczyły osoby w wieku 18 lat i starsze. Tylko w badaniu ZOSTER-002 (ZOE-HSCT) zaprezentowano wyniki przedstawiające skuteczność szczepienia w wyodrębnionych podgrupach wiekowych (w tym podgrupa osób w wieku 50 lat i starszych). W żadnym z badań nie przedstawiono wyników dla poszczególnych roczników.

**W badaniach, w których przedstawiono takie dane (ZOSTER-028,-039,-002), od 73,5% do 75,2% osób stanowiły osoby w wieku 50 lat i starsze. W badaniu ZOSTER-001 mediana wieku wynosiła 56,5 lat lub 58,0 lat w zależności od grupy, w badaniu ZOSTER-041 średnia wieku wynosiła 52,3 lat lub 52,4 lat w zależności od grupy, natomiast w badaniu ZOSTER-015 uczestniczyły osoby najmłodsze (średnia wieku 46,6 lat i 45,1 lat w zależności od grupy; mediana wieku 46,0 lat) (badanie to nie spełnia zatem kryteriów włączenia w analizie skuteczności, jednak włączono je w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa oraz dla oceny występowania półpaśca, ponieważ w badaniu częstość półpaśca była oceniana w ramach analizy bezpieczeństwa).**

Badania przeprowadzono w 5 populacjach osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpaściec:

- pacjenci z guzami litymi (badanie ZOSTER-028),
- pacjenci z nowotworami hematologicznymi (badanie ZOSTER-039),
- pacjenci po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (aHSCT) (badanie ZOSTER-002/ZOE-HSCT oraz badanie ZOSTER-001),



- pacjenci po przeszczepie nerki (badanie ZOSTER-041),
- pacjenci zakażeni HIV (badanie ZOSTER-015).

W większości włączonych badań szczepionka Shingrix® podawana domięśniowo w schemacie dwudawkowym 0. i 1-2. miesiąc, tj. zgodnie ze schematem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (podanie dwóch dawek w odstępie 2 miesięcy) była porównywana z placebo/brakiem szczepienia przeciwko półpaścowi podawanym w tym samym schemacie. W badaniu ZOSTER-001 w jednej z grup szczepionkę podawano w schemacie trzydawkowym 0., 1. i 3. miesiące, a w innej z grup jedną dawkę szczepionki w tym schemacie trzydawkowym zastąpiono placebo (tym samym pacjenci otrzymali 2 dawki szczepienia). W badaniu ZOSTER-015 oceniano schemat szczepienia 3-dawkowy 0., 2. i 6. miesięcy. Osobom w grupie placebo we włączonych do analizy badaniach podawano liofilizowaną sacharozę rozpuszczoną w roztworze NaCl albo roztwór NaCl/sól fizjologiczną zamiast szczepionki.

Najkrótszy okres obserwacji wynosił 1 rok od podania drugiej dawki szczepienia (3 badania: ZOSTER-028, ZOSTER-039, ZOSTER-041). W badaniu ZOSTER-001 okres obserwacji wynosił do 15 miesięcy, a w badaniu ZOSTER-015 wynosił 18 miesięcy. Najdłuższy okres obserwacji wynosił natomiast średnio (mediana) 21 miesięcy (ZOSTER-002).

Wszystkie uwzględnione w analizie prace zostały ocenione jako badania kliniczne o bardzo wysokiej wiarygodności (5 na 5 punktów w skali Jadad) oraz charakteryzują się ogólnie niskim ryzykiem błędów systematycznych na podstawie oceny wiarygodności przeprowadzonej z zastosowaniem narzędzia opracowanego przez *The Cochrane Collaboration*. Wszystkie badania to prace randomizowane, w których zastosowano właściwą metodę randomizacji. W badaniach zastosowano zaślepienie próby (badanie z zaślepieniem typu *observer-blind*) oraz podano dane dotyczące utraty pacjentów z okresu obserwacji wraz z przyczynami.

**Tabela 1. Charakterystyka badań RCT dla szczepionki Shingrix® ocenianej u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec**

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Liczba osób (Shingrix vs PLC)	Liczba (%) osób rasy kaukaskiej/białej		Liczba (%) osób w wieku ≥50 lat		Podtyp badania*	Ocena#
				Shingrix®	PLC	Shingrix®	PLC		
Zoster-028	osoby w wieku ≥18 lat z guzem litym	1 rok	117 vs 115	92 (85)	88 (82)	86 (74)	85 (74)	IIA	5/5
Zoster-039	osoby w wieku ≥18 lat z nowotworem hematologicznym	1 rok	283 vs 279	198 (73)	186 (69)	209 (74)	206 (74)	IIA	5/5

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Liczba osób (Shingrix vs PLC)	Liczba (%) osób rasy kaukaskiej/białej		Liczba (%) osób w wieku ≥50 lat		Podtyp badania*	Ocena#
				Shingrix®	PLC	Shingrix®	PLC		
Zoster-002 (ZOE-HSCT)	osoby w wieku ≥18 lat po aHSCT	21 miesięcy (mediana)	922 vs 924	715 (78)	712 (77)	692 (75)	695 (75)	IIA	5/5
Zoster-001	osoby w wieku ≥18 lat po aHSCT	do 15 miesięcy	30+31 vs 30	24 (80) 30 (97)	22 (73)	bd	bd	IIA	5/5
Zoster-041	osoby w wieku ≥18 lat po przeszczepie nerki	1 rok	132 vs 132	88 (67)	97 (74)	bd	bd	IIA	5/5
Zoster-015	osoby w wieku ≥18 lat zakażone HIV	18 miesięcy	74 vs 49	66 (89)	42 (86)	bd	bd	IIA	5/5

\* - zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii zawartą w Wytycznych HTA AOTMiT; # - ocena wiarygodności w skali Jadad

**Tabela 2. Podsumowanie wyników oceny jakości badań randomizowanych u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec**

Rodzaj błędu	Zoster-028	Zoster-039	Zoster-002	Zoster-001	Zoster-041	Zoster-015
<b>błąd selekcji (selection bias)</b> wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji ( <i>random sequence generation</i> )	+	+	+	+	+	+
<b>błąd selekcji (selection bias)</b> wynikający z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badacza na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup i ukrycie kodu alokacji ( <i>allocation concealment</i> )	+	+	+	+	+	+
<b>błąd wykonania (performance bias)</b> związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>Blinding of participants and personnel</i> )	+	+	+	+	+	+
<b>błąd detekcji (detection bias)</b> związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę ( <i>blinding of outcome assessment</i> )	+	+	+	+	+	+
<b>błąd utraty (attrition bias)</b> wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych ( <i>incomplete outcome data</i> )	+	+	+	+	+	+
<b>błąd raportowania (reporting bias)</b> związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych ( <i>selective reporting</i> )	+	+	+	+	+	+
<b>inny błąd (other bias)</b>	?	?	?	?	?	?

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

Tabela 3. Charakterystyka badania ZOSTER-028 – Vink 2019 (guzy lite)

ZOSTER-028 (Vink 2019) [2]	
Rodzaj badania: RCT 2/3 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"> <li>1. wiek <math>\geq 18</math> lat, niezależnie od płci</li> <li>2. zdiagnozowany co najmniej jeden guz lity przed szczepieniem</li> <li>3. oczekiwana długość życia <math>&gt;12</math> miesięcy</li> <li>4. w trakcie lub planowane leczenie cytotoksyczne lub immunosupresyjne</li> <li>5. podpisanie zgody na udział w badaniu</li> <li>6. w ocenie badacza uczestnik będzie wypełniał wymagania protokołu</li> <li>7. kobiety niemogące zajść w ciążę (przed pierwszą miesiączką, podwiązanie jajowodów, histerekтомia, wycięcie jajników lub stan po menopauzie)</li> <li>8. kobiety w wieku rozrodczym, jeśli stosują odpowiednią antykoncepcję przez 30 dni przed szczepieniem, z negatywnym wynikiem testu ciążowego w dniu szczepienia i zgoda na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji do 2 mies. po zakończeniu serii szczepień</li> </ol>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. pacjenci otrzymujący tylko nowsze, bardziej ukierunkowane terapie, jeśli nie są przyjmowane razem z klasyczną chemioterapią</li> <li>2. przewlekłe przyjmowanie i/lub planowane przyjmowanie ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów w okresie jednego miesiąca przed podaniem pierwszej dawki szczepienia do wizyty nr 3 (2. miesiąc badania); dozwolone sterydy wziewne, wstrzykiwane dostawowo i miejscowe</li> <li>3. poprzedni cykl chemioterapii w okresie miesiąca przed pierwszym szczepieniem w ramach badania</li> <li>4. osoby zakażone HIV</li> <li>5. ostra choroba i/lub gorączka w czasie szczepienia (ostra choroba zdefiniowana jako obecność umiarkowanej lub ciężkiej choroby z gorączką lub bez, ale z wyłączeniem podstawowej choroby nowotworowej, jak również oczekiwanych objawów związanych z tą chorobą lub jej leczeniem; gorączkę definiowano jako temperaturę <math>\geq 37,5^{\circ}\text{C}/99,5^{\circ}\text{F}</math> przy pomiarze w jamie ustnej, pod pachą lub w uchu środkowym lub <math>\geq 38,0^{\circ}\text{C}/100,4^{\circ}\text{F}</math> przy pomiarze w odbycie; preferowaną metodą pomiaru temperatury był pomiar w jamie ustnej; pacjenci z łagodną chorobą, taką jak łagodna biegunka, łagodna infekcja górnych dróg oddechowych, bez gorączki mogą otrzymać pierwszą dawkę badanej szczepionki/placebo według uznania badacza)</li> <li>6. szczepienie przeciwko ospie wietrznej lub półpaścowi w okresie 12 miesięcy poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki/placebo</li> <li>7. planowane podanie podczas badania szczepionki przeciw półpaścowi lub ospie wietrznej (w tym szczepionki eksperymentalnej lub niezarejestrowanej) innej niż szczepionka badana</li> <li>8. wystąpienie epizodu ospy wietrznej lub półpaśca w wywiadzie w okresie 12 miesięcy poprzedzających podanie pierwszej dawki badanej szczepionki/placebo</li> <li>9. jakkolwiek reakcja lub nadwrażliwość w wywiadzie, która może zostać zastrzona przez jakikolwiek składnik szczepionki</li> <li>10. podanie lub planowane podanie żywej szczepionki w okresie rozpoczynającym się 30 dni przed pierwszą dawką badanej szczepionki/placebo i kończącym się 30 dni po ostatniej dawce badanej szczepionki</li> <li>11. każdy stan, który w ocenie badacza sprawia, że wstrzyknięcie domięśniowe jest niebezpieczne</li> <li>12. kobiety w ciąży lub karmiące</li> <li>13. kobiety planujące zajść w ciążę lub planujące przerwanie stosowania środków antykoncepcyjnych przed 3. miesiącem uczestnictwa w badaniu (tj. 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki badanej szczepionki/placebo)</li> </ol>
Metodyka badania	
<b>Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja</b>	Badanie z randomizacją centralną on-line / przy użyciu narzędzia SBIR, przydział metodą minimalizacji / stratyfikacja ze względu na czas do rozpoczęcia chemioterapii
<b>Zaślepienie próby</b>	Badanie z zaślepieniem <i>observerblind</i> (uczestnicy, personel medyczny, osoby dokonujące oceny)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	prawidłowe
<b>Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT</b>	IIA
<b>Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)</b>	5
<b>Metoda randomizacji (selection bias)</b>	<b>Low risk</b> – randomizacja centralna: "... randomized (1:1) using a web-based central randomization system (SBIR, GSK)..."
<b>Utajnienie randomizacji (selection bias)</b>	<b>Low risk</b> – "... randomized (1:1) using a web-based central randomization system (SBIR, GSK)... The randomization algorithm used a minimization procedure accounting for age (18-49 years and $\geq 50$ years), study site, country, and sex..."
<b>Zaślepienie próby (performance bias)</b>	<b>Low risk</b> – <i>observerblind</i> study

ZOSTER-028 (Vink 2019) [2]

Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	Low risk – osoby dokonujące oceny były zaślepione co do przydziału pacjentów do grupy
Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Low risk – jasny diagram przepływu pacjentów
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> )	Unclear risk – nie zidentyfikowano innych
Analiza wyników	<p><b>Immunogenność</b> (odpowiedź humoralna): ATP – wszystkie osoby z warstw PreChemo i OnChemo, które przestrzegały protokołu badawczego i dla których dostępne były dane</p> <p><b>Immunogenność</b> (odpowiedź komórkowa): ATP – podgrupa kohorty ATP, która objęła losowo wybranych pacjentów z warstwy PreChemo z wybranych ośrodków z dostępem do zwalidowanego przez GSK sprzętu do badania komórek jednojądrzastych uzyskanych z krwi obwodowej</p> <p><b>Bezpieczeństwo</b>: TVC - wszystkie osoby, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki/PLC</p>
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	<p><b>RZV</b>: 23,1% (12 – wycofanie zgody, 1 – utrata z okresu obserwacji, 13 – SAE, 1 - przeprowadzka)</p> <p><b>PLC</b>: 21,7% (9 – wycofanie zgody, 12 – SAE, 1 - utrata z okresu obserwacji, 1 - przeprowadzka, 2 - inne)</p>
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (Kanada, Czechy, Francja, Korea Pd., Hiszpania, UK)
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez GlaxoSmithKline Biologicals
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> <li>immunogenność (poziom przeciwciał anty-gE, odsetek osób z odpowiedzią na szczepienie, odpowiedź komórkowa – aktywność komórek T)</li> <li>bezpieczeństwo (w tym miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym, SAE, zgony, utrata z powodu AE, podejrzenie półpaśca)</li> </ul>

Charakterystyka populacji

	RZV	PLC	p	
Liczba osób	117	115	nd	
Liczba (%) mężczyzn	47 (40,2)	46 (40,0)	ns	
Wiek (w latach) – średnia (SD)	57,1 (10,8)	58,5 (11,7)	ns	
Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej	92 (85,2)	88 (82,2)	ns	
<b>Liczba (%) osób ≥50 lat</b>	<b>86 (73,5)</b>	<b>85 (73,9)</b>	ns	
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	102 (87,2)	107 (93,0)	bd	
Liczba (%) osób z diagnozą	rak piersi	53 (45,3)	52 (45,2)	ns
	rak jelita grubego	25 (21,4)	22 (19,1)	ns
	rak płuc	8 (6,8)	13 (11,3)	ns
	rak prostaty	5 (4,3)	4 (3,5)	ns
	rak pęcherza	1 (0,9)	4 (3,5)	ns
	rak trzustki	1 (0,9)	1 (0,9)	ns
	czerniak	1 (0,9)	0 (0,0)	ns
	inny nowotwór	23 (15,8)	19 (16,5)	ns
Wynik w skali ECOG <i>performance status</i> - liczba osób (%)	0	95 (83,3)	86 (74,8)	ns
	1	18 (15,8)	28 (24,3)	ns
	2	1 (0,9)	1 (0,9)	ns

ZOSTER-028 (Vink 2019) [2]				
	brak	3 (2,7)	1 (0,9)	ns
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia				
Interwencja	RZV (Shingrix®) podawana domięśniowo w schemacie 0., 1-2. mies.			
Komparator	Placebo/brak szczepienia (20 mg liofilizowanej sacharozy rozpuszczonej w 150 mM roztworze NaCl) podawane domięśniowo w schemacie 0., 1-2. mies.			
Okres obserwacji	1 rok od podania drugiej dawki szczepienia (ocena w 13. miesiącu)			
Dodatkowe informacje / uwagi				
Badanie zarejestrowane w rejestrze: NCT01798056				

Tabela 4. Charakterystyka badania ZOSTER-039 – Dagnev 2019 (nowotwory hematologiczne)

ZOSTER-039 (Dagnev 2019) [3]	
Rodzaj badania: RCT 3 fazy, RZV vs PLC (badanie <i>superiority</i> )	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat, niezależnie od płci</li> <li>zdiagnozowany co najmniej jeden nowotwór hematologiczny przed szczepieniem</li> <li>oczekiwana długość życia <math>&gt; 12</math> miesięcy</li> <li>w trakcie lub tuż po zakończeniu terapii immunosupresyjnej stosowanej w leczeniu nowotworu</li> <li>podpisanie zgody na udział w badaniu</li> <li>w ocenie badacza uczestnik będzie wypełniał wymagania protokołu</li> <li>kobiety niemogące zająć w ciążę (przed pierwszą miesiączką, podwiązanie jajowodów, histerektomia, wycięcie jajników lub stan po menopauzie)</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym, jeśli stosują odpowiednią antykoncepcję przez 30 dni przed szczepieniem, negatywny wynik testu ciążowego w dniu szczepienia i zgoda na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji do 2 mies. po zakończeniu serii szczepień</li> </ol>	<p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>osoby z przewlekłą białaczką limfocytową, stosujące doustną terapię przeciwnowotworową (osoby otrzymujące dożylną terapię przeciwnowotworową lub dożylną terapię przeciwnowotworową w połączeniu z terapią doustną mogą zostać włączone do badania)</li> <li>osoby otrzymujące tylko radioterapię w ramach leczenia nowotworu hematologicznego</li> <li>planowany przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (HCT) w okresie badania (jeśli HCT przeprowadzono przed włączeniem do badania, pacjent może otrzymać badaną szczepionkę dopiero po upływie 50 dni po przeszczepie)</li> <li>osoby zakażone HIV</li> <li>zastosowanie jakiegokolwiek produktu badanego lub niezarejestrowanego innego niż badana szczepionka w okresie 30 dni poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki/placebo lub planowanie zastosowania takiego produktu w okresie badania (dozwolone jest jednak eksperymentalne zastosowanie zarejestrowanego produktu do leczenia choroby podstawowej)</li> <li>szczepienie przeciwko ospie wietrznej lub półpaścowi w okresie 12 miesięcy poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki/placebo</li> <li>planowane podanie podczas badania szczepionki przeciw półpaścowi lub ospie wietrznej (w tym szczepionki eksperymentalnej lub niezarejestrowanej) innej niż szczepionka badana</li> <li>wystąpienie epizodu ospy wietrznej lub półpaśca w wywiadzie w okresie 12 miesięcy poprzedzających podanie pierwszej dawki badanej szczepionki/placebo</li> <li>jakakolwiek reakcja lub nadwrażliwość w wywiadzie, która może zostać zastrzona przez jakikolwiek składnik szczepionki</li> <li>podanie lub planowane podanie żywej szczepionki w okresie rozpoczynającym się 30 dni przed pierwszą dawką badanej szczepionki/placebo i kończącym się 30 dni po ostatniej dawce badanej szczepionki/placebo</li> <li>podanie lub planowane podanie szczepionki niereplikującej się w okresie 8 dni przed lub w okresie 14 dni po dowolnej dawce badanej szczepionki</li> <li>kobiety w ciąży lub karmiące</li> <li>kobiety planujące zająć w ciążę lub planujące przerwanie stosowania środków antykoncepcyjnych przed 3. miesiącem uczestnictwa w badaniu (tj. 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki badanej szczepionki/placebo)</li> </ol>
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Badanie z randomizacją centralną on-line / przydział metodą minimalizacji / stratyfikacja ze względu na chorobę podstawową
Zaślepienie próby	Badanie z zaślepieniem <i>observerblind</i> (uczestnicy, osoby dokonujące oceny, personel laboratoryjny, sponsor)
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe
Podtyp badania wg Wytycznych	IIA

ZOSTER-039 (Dagnew 2019) [3]

AOTMiT	
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5
Metoda randomizacji ( <i>selection bias</i> )	<b>Low risk</b> – randomizacja centralna: "We randomly assigned participants (1:1) using an online centralised randomisation system to receive two doses of the adjuvanted recombinant zoster vaccine or placebo 1–2 months apart."
Utajnienie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	<b>Low risk</b> – "Investigator site staff accessed an online centralised randomisation system and provided the patient age and sex, the underlying disease category, the cancer therapy course, and the identification number for each participant, after which the system generated the treatment number to be used for the first dose. For the second dose, upon provision of the subject identification number to the online centralised randomisation system by study personnel, the system provided a treatment number consistent with the allocated study group."
Zaślepienie próby ( <i>performance bias</i> )	<b>Low risk</b> – "Data were collected in an observerblind manner—study participants, those evaluating study endpoints, laboratory personnel, and the sponsor were all unaware of the treatment administered. Vaccine or placebo preparation and administration were done by unmasked authorised medical personnel who did not participate in the clinical evaluations."
Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	<b>Low risk</b> – "Data were collected in an observerblind manner—study participants, those evaluating study endpoints, laboratory personnel, and the sponsor were all unaware of the treatment administered."
Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	<b>Low risk</b> – jasny diagram przepływu pacjentów
Kompletność punktów końcowych ( <i>reporting bias</i> )	<b>Low risk</b> – wszystkie zaplanowane punkty końcowe zostały poddane ocenie i przedstawiono dla nich odpowiednie wyniki
Ryzyko innych błędów ( <i>other bias</i> )	<b>Unclear risk</b> – nie zidentyfikowano innych
Analiza wyników	<b>Skuteczność:</b> mTVC – wykluczono uczestników, którzy nie otrzymali drugiej dawki szczepionki/placebo lub u których potwierdzono rozpoznanie półpaśca w okresie 1 miesiąca po drugiej dawce <b>Immunogenność:</b> ATP – wszystkie osoby, które otrzymały dwie dawki szczepienia/placebo, nie złamały protokołu i dla których dostępne były wyniki <b>Bezpieczeństwo:</b> TVC - wszystkie osoby, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki/placebo
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	<b>RZV:</b> 17,5% (11 – wycofanie zgody, 1 – utrata podczas kwalifikacji do badania, 29 – AE, 2 - złamanie protokołu, 6 - utrata z okresu obserwacji, 1 – wykluczenie przez badacza z powodu planowanego przeszczepu) <b>PLC:</b> 23,7% (16 – wycofanie zgody, 39 – AE, 1 – złamanie protokołu, 5 - utrata z okresu obserwacji, 3 – przeprowadzka, 2 - inne, 1 - podejrzenie półpaśca)
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (77 ośrodków w Australii, Belgii, Kanadzie, Czechach, Finlandii, Francji, Hong Kongu, Włoszech, Korei Pd., Nowej Zelandii, Pakistanie, Panamie, Polsce, Rosji, Singapurze, Hiszpanii, Szwecji, Tajwanie, Turcji, UK, USA)
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez GlaxoSmithKline Biologicals
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> <li>immunogenność (poziom przeciwciał anti-gE, odsetek osób z odpowiedzią na szczepienie, odpowiedź komórkowa – aktywność komórek T)</li> <li>skuteczność (potwierdzone przypadki półpaśca (analiza <i>post-hoc</i>))</li> <li>bezpieczeństwo (w tym miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym, SAE, zgony, utrata z powodu AE)</li> </ul>

Charakterystyka populacji

	RZV	PLC	p
Liczba osób	283	279	nd
Liczba (%) mężczyzn	169 (59,7)	165 (59,1)	ns

ZOSTER-039 (Dagnew 2019) [3]				
Wiek (w latach) – średnia (SD)		56,8 (15,5)	57,8 (19,9)	ns
Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej		198 (72,8)	186 (69,4)	ns
<b>Liczba (%) osób ≥50 lat</b>		<b>209 (73,9)</b>	<b>206 (73,8)</b>	<b>ns</b>
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC		259 (91,5)	257 (92,1)	bd
Liczba (%) osób z diagnozą	przewlekła białaczka limfatyczna	42 (14,8)	41 (14,7)	ns
	chłoniak Hodgkina	49 (17,3)	47 (16,8)	ns
	szpiczak mnogi	67 (23,7)	65 (23,3)	ns
	chłoniak z komórek B	41 (14,5)	39 (14,0)	ns
	chłoniak z komórek T	13 (4,6)	16 (5,7)	ns
	inne nowotwory hematologiczne: - ostra białaczka limfoblastyczna - ostra białaczka szpikowa - zespół mielodysplastyczny - inne	71 (25,1) 7 (9,9) 44 (62,0) 12 (16,9) 8 (11,3)	71 (25,4) 5 (7,0) 37 (52,1) 18 (25,4) 11 (15,5)	ns
	Wynik w skali ECOG performance status – liczba osób (%)	0	177 (63,7)	175 (64,3)
1		94 (33,8)	89 (32,7)	ns
2		6 (2,2)	7 (2,6)	ns
3		1 (0,4)	1 (0,4)	ns
brak		5 (1,8)	7 (2,5)	ns
Czas podania szczepionki – liczba (%) osób	10 dni przed/po chemioterapii	102 (36,0)	106 (38,0)	ns
	10 dni – 6 mies. po zakończeniu terapii przeciwnowotworowej	181 (64,0)	173 (62,0)	ns
Autologiczny przeszczep komórek macierzystych przed szczepieniem – liczba (%) osób		28 (9,9)	26 (9,3)	ns
Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych przed szczepieniem – liczba (%) osób		19 (6,7)	21 (7,5)	ns
Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi – liczba (%) osób		3 (1,8)	4 (1,9)	ns
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia				
Interwencja	RZV (Shingrix®) podawana domięśniowo w schemacie 0., 1-2. mies.			
Komparator	Placebo/brak szczepienia (NaCl) podawane domięśniowo w schemacie 0., 1-2. mies.			
Okres obserwacji	1 rok			
Dodatkowe informacje / uwagi				
Badanie zarejestrowane w rejestrze: NCT01767467				



Tabela 5. Charakterystyka badania ZOE-HSCT / ZOSTER-002 - Bastidas 2019 (aHSCT)

ZOE-HSCT (Bastidas 2019) [4, 5, 6]	
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"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat, niezależnie od płci</li> <li>po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych lub przeszczep ten został zaplanowany w okresie 50-70 dni przed pierwszą dawką szczepienia i nie przewiduje się kolejnych przeszczepów</li> <li>podpisanie zgody na udział w badaniu</li> <li>w ocenie badacza uczestnik będzie wypełniał wymagania protokołu</li> <li>kobiety niemogące zajść w ciążę (przed pierwszą miesiączką, podwiązanie jajowodów, histerektomia, wycięcie jajników lub stan po menopauzie)</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym, jeśli zastosują odpowiednią antykoncepcję przez 30 dni przed szczepieniem, negatywny wynik testu ciążowego w dniu szczepienia i zgoda na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji do 12 mies. po zakończeniu serii szczepień</li> </ol>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>zastosowanie jakiegokolwiek badanego lub niezarejestrowanego produktu (leku lub szczepionki) innego niż badana szczepionka w ciągu 30 dni poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki/placebo lub planowane zastosowanie w okresie badania</li> <li>osoby zakażone HIV</li> <li>szczepienie przeciwko ospie wietrznej lub półpaścowi w okresie 12 miesięcy poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki/placebo</li> <li>planowane podanie podczas badania szczepionki przeciw półpaścowi innej niż szczepionka badana</li> <li>wystąpienie epizodu ospy wietrznej lub półpaśca w wywiadzie w okresie 12 miesięcy poprzedzających podanie pierwszej dawki badanej szczepionki/placebo</li> <li>jakakolwiek reakcja lub nadwrażliwość w wywiadzie, która może zostać zastrzona przez jakikolwiek składnik szczepionki, zastosowane materiały czy sprzęt</li> <li>profilaktyczna terapia przeciwwirusowa ukierunkowana przeciwko wirusowi <i>Varicella Zoster</i> (VZV) trwająca dłużej niż 6 miesięcy po przeszczepie</li> <li>podanie lub planowane podanie szczepionki nieprzewidzianej w protokole w okresie od przeszczepu do 30 dni po ostatniej dawce badanej szczepionki/placebo</li> <li>kobiety w ciąży lub karmiące</li> <li>kobiety planujące zajść w ciążę lub planujące przerwanie stosowania środków antykoncepcyjnych przed 13. miesiącem uczestnictwa w badaniu (tj. 12 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki badanej szczepionki/placebo)</li> </ol>
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Badanie z randomizacją centralną on-line / przydział metodą minimalizacji
Zaślepienie próby	Badanie z zaślepieniem <i>observerblind</i> (uczestnicy, personel medyczny, osoby dokonujące oceny)
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe
Podtyp badania wg Wytucznych AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5
Metoda randomizacji ( <i>selection bias</i> )	<b>Low risk</b> – randomizacja centralna: “ <i>Participants were randomized ... using a centralized randomization system.</i> ”
Utajnienie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	<b>Low risk</b> – “ <i>Participants were randomized ... using a centralized randomization system.</i> ”
Zaślepienie próby ( <i>performance bias</i> )	<b>Low risk</b> – <i>observerblind study</i> “ <i>To maintain blinding in both study participants and investigators, reconstituted recombinant zoster vaccine, which differed slightly in appearance from placebo, was prepared and administered by study staff who did not participate in any study end-point assessments.</i> ”
Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	<b>Low risk</b> – “ <i>To maintain blinding in both study participants and investigators, reconstituted recombinant zoster vaccine, which differed slightly in appearance from placebo, was prepared and administered by study staff who did not participate in any study end-point assessments.</i> ”
Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	<b>Low risk</b> – jasny diagram przepływu pacjentów



ZOE-HSCT (Bastidas 2019) [4, 5, 6]

<b>Kompletność punktów końcowych (reporting bias)</b>	<b>Low risk</b> – wszystkie zaplanowane punkty końcowe zostały poddane ocenie i przedstawiono dla nich odpowiednie wyniki
<b>Ryzyko innych błędów (other bias)</b>	<b>Unclear risk</b> – nie zidentyfikowano innych
<b>Analiza wyników</b>	<p><b>Skuteczność:</b> mTVC – osoby z grupy TVC z wyjątkiem tych, którym nie podano drugiej dawki szczepienia lub u których podano interwencję nieprzypisaną do danej grupy lub u których rozwinął się potwierdzony półpasiec przed upływem 1 miesiąca po drugiej dawce</p> <p>ATP - wszystkie osoby podlegające ocenie, dla których dostępne są wyniki i uwzględnione w kohorcie mTVC</p> <p><b>Immunogenność:</b> ATP - wszystkie osoby z grupy ATP dla bezpieczeństwa, które spełniły kryteria włączenia, które przestrzegały procedur i interwałów wymaganych w protokole, nie spełniły kryteriów wykluczenia i dla których dostępne były wyniki</p> <p><b>Immunogenność (odpowiedź humoralna):</b> TVC – wszystkie osoby zaszczepione włączone do kohorty <i>Humoral sub-cohort</i>, dla których dostępne były wyniki</p> <p><b>Immunogenność (odpowiedź komórkowa):</b> TVC – wszystkie osoby zaszczepione włączone do kohorty <i>CMI sub-cohort</i>, dla których dostępne były wyniki</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> TVC - wszystkie osoby, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki/PLC</p> <p>ATP - wszystkie osoby spełniające kryteria włączenia, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki/PLC zgodnie z przydziałem do grupy, miejsce podania szczepionki/PLC było znane/odpowiednie, nie otrzymały szczepionki zastrzeżonej w protokole oraz nie złamały kodu randomizacyjnego</p>
<b>% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem</b>	<p><b>RZV:</b> 5,6% (26 – brak zgłoszenia na 2 wizytę, 8 – podejrzenie HZ, 13 – AE, 1 - złamanie protokołu, 2 - HZ zdiagnozowane do 30 dni po 2 dawce, 2 - inne)</p> <p><b>PLC:</b> 7,9% (39 – brak zgłoszenia na 2 wizytę, 10 – podejrzenie HZ, 11 – AE, 1 - złamanie protokołu, 10 - HZ zdiagnozowane do 30 dni po 2 dawce, 2 - inne)</p>
<b>Miejsce badania</b>	Wieloośrodkowe (28 krajów)
<b>Źródła finansowania badania</b>	Badanie sfinansowane przez GlaxoSmithKline Biologicals
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność (potwierdzony HZ, czas trwania bólu, komplikacje półpaśca, PHN, hospitalizacje)</li> <li>immunogenność (poziom przeciwciał anty-gE, częstości występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE)</li> <li>bezpieczeństwo (w tym miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym, nawrót choroby, SAE)</li> </ul>

**Charakterystyka populacji**

	<b>RZV</b>	<b>PLC</b>	<b>p</b>	
Liczba osób	922	924	nd	
Liczba (%) mężczyzn	580 (62,9)	578 (62,6)	ns	
Wiek (w latach) – średnia (SD)	54,8 (11,7)	55,1 (11,4)	ns	
Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej	715 (77,5)	712 (77,1)	ns	
<b>Liczba (%) osób ≥50 lat</b>	<b>692 (75,1)</b>	<b>695 (75,2)</b>	<b>ns</b>	
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	873 (94,7)	862 (93,3)	bd	
Liczba (%) osób z diagnozą	szpiczak mnogi	490 (53,1)	493 (53,4)	ns
	chłoniak z komórek B	257 (27,9)	273 (29,5)	ns
	chłoniak Hodgkina	82 (8,9)	66 (7,1)	ns
	chłoniak z komórek T	48 (5,2)	45 (4,9)	ns
	ostra białaczka szpikowa	21 (2,3)	20 (2,2)	ns

ZOE-HSCT (Bastidas 2019) [4, 5, 6]				
	inny nowotwór	24 (2,6)	27 (2,9)	ns
	Liczba dni od przeszczepu – średnia (SD)	60,7 (6,2)	60,8 (6,3)	ns
	Liczba dni pomiędzy dawkami – średnia (SD)	41,0 (8,9)	40,6 (8,8)	ns
	Liczba miesięcy od przeszczepu do pólpaśca – średnia (SD)	13,3 (10,3)	11,0 (7,9)	ns
	Liczba miesięcy od przeszczepu do PHN – średnia (SD)	15,3 (11,9)	15,5 (8,1)	ns
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia				
Interwencja	RZV (Shingrix®) podawana domięśniowo w schemacie 0., 1-2. mies.			
Komparator	Placebo/brak szczepienia (20 mg liofilizowanej sacharozy rozpuszczonej w 150 mM roztworze NaCl) podawane domięśniowo w schemacie 0., 1-2. mies.			
Okres obserwacji	21 miesięcy (mediana)			
Dodatkowe informacje / uwagi				
Badanie zarejestrowane w rejestrze: NCT01610414				

Tabela 6. Charakterystyka badania ZOSTER-001 - Stadtmauer 2014 (aHSCT)

ZOSTER-001 (Stadtmauer 2014) [7]	
Rodzaj badania: RCT 1/2 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"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat, niezależnie od płci</li> <li>po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych w ramach terapii chłoniaka Hodgkina, chłoniaka nieziarnicznego (z komórek B lub T), szpiczaka lub ostrej białaczki szpikowej w okresie 50-70 dni przed pierwszą dawką szczepienia i nie przewiduje się kolejnych przeszczepów</li> <li>podpisanie zgody na udział w badaniu</li> <li>w ocenie badacza uczestnik będzie wypełniał wymagania protokołu</li> <li>serologiczne dowody wcześniejszego zakażenia VZV dla wszystkich osób urodzonych w 1980 r. lub później oraz dla osób urodzonych poza USA przed 1980 r. w rejonach tropikalnych lub subtropikalnych</li> <li>kobiety niemogące zajść w ciążę</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym, jeśli zastosują odpowiednią antykoncepcję przez 30 dni przed szczepieniem, negatywny wynik testu ciążowego w dniu szczepienia i zgoda na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji do 2 mies. po zakończeniu serii szczepień</li> </ol>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>zastosowanie jakiegokolwiek badanego lub niezarejestrowanego produktu (leku lub szczepionki) innego niż badana szczepionka w ciągu 30 dni poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki lub planowane zastosowanie w okresie badania</li> <li>otrzymanie lub planowane podanie szczepionki nieprzewidziane w protokole badania po przeszczepie</li> <li>przyjmowanie immunoglobulin po przeszczepie</li> <li>szczepienie przeciwko ospie wietrznej lub pólpaścowi w wywiadzie</li> <li>wystąpienie pólpaśca w okresie ostatnich 12 miesięcy w wywiadzie</li> <li>znana ekspozycja na VZV po przeszczepie</li> <li>dowody czynnej infekcji w momencie rejestracji, w tym temperatura ciała <math>\geq 37,5^{\circ}\text{C}</math> lub jakiegokolwiek poważne powikłania związane z przeszczepem</li> <li>jakakolwiek reakcja lub nadwrażliwość w wywiadzie, która może zostać zastrzona przez jakikolwiek składnik szczepionki</li> <li>nadwrażliwość lub nietolerancja na acyklowir lub walacyklowir</li> <li>kobiety w ciąży lub karmiące</li> </ol>
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Badanie z randomizacją centralną on-line / randomizacja blokowa / stratyfikacja ze względu na miejsce, przydział metodą minimalizacji
Zaślepienie próby	Badanie z zaślepieniem <i>observerblind</i> (uczestnicy, badacze, pozostały personel badawczy)
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5

ZOSTER-001 (Stadtmauer 2014) [7]	
Metoda randomizacji (selection bias)	<b>Low risk</b> – randomizacja centralna: "Treatment allocation (1:1:1:1) was determined using a central Internet-based computerized randomization system."
Utajnienie randomizacji (selection bias)	<b>Low risk</b> – "Treatment allocation (1:1:1:1) was determined using a central Internet-based computerized randomization system."
Zaślepienie próby (performance bias)	<b>Low risk</b> – observerblind study "Subjects, investigators, and study team members were blinded to treatment allocation until the last patient completed the active study phase(month4), and subjects remained blinded thereafter."
Zaślepienie oceny wyników (detection bias)	<b>Low risk</b> – "Subjects, investigators, and study team members were blinded to treatment allocation until the last patient completed the active study phase(month4), and subjects remained blinded thereafter."
Niekompletność wyników (attrition bias)	<b>Low risk</b> – jasny diagram przepływu pacjentów
Kompletność punktów końcowych (reporting bias)	<b>Low risk</b> – wszystkie zaplanowane punkty końcowe zostały poddane ocenie i przedstawiono dla nich odpowiednie wyniki
Ryzyko innych błędów (other bias)	<b>Unclear risk</b> – nie zidentyfikowano innych
Analiza wyników	<b>Immunogenność:</b> TVC - wszystkie osoby, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki/PLC mTVC - wszystkie osoby, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki/PLC z wykluczeniem tych, u których potwierdzono półpasiec <b>Bezpieczeństwo:</b> TVC - wszystkie osoby, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki/PLC
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	<b>RZV (3 dawki):</b> 6,7% (2 – SAE) <b>RZV (2 dawki):</b> 25,8% (2 – SAE, 2 - nawrót choroby, 1 - wycofanie zgody, 1 - przeprowadzka, 1 - stan niepozwalający na wizytę, 1 - inne) <b>PLC:</b> 23,3% (1 – SAE, 3 - utrata z okresu obserwacji, 3 - nawrót choroby)
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (USA)
Źródła finansowania badania	Badanie wspierane przez GlaxoSmithKline Vaccines
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> <li>immunogenność (poziom przeciwciał anty-gE, częstości występowania limfocytów T CD4[2+] oraz CD8+ swoistych dla gE i VZV)</li> <li>bezpieczeństwo (w tym miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym, nawrót choroby, SAE)</li> </ul>

Charakterystyka populacji					
	RZV (3 dawki)	RZV (2 dawki)	PLC	p	
Liczba osób	30	31	30	nd	
Liczba (%) mężczyzn	18 (60,0)	21 (67,7)	19 (63,3)	ns	
Wiek (w latach) – mediana (zakres)	56,5 (20-70)	58,0 (42-68)	59,5 (30-70)	ns	
Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej	24 (80,0)	30 (96,8)	22 (73,3)	ns	
<b>Liczba (%) osób ≥50 lat</b>	<b>bd</b>	<b>bd</b>	<b>bd</b>	<b>bd</b>	
Liczba (%) osób, które otrzymały wszystkie dawki szczepionki/PLC	bd	bd	bd	bd	
Liczba (%) osób z diagnozą	szpiczak	18 (60,0)	20 (64,5)	19 (63,3)	ns
	chłoniak z komórek B	8 (26,7)	7 (22,6)	6 (20,0)	ns
	chłoniak Hodgkina	4 (13,3)	2 (6,5)	1 (3,3)	ns
	chłoniak z komórek T	0 (0,0)	1 (3,2)	4 (13,3)	ns

ZOSTER-001 (Stadtmauer 2014) [7]					
	ostra białaczka szpikowa	0 (0,0)	1 (3,2)	0 (0,0)	ns
Liczba (%) pacjentów z mieloablacją przed przeszczepem		28 (93,3)	28 (90,3)	28 (93,3)	ns
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia					
Interwencja	RZV (Shingrix®) podawana domięśniowo w schemacie 3-dawkowym 0., 1. i 3. mies. (w jednej z grup 1 dawkę zastąpiono placebo)				
Komparator	Placebo/brak szczepienia (roztwór soli fizjologicznej) podawane domięśniowo w schemacie 0., 1. i 3. mies.				
Okres obserwacji	do 15 miesięcy				
Dodatkowe informacje / uwagi					
Badanie zarejestrowane w rejestrze: NCT00920218					
W niniejszej analizie nie uwzględniono wyników dla grupy, w której zastosowano inny adjuwant (gE/AS01 <sub>E</sub> ) niż ten obecny w zarejestrowanej formule szczepionki.					

Tabela 7. Charakterystyka badania ZOSTER-041 (Vink 2020) (przeszczep nerki)

ZOSTER-041 (Vink 2020) [8]	
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"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat, niezależnie od płci</li> <li>po przeszczepie nerki zgodnym z układem ABO</li> <li>podpisanie zgody na udział w badaniu</li> <li>w ocenie badacza uczestnik będzie wypełniał wymagania protokołu</li> <li>otrzymanie terapii immunosupresyjnej w celu zapobiegania odrzuceniu allop przeszczepu przez co najmniej jeden miesiąc (30 dni) przed 1. dawką szczepienia</li> <li>brak epizodu odrzucenia allop przeszczepu w okresie ostatnich 3 miesięcy (90 dni) przed 1. dawką szczepienia</li> <li>stabilne funkcje nerek (mniejsza niż 20% zmienność między dwoma ostatnimi pomiarami kreatyniny lub GFR / w opinii badacza po przejrzaniu więcej niż dwóch ostatnich pomiarów kreatyniny lub GFR)</li> <li>okres nie krótszy niż 4 miesiące i nie dłuższy niż 18 miesięcy od przeszczepienia nerki do 1 dawki szczepienia/placebo</li> <li>wiele możliwości dializy (otrzewnowej i/lub więcej niż jeden dostęp naczyniowy dla hemodializy) w przypadku konieczności ostrej lub</li> </ol>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>jakakolwiek pierwotna choroba nerek z dużą częstością nawrotów</li> <li>dowody nawracającej pierwotnej choroby nerek po obecnym allop przeszczepie</li> <li>wcześniejsza utrata allop przeszczepu w wyniku nawrotu pierwotnej choroby nerek</li> <li>przeszczep więcej niż jednego organu</li> <li>historia choroby, która w opinii badacza może narazić pacjenta na zwiększone ryzyko przewlekłej dysfunkcji allop przeszczepu (np. powikłania okołoperacyjne)</li> <li>raporty histologiczne o przewlekłym uszkodzeniu allop przeszczepu (np. glomerulopatia przeszczepu, arteriopatia, odkładanie C4d)</li> <li>dowody na znaczny białkomocz w opinii badacza</li> <li>nieznany panel przeciwciał (PRA lub cPRA) w momencie przeszczepu</li> <li>jakakolwiek choroba autoimmunologiczna lub potencjalnie o podłożu immunologicznym, w tym pierwotna choroba nerek</li> <li>stosowanie przeciwciał monoklonalnych przeciwko CD20 lub innym komórkom B (np. rytuksymabu) jako terapii indukcyjnej, podtrzymującej i/lub terapeutycznej immunosupresyjnej w celu zapobiegania odrzuceniu allop przeszczepu w okresie 9 miesięcy od pierwszej dawki badanej szczepionki/placebo</li> <li>zastosowanie jakiegokolwiek badanego lub niezarejestrowanego produktu (leku lub szczepionki) innego niż badana szczepionka w ciągu 30 dni poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki/placebo lub planowane zastosowanie w okresie badania</li> <li>jednoczesny lub planowany udział w innym badaniu klinicznym, w dowolnym momencie trwania badania, w którym uczestnik był lub będzie narażony na działanie badanego lub niezarejestrowanego produktu</li> <li>podanie lub planowane podanie żywej szczepionki w okresie od 30 dni przed pierwszą dawką badanej szczepionki do 30 dni po ostatniej dawce badanej szczepionki lub podanie lub planowane podanie szczepionki niereplikującej się w okresie 8 dni przed lub w ciągu 14 dni po którejkolwiek dawce badanej szczepionki/placebo</li> <li>planowane podanie podczas badania szczepionki przeciw ospie lub półpaścowi innej niż szczepionka badana</li> <li>szczepienie przeciwko ospie wietrznej lub półpaścowi w okresie 12 miesięcy poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki/placebo</li> <li>wystąpienie ospy wietrznej lub półpaśca w wywiadzie w okresie 12 miesięcy poprzedzających podanie pierwszej dawki badanej szczepionki/placebo</li> <li>niewypełnienie w całości 7-dniowego dzienniczka rozdawanego podczas wizyty przed szczepieniem</li> </ol>

ZOSTER-041 (Vink 2020) [8]

<p>przewlekłej dializy</p> <p>10. kobiety niemogące zająć w ciąży</p> <p>11. kobiety w wieku rozrodczym, jeśli zastosują odpowiednią antykoncepcję przez 30 dni przed szczepieniem, negatywny wynik testu ciążowego w dniu szczepienia i zgoda na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji do 12 mies. po zakończeniu serii szczepień</p>	<p>18. dowody lub wysokie podejrzenie, w opinii badacza, braku współpracy lub nieprzestrzegania stosowania immunosupresyjnych terapii indukcyjnych i/lub podtrzymujących</p> <p>19. potwierdzone lub podejrzewane zakażenie HIV, pierwotny niedobór odporności, rozsiały lub nieleczone nowotwór złośliwy lub zakażenie ogólnoustrojowe</p> <p>20. jakkolwiek reakcja lub nadwrażliwość w wywiadzie, która może zostać zaostrzona przez jakikolwiek składnik szczepionki, zastosowane materiały lub sprzęt</p> <p>21. każdy stan, który w ocenie badacza sprawia, że wstrzyknięcie domięśniowe nie jest bezpieczne</p> <p>22. ostra choroba lub gorączka <math>\geq 37,5^{\circ}\text{C}</math> w pomiarze w jamie ustnej</p> <p>23. kobiety w ciąży lub karmiące</p> <p>24. kobiety planujące zająć w ciąży lub planujące przerwanie stosowania środków antykoncepcyjnych przed 3. miesiącem uczestnictwa w badaniu</p>
--	--

Metodyka badania

<b>Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja</b>	Badanie z randomizacją centralną on-line / metoda blokowa, komputerowo generowane listy randomizacyjne / przydział metodą minimalizacji
<b>Zaślepienie próby</b>	Badanie z zaślepieniem <i>observerblind</i> (uczestnicy, osoby dokonujące oceny)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	prawidłowe
<b>Podtyp badania wg Wytocznych AOTMIT</b>	IIA
<b>Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)</b>	5
<b>Metoda randomizacji (selection bias)</b>	<b>Low risk</b> – randomizacja centralna: "The treatment allocation at the investigator site was performed using SBIR."
<b>Utajnienie randomizacji (selection bias)</b>	<b>Low risk</b> – "The randomization was performed at GSK Biologicals, Belgium, using MATEX, a program developed for use in Statistical Analysis Systems (SAS)" "The treatment allocation at the investigator site was performed using SBIR."
<b>Zaślepienie próby (performance bias)</b>	<b>Low risk</b> – "Data were collected in an observer-blind manner." "Thus, vaccine preparation and administration was carried out only by authorised medical personnel who did not participate in any of the study clinical evaluation assays."
<b>Zaślepienie oceny wyników (detection bias)</b>	<b>Low risk</b> – "Thus, vaccine preparation and administration was carried out only by authorised medical personnel who did not participate in any of the study clinical evaluation assays."
<b>Niekompletność wyników (attrition bias)</b>	<b>Low risk</b> – jasny diagram przepływu pacjentów
<b>Kompletność punktów końcowych (reporting bias)</b>	<b>Low risk</b> – wszystkie zaplanowane punkty końcowe zostały poddane ocenie i przedstawiono dla nich odpowiednie wyniki
<b>Ryzyko innych błędów (other bias)</b>	<b>Unclear risk</b> – nie zidentyfikowano innych
<b>Analiza wyników</b>	<b>Immunogenność:</b> ATP - wszystkie osoby, które wypełniły postanowienia protokołu badawczego i dla których dostępne były wyniki <b>Bezpieczeństwo:</b> TVC - wszystkie osoby, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki
<b>% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem</b>	<b>RZV:</b> 1,5% (1 – AE, 1 – SAE) <b>PLC:</b> 1,5% (1 – wycofanie zgody, 1 – SAE)
<b>Miejsce badania</b>	Wieloośrodkowe (Belgia, Kanada, Czechy, Finlandia, Włochy, Panama, Korea Pd., Hiszpania, Tajwan)
<b>Źródła finansowania badania</b>	Badanie sfinansowane przez GlaxoSmithKline Biologicals
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>immunogenność (humoralna odpowiedź na leczenie, poziom przeciwciał anty-gE, częstości występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE)</li> <li>bezpieczeństwo (w tym miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE,</li> </ul>

**ZOSTER-041 (Vink 2020) [8]**

potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym, odrzucenie przeszczepu, SAE, zmiany funkcji nerek, podejrzenie półpaśca)

**Charakterystyka populacji**

	RZV	PLC	p	
Liczba osób	132	132	nd	
Liczba (%) mężczyzn	94 (71,2)	91 (68,9)	ns	
Wiek (w latach) – średnia (SD)	52,3 (12,5)	52,4 (12,8)	ns	
Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej	88 (66,7)	97 (73,5)	ns	
<b>Liczba (%) osób ≥50 lat</b>	<b>bd</b>	<b>bd</b>	<b>bd</b>	
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	125 (94,7)	128 (96,7)	bd	
Terapia immunosupresyjna – liczba (%) osób	inhibitor kalcyneuryny lub sirolimus + kortykosteroidy + związki mykofenolanu	100 (75,8)	102 (77,3)	ns
	inhibitor kalcyneuryny lub sirolimus + związki mykofenolanu	23 (17,4)	22 (16,7)	ns
	inhibitor kalcyneuryny lub sirolimus + kortykosteroidy	7 (5,3)	8 (6,1)	ns
	inne kombinacje	2 (1,5)	0 (0,0)	ns
PRA/cPRA score – liczba (%) osób	0-19%	117 (88,6)	117 (88,6)	ns
	20-79%	13 (9,8)	12 (9,1)	ns
	80-100%	2 (1,5)	3 (2,3)	ns

**Charakterystyka procedur / schemat szczepienia**

Interwencja	RZV (Shingrix®) podawana domięśniowo w schemacie 0., 1-2. mies.
Komparator	Placebo/brak szczepienia (20 mg liofilizowanej sacharozy rozpuszczonej w 150 mM roztworze NaCl) podawane domięśniowo w schemacie 0., 1-2. mies.
Okres obserwacji	do 12 mies. po 2. dawce (ocena w 13. miesiącu)

**Dodatkowe informacje / uwagi**

Badanie zarejestrowane w rejestrze: NCT02058589

**Tabela 8. Charakterystyka badania ZOSTER-015 – Berkowitz 2015 (HIV)**

**ZOSTER-015 (Berkowitz 2015) [9]**

**Rodzaj badania: RCT 1/2 fazy, RZV vs PLC (badanie superiority)**

**Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania**

Kryteria włączenia:	Kryteria wykluczenia:
<ol style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥18 lat, niezależnie od płci</li> <li>zdiagnozowane zakażenie HIV ≥1 rok przed włączeniem do badania</li> <li>w grupie leczonej terapią antyretrowirusową (ART) pacjenci musieli otrzymywać stabilny schemat ART ≥1 rok przed włączeniem do badania, liczba limfocytów T CD4+ ≥50 komórek/mm<sup>3</sup> i miano HIV RNA &lt;40 kopii/ml podczas badania przesiewowego</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>ospa wietrzna lub półpaśiec lub szczepienie przeciwko ospie wietrznej/półpaścowi w okresie 12 miesięcy przed szczepieniem</li> <li>AIDS w momencie rejestracji, zgodnie z kryteriami CDC z 2008 r.</li> <li>zakażenie oportunistyczne (inne niż pleśniawki) lub nowotwór złośliwy związany z AIDS w okresie ostatnich 12 miesięcy</li> <li>stan obniżonej odporności wynikający z choroby innej niż zakażenie HIV lub terapia immunosupresyjna/cytotoksyczna</li> <li>trwające leczenie zakażenia HIV inhibitorami fuzji, inhibitorami CCR5 lub interleukiną 2/interleukiną 7/interferonem gamma</li> <li>nieprawidłowe biochemiczne i hematologiczne wartości badań laboratoryjnych podczas badania przesiewowego</li> </ol>



ZOSTER-015 (Berkowitz 2015) [9]

<p>4. w grupie nieleczonej ART pacjenci nie mogli otrzymać ART ani nie mogli rozpocząć ART w okresie następnym 7 miesięcy, liczba limfocytów T CD4+ wynosiła <math>\geq 500</math> komórek/mm<sup>3</sup>, a miano HIV wynosiło <math>\geq 1000</math> i <math>\leq 100\ 000</math> kopii/ml podczas badań przesiewowych</p> <p>5. osoby urodzone przed 1985 r., które nie pochodzą z regionu tropikalnego; osoby urodzone w 1985 r. lub później oraz osoby urodzone przed 1985 r. w regionach tropikalnych z historią zakażenia VZV lub serologiczne dowody wcześniejszego zakażenia VZV</p> <p>6. kobiety niemogące zajść w ciążę (przed pierwszą miesiączką, podwiązanie jajowodów, histerektomia, wycięcie jajników lub stan po menopauzie)</p> <p>7. kobiety w wieku rozrodczym, jeśli zastosują odpowiednią antykoncepcję przez 30 dni przed szczepieniem, negatywny wynik testu ciążowego w dniu szczepienia i zgoda na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji do 2 mies. po zakończeniu serii szczepień</p> <p>8. podpisanie zgody na udział w badaniu</p> <p>9. w ocenie badacza uczestnik będzie wypełniał wymagania protokołu</p>	<p>7. zmiana schematu leków antyretrowirusowych w okresie 12 tygodni przed szczepieniem (dotyczy pacjentów leczonych ART)</p> <p>8. jakakolwiek reakcja lub nadwrażliwość w wywiadzie, która może zostać zaostrzona przez jakikolwiek składnik szczepionki</p> <p>9. zastosowanie jakiegokolwiek badanego lub niezarejestrowanego produktu (leku lub szczepionki) innego niż badana szczepionka w ciągu 30 dni poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki lub planowane zastosowanie w okresie badania</p> <p>10. otrzymanie immunoglobulin lub jakichkolwiek produktów krwiopochodnych w okresie 90 dni poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki lub planowane podanie w okresie trwania badania</p> <p>11. przewlekłe otrzymywanie (<math>\geq 15</math> kolejnych dni) leków immunosupresyjnych lub innych leków modyfikujących odporność w okresie 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki szczepionki; w przypadku kortykosteroidów oznaczało to, że dozwolony był prednizon w dawce <math>&lt; 20</math> mg/dobę lub odpowiednik; dozwolone były sterydy wziewne i miejscowe</p> <p>12. otrzymanie lub planowane podanie szczepionki nieprzewidziane w protokole badania w okresie 30 dni przed lub po jakiegokolwiek dawce</p> <p>13. równoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym, w jakimkolwiek momencie okresu badania, w którym uczestnik był lub miał być narażony na produkt badany lub niebędący przedmiotem badania (produkt farmaceutyczny lub wyrób medyczny)</p> <p>14. ostra choroba i/lub gorączka w czasie szczepienia (ostra choroba zdefiniowana jako obecność umiarkowanej lub ciężkiej choroby z gorączką lub bez)</p> <p>15. jakiegokolwiek przeciwwskazania do przyjmowania zastrzyków domięśniowych</p> <p>16. jakikolwiek stan lub choroba, która mogłaby zakłócić ocenę bezpieczeństwa lub immunogenności szczepionki</p> <p>17. czynne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (WZW B) lub aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (WZW C)</p> <p>18. kobiety w ciąży lub karmiące</p> <p>19. kobiety planujące zajść w ciążę lub planujące przerwanie stosowania środków antykoncepcyjnych (jeśli są w wieku rozrodczym)</p>
---	--

Metodyka badania

Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Badanie z randomizacją centralną on-line / listy randomizacyjne generowane komputerowo przy pomocy programu SAS® wersja 9.2 / stratyfikacja ze względu na terapię antyretrowirusową, przydział metodą minimalizacji
Zaślepienie próby	Badanie z zaślepieniem <i>observerblind</i> (uczestnicy, osoby dokonujące oceny, personel laboratoryjny, sponsor)
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5
Metoda randomizacji (selection bias)	<b>Low risk</b> – randomizacja centralna: "A randomization list was generated at GSK Vaccines using SAS® version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC) using a stratification procedure accounting for ART strata and a minimization procedure accounting for country and CD4+ T-cell counts"
Utajnienie randomizacji (selection bias)	<b>Low risk</b> – "Treatment allocation at the investigator site was done using a web-based central randomization system."
Zaślepienie próby (performance bias)	<b>Low risk</b> – "observer-masked"
Zaślepienie oceny wyników (detection bias)	<b>Low risk</b> – "Preparation and administration of vaccines was done by authorized medical personnel who did not participate in any clinical evaluation of the subjects. The subjects and the personnel responsible for the evaluation of any study end point were unaware of whether vaccine or placebo had been administered."

ZOSTER-015 (Berkowitz 2015) [9]

Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	Low risk – jasny diagram przepływu pacjentów
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> )	Unclear risk – nie zidentyfikowano innych
Analiza wyników	<b>Immunogenność:</b> ATP – wszystkie osoby, które otrzymały dwie dawki szczepienia/PLC, nie złamały protokołu i dla których dostępne były wyniki <b>Bezpieczeństwo:</b> TVC - wszystkie osoby, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki/PLC
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	<b>RZV:</b> 9,5% (2 – wycofanie zgody, 1 – SAE, 2 - utrata z okresu obserwacji, 2 - przeprowadzka) <b>PLC:</b> 8,2% (2 – wycofanie zgody, 1 – przeprowadzka, 1 - inne)
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (15 ośrodków w Niemczech, UK, USA)
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez GlaxoSmithKline Biologicals
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> <li>immunogenność (poziom przeciwciał anty-gE, częstości występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE, odpowiedź immunologiczna wobec gE, odpowiedź komórek T CD4[2+] swoista dla gE)</li> <li>bezpieczeństwo (w tym miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym, SAE, zgony, utrata z powodu AE, nieprawidłowe wartości testów laboratoryjnych, konieczność zmian terapii ART., AIDS, wiremia HIV, liczba komórek T CD4, potwierdzone przypadki półpaśca)</li> </ul>

Charakterystyka populacji

	RZV	PLC	p	
Liczba osób	74	49	nd	
Liczba (%) mężczyzn	69 (93,2)	47 (95,9)	bd	
<b>Wiek (w latach) – średnia (SD)</b>	<b>46,6 (10,7)</b>	<b>45,1 (11,4)</b>	<b>bd</b>	
Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej	66 (89,2)	42 (85,7)	bd	
<b>Liczba (%) osób ≥50 lat</b>	<b>bd</b>	<b>bd</b>	<b>bd</b>	
Liczba komórek T CD4+ (SD)	594,3 (273,6)	653,9 (283,2)	bd	
Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC	53 (71,6)	38 (77,6)	bd	
Liczba (%) osób stosujących ART	nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy	27 (36,5)	16 (32,7)	bd
	inhibitory proteaz	30 (40,5)	15 (30,6)	bd
	inne	14 (18,9)	13 (26,5)	bd
	brak informacji	4 (5,4)	3 (6,1)	bd

Charakterystyka procedur / schemat szczepienia

Interwencja	RZV (Shingrix®) podawana domięśniowo w schemacie 0., 2. i 6. mies.
Komparator	Placebo/brak szczepienia (NaCl) podawane domięśniowo w schemacie 0., 2. i 6. mies.
Okres obserwacji	18 miesięcy

Dodatkowe informacje / uwagi

Badanie zarejestrowane w rejestrze: NCT01165203



## 2.2. Ocena skuteczności

### 2.2.1. Podejrzanie półpaśca w populacji pacjentów z guzami litymi

W badaniu ZOSTER-028 włączonym do analizy dla porównania Shingrix® z placebo u pacjentów z guzami litymi analizowano dane dotyczące liczby osób, u których odnotowano podejrzenie półpaśca.

W grupie Shingrix® odnotowano jeden przypadek niepotwierdzonego półpaśca w 1. miesiącu badania, natomiast u osób zaszczepionych dwoma dawkami szczepionki Shingrix® nie odnotowano epizodu półpaśca. W grupie placebo odnotowano natomiast dwa przypadki podejrzenia półpaśca.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia podejrzenia półpaśca (RR=0,49 [CI<sub>95%</sub>: 0,06; 3,71]) (Tabela 9).

Tabela 9. Podejrzanie półpaśca dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z guzami litymi

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Wartość p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
Zoster-028	do 13 mies.	1/117	0,9	2/115	1,7	0,49 [0,06; 3,71]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS	bd	wysoki

### 2.2.2. Potwierdzony półpasiec w populacji pacjentów z nowotworami hematologicznymi

W badaniu ZOSTER-039 włączonym do analizy dla porównania Shingrix® z placebo u pacjentów z nowotworami hematologicznymi analizowano dane dotyczące liczby osób, u których wystąpił półpasiec, a obecność materiału genetycznego wirusa została potwierdzona metodą RT-PCR lub zakwalifikowana jako półpasiec przez zaślepioną specjalną Komisję (*Herpes Zoster Ascertainment Committee*).

Spośród 3 przypadków z podejrzeniem półpaśca w grupie Shingrix® dwa zostały potwierdzone w teście PCR, natomiast z 20 przypadków podejrzeń półpaśca w grupie placebo 11 przypadków zostało potwierdzonych w teście PCR i dodatkowo 3 przypadki zostały uznane jako półpasiec przez jednogłówną decyzję członków Komisji.

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 2 dawce szczepionki/placebo. Mediana okresu obserwacji wynosiła 11,1 miesiąca, począwszy od 30 dnia po 2. dawce szczepionki/placebo do końca trwania badania (zakres: od 0 do 15,6 miesiąca). Szacowana

przez autorów badania skuteczność szczepienia w prewencji epizodów półpaśca wynosiła 87,2% ([CI<sub>95%</sub>: 44,3; 98,6]; p=0,0021).

W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że ryzyko wystąpienia półpaśca jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,14 [CI<sub>95%</sub>: 0,04; 0,55]). NNT wynosi 22, co oznacza, że stosując u 22 osób Shingrix® zamiast braku szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia półpaśca w okresie średnio 11,1 miesiący (mediana okresu obserwacji) (Tabela 10).

Analizę przeprowadzono również w grupie osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki lub placebo z wykluczeniem tych pacjentów, u których potwierdzono epizod półpaśca przed pobraniem 2. próbki krwi (2. miesiąc badania). Dla tak zdefiniowanej populacji również wykazano, że ryzyko wystąpienia półpaśca jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,16 [CI<sub>95%</sub>: 0,04; 0,64]). NNT wynosi 26, co oznacza, że stosując u 26 osób Shingrix® zamiast braku szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia półpaśca w okresie średnio 11,1 miesiący (Tabela 10).

**Tabela 10. Potwierdzony półpasiec dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z nowotworami hematologicznymi**

Badanie	Okres obserwacji [mediana]	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	Wartość p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
<b>Potwierdzony półpasiec (mTVC)</b>										
Zoster-039	11,1 mies.	2/259	0,8	14/256	5,5	0,14 [0,04; 0,55]	-0,05 [-0,08; -0,02]	22 [13; 52]	0,0021	wysoki
<b>Potwierdzony półpasiec (CCP)</b>										
Zoster-039	11,1 mies.	2/259*	0,8	12/254*	4,7	0,16 [0,04; 0,64]	-0,04 [-0,07; -0,01]	26 [14; 77]	bd	wysoki

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

Populacja CCP - uwzględnia osoby, które otrzymały 2 dawki szczepionki lub placebo z wykluczeniem tych pacjentów, u których potwierdzono epizod półpaśca przed pobraniem 2. próbki krwi (2. miesiąc badania)

\* - dane dotyczące ogólnej liczby pacjentów w grupie uzyskano z rejestru GSK (GSK study raport)

### 2.2.3. Potwierdzony półpasiec w populacji pacjentów po aHSCT

W dwóch badaniach (ZOSTER-001 i ZOSTER-002) włączonych do analizy dla porównania Shingrix® z placebo u osób po aHSCT analizowano dane dotyczące liczby osób, u których wystąpił półpasiec.

W badaniu ZOSTER-002 obecność materiału genetycznego wirusa została potwierdzona metodą RT-PCR lub przypadek był zakwalifikowany jako półpasiec przez zaślepioną specjalną Komisję

(Herpes Zoster Ascertainment Committee). W badaniu ZOSTER-001 podejrzenie półpaśca potwierdzano metodą PCR i/lub na podstawie oceny klinicznej przez badaczy.

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 2 dawce szczepionki/placebo przedstawiono jedynie w pracy ZOSTER-002. Mediana okresu obserwacji wynosiła 21 miesięcy, począwszy od 30 dnia po 2. dawce szczepionki/placebo. Stwierdzono łącznie 49 przypadków półpaśca u osób zaszczepionych szczepionką Shingrix® oraz 135 przypadków półpaśca u osób w grupie placebo. Szacowana przez autorów skuteczność szczepienia w prewencji epizodów półpaśca wynosiła 68,2% ([CI<sub>95%</sub>: 55,6; 77,5]; p<0,001).

W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że ryzyko wystąpienia półpaśca jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,36 [CI<sub>95%</sub>: 0,26; 0,48]). NNT wynosi 10, co oznacza, że stosując u 10 osób Shingrix® zamiast braku szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia półpaśca w okresie do 21 miesięcy od 2. dawki szczepienia (Tabela 11).

Analizę w podgrupach podzielonych ze względu na wiek przeprowadzono w kohorcie mTVC. Dla rozpatrywanej podgrupy (osoby w wieku 50 lat i starsze) wykazano, że szczepionka Shingrix® w porównaniu z placebo zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko półpaśca potwierdzonego metodą RT-PCR (Tabela 11).

**Tabela 11. Półpasiec (populacja mTVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHST**

Badanie	Okres obserwacji (mediana)	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	Wartość p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
<b>Główna analiza</b>										
Zoster-002	21 mies.	49/870	5,6	135/851	15,9	0,36 [0,26; 0,48]	-0,10 [-0,13; -0,07]	10 [8; 14]	<0,001	wysoki
<b>Analiza w grupie wiekowej ≥50 lat</b>										
Zoster-002	21 mies.	40/657	6,1	106/639	16,6	0,37 [0,26; 0,52]	-0,11 [-0,14; -0,07]	10 [8; 15]	<0,001	wysoki

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

W obu badaniach włączonych do analizy (ZOSTER-001 i ZOSTER-002) wyniki dotyczące wystąpienia półpaśca potwierdzonego metodą RT-PCR lub na podstawie oceny klinicznej badaczy analizowano w kohorcie osób, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki/placebo (populacja TVC). W pracy ZOSTER-002 mediana okresu obserwacji wynosiła 25 miesięcy począwszy od podania

1. dawki szczepionki/placebo. Okres obserwacji w badaniu ZOSTER-001 wynosił natomiast 15 miesięcy (14 miesięcy od podania 1. dawki szczepionki/placebo).

W badaniu ZOSTER-001 w okresie 15 miesięcy potwierdzono łącznie 2 przypadki półpaśca u osób w grupie placebo, natomiast u osób zaszczepionych 2 dawkami Shingrix® nie odnotowano przypadków półpaśca. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego (RR=0,19 [CI<sub>95%</sub>: 0,02; 2,05]), aczkolwiek badanie to nie miało na celu oceny skuteczności szczepionki Shingrix® w tym obszarze, stąd zbyt mała próba, aby móc wykazać różnice w tym zakresie (Tabela 12).

W badaniu ZOSTER-002 stwierdzono łącznie 70 przypadków półpaśca u osób zaszczepionych szczepionką Shingrix® oraz 172 przypadki półpaśca u osób w grupie placebo. W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że ryzyko wystąpienia półpaśca jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,41 [CI<sub>95%</sub>: 0,31; 0,53]). NNT wynosi 10, co oznacza, że stosując u 10 osób Shingrix® zamiast braku szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia półpaśca w okresie do 25 miesięcy od podania 1. dawki szczepionki (Tabela 12).

Uwzględniając dużą heterogeniczność obu prac oraz brak przypadków półpaśca w grupie badanej w badaniu ZOSTER-001 nie przeprowadzono kumulacji ilościowej wyników (metaanaliza) obu badań dla analizowanego punktu końcowego.

Dodatkowo w pracy ZOSTER-002 przeprowadzono analizę m.in. w podgrupach podzielonych ze względu na wiek w kohorcie TVC. Dla rozpatrywanej podgrupy (osoby w wieku 50 lat i starsze) wykazano, że szczepionka Shingrix® w porównaniu z placebo zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko półpaśca potwierdzonego metodą RT-PCR (Tabela 12).

**Tabela 12. Półpasiec (populacja TVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	Wartość p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
<b>Główna analiza</b>										
Zoster-001	15 mies.	0/31	0,0	2/30	6,7	0,19 [0,02; 2,05]	-0,07 [-0,21; 0,05]	NS	bd	wysoki
Zoster-002	25 mies.	70/922	7,6	172/924	18,6	0,41 [0,31; 0,53]	-0,11 [-0,14; -0,08]	10 [8; 13]	<0,001	wysoki
<b>Analiza w grupie wiekowej ≥50 lat</b>										
Zoster-002	25 mies.	57/692	8,2	133/695	19,1	0,43 [0,32; 0,58]	-0,11 [-0,15; -0,07]	10 [7; 14]	<0,001	wysoki

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

#### 2.2.4. Powikłania półpaśca w populacji pacjentów po aH SCT

Tylko w badaniu ZOSTER-002 analizowano występowanie powikłań w przebiegu półpaśca (oceniano częstość powikłań półpaśca z wykluczeniem PHN, PHN oraz hospitalizacje z powodu półpaśca). Tak jak wskazano powyżej, badanie ZOSTER-001 to stosunkowo mała liczebnie próba, w której półpasiec był raportowany tylko w grupie placebo u 2 pacjentów.

W badaniu ZOSTER-002 nie odnotowano zgonów w przebiegu półpaśca i jego powikłań w żadnej z grup.

Analizę powikłań półpaśca w badaniu ZOSTER-002 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 podaniu 2. dawki szczepionki/placebo. Mediana okresu obserwacji wynosiła 21 miesięcy począwszy od 30 dnia po podaniu 2. dawki szczepionki/placebo.

Powikłania półpaśca z wykluczeniem PHN stwierdzono u 3 osób (wszystkie przypadki - półpasiec rozsiany) zaszczepionych Shingrix® oraz u 13 osób (półpasiec rozsiany - 13 przypadków, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych - 1 przypadek) w grupie placebo. W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że ryzyko wystąpienia powikłań półpaśca innych niż PHN jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,23 [CI<sub>95%</sub>: 0,07; 0,73]). NNT wynosi 85, co oznacza, że stosując u 85 osób Shingrix® zamiast braku szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia powikłania półpaśca innego niż PHN w okresie do 21 miesięcy od podania 2. dawki szczepionki (Tabela 13). Oszacowany przez autorów poziom skuteczności szczepienia w profilaktyce innych niż neuralgia półpaścowa powikłań wynosi 77,8% [CI<sub>95%</sub>: 19,1; 95,9].

Neuralgia półpaścowa (PHN) wystąpiła u jednej osoby zaszczepionej Shingrix® oraz 9 osób w grupie placebo. Wykazano, że ryzyko wystąpienia neuralgii półpaścowej jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,11 [CI<sub>95%</sub>: 0,02; 0,66]). NNT wynosi 107, co oznacza, że stosując u 107 osób Shingrix® zamiast braku szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia neuralgii półpaścowej w okresie do 21 miesięcy od podania 2. dawki szczepionki (Tabela 13). Oszacowany przez autorów poziom skuteczności szczepienia w profilaktyce neuralgii półpaścowej wynosi 89,3% [CI<sub>95%</sub>: 22,5; 99,8].

W grupie 870 osób zaszczepionych szczepionką Shingrix® 2 osoby wymagały hospitalizacji z powodu półpaśca, a w grupie placebo hospitalizacji wymagało 13 z 851 osób. Wykazano, że ryzyko hospitalizacji z powodu półpaśca jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,15 [CI<sub>95%</sub>: 0,04; 0,59]). NNT wynosi 78, co oznacza, że stosując u 78 osób Shingrix® zamiast braku szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć hospitalizacji

z powodu półpaśca w okresie do 21 miesięcy od podania 2. dawki szczepionki (Tabela 13). Oszacowany przez autorów poziom skuteczności szczepienia w zapobieganiu hospitalizacjom w przebiegu półpaśca wynosi 84,7% [CI<sub>95%</sub>: 32,2; 96,6].

**Tabela 13. Powikłania półpaśca (populacja mTVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHST**

Badanie	Okres obserwacji (mediana)	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	Wartość p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
<b>Komplikacje ogółem z wykluczeniem PHN</b>										
Zoster-002	21 mies.	3/870	0,3	13/851	1,5	0,23 [0,07; 0,73]	-0,01 [-0,02; -0,003]	85 [44; 320]	0,02	wysoki
<b>PHN</b>										
Zoster-002	21 mies.	1/870	0,1	9/851	1,1	0,11 [0,02; 0,66]	-0,01 [-0,02; -0,003]	107 [53; 353]	0,02	wysoki
<b>Hospitalizacje z powodu półpaśca</b>										
Zoster-002	21 mies.	2/870	0,2	13/851	1,5	0,15 [0,04; 0,59]	-0,01 [-0,02; -0,005]	78 [42; 207]	0,01	wysoki

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

W badaniu ZOSTER-002 wyniki dotyczące powikłań półpaśca analizowano również w kohorcie osób, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki/placebo (populacja TVC). Mediana okresu obserwacji wynosiła 25 miesięcy począwszy od podania 1. dawki szczepionki/placebo.

Powikłania półpaśca z wykluczeniem PHN stwierdzono u 5 osób (półpasiec rozsiany) zaszczepionych Shingrix® oraz u 19 osób (półpasiec rozsiany - 17 przypadków, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych - 1 przypadek, zapalenie opon mózgowych - 1 przypadek) w grupie placebo. Wykazano, że ryzyko wystąpienia powikłań półpaśca innych niż PHN jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,26 [CI<sub>95%</sub>: 0,10; 0,68]). NNT wynosi 67, co oznacza, że stosując u 67 osób Shingrix® zamiast placebo, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia powikłania półpaśca innego niż PHN w okresie do 25 miesięcy (Tabela 14).

Neuralgia półpaścowa (PHN) wystąpiła u 4 osób zaszczepionych Shingrix® oraz u 12 osób w grupie placebo. Wykazano, że ryzyko wystąpienia neuralgii półpaścowej jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,33 [CI<sub>95%</sub>: 0,11; 0,98]). NNT wynosi 116, co oznacza, że stosując u 116 osób Shingrix® zamiast braku szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia neuralgii półpaścowej w okresie do 25 miesięcy (Tabela 14).

W grupie 922 osób zaszczepionych Shingrix® 4 osoby wymagały hospitalizacji z powodu półpaśca, a w grupie placebo hospitalizacji wymagało 20 z 924 osób. Wykazano, że ryzyko hospitalizacji z powodu półpaśca jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,20 [CI<sub>95%</sub>: 0,07; 0,56]). NNT wynosi 58, co oznacza, że stosując u 58 osób Shingrix®

zamiast braku szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć hospitalizacji z powodu półpaśca w okresie do 25 miesięcy (Tabela 14).

Tabela 14. Powikłania półpaśca (populacja TVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT

Badanie	Okres obserwacji (mediana)	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	Wartość p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
<b>Komplikacje ogółem z wykluczeniem PHN</b>										
Zoster-002	25 mies.	5/922	0,5	19/924	2,1	0,26 [0,10; 0,68]	-0,02 [-0,03; -0,01]	67 [37; 191]	0,006	wysoki
<b>PHN</b>										
Zoster-002	25 mies.	4/922	0,4	12/924	1,3	0,33 [0,11; 0,98]	-0,01 [-0,02; 0,00]	116 [54; 4 652]	0,07	wysoki
<b>Hospitalizacje z powodu półpaśca</b>										
Zoster-002	25 mies.	4/922	0,4	20/924	2,2	0,20 [0,07; 0,56]	-0,02 [-0,03; -0,01]	58 [35; 132]	0,003	wysoki

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

### 2.2.5. Jakość życia w populacji pacjentów po aHSCT

W badaniu ZOSTER-002 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 4 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). 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 (*Activities of Daily Living*) jest obliczany przez uśrednienie wyników dla 7 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 mierzonym w skali ZBPI wyniosła 82,5% (Tabela 15).

**Tabela 15. Ocena jakości życia według ZBPI „najgorszy ból” dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT**

Badanie	Grupa wiekowa	Shingrix®				PLC				Wartość p	VE [CI 95%]
		n	N	ZBPI - SIS	ZBPI - BIS	n	N	ZBPI - SIS	ZBPI - BIS		
Zoster-002	≥50 lat	37	654	6,155	3,326	104	637	31,348	18,857	bd	82,4 [72,5; 92,3]
	ogółem	46	867	5,572	2,960	133	849	28,706	16,921	bd	82,5 [73,6; 91,4]

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 półpaścem w grupie

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki kwestionariusza ZBPI w części oceniającej aktywności życia codziennego (ADL, *Activities of Daily Living*). Oszacowana ogólna skuteczność szczepienia w zmniejszaniu obciążenia chorobą w zakresie codziennych aktywności (ADL) mierzona w skali ZBPI wynosiła 82,8% w badaniu ZOSTER-002 (Tabela 16).

**Tabela 16. Ocena jakości życia według ZBPI „ADL Summary Scores” dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT**

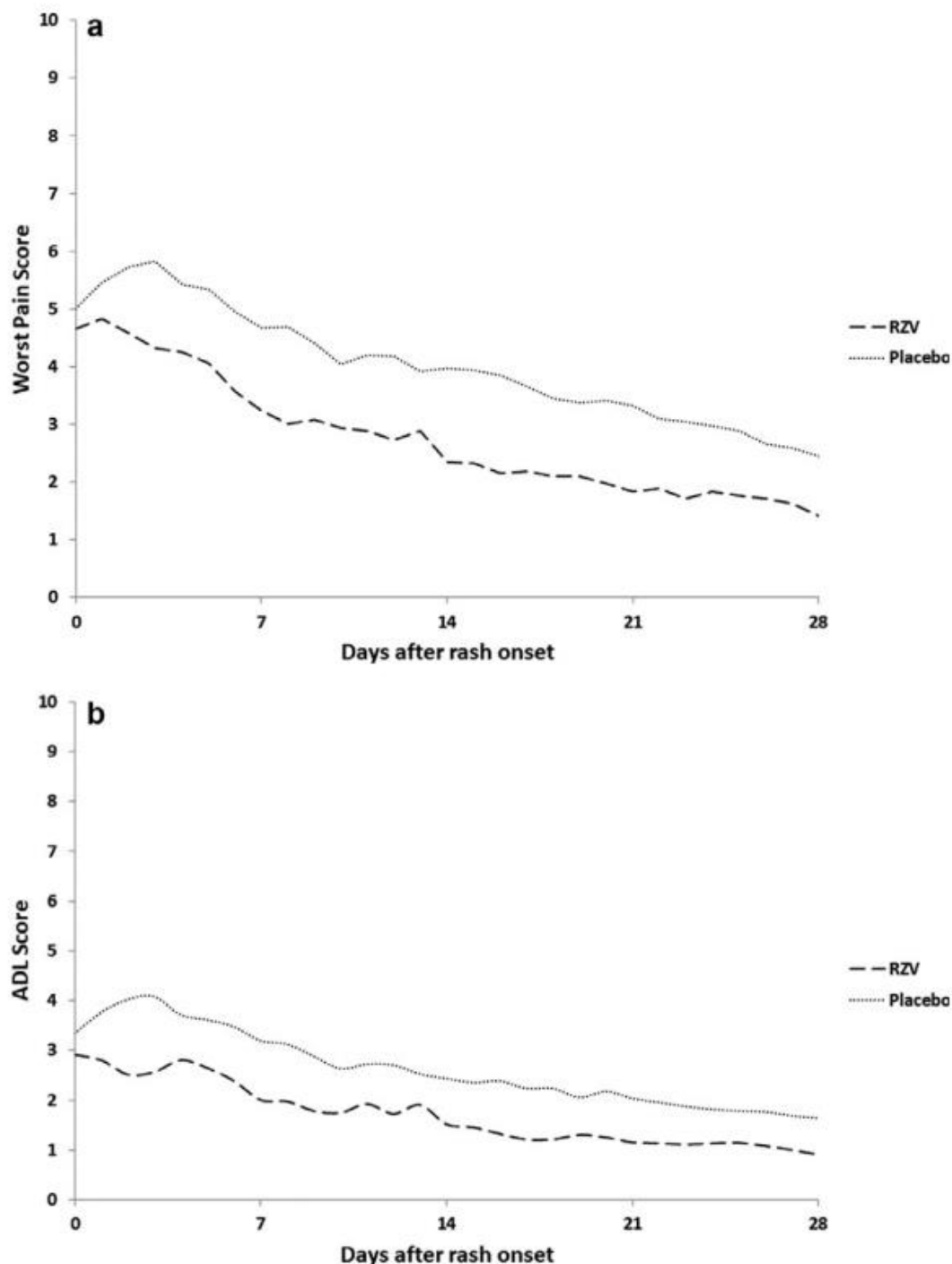
Badanie	Grupa wiekowa	Shingrix®				PLC				Wartość p	VE [CI 95%]
		n	N	ZBPI - SIS	ZBPI - BIS	n	N	ZBPI - SIS	ZBPI - BIS		
Zoster-002	≥50 lat	37	654	3,908	2,112	104	637	21,355	12,846	bd	83,6 [73,9; 93,3]
	ogółem	46	867	3,776	2,007	133	849	19,770	11,654	bd	82,8 [73,3; 92,3]

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

Niezależnie od punktu pomiaru średni wynik w skali ZBPI w częściach dotyczących „najgorszego bólu” oraz aktywności życia codziennego był istotnie statystycznie niższy w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo ( $p=0,003$  i  $p=0,012$  odpowiednio). Podobne wyniki uzyskano dla poszczególnych obszarów w skali ZBPI ADL (tj. ZBPI *general activity score*:  $p=0,009$ , ZBPI *mood score*:  $p=0,067$ , ZBPI *walking ability score*:  $p=0,002$ , ZBPI *normal work score*:  $p=0,003$ , ZBPI *relations score*:  $p=0,022$ , ZBPI *sleep score*:  $p=0,018$ , ZBPI *enjoyment of life score*:  $p=0,046$ ). Na rysunku poniżej przedstawiono średnie wyniki w skali ZBPI „najgorszy ból” i ZBPI „aktywności życia codziennego” w okresie pierwszych 28 dni po wystąpieniu wysypki.



Rysunek 1. Średni wynik w skali ZBPI „najgorszy ból” (A) oraz ZBPI „aktywności życia codziennego”(B) w okresie 28 dni po wystąpieniu wysypki (populacja mTVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHST



W tabeli poniżej (Tabela 17) przedstawiono dodatkowo dane dotyczące średniego wyniku w kwestionariuszu ZBPI w częściach dotyczących „najgorszego bólu” i „średniego bólu w okresie ostatnich 24 godzin”. Średni wynik w części oceniającej „najgorszy ból” oraz „średni ból w okresie

ostatnich 24 godzin” był istotnie statystycznie niższy w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio MD=-1,30 [CI<sub>95%</sub>: -2,22; -0,38] oraz MD=-1,00 [CI<sub>95%</sub>: -1,86; -0,14]).

**Tabela 17. Średni wynik w skali ZBPI mierzony liczbą punktów dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	Shingrix®		PLC		Wartość p	MD [95%CI]
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
ZBPI „najgorszy ból”	do 14 dni po wystąpieniu objawów półpaśca	ZOSTER-002	44	5,8 (3,06)	125	7,1 (2,54)	0,0111	-1,30 [-2,22; -0,38]
ZBPI „średni ból”			44	4,7 (2,7)	125	5,7 (2,44)	0,0183	-1,00 [-1,86; -0,14]

W tabeli poniżej (Tabela 18) przedstawiono dodatkowo dane dotyczące średniego wyniku w kwestionariuszu ZBPI w częściach dotyczących „najgorszego bólu” i „aktywności życia codziennego” mierzonego powierzchnią obszaru pod krzywą. Niezależnie od momentu przeprowadzenia pomiaru średni wynik mierzony obszarem pod krzywą w części oceniającej „najgorszy ból” oraz „aktywności dnia codziennego” był istotnie statystycznie niższy w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio p=0004 oraz p=0,014).

**Tabela 18. Średni wynik w skali ZBPI mierzony obszarem pod krzywą (AUC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	Shingrix®		PLC		Wartość p	VE	MD [95%CI]
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
ZBPI „najgorszy ból”	30 dni	ZOSTER-002	44	77,52 (66,34)	125	115,69 (72,5)	0,003	33,0	-38,17 [-62,55; -13,79]
	90 dni		44	103,89 (123,31)	125	167,74 (150,63)	0,004	38,1	-63,85 [-113,35; -14,35]
	180 dni		44	105,28 (128,29)	125	186,94 (211,97)	0,003	43,7	-81,66 [-148,28; -15,04]
ZBPI „ADL”	30 dni	ZOSTER-002	44	49,73 (53,63)	125	75,92 (65,56)	0,012	34,5	-26,19 [-47,73; -4,65]
	90 dni		44	69,52 (97,12)	125	114,06 (126,65)	0,014	39,0	-44,54 [-85,68; -3,40]
	180 dni		44	70,17 (97,88)	125	125,78 (160,64)	0,014	44,2	-55,61 [-106,14; -5,08]

Tak jak wskazano powyżej, do oceny jakości życia w badaniu ZOSTER-002 wykorzystano również kwestionariusz SF-36 oraz EQ-5D.

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). Kwestionariusz SF-36 wypełniano na początku badania oraz u osób, u których wystąpił półpasiec, co tydzień przez cały okres wypełniania kwestionariuszy ZBPI. Porównanie poszczególnych obszarów mierzonych za pomocą SF-36 między grupami Shingrix® i placebo wskazuje na tendencję do lepszej jakości życia w grupie stosującej szczepionkę Shingrix® niż w grupie placebo. Po tygodniu od wystąpienia wysypki, w czasie gdy obserwowano największe różnice, istotne statystycznie różnice na korzyść Shingrix® ( $p < 0,05$ ) stwierdzono dla następujących obszarów w skali SF-36: dolegliwości bólowe, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego oraz komponent psychiczny.

Skala EQ-5D jest użytecznym narzędziem szeroko wykorzystywanym do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem. Bioców autologicznego aHSTC poproszono o ocenę stopnia ich problemów (brak problemu, umiarkowane problemy i poważne problemy) w 5 obszarach: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i niepokój/depresja. Kombinacja odpowiedzi dla 5 obszarów daje 243 możliwe stany zdrowia, z których każdy można przełożyć na wynik użyteczności w zakresie od poniżej 0 (stan zdrowia gorszy niż śmierć) do 1 (najlepszy możliwy stan zdrowia). Kwestionariusze EQ-5D wypełniano na początku badania oraz u osób, u których wystąpił półpasiec, co tydzień przez cały okres wypełniania kwestionariuszy ZBPI.

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 wraz z poprawą stanu zdrowia chorych, ale negatywny wpływ półpaśca na jakość życia utrzymywał się do końca 4. tygodnia. Szacunkowe różnice w średnich wynikach użyteczności w skali EQ-5D między grupami Shingrix® i placebo były największe w 7. dniu (MD=0,14) i zmniejszały się wraz ze zdrowieniem chorych (Tabela 19). W 1. tygodniu wynik użyteczności EQ-5D był istotnie statystycznie wyższy w grupie osób zaszczepionych Shingrix® w porównaniu z placebo ( $p=0,0021$ ).

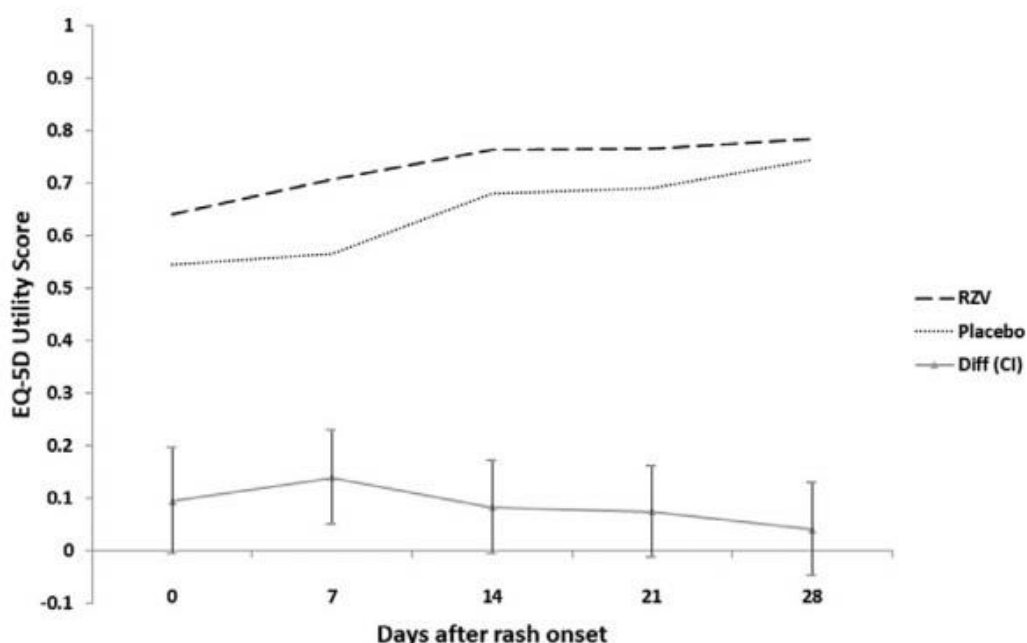
Tabela 19. Średni wynik w skali SF-36 i EQ-5D dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSTC

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	Shingrix®		PLC		Wartość p	MD [95%CI]
			N	Średnia <sup>^</sup>	N	Średnia <sup>^</sup>		
<i>Physical functioning</i>	1 tydz.	ZOSTER-002	49	64,21	135	60,41	0,4122	3,80 [-5,29; 12,89]
<i>Physical role</i>	1 tydz.	ZOSTER-002	49	58,45	135	49,32	0,0790	9,13 [-1,06; 19,32]
<i>Bodily pain</i>	1 tydz.	ZOSTER-002	49	53,18	135	39,85	0,0035	13,33 [4,38; 22,28]
<i>General health</i>	1 tydz.	ZOSTER-002	49	47,05	135	48,22	0,7350	1,17 [-7,94; 5,60]
<i>Vitality</i>	1 tydz.	ZOSTER-002	49	49,76	135	43,92	0,1566	5,84 [-2,24; 13,91]
<i>Social functioning</i>	1 tydz.	ZOSTER-002	49	68,81	135	55,88	0,0046	12,93 [3,99; 21,87]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	Shingrix®		PLC		Wartość p	MD [95%CI]
			N	Średnia <sup>^</sup>	N	Średnia <sup>^</sup>		
<i>Role emotional</i>	1 tydz.	ZOSTER-002	49	77,62	135	67,13	0,0304	10,49 [0,99; 19,98]
<i>Mental health</i>	1 tydz.	ZOSTER-002	49	74,44	135	66,69	0,0339	7,75 [0,59; 14,91]
PCS	1 tydz.	ZOSTER-002	49	41,14	135	39,62	0,3252	1,52 [-1,51; 4,56]
MCS	1 tydz.	ZOSTER-002	49	49,08	135	44,10	0,0095	4,97 [1,22; 8,73]
EQ-5D utility score	1 tydz.	ZOSTER-002	49	0,7075	135	0,5670	0,0021	0,14 [0,05; 0,23]
EQ-5D VAS score	1 tydz.	ZOSTER-002	49	67,7	135	63,5	0,1944	4,2 [-2,2; 10,6]

<sup>^</sup> - średnia wyznaczana metodą najmniejszych kwadratów (LS Mean)

Rysunek 2. Wynik w skali EQ-5D Utility Score dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT



## 2.2.6. Nasilenie bólu w populacji pacjentów po aHSCT

W tabeli poniżej (Tabela 20) przedstawiono dane dotyczące liczby osób ze znacznym nasileniem bólu związanym z półpasiec i ocenianym za pomocą kwestionariusza ZBPI. Za ból o znacznym nasileniu uznawano ból, którego objawy oceniono na minimum 7 punktów w skali ZBPI 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  $\geq 7$  w skali ZBPI „najgorszy ból”) jest istotnie statystycznie niższe w grupie

Shingrix® w porównaniu do grupy placebo w badaniu ZOSTER-002 (RR=0,69 [CI<sub>95%</sub>: 0,48; 0,93]). NNT wynosi 5, co oznacza, że stosując u 5 osób Shingrix® zamiast braku szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia bólu o znacznym nasileniu ocenianym w skali ZBPI „najgorszy ból” w okresie 14 dni od wystąpienia wysypki (Tabela 20).

W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że ryzyko wystąpienia bólu o znacznym nasileniu (wynik  $\geq 7$  w skali ZBPI „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin”) jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,52 [CI<sub>95%</sub>: 0,28; 0,88]) w badaniu ZOSTER-002. Wartość NNT wyniosła 5, co oznacza, że stosując u 5 osób Shingrix® zamiast braku 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 14 dni od wystąpienia wysypki wskazującej na rozwój półpaśca (Tabela 20). Oszacowana w badaniu skuteczność szczepionki Shingrix® w prewencji bólu o znacznym nasileniu w skali ZBPI (*Zoster Brief Pain Inventory*) wynosi 30,6% [CI<sub>95%</sub>: 6,7; 51,8].

**Tabela 20. Ból o znacznym nasileniu oceniany w skali ZBPI (populacja mTVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	Wartość p GRADE	
		n/N	%	n/N	%					
<b>Ból o znacznym nasileniu (wynik <math>\geq 7</math> w skali ZBPI „najgorszy ból”)</b>										
Zoster-002	do 14 dni po wystąpieniu objawów półpaśca	21/44	47,7	86/125	68,8	0,69 [0,48; 0,93]	-0,21 [-0,37; -0,04]	5 [3; 24]	bd	wysoki
<b>Ból o znacznym nasileniu (wynik <math>\geq 7</math> w skali ZBPI „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin”)</b>										
Zoster-002	do 14 dni po wystąpieniu objawów półpaśca	10/44	22,7	55/125	44,0	0,52 [0,28; 0,88]	-0,21 [-0,35; -0,05]	5 [3; 22]	bd	wysoki

Poniżej przedstawiono dodatkowo dane dotyczące liczby osób z klinicznie istotnym bólem związanym z półpaścem 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” i „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin”. Tutaj również należy zaznaczyć, że ocena tego punktu końcowego dotyczy wyłącznie podgrupy osób, u których wystąpił półpaśiec, 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  $\geq 3$  w skali ZBPI „najgorszy ból”) jest niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo, aczkolwiek zaobserwowane różnice nie są istotne statystycznie. Podobne wyniki uzyskano w przypadku istotnego klinicznie bólu mierzonego za pomocą kwestionariusza ZBPI „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin” (Tabela 21).

Tabela 21. Klinicznie istotny ból (populacja mTVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Wartość p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
<b>Klinicznie istotny ból (wynik ≥3 w skali ZBPI „najgorszy ból”)</b>										
Zoster-002	do 14 dni po wystąpieniu objawów pódpaśca	36/44	81,8	115/125	92,0	0,89 [0,74; 1,004]	-0,10 [-0,25; 0,004]	NS	bd	wysoki
<b>Klinicznie istotny ból (wynik ≥3 w skali ZBPI „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin”)</b>										
Zoster-002	do 14 dni po wystąpieniu objawów pódpaśca	34/44	77,3	109/125	87,2	0,89 [0,72; 1,03]	-0,10 [-0,25; 0,02]	NS	bd	wysoki

### 2.2.7. Czas trwania klinicznie istotnego bólu związanego z pódpaścem w populacji pacjentów po aHSCT

W tabeli poniżej (Tabela 22) przedstawiono dane dotyczące czasu trwania klinicznie istotnego bólu (wynik ≥3 w skali ZBPI „najgorszy ból”) u osób z potwierdzonym pódpaścem w badaniu ZOSTER-002 dla populacji ogólnej.

Skuteczność szczepionki Shingrix® w skróceniu czasu trwania klinicznie istotnego bólu związanego z pódpaścem (wynik ≥3 w skali ZBPI „najgorszy ból”) u uczestników z potwierdzonym epizodem pódpaśca została oszacowana na poziomie 38%. Na podstawie uzyskanych danych wykazano, że szczepionka Shingrix® zmniejsza ryzyko wystąpienia klinicznie istotnego bólu związanego z pódpaścem (HR=0,62 [CI<sub>95%</sub>: 0,42; 0,89]; p=0,01).

Tabela 22. Czas trwania klinicznie istotnego bólu (wynik ≥3 w skali ZBPI „najgorszy ból”) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		Wartość p	HR [95%CI]
		n	T	n	T		
Zoster-002	22 mies.	37	892	120	6275	0,01	0,62 [0,42; 0,89]

n – liczba osób z co najmniej jednym potwierdzonym epizodem pódpaśca oraz co najmniej 1 dniem klinicznie istotnego bólu związanego z pódpaścem; T – suma liczby dni z klinicznie istotnym bólem związanym z pódpaścem

W badaniu ZOSTER-002 mediana czasu do ustąpienia klinicznie istotnego bólu wynosiła 20 dni w grupie Shingrix® i 31 dni w grupie placebo. Zaobserwowane różnice w odniesieniu do tego punktu końcowego były istotne statystycznie (p=0,048).

## 2.2.8. Podejrzenie półpaśca w populacji pacjentów po przeszczepie nerki

W badaniu ZOSTER-041 włączonym do analizy dla porównania Shingrix® z placebo u pacjentów po przeszczepie nerki analizowano dane dotyczące liczby osób, u których podejrzewano wystąpienie półpaśca przez badacza.

Analizę przeprowadzono dla populacji TVC, która obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki/placebo. Do 13. miesiąca badania w grupie Shingrix® odnotowano 3 przypadki podejrzenia półpaśca (jeden z nich wystąpił u osoby, która nie otrzymała jeszcze 2 dawek szczepienia), natomiast w grupie placebo stwierdzono 7 takich przypadków (dane te w badaniu przedstawiono w ramach analizy bezpieczeństwa). W wyniku przeprowadzonych obliczeń nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia podejrzenia półpaśca (RR=0,43 [CI<sub>95%</sub>: 0,12; 1,49]). Badanie ZOSTER-041 nie miało na celu oceny skuteczności szczepionki Shingrix®, stąd zbyt niska próba, aby wykazać istotne statystycznie różnice w tym zakresie (Tabela 23).

Tabela 23. Podejrzenie półpaśca dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po przeszczepie nerki (TVC)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Wartość p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
Zoster-041	13. mies.	3/132	2,3	7/132	5,3	0,43 [0,12; 1,49]	-0,03 [-0,09; 0,02]	NS	bd	wysoki

Populacja TVC - uwzględnia osoby, które otrzymały co najmniej 1 dawkę szczepionki lub placebo

## 2.2.9. Półpasiec w populacji pacjentów zakażonych HIV

W badaniu ZOSTER-015 włączonym do analizy dla porównania Shingrix® z placebo u pacjentów zakażonych HIV analizowano dane dotyczące liczby osób, u których wystąpił półpasiec.

Analizę przeprowadzono dla populacji TVC, która obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki/placebo. W okresie 18 miesięcy odnotowano tylko jeden przypadek półpaśca, który wystąpił po 83 dniach od podania pierwszej (i jedynej) dawki szczepionki Shingrix®. Rozpoznanie nie zostało potwierdzone w badaniu PCR. Dane te w badaniu przedstawiono w ramach analizy bezpieczeństwa. W wyniku przeprowadzonych obliczeń nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia półpaśca (RR=1,99 [CI<sub>95%</sub>: 0,17; 24,09]). Badanie ZOSTER-015 nie było ukierunkowane na ocenę skuteczności szczepionki Shingrix®, stąd zbyt niska próba, aby wykazać różnice w tym zakresie (Tabela 24).

Tabela 24. Półpasiec dla porównania Shingrix® vs PLC u osób zakażonych HIV (TVC)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Wartość p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
Zoster-015	18. mies.	1/74	1,4	0/49	0,0	1,99 [0,17; 24,09]	0,01 [-0,05; 0,09]	NS	bd	wysoki

Populacja TVC - uwzględnia osoby, które otrzymały co najmniej 1 dawkę szczepionki lub placebo

## 2.3. Ocena bezpieczeństwa

### 2.3.1. Zgony

We wszystkich 6 randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Shingrix® z placebo u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca podano informację o liczbie zgonów. W jednym z badań (ZOSTER-015) nie wystąpił żaden zgon w okresie obserwacji. Kumulacja wyników 5 pozostałych badań nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo w zakresie ryzyka zgonu (RR=0,92 [CI<sub>95%</sub>: 0,75; 1,12]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 25, Rysunek 3).

W żadnym z badań nie stwierdzono związku przyczynowego pomiędzy raportowanymi zgonami a otrzymanym szczepieniem, z wyjątkiem jednego zgonu w badaniu ZOSTER-039, który zakwalifikowano jako potencjalnie związany ze szczepieniem. W pracy tej odnotowano zgon noworodka, którego matka otrzymała ostatnią dawkę szczepionki około 34 dni przed ostatnią miesiączką. Dziecko urodziło się w 36. tygodniu ciąży bez widocznych wad wrodzonych i zmarło kilka minut po urodzeniu z powodu trudności w oddychaniu. Brak szczegółów dotyczących przebiegu porodu i nie przeprowadzono również sekcji zwłok (Tabela 25).



Rysunek 3. Zgony (populacja TVC)

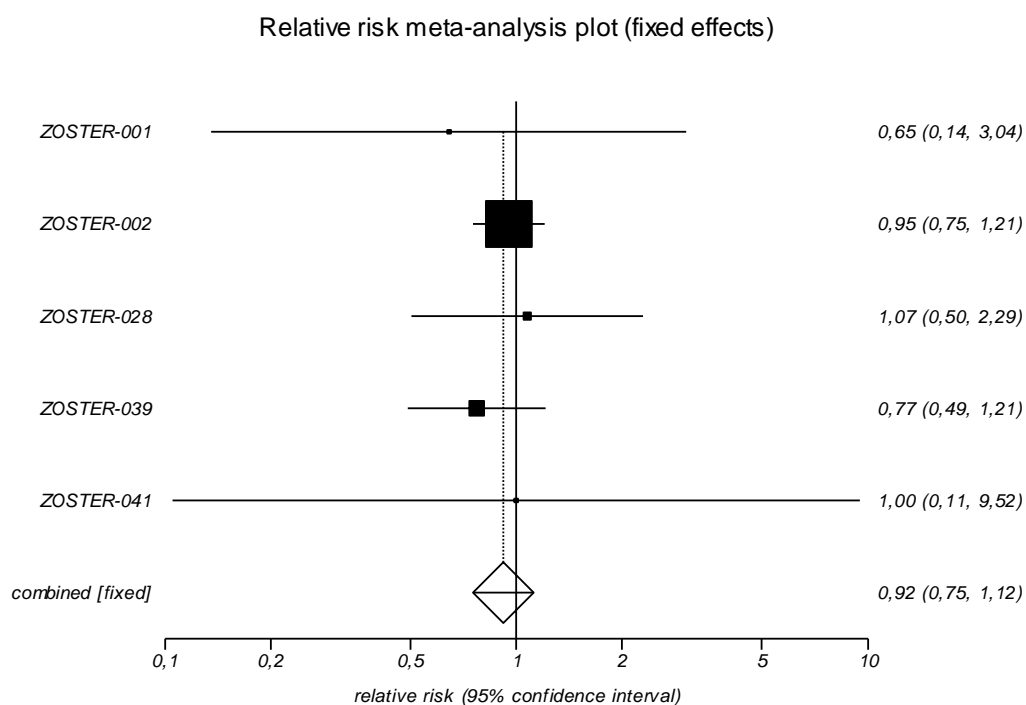


Tabela 25. Zgony (populacja TVC)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Zgony ogółem</b>									
Zoster-001	do 15 mies.	2/31	6,5	3/30	10,0	0,65 [0,14; 3,04]	-0,04 [-0,20; 0,12]	NS	wysoki
Zoster-002	do 29 mies.	118/922	12,8	124/924	13,4	0,95 [0,75; 1,21]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS	wysoki
Zoster-015	do 18 mies.	0/74	0,0	0/49	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-028	do 13 mies.	12/117	10,3	11/115	9,6	1,07 [0,50; 2,29]	0,01 [-0,07; 0,09]	NS	wysoki
Zoster-039	do 13 mies.	29/283	10,2	37/279	13,3	0,77 [0,49; 1,21]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS	wysoki
Zoster-041	do 13 mies.	1/132	0,8	1/132	0,8	1,00 [0,11; 9,52]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>do 29 mies.</b>	<b>162/1485</b>	<b>10,9</b>	<b>176/1480</b>	<b>11,9</b>	<b>0,92 [0,75; 1,12]</b>	<b>-0,01 [-0,03; 0,01]</b>	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,966363 (df = 4) P = 0,9149									
<b>Zgony potencjalnie związane ze szczepieniem</b>									
Zoster-001	do 15 mies.	0/31	0,0	0/30	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-002	do 29 mies.	0/922	0,0	0/924	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-015	do 18 mies.	0/74	0,0	0/49	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-028	do 13 mies.	0/117	0,0	0/115	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-039	do 13 mies.	1/283	0,4	0/279	0,0	2,96 [0,24; 35,91]	0,004 [-0,01; 0,03]	NS	wysoki

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-041	do 13 mies.	0/132	0,0	0/132	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki

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

### 2.3.2. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

We wszystkich 6 randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Shingrix® z placebo u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca analizowano dane dotyczące 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 maksymalnie do 18 miesięcy. Na podstawie kumulacji wyników 6 badań nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo (RR=0,94 [CI<sub>95%</sub>: 0,76; 1,17]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 26, Rysunek 4).

Rysunek 4. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

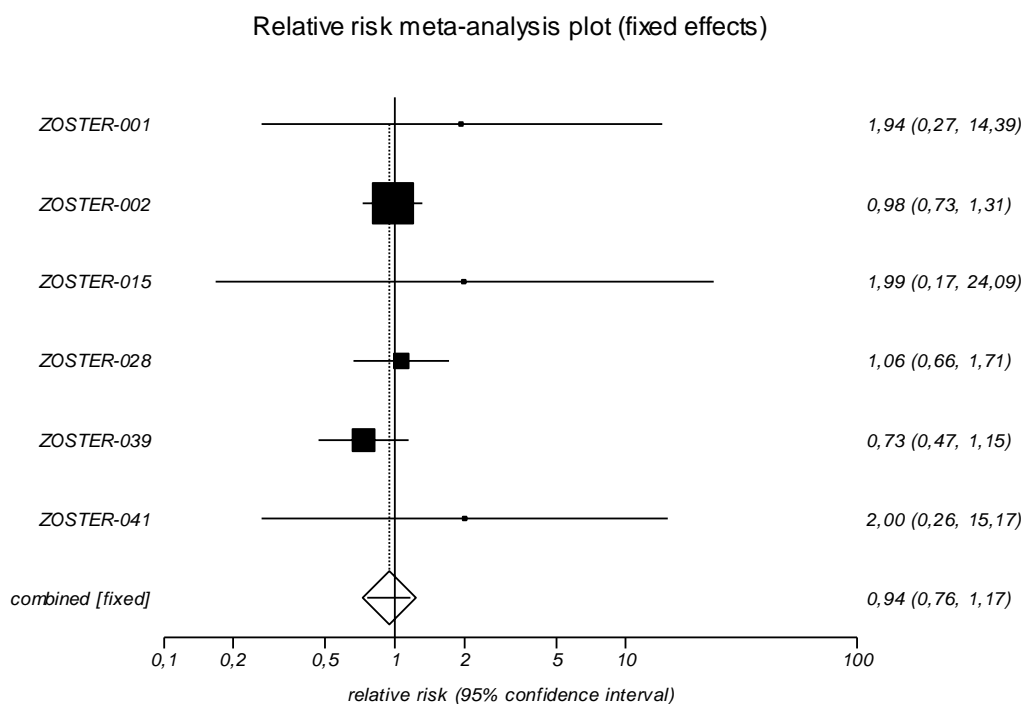


Tabela 26. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-041	do 13 mies.	0/132	0,0	0/132	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-001	do 15 mies.	2/31	6,5	1/30	3,3	1,94 [0,27; 14,39]	0,03 [-0,11; 0,18]	NS	wysoki
Zoster-002	do 13 mies.	79/922	8,6	81/924	8,8	0,98 [0,73; 1,31]	-0,002 [-0,03; 0,02]	NS	wysoki
Zoster-015	do 18 mies.	1/74	1,4	0/49	0,0	1,99 [0,17; 24,09]	0,01 [-0,05; 0,09]	NS	wysoki
Zoster-028	do 13 mies.	27/117	23,1	25/115	21,7	1,06 [0,66; 1,71]	0,01 [-0,09; 0,12]	NS	wysoki
Zoster-039	do 13 mies.	29/283	10,2	39/279	14,0	0,73 [0,47; 1,15]	-0,04 [-0,09; 0,02]	NS	wysoki
Zoster-041	do 13 mies.	2/132	1,5	1/132	0,8	2,00 [0,26; 15,17]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>do 18 mies.</b>	<b>140/1559</b>	<b>9,0</b>	<b>147/1529</b>	<b>9,6</b>	<b>0,94</b> <b>[0,76; 1,17]</b>	<b>-0,01</b> <b>[-0,03; 0,01]</b>	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,440846 (df = 5) P = 0,7854									

### 2.3.3. Nawrót/pogorszenie choroby podstawowej

Wyniki dotyczące liczby osób, u których stwierdzono nawrót lub pogorszenie choroby podstawowej lub odrzut przeszczepu podano w 5 spośród 6 włączonych do analizy prac.

W żadnej z prac nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego w okresie obserwacji wynoszącym maksymalnie do 29 miesięcy. Na podstawie kumulacji wyników 5 badań nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego (RR=0,92 [CI<sub>95%</sub>: 0,80; 1,05]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 27).

Rysunek 5. Nawrót/pogorszenie choroby podstawowej

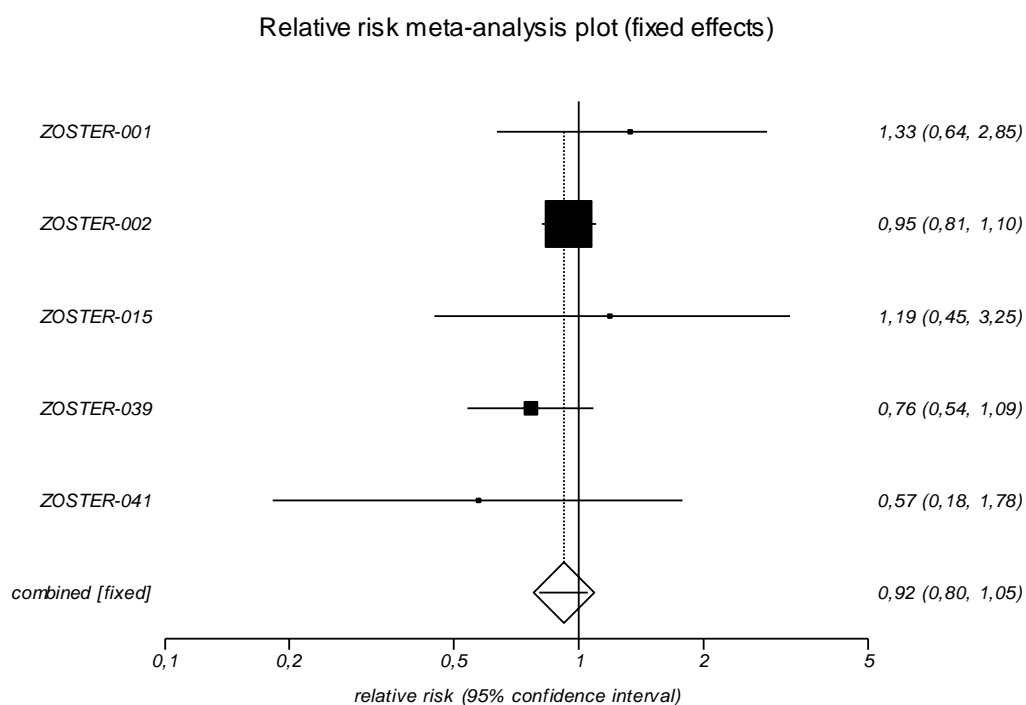


Tabela 27. Nawrót lub pogorszenie choroby podstawowej

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-001	do 15 mies.	11/31	35,5	8/30	26,7	1,33 [0,64; 2,85]	0,09 [-0,15; 0,31]	NS	wysoki
Zoster-002	do 29 mies.	239/922	25,9	253/924	27,4	0,95 [0,81; 1,10]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS	wysoki
Zoster-015	do 18 mies.	9/74	12,2	5/49	10,2	1,19 [0,45; 3,25]	0,02 [-0,11; 0,13]	NS	wysoki
Zoster-039	do 13 mies.	45/283	15,9	58/279	20,8	0,76 [0,54; 1,09]	-0,05 [-0,11; 0,02]	NS	wysoki
Zoster-041	do 13 mies.	4/132	3,0	7/132	5,3	0,57 [0,18; 1,78]	-0,02 [-0,08; 0,03]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>do 29 mies.</b>	<b>308/1442</b>	<b>21,4</b>	<b>331/1414</b>	<b>23,4</b>	<b>0,92 [0,80; 1,05]</b>	<b>-0,02 [-0,05; 0,01]</b>	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>

Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,937839 (df = 4) P = 0,5683

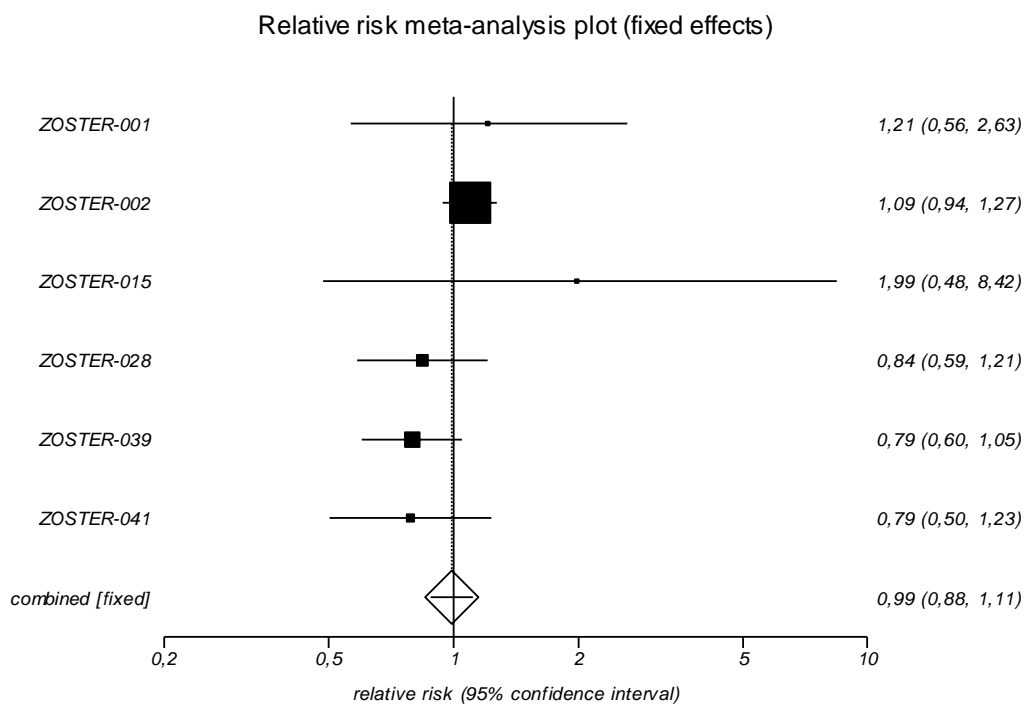
### 2.3.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W 6 randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Shingrix® z placebo u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca analizowano wyniki

dotyczące liczby osób, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. W żadnej z prac uwzględnionych w analizie nie zaobserwowano znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupą Shingrix® a placebo w odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych. Kumulacja wyników 6 badań nie wykazała znamiennej statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo w odniesieniu do tego punktu końcowego w okresie obserwacji wynoszącym do 18 miesięcy (RR=0,99 [CI<sub>95%</sub>: 0,88; 1,11]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 28, Rysunek 6).

Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądane analizowanych w okresie 30 dni po szczepieniu (RR=0,93 [CI<sub>95%</sub>: 0,73; 1,19]) (Tabela 28).

Rysunek 6. Ciężkie zdarzenia niepożądane



Rysunek 7. Ciężkie zdarzenia niepożądane w okresie obserwacji do 30 dni po szczepieniu

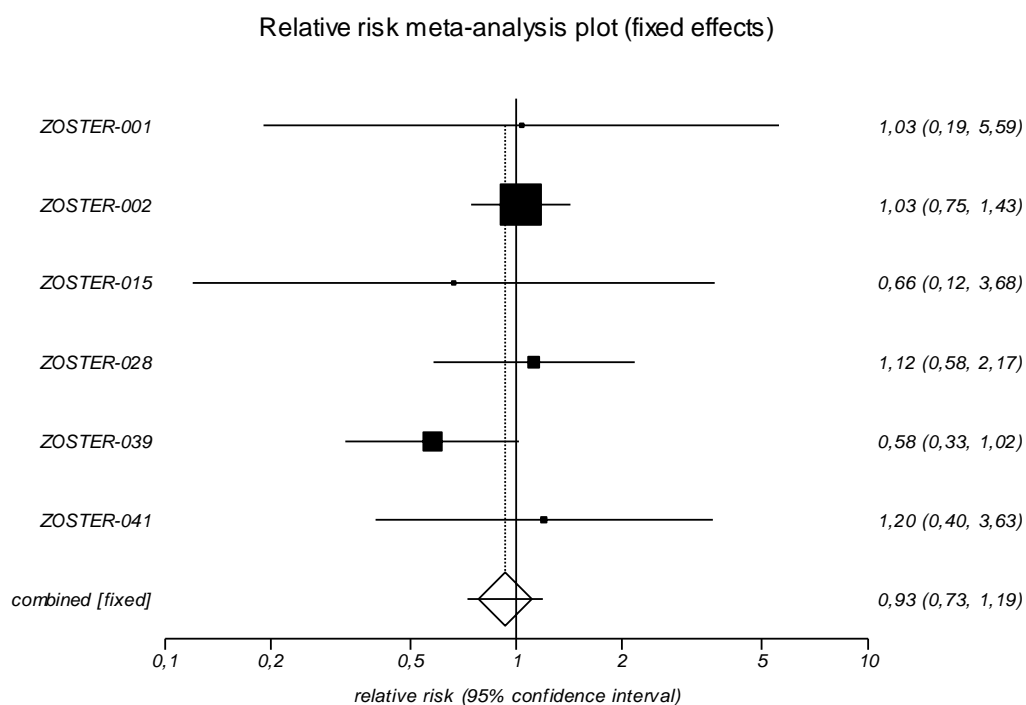


Tabela 28. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Główna analiza</b>									
Zoster-001	do 15 mies.	10/31	32,3	8/30	26,7	1,21 [0,56; 2,63]	0,06 [-0,18; 0,28]	NS	wysoki
Zoster-002	do 13 mies.	263/922	28,5	241/924	26,1	1,09 [0,94; 1,27]	0,02 [-0,02; 0,07]	NS	wysoki
Zoster-015	do 18 mies.	6/74	8,1	2/49	4,1	1,99 [0,48; 8,42]	0,04 [-0,07; 0,13]	NS	wysoki
Zoster-028	do 13 mies.	36/117	30,8	42/115	36,5	0,84 [0,59; 1,21]	-0,06 [-0,18; 0,06]	NS	wysoki
Zoster-039	do 13 mies.	66/283	23,3	82/279	29,4	0,79 [0,60; 1,05]	-0,06 [-0,13; 0,01]	NS	wysoki
Zoster-041	do 13 mies.	26/132	19,7	33/132	25,0	0,79 [0,50; 1,23]	-0,05 [-0,15; 0,05]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>do 18 mies.</b>	<b>407/1559</b>	<b>26,1</b>	<b>408/1529</b>	<b>26,7</b>	<b>0,99 [0,88; 1,11]</b>	<b>-0,003 [-0,03; 0,03]</b>	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 6,882908 (df = 5) P = 0,2295									
<b>Analiza w okresie 30 dni po szczepieniu</b>									

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-001	30 dni	2/29	6,9	2/30	6,7	1,03 [0,19; 5,59]	0,002 [-0,16; 0,17]	NS	wysoki
Zoster-002	30 dni	68/922	7,4	66/924	7,1	1,03 [0,75; 1,43]	0,002 [-0,02; 0,03]	NS	wysoki
Zoster-015	30 dni po ostatniej dawce	2/74	2,7	2/49	4,1	0,66 [0,12; 3,68]	-0,01 [-0,11; 0,06]	NS	wysoki
Zoster-028	do 30 dni po 2. dawce	16/117	13,7	14/115	12,2	1,12 [0,58; 2,17]	0,02 [-0,07; 0,10]	NS	wysoki
Zoster-039	do 30 dni po 2. dawce	17/283	6,0	29/279	10,4	0,58 [0,33; 1,02]	-0,04 [-0,09; 0,002]	NS	wysoki
Zoster-041	30 dni	6/132	4,5	5/132	3,8	1,20 [0,40; 3,63]	0,01 [-0,05; 0,06]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>do 30 dni</b>	<b>111/1557</b>	<b>7,1</b>	<b>118/1529</b>	<b>7,7</b>	<b>0,93</b> <b>[0,73; 1,19]</b>	<b>-0,01</b> <b>[-0,02; 0,01]</b>	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,642489 (df = 5) P = 0,6019									

### 2.3.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane ocenione jako związane ze szczepieniem

W 6 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania Shingrix® z placebo analizowano także dane dotyczące liczby osób, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ocenione jako związane ze szczepieniem. W 4 pracach odnotowano takie zdarzenia, natomiast w pracy ZOSTER-015 i ZOSTER-028 ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem nie wystąpiły u żadnej osoby ani w grupie badanej ani w grupie kontrolnej.

W wyniku kumulacji danych z 4 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=0,85 [CI<sub>95%</sub>: 0,29; 2,53]) (Tabela 29, Rysunek 8).

W żadnym z badań nie stwierdzono ciężkich zdarzeń niepożądanych ocenionych jako związane ze szczepieniem, które wystąpiły w okresie 30 dni od szczepienia, z wyjątkiem pracy ZOSTER-002. W badaniu ZOSTER-002, w którym uczestniczyły osoby po aHSCT, ciężkie zdarzenia niepożądane ocenione jako związane ze szczepieniem odnotowano u 0,1% osób w grupie Shingrix® (1 przypadek) oraz u 0,3% osób w grupie placebo (3 przypadki). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo w odniesieniu do częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych ocenionych jako związane ze szczepieniem w okresie 30 dni po szczepieniu (RR=0,33 [CI<sub>95%</sub>: 0,05; 2,33]) (Tabela 29).

Rysunek 8. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem

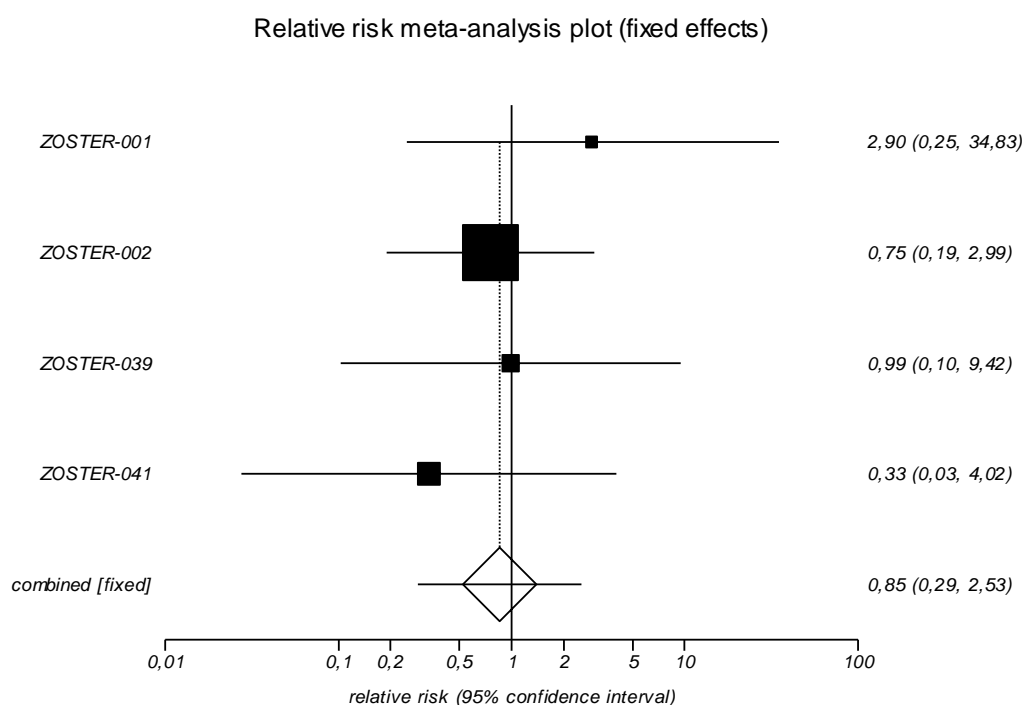


Tabela 29. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Główna analiza</b>									
Zoster-001	do 15 mies.	1/31	3,2	0/30	0,0	2,90 [0,25; 34,83]	0,03 [-0,06; 0,20]	NS	wysoki
Zoster-002	do 13 mies.	3/922	0,3	4/924	0,4	0,75 [0,19; 2,99]	-0,001 [-0,01; 0,01]	NS	wysoki
Zoster-015	do 18 mies.	0/74	0,0	0/49	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-028	do 13 mies.	0/117	0,0	0/115	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-039	do 13 mies.	1/283	0,4	1/279	0,4	0,99 [0,10; 9,42]	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	wysoki
Zoster-041	do 13 mies.	0/132	0,0	1/132	0,8	0,33 [0,03; 4,02]	-0,01 [-0,05; 0,01]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>do 18 mies.</b>	<b>5/1368</b>	<b>0,4</b>	<b>6/1365</b>	<b>0,4</b>	<b>0,85 [0,29; 2,53]</b>	<b>-0,001 [-0,01; 0,004]</b>	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,947966 (df = 3) P = 0,8138									
<b>Analiza w okresie 30 dni po szczepieniu</b>									
Zoster-001	30 dni	0/29	0,0	0/30	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-002	30 dni	1/922	0,1	3/924	0,3	0,33 [0,05; 2,33]	-0,002 [-0,01; 0,003]	NS	wysoki
Zoster-015	30 dni	0/74	0,0	0/49	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-028	30 dni po 2. dawce	0/117	0,0	0/115	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki



Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-039	do 30 dni po 2. dawce	0/283	0,0	0/279	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-041	30 dni	0/132	0,0	0/132	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki

### 2.3.6. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym

W 6 randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Shingrix® z placebo u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca analizowano dane o liczbie potencjalnych chorób autoimmunologicznych raportowanych po szczepieniu. W pracy ZOSTER-001 oraz ZOSTER-015 nie odnotowano takich chorób w żadnej z grup, dlatego wyniki tych badań nie zostały włączone do metaanalizy. Kumulacja wyników 4 pozostałych badań nie wykazała znamiennej statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo (RR=1,52 [CI<sub>95%</sub>: 0,77; 3,00]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 30, Rysunek 9).

W okresie 30 dni po szczepieniu nie odnotowano potencjalnych chorób autoimmunologicznych w żadnym z badań klinicznych włączonych do analizy, z wyjątkiem pracy ZOSTER-039, w której odnotowano jeden przypadek potencjalnej choroby o podłożu autoimmunologicznym w grupie zaszczepionej Shingrix®. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości potencjalnych chorób autoimmunologicznych w okresie do 30 dni po szczepieniu (RR=2,96 [0,24; 35,91]). (Tabela 30).

Rysunek 9. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym

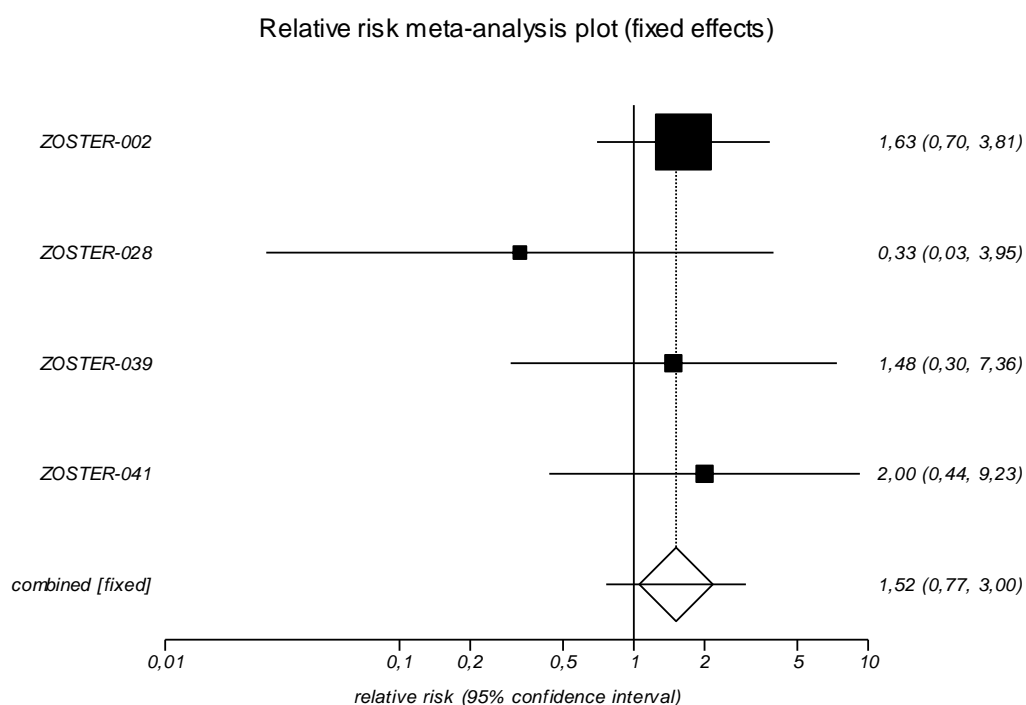


Tabela 30. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Główna analiza</b>									
Zoster-001	do 15 mies.	0/31	0,0	0/30	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-002	do 13 mies.	13/922	1,4	8/924	0,9	1,63 [0,70; 3,81]	0,005 [-0,01; 0,02]	NS	wysoki
Zoster-015	do 18 mies.	0/74	0,0	0/49	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-028	do 13 mies.	0/117	0,0	1/115	0,9	0,33 [0,03; 3,95]	-0,01 [-0,06; 0,01]	NS	wysoki
Zoster-039	do 13 mies.	3/283	1,1	2/279	0,7	1,48 [0,30; 7,36]	0,003 [-0,02; 0,02]	NS	wysoki
Zoster-041	do 13 mies.	4/132	3,0	2/132	1,5	2,00 [0,44; 9,23]	0,02 [-0,03; 0,06]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>do 18 mies.</b>	<b>20/1454</b>	<b>1,4</b>	<b>13/1450</b>	<b>0,9</b>	<b>1,52 [0,77; 3,00]</b>	<b>0,005 [-0,003; 0,01]</b>	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,016619 (df = 3) P = 0,7972									
<b>Analiza w okresie 30 dni po szczepieniu</b>									
Zoster-001	30 dni	0/31	0,0	0/30	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-015	30 dni	0/74	0,0	0/49	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-028	30 dni	0/117	0,0	0/115	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-039	30 dni	1/283	0,4	0/279	0,0	2,96 [0,24; 35,91]	0,003 [-0,01; 0,03]	NS	wysoki
Zoster-041	30 dni	0/132	0,0	0/132	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki

### 2.3.7. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym ocenione jako związane ze szczepieniem

W 3 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Shingrix® z placebo analizowano także dane o liczbie potencjalnych chorób autoimmunologicznych raportowanych po szczepieniu i ocenionych jako związane ze szczepieniem. W pracy ZOSTER-001 i ZOSTER-015 nie odnotowano takich zdarzeń w żadnej z grup, stąd wyników tych badań nie włączono do metaanalizy. W pracy ZOSTER-002 nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo w odniesieniu do ryzyka chorób autoimmunologicznych związanych ze szczepieniem (RR=7,02 [CI<sub>95%</sub>: 0,66; 74,93]) (Tabela 31).

Tabela 31. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym związane ze szczepieniem

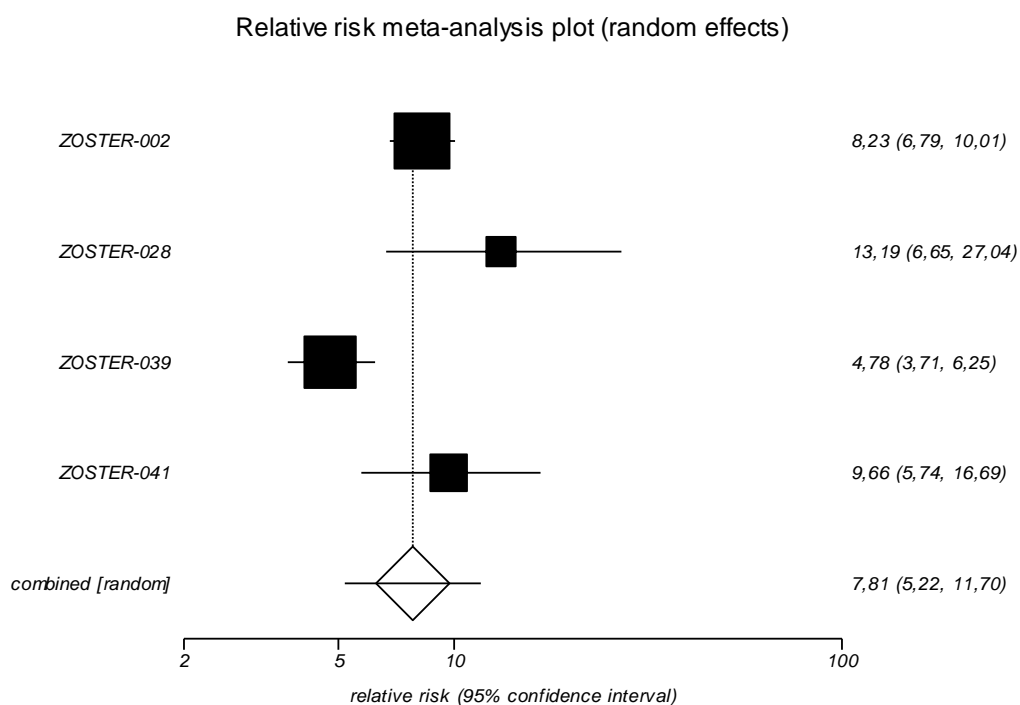
Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-001	do 15 mies.	0/31	0,0	0/30	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-002	do 13 mies.	3/922	0,3	0/924	0,0	7,02 [0,66; 74,93]	0,003 [<0,001; 0,01]	NNH=307 [90; 5 347]	wysoki
Zoster-015	do 18 mies.	0/74	0,0	0/49	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki

### 2.3.8. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

We wszystkich 6 randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy analizowano dane dotyczące liczby osób, u których wystąpiły poszczególne spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (NOP), takie jak: ból, obrzęk oraz rumień w miejscu wkłucia. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne raportowano we włączonych badaniach w okresie do 7 dni po podaniu każdej dawki szczepionki lub placebo.

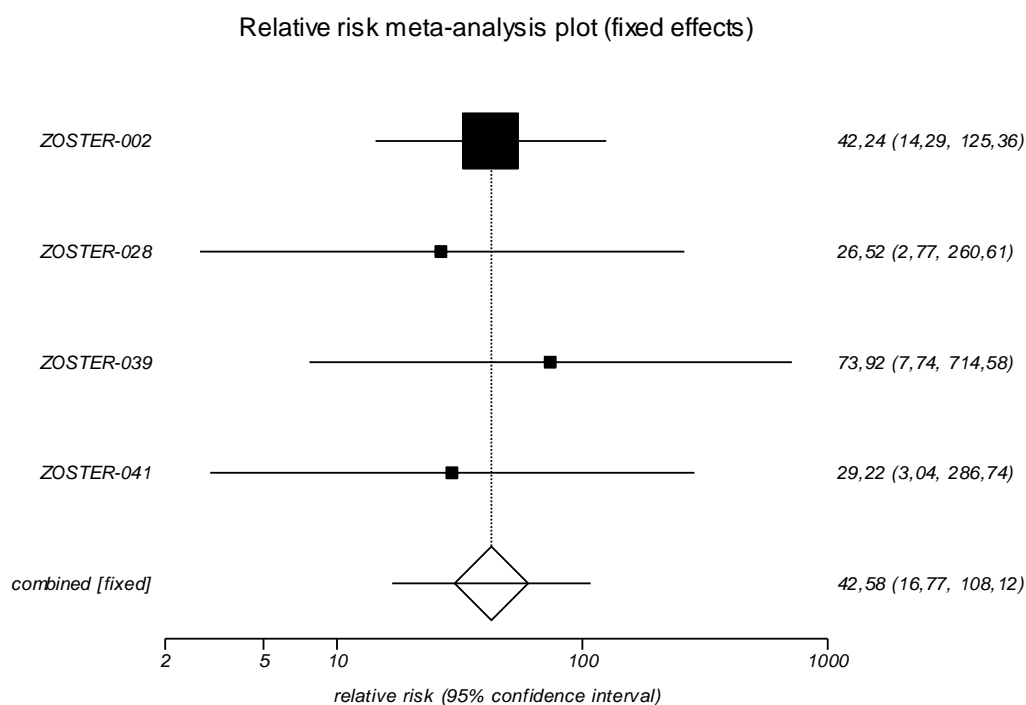
W 4 pracach (ZOSTER-002, ZOSTER-028, ZOSTER-039 i ZOSTER-041) podano dane dotyczące odsetka osób, u których wystąpiły spodziewane miejscowe NOP ogółem. We wszystkich 4 pracach wykazano, że szczepionka Shingrix® w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych. Kumulacja ilościowa wyników tych badań wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia miejscowych NOP ogółem w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=7,81 [CI<sub>95%</sub>: 5,22; 11,70]) dla okresu obserwacji wynoszącego 7 dni po szczepieniu (Rysunek 10, Tabela 32).

Rysunek 10. Miejscowe NOP ogółem



W 4 pracach (ZOSTER-002, ZOSTER-028, ZOSTER-039 i ZOSTER-041) przedstawiono także dane dotyczące spodziewanych miejscowych NOP ogółem w 3 stopniu ciężkości. Kumulacja ilościowa wyników tych 4 badań wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia miejscowych NOP ogółem w 3 stopniu ciężkości w grupie Shingrix® w porównaniu z placebo (RR=42,58 [CI<sub>95%</sub>: 16,77; 108,12]) dla okresu obserwacji wynoszącego 7 dni po szczepieniu (Rysunek 11, Tabela 32).

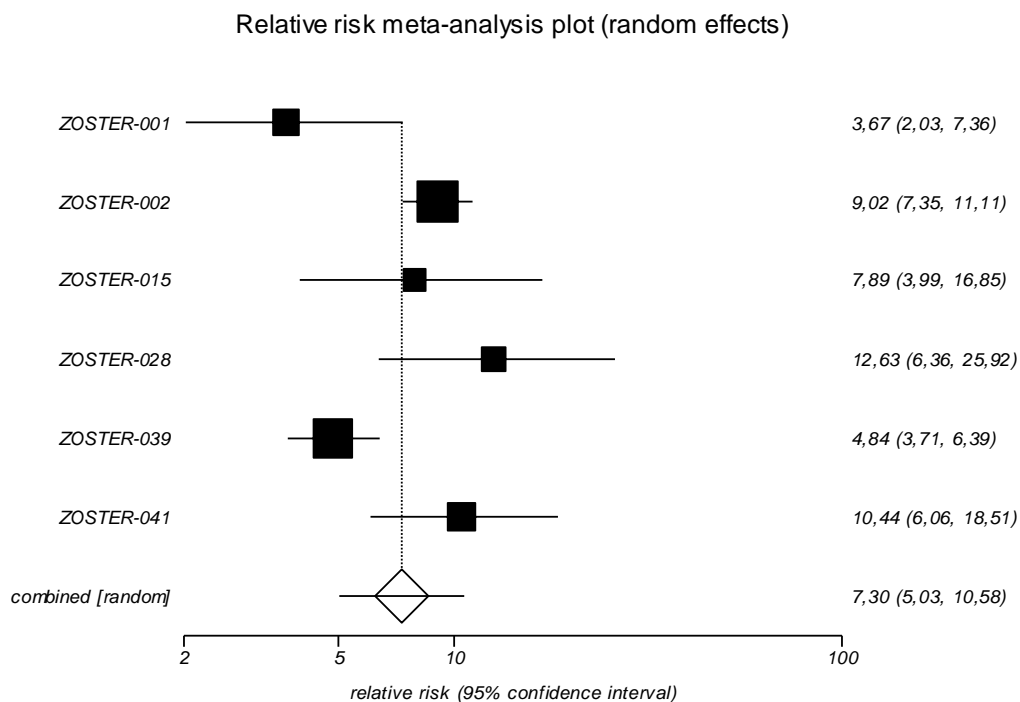
Rysunek 11. Miejscowe NOP ogółem w 3 stopniu ciężkości



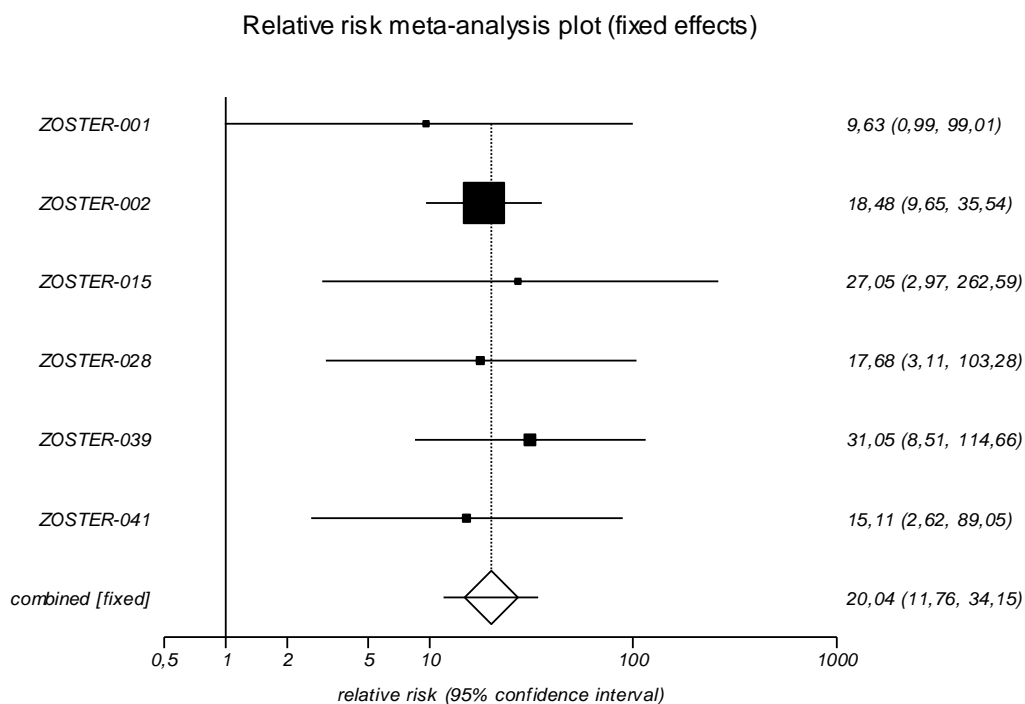
Na podstawie wyników przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że w grupie osób zaszczepionych szczepionką Shingrix® w porównaniu z grupą placebo ryzyko wystąpienia bólu, obrzęku oraz rumienia w miejscu wkłucia w okresie do 7 dni po podaniu interwencji jest istotnie statystycznie wyższe. Szczepienie szczepionką Shingrix® wiąże się również z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia bólu, obrzęku oraz rumienia w 3 stopniu ciężkości (Tabela 32, Rysunek 12-Rysunek 17).

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

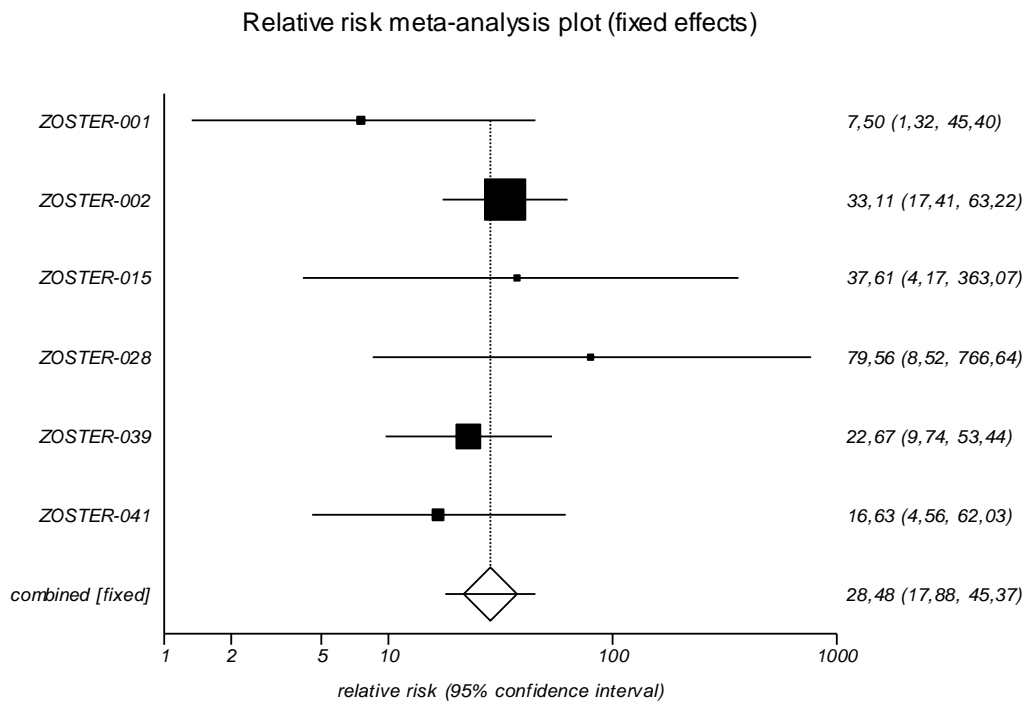
Rysunek 12. Ból w miejscu wkłucia



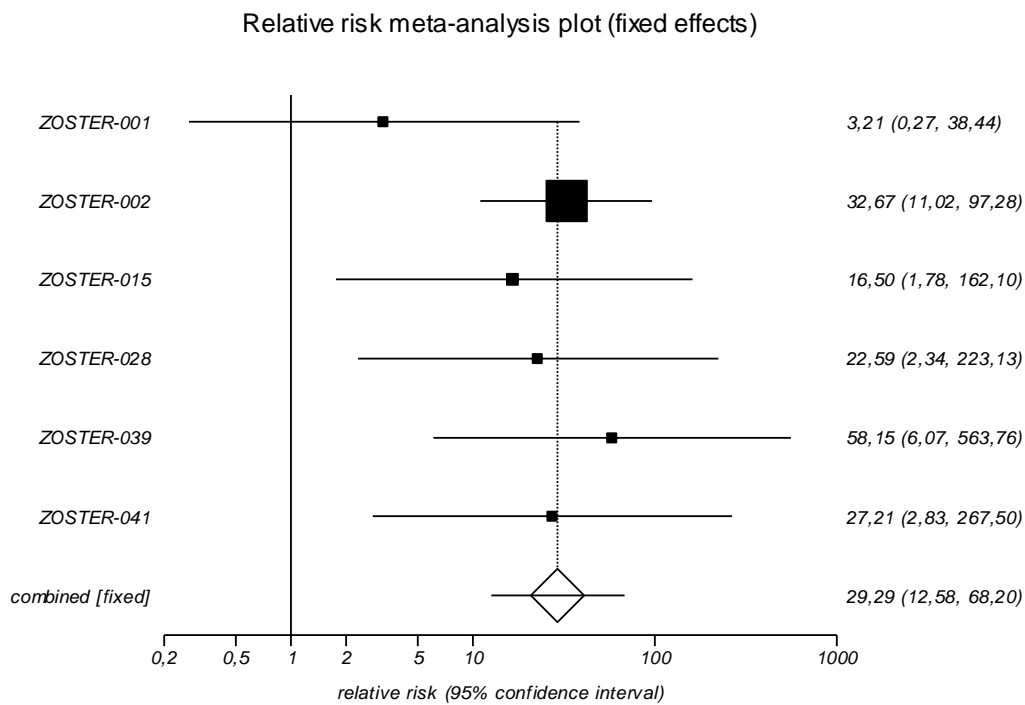
Rysunek 13. Obrzęk w miejscu wkłucia



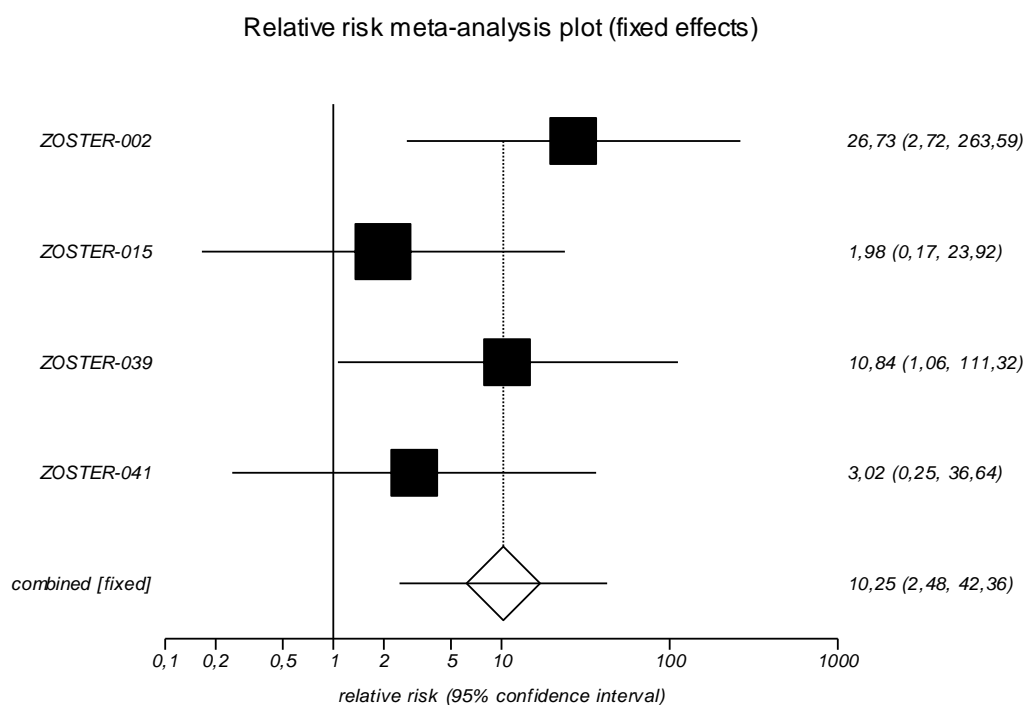
Rysunek 14. Rumień w miejscu wkłucia



Rysunek 15. Ból w miejscu wkłucia w 3 stopniu ciężkości



Rysunek 16. Obrzęk w miejscu wkłucia w 3 stopniu ciężkości



Rysunek 17. Rumień w miejscu wkłucia w 3 stopniu ciężkości

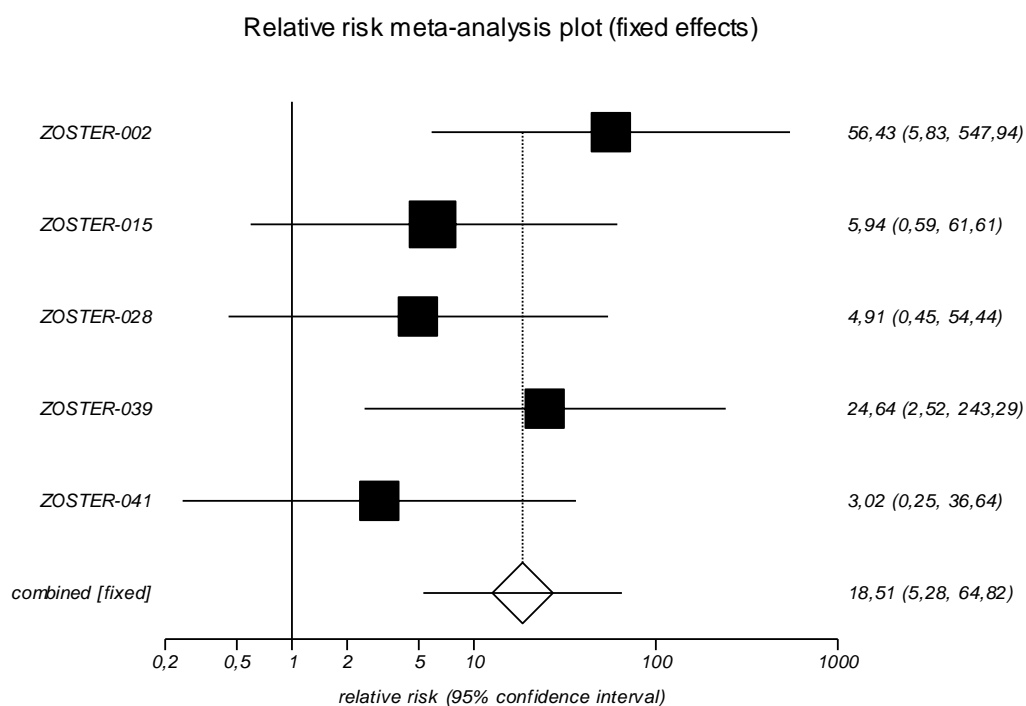




Tabela 32. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Ogółem</b>									
Zoster-002	7 dni	773/901	85,8	93/892	10,4	8,23 [6,79; 10,01]	0,75 [0,72; 0,78]	1,33 [1,28; 1,39]	wysoki
Zoster-028	7 dni	94/112	83,9	7/110	6,4	13,19 [6,65; 27,04]	0,78 [0,68; 0,85]	1,29 [1,18; 1,47]	wysoki
Zoster-039	7 dni	233/278	83,8	48/274	17,5	4,78 [3,71; 6,25]	0,66 [0,60; 0,72]	1,51 [1,39; 1,68]	wysoki
Zoster-041	7 dni	115/131	87,8	12/132	9,1	9,66 [5,74; 16,69]	0,79 [0,70; 0,85]	1,27 [1,18; 1,43]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>1215/1422</b>	<b>85,4</b>	<b>160/1408</b>	<b>11,4</b>	<b>7,81</b> <b>[5,22; 11,70]</b>	<b>0,74</b> <b>[0,69; 0,79]</b>	<b>1,35</b> <b>[1,26; 1,45]</b>	<b>średni</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 15,402682 (df = 3) P = 0,0015									
<b>Ogółem 3 stopnia ciężkości</b>									
Zoster-002	7 dni	128/901	14,2	3/892	0,3	42,24 [14,29; 125,36]	0,14 [0,12; 0,16]	7,21 [6,13; 8,55]	wysoki
Zoster-028	7 dni	13/112	11,6	0/110	0,0	26,52 [2,77; 260,61]	0,12 [0,08; 0,20]	8,66 [5,02; 13,18]	wysoki
Zoster-039	7 dni	37/278	13,3	0/274	0,0	73,92 [7,74; 714,58]	0,13 [0,10; 0,18]	7,53 [5,49; 9,88]	wysoki
Zoster-041	7 dni	14/131	10,7	0/132	0,0	29,22 [3,04; 286,74]	0,11 [0,06; 0,17]	9,39 [5,87; 15,58]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>192/1422</b>	<b>13,5</b>	<b>3/1408</b>	<b>0,2</b>	<b>42,58</b> <b>[16,77; 108,12]</b>	<b>0,13</b> <b>[0,11; 0,15]</b>	<b>7,53</b> <b>[6,63; 8,72]</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,328942 (df = 3) P = 0,9545									
<b>Ból</b>									
Zoster-001	7 dni	24/28	85,7	7/30	23,3	3,67 [2,03; 7,36]	0,62 [0,39; 0,78]	1,60 [1,28; 2,59]	wysoki
Zoster-002	7 dni	756/901	83,9	83/892	9,3	9,02 [7,35; 11,11]	0,75 [0,71; 0,78]	1,34 [1,29; 1,40]	wysoki
Zoster-015	7 dni	72/73	98,6	6/48	12,5	7,89 [3,99; 16,85]	0,86 [0,73; 0,93]	1,16 [1,07; 1,36]	wysoki
Zoster-028	7 dni	90/112	80,4	7/110	6,4	12,63 [6,36; 25,92]	0,74 [0,64; 0,82]	1,35 [1,23; 1,56]	wysoki
Zoster-039	7 dni	221/278	79,5	45/274	16,4	4,84 [3,71; 6,39]	0,63 [0,56; 0,69]	1,59 [1,45; 1,78]	wysoki
Zoster-041	7 dni	114/131	87,0	11/132	8,3	10,44 [6,06; 18,51]	0,79 [0,70; 0,85]	1,27 [1,18; 1,43]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>1277/1523</b>	<b>83,8</b>	<b>159/1486</b>	<b>10,7</b>	<b>7,30</b> <b>[5,03; 10,58]</b>	<b>0,74</b> <b>[0,68; 0,80]</b>	<b>1,35</b> <b>[1,25; 1,47]</b>	<b>średni</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 21,245222 (df = 5) P = 0,0007									
<b>Rumień</b>									
Zoster-001	7 dni	7/28	25,0	1/30	3,3	7,50 [1,32; 45,40]	0,22 [0,04; 0,41]	4,62 [2,45; 22,53]	wysoki
Zoster-002	7 dni	301/901	33,4	9/892	1,0	33,11 [17,41; 63,22]	0,32 [0,29; 0,36]	3,09 [2,81; 3,41]	wysoki

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-015	7 dni	28/73	38,4	0/48	0,0	37,61 [4,17; 363,07]	0,38 [0,28; 0,49]	2,65 [2,03; 3,62]	wysoki
Zoster-028	7 dni	40/112	35,7	0/110	0,0	79,56 [8,52; 766,64]	0,36 [0,27; 0,45]	2,81 [2,22; 3,65]	wysoki
Zoster-039	7 dni	115/278	41,4	5/274	1,8	22,67 [9,74; 53,44]	0,40 [0,34; 0,46]	2,53 [2,19; 2,97]	wysoki
Zoster-041	7 dni	33/131	25,2	2/132	1,5	16,63 [4,56; 62,03]	0,24 [0,16; 0,32]	4,22 [3,13; 6,08]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>524/1523</b>	<b>34,4</b>	<b>17/1486</b>	<b>1,1</b>	<b>28,48</b> <b>[17,88; 45,37]</b>	<b>0,33</b> <b>[0,31; 0,36]</b>	<b>3,01</b> <b>[2,81; 3,25]</b>	<b>wysoki</b>
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,245805 (df = 5) P = 0,6621							
<b>Obrzęk</b>									
Zoster-001	7 dni	4/28	14,3	0/30	0,0	9,63 [0,99; 99,01]	0,14 [0,02; 0,32]	7,07 [3,16; 52,22]	wysoki
Zoster-002	7 dni	168/901	18,6	9/892	1,0	18,48 [9,65; 35,54]	0,18 [0,15; 0,20]	5,67 [4,91; 6,61]	wysoki
Zoster-015	7 dni	20/73	27,4	0/48	0,0	27,05 [2,97; 262,59]	0,27 [0,18; 0,38]	3,72 [2,62; 5,49]	wysoki
Zoster-028	7 dni	18/112	16,1	1/110	0,9	17,68 [3,11; 103,28]	0,15 [0,09; 0,23]	6,60 [4,31; 11,32]	wysoki
Zoster-039	7 dni	63/278	22,7	2/274	0,7	31,05 [8,51; 114,66]	0,22 [0,17; 0,27]	4,56 [3,67; 5,80]	wysoki
Zoster-041	7 dni	15/131	11,5	1/132	0,8	15,11 [2,62; 89,05]	0,11 [0,06; 0,17]	9,35 [5,75; 17,66]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>288/1523</b>	<b>18,9</b>	<b>13/1486</b>	<b>0,9</b>	<b>20,04</b> <b>[11,76; 34,15]</b>	<b>0,18</b> <b>[0,16; 0,20]</b>	<b>5,58</b> <b>[5,01; 6,29]</b>	<b>wysoki</b>
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,818588 (df = 5) P = 0,9758							
<b>Ból 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)</b>									
Zoster-001	7 dni	1/28	3,6	0/30	0,0	3,21 [0,27; 38,44]	0,04 [-0,05; 0,23]	NS	wysoki
Zoster-002	7 dni	99/901	11,0	3/892	0,3	32,67 [11,02; 97,28]	0,11 [0,09; 0,13]	9,39 [7,76; 11,47]	wysoki
Zoster-015	7 dni	12/73	16,4	0/48	0,0	16,50 [1,78; 162,10]	0,16 [0,08; 0,26]	6,26 [3,80; 12,05]	wysoki
Zoster-028	7 dni	11/112	9,8	0/110	0,0	22,59 [2,34; 223,13]	0,10 [0,06; 0,18]	10,24 [5,61; 16,06]	wysoki
Zoster-039	7 dni	29/278	10,4	0/274	0,0	58,15 [6,07; 563,76]	0,10 [0,08; 0,15]	9,61 [6,67; 13,05]	wysoki
Zoster-041	7 dni	13/131	9,9	0/132	0,0	27,21 [2,83; 267,50]	0,10 [0,06; 0,17]	10,11 [5,87; 15,58]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>165/1523</b>	<b>10,8</b>	<b>3/1486</b>	<b>0,2</b>	<b>29,29</b> <b>[12,58; 68,20]</b>	<b>0,11</b> <b>[0,09; 0,12]</b>	<b>9,48</b> <b>[8,24; 11,17]</b>	<b>wysoki</b>
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,344181 (df = 5) P = 0,7998							
<b>Rumień 3 stopnia ciężkości (reakcja &gt;100 mm)</b>									
Zoster-001	7 dni	0/28	0,0	0/30	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki

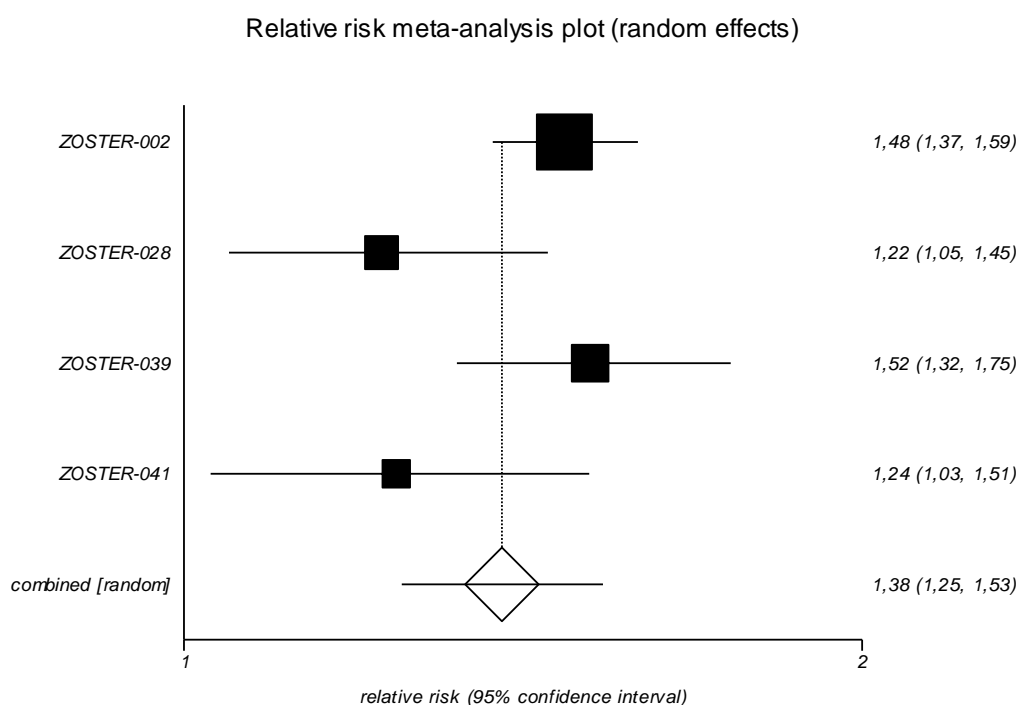
Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-002	7 dni	28/901	3,1	0/892	0,0	56,43 [5,83; 547,94]	0,03 [0,02; 0,04]	32,20 [22,47; 46,38]	wysoki
Zoster-015	7 dni	4/73	5,5	0/48	0,0	5,94 [0,59; 61,61]	0,05 [-0,02; 0,13]	NS	wysoki
Zoster-028	7 dni	2/112	1,8	0/110	0,0	4,91 [0,45; 54,44]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	wysoki
Zoster-039	7 dni	12/278	4,3	0/274	0,0	24,64 [2,52; 243,29]	0,04 [0,02; 0,07]	23,22 [13,52; 40,24]	wysoki
Zoster-041	7 dni	1/131	0,8	0/132	0,0	3,02 [0,25; 36,64]	0,01 [-0,01; 0,05]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>47/1495</b>	<b>3,1</b>	<b>0/1456</b>	<b>0,0</b>	<b>18,51</b> <b>[5,28; 64,82]</b>	<b>0,03</b> <b>[0,02; 0,04]</b>	<b>32,27</b> <b>[24,86; 45,99]</b>	<b>wysoki</b>
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,218645 (df = 4) P = 0,5219							
<b>Obrzęk 3 stopnia ciężkości (reakcja &gt;100 mm)</b>									
Zoster-001	7 dni	0/28	0,0	0/30	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-002	7 dni	13/901	1,4	0/892	0,0	26,73 [2,72; 263,59]	0,01 [0,01; 0,03]	69,37 [38,63; 107,92]	wysoki
Zoster-015	7 dni	1/73	1,4	0/48	0,0	1,98 [0,17; 23,92]	0,01 [-0,05; 0,09]	NS	wysoki
Zoster-028	7 dni	0/112	0,0	0/110	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-039	7 dni	5/278	1,8	0/274	0,0	10,84 [1,06; 111,32]	0,02 [0,01; 0,05]	55,78 [21,59; 131,86]	wysoki
Zoster-041	7 dni	1/131	0,8	0/132	0,0	3,02 [0,25; 36,64]	0,01 [-0,01; 0,05]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>20/1383</b>	<b>1,4</b>	<b>0/1346</b>	<b>0,0</b>	<b>10,25</b> <b>[2,48; 42,36]</b>	<b>0,01</b> <b>[0,01; 0,02]</b>	<b>70,00</b> <b>[47,18; 135,59]</b>	<b>wysoki</b>
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,034281 (df = 3) P = 0,5653							

### 2.3.9. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne

We wszystkich 6 randomizowanych badaniach włączonych do analizy analizowano dane dotyczące liczby osób, u których wystąpiły poszczególne spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne (NOP), takie jak: ból mięśni, zmęczenie, ból głowy, dreszcze, gorączka i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. W 4 pracach podano dane dotyczące odsetka osób, u których wystąpiły spodziewane systemowe NOP ogółem. Systemowe NOP ogółem, jak również poszczególne systemowe NOP raportowano w okresie do 7 dni po podaniu każdej dawki szczepionki lub placebo.

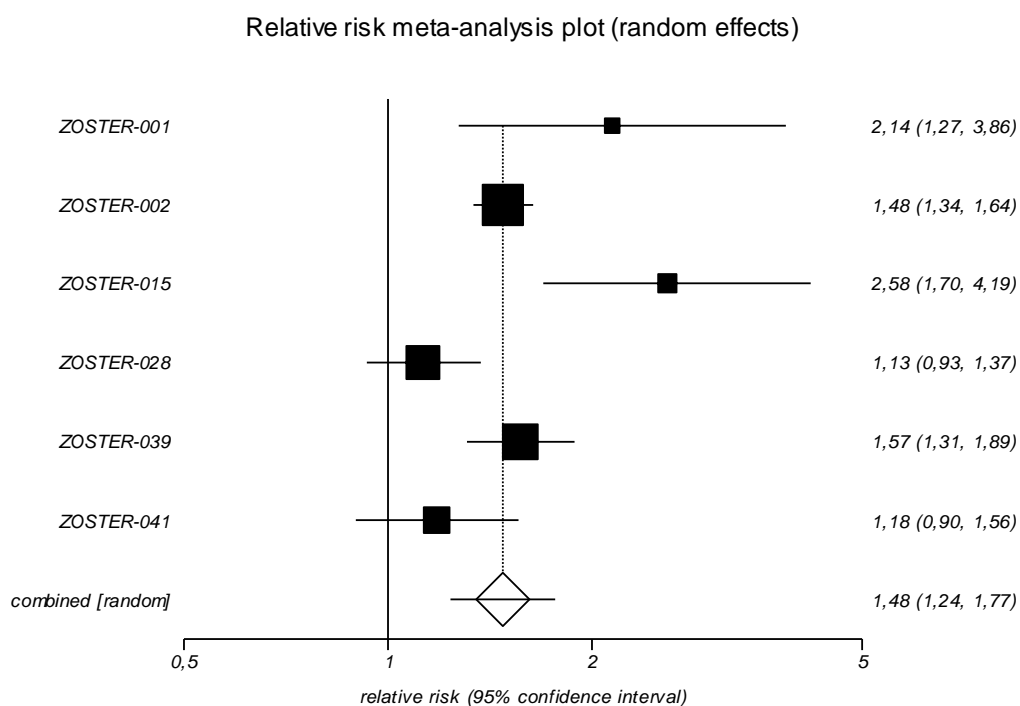
We wszystkich 4 pracach wykazano, że szczepionka Shingrix® w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem. Kumulacja ilościowa wyników tych badań wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia systemowych NOP w grupie Shingrix® w porównaniu do placebo (RR=1,38 [CI<sub>95%</sub>: 1,25; 1,53]) dla okresu obserwacji 7 dni po szczepieniu (Rysunek 18, Tabela 33).

Rysunek 18. Systemowe NOP ogółem

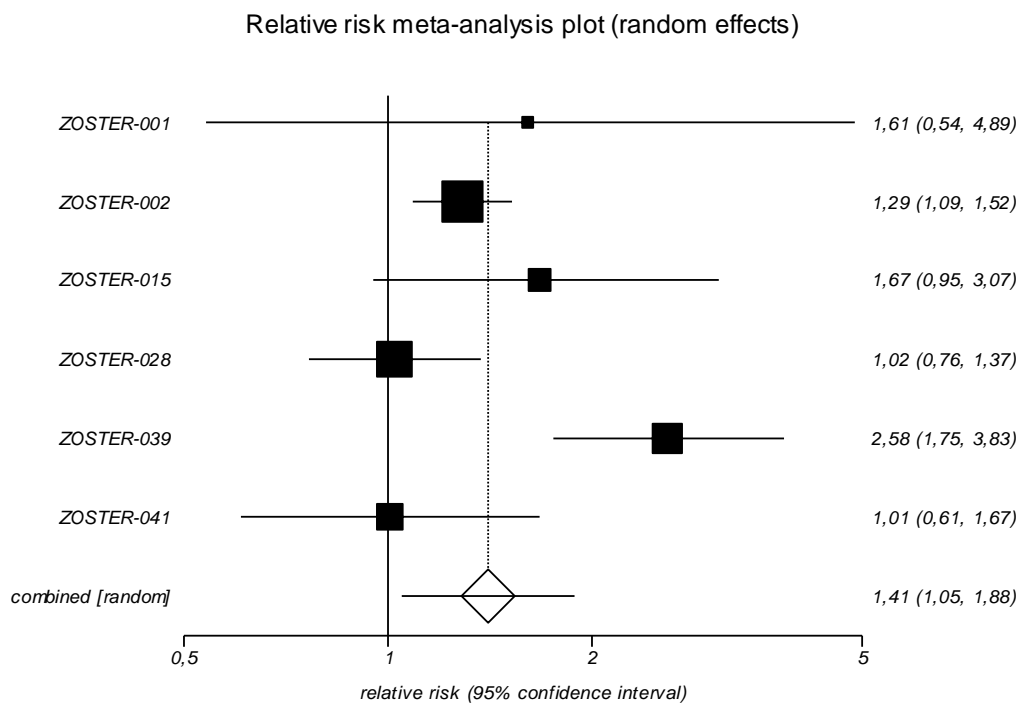


Na podstawie wyników przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że w grupie szczepionki Shingrix® w porównaniu do grupy placebo ryzyko wszystkich ocenianych spodziewanych systemowych NOP takich jak zmęczenie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ból głowy, dreszcze, gorączka oraz ból mięśni w okresie 7 dni po szczepieniu jest istotnie statystycznie wyższe (Rysunek 19-Rysunek 24, Tabela 33).

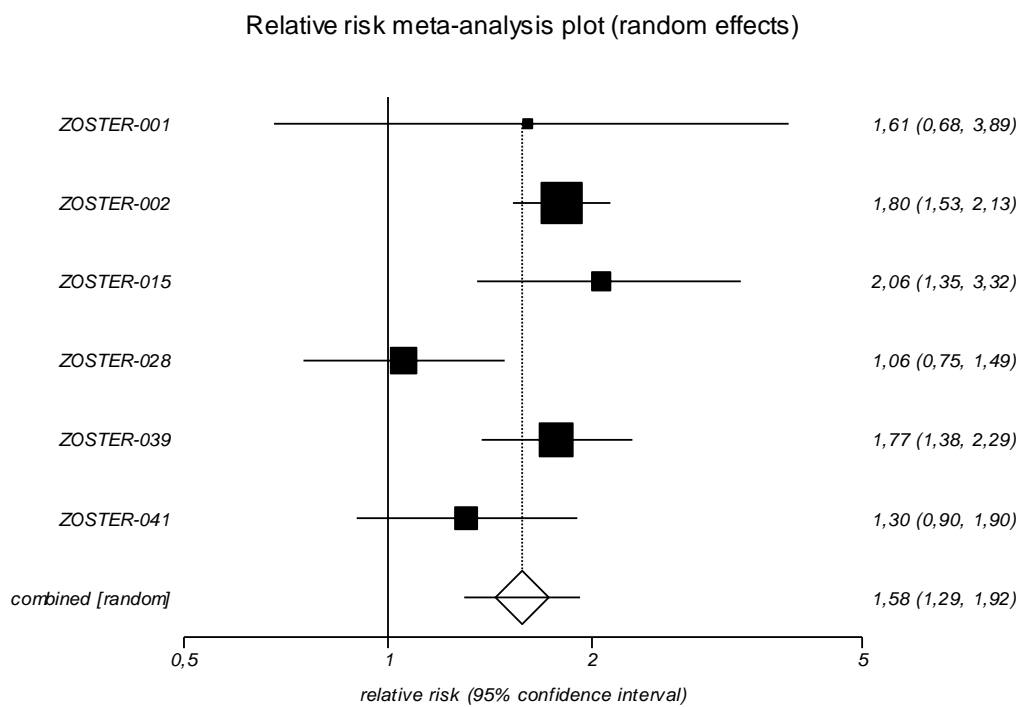
Rysunek 19. Zmęczenie



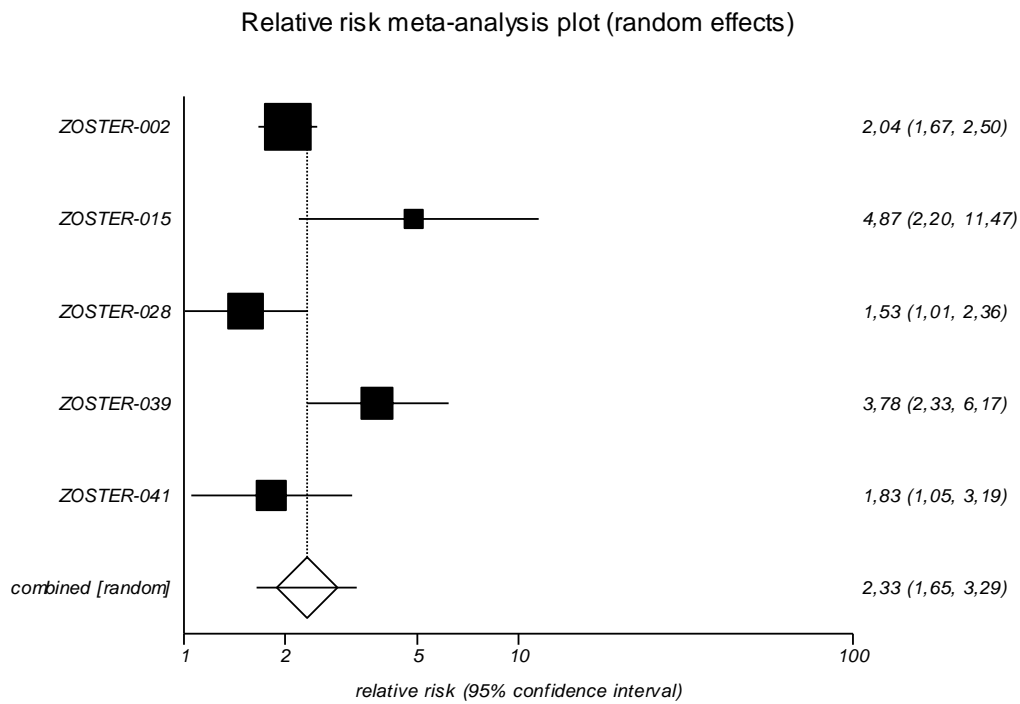
Rysunek 20. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe



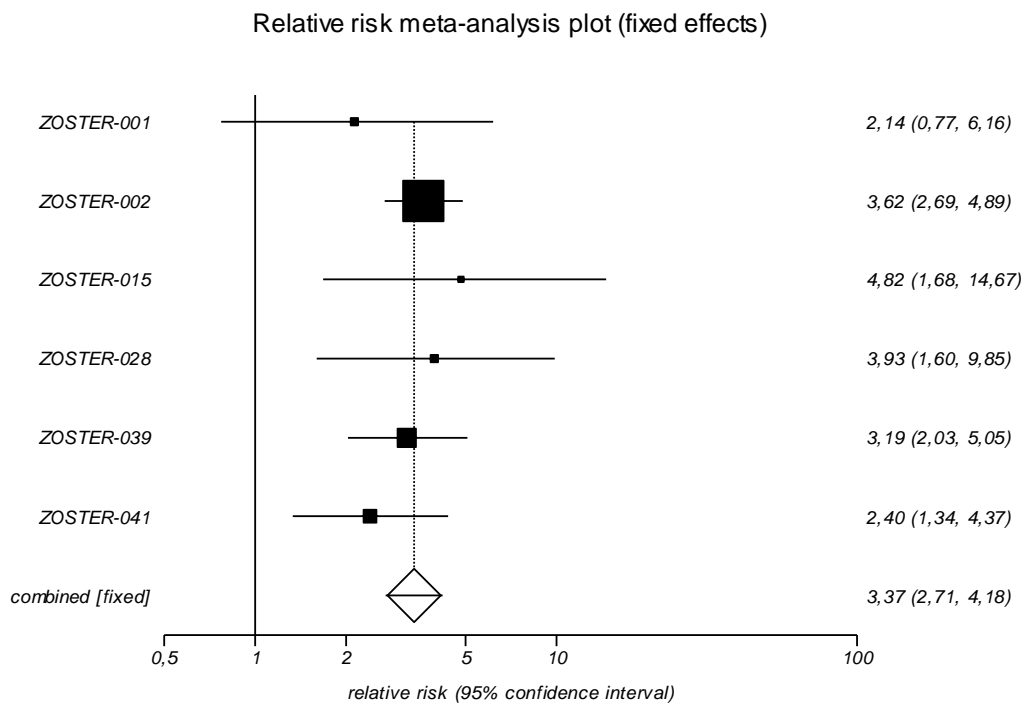
Rysunek 21. Ból głowy



Rysunek 22. Dreszcze



Rysunek 23. Gorączka



Rysunek 24. Ból mięśni

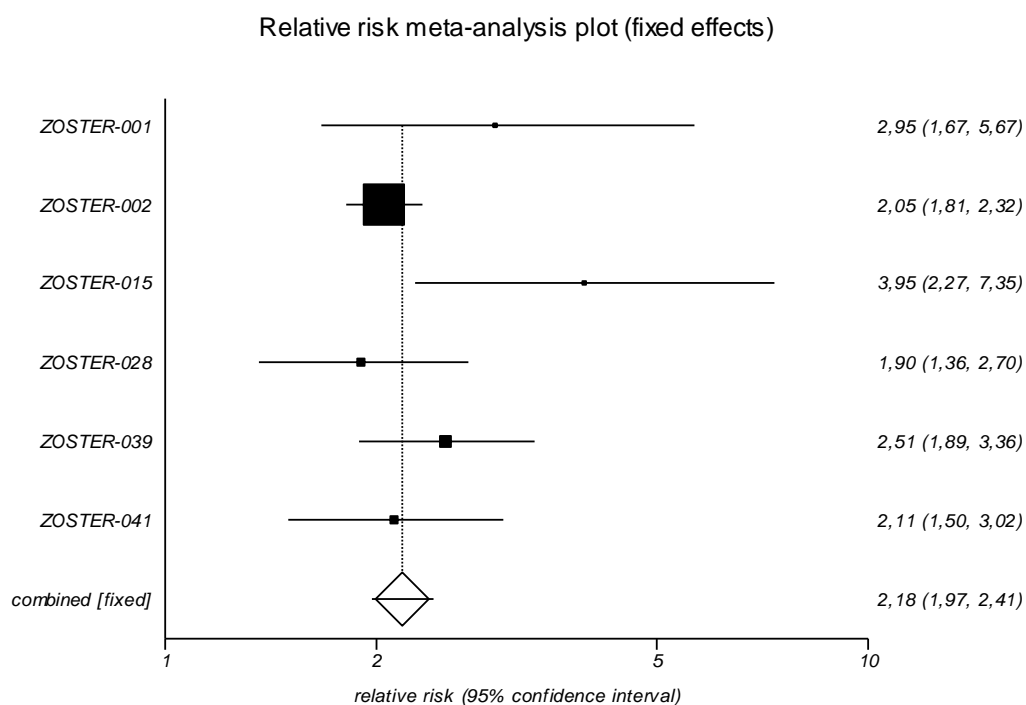


Tabela 33. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Ogółem</b>									
Zoster-002	7 dni	678/901	75,2	455/892	51,0	1,48 [1,37; 1,59]	0,24 [0,20; 0,29]	4,13 [3,51; 5,03]	wysoki
Zoster-028	7 dni	91/112	81,3	73/110	66,4	1,22 [1,05; 1,45]	0,15 [0,03; 0,26]	6,72 [3,81; 29,93]	wysoki
Zoster-039	7 dni	206/278	74,1	134/274	48,9	1,52 [1,32; 1,75]	0,25 [0,17; 0,33]	3,97 [3,04; 5,81]	wysoki
Zoster-041	7 dni	90/131	68,7	73/132	55,3	1,24 [1,03; 1,51]	0,13 [0,02; 0,25]	7,46 [4,03; 60,68]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>1065/1422</b>	<b>74,9</b>	<b>735/1408</b>	<b>52,2</b>	<b>1,38</b> <b>[1,25; 1,53]</b>	<b>0,21</b> <b>[0,16; 0,27]</b>	<b>4,68</b> <b>[3,76; 6,22]</b>	<b>średni</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 7,055295 (df = 3) P = 0,0702									
<b>Ból mięśni</b>									
Zoster-001	7 dni	22/28	78,6	8/30	26,7	2,95 [1,67; 5,67]	0,52 [0,27; 0,70]	1,93 [1,42; 3,71]	wysoki
Zoster-002	7 dni	484/901	53,7	234/892	26,2	2,05 [1,81; 2,32]	0,27 [0,23; 0,32]	3,64 [3,15; 4,33]	wysoki
Zoster-015	7 dni	54/73	74,0	9/48	18,8	3,95 [2,27; 7,35]	0,55 [0,38; 0,68]	1,81 [1,47; 2,60]	wysoki
Zoster-028	7 dni	60/112	53,6	31/110	28,2	1,90 [1,36; 2,70]	0,25 [0,13; 0,37]	3,94 [2,67; 7,97]	wysoki
Zoster-039	7 dni	122/278	43,9	48/274	17,5	2,51 [1,89; 3,36]	0,26 [0,19; 0,34]	3,79 [2,97; 5,30]	wysoki

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-041	7 dni	65/131	49,6	31/132	23,5	2,11 [1,50; 3,02]	0,26 [0,15; 0,37]	3,83 [2,70; 6,83]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>807/1523</b>	<b>53,0</b>	<b>361/1486</b>	<b>24,3</b>	<b>2,18</b> <b>[1,97; 2,41]</b>	<b>0,29</b> <b>[0,25; 0,32]</b>	<b>3,50</b> <b>[3,14; 3,96]</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 7,059843 (df = 5) P = 0,2162									
<b>Zmęczenie</b>									
Zoster-001	7 dni	20/28	71,4	10/30	33,3	2,14 [1,27; 3,86]	0,38 [0,12; 0,59]	2,63 [1,69; 8,10]	wysoki
Zoster-002	7 dni	508/901	56,4	340/892	38,1	1,48 [1,34; 1,64]	0,18 [0,14; 0,23]	5,47 [4,39; 7,31]	wysoki
Zoster-015	7 dni	55/73	75,3	14/48	29,2	2,58 [1,70; 4,19]	0,46 [0,29; 0,61]	2,17 [1,65; 3,49]	wysoki
Zoster-028	7 dni	78/112	69,6	68/110	61,8	1,13 [0,93; 1,37]	0,08 [-0,05; 0,20]	NS	wysoki
Zoster-039	7 dni	162/278	58,3	102/274	37,2	1,57 [1,31; 1,89]	0,21 [0,13; 0,29]	4,75 [3,44; 7,83]	wysoki
Zoster-041	7 dni	62/131	47,3	53/132	40,2	1,18 [0,90; 1,56]	0,07 [-0,05; 0,19]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>885/1523</b>	<b>58,1</b>	<b>587/1486</b>	<b>39,5</b>	<b>1,48</b> <b>[1,24; 1,77]</b>	<b>0,21</b> <b>[0,12; 0,30]</b>	<b>4,83</b> <b>[3,39; 8,37]</b>	<b>średni</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 17,880083 (df = 5) P = 0,0031									
<b>Ból głowy</b>									
Zoster-001	7 dni	9/28	32,1	6/30	20,0	1,61 [0,68; 3,89]	0,12 [-0,11; 0,34]	NS	wysoki
Zoster-002	7 dni	302/901	33,5	166/892	18,6	1,80 [1,53; 2,13]	0,15 [0,11; 0,19]	6,71 [5,29; 9,18]	wysoki
Zoster-015	7 dni	47/73	64,4	15/48	31,3	2,06 [1,35; 3,32]	0,33 [0,15; 0,49]	3,02 [2,04; 6,64]	wysoki
Zoster-028	7 dni	43/112	38,4	40/110	36,4	1,06 [0,75; 1,49]	0,02 [-0,11; 0,15]	NS	wysoki
Zoster-039	7 dni	115/278	41,4	64/274	23,4	1,77 [1,38; 2,29]	0,18 [0,10; 0,26]	5,55 [3,91; 9,74]	wysoki
Zoster-041	7 dni	44/131	33,6	34/132	25,8	1,30 [0,90; 1,90]	0,08 [-0,03; 0,19]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>560/1523</b>	<b>36,8</b>	<b>325/1486</b>	<b>21,9</b>	<b>1,58</b> <b>[1,29; 1,92]</b>	<b>0,14</b> <b>[0,08; 0,20]</b>	<b>7,05</b> <b>[4,95; 12,24]</b>	<b>średni</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 10,422632 (df = 5) P = 0,0641									
<b>Dreszcze</b>									
Zoster-002	7 dni	237/901	26,3	115/892	12,9	2,04 [1,67; 2,50]	0,13 [0,10; 0,17]	7,46 [5,87; 10,21]	wysoki
Zoster-015	7 dni	37/73	50,7	5/48	10,4	4,87 [2,20; 11,47]	0,40 [0,25; 0,54]	2,48 [1,87; 4,08]	wysoki
Zoster-028	7 dni	39/112	34,8	25/110	22,7	1,53 [1,01; 2,36]	0,12 [0,002; 0,24]	8,27 [4,21; 661,81]	wysoki
Zoster-039	7 dni	69/278	24,8	18/274	6,6	3,78 [2,33; 6,17]	0,18 [0,12; 0,24]	5,48 [4,12; 8,04]	wysoki



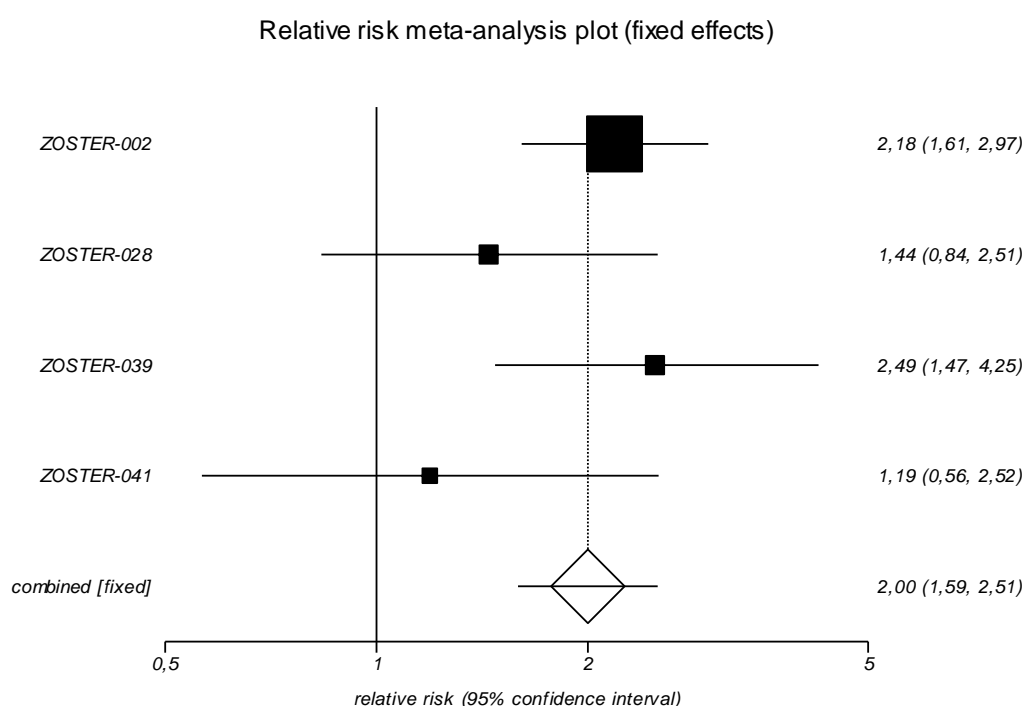
Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-041	7 dni	29/131	22,1	16/132	12,1	1,83 [1,05; 3,19]	0,10 [0,01; 0,19]	9,98 [5,20; 109,11]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>411/1495</b>	<b>27,5</b>	<b>179/1456</b>	<b>12,3</b>	<b>2,33</b> [1,65; 3,29]	<b>0,17</b> [0,10; 0,24]	<b>5,84</b> [4,20; 9,57]	<b>średni</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 11,716773 (df = 4) P = 0,0196									
<b>Gorączka</b>									
Zoster-001	7 dni	8/28	28,6	4/30	13,3	2,14 [0,77; 6,16]	0,15 [-0,06; 0,36]	NS	wysoki
Zoster-002	7 dni	183/901	20,3	50/892	5,6	3,62 [2,69; 4,89]	0,15 [0,12; 0,18]	6,80 [5,62; 8,54]	wysoki
Zoster-015	7 dni	22/73	30,1	3/48	6,3	4,82 [1,68; 14,67]	0,24 [0,10; 0,36]	4,19 [2,74; 9,73]	wysoki
Zoster-028	7 dni	20/112	17,9	5/110	4,5	3,93 [1,60; 9,85]	0,13 [0,05; 0,22]	7,51 [4,54; 18,76]	wysoki
Zoster-039	7 dni	68/278	24,5	21/274	7,7	3,19 [2,03; 5,05]	0,17 [0,11; 0,23]	5,95 [4,37; 9,19]	wysoki
Zoster-041	7 dni	31/131	23,7	13/132	9,8	2,40 [1,34; 4,37]	0,14 [0,05; 0,23]	7,24 [4,36; 20,36]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>332/1523</b>	<b>21,8</b>	<b>96/1486</b>	<b>6,5</b>	<b>3,37</b> [2,71; 4,18]	<b>0,15</b> [0,13; 0,18]	<b>6,55</b> [5,65; 7,78]	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,640296 (df = 5) P = 0,7552									
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>									
Zoster-001	7 dni	6/28	21,4	4/30	13,3	1,61 [0,54; 4,89]	0,08 [-0,12; 0,29]	NS	wysoki
Zoster-002	7 dni	238/901	26,4	183/892	20,5	1,29 [1,09; 1,52]	0,06 [0,02; 0,10]	16,95 [10,19; 50,52]	wysoki
Zoster-015	7 dni	28/73	38,4	11/48	22,9	1,67 [0,95; 3,07]	0,15 [-0,02; 0,31]	NS	wysoki
Zoster-028	7 dni	51/112	45,5	49/110	44,5	1,02 [0,76; 1,37]	0,01 [-0,12; 0,14]	NS	wysoki
Zoster-039	7 dni	76/278	27,3	29/274	10,6	2,58 [1,75; 3,83]	0,17 [0,10; 0,23]	5,97 [4,31; 9,65]	wysoki
Zoster-041	7 dni	24/131	18,3	24/132	18,2	1,01 [0,61; 1,67]	0,001 [-0,09; 0,10]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>423/1523</b>	<b>27,8</b>	<b>300/1486</b>	<b>20,2</b>	<b>1,41</b> [1,05; 1,88]	<b>0,08</b> [0,02; 0,14]	<b>12,71</b> [7,17; 55,79]	<b>średni</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 16,241742 (df = 5) P = 0,0062									

We wszystkich 6 badaniach włączonych do analizy analizowano dane dotyczące liczby osób, u których wystąpiły poszczególne spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczeniowe (NOP) w 3 stopniu ciężkości, takie jak: ból mięśni, zmęczenie, ból głowy, dreszcze, gorączka i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. W 4 pracach podano informacje dotyczące odsetka osób, u których wystąpiły spodziewane systemowe NOP ogółem 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.

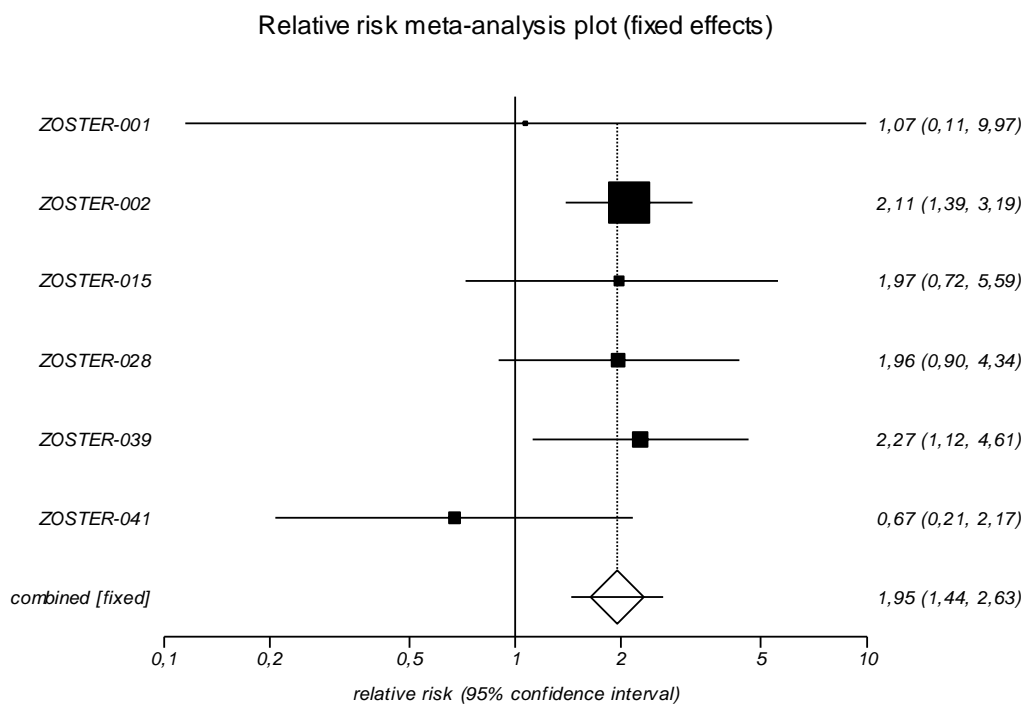
W 2 z 4 włączonych badań (badania ZOSTER-002 i ZOSTER-039) wykazano, że szczepionka Shingrix® w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych w 3 stopniu ciężkości. Kumulacja ilościowa wyników 4 badań klinicznych wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia systemowych NOP w 3 stopniu ciężkości w grupie Shingrix® w porównaniu do placebo (RR=2,00 [CI<sub>95%</sub>: 1,59; 2,51]) dla okresu obserwacji wynoszącego 7 dni po szczepieniu (Rysunek 25, Tabela 34).

**Rysunek 25. Systemowe NOP ogółem w 3 stopniu ciężkości**

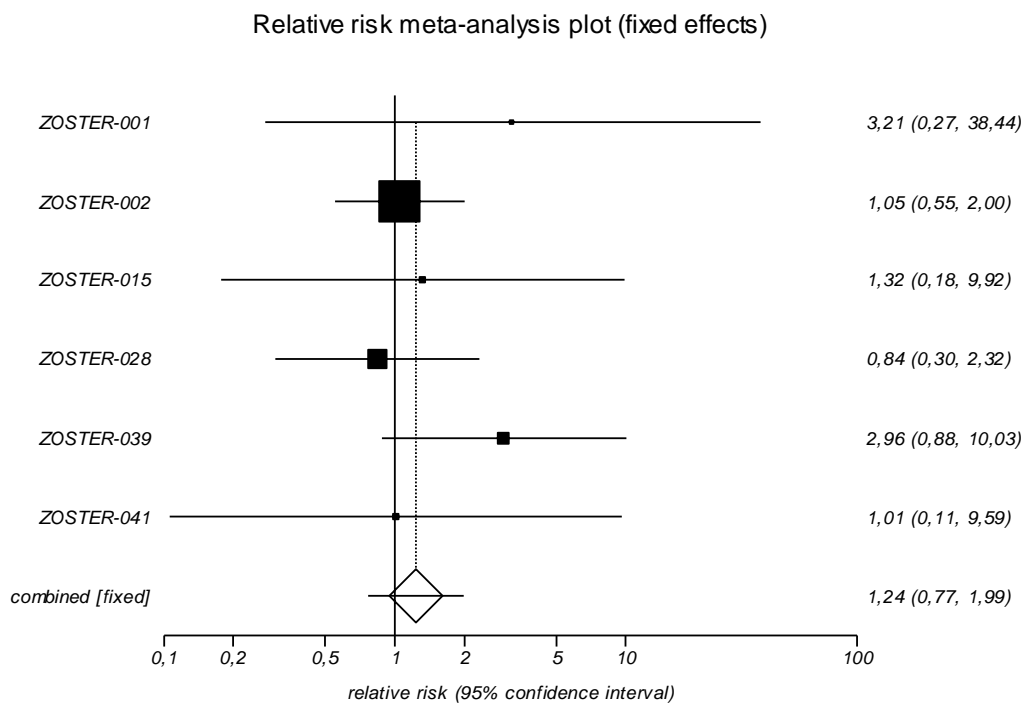


Na podstawie wyników przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że w grupie szczepionki Shingrix® ryzyko spodziewanych systemowych NOP w 3 stopniu ciężkości, takich jak ból mięśni, zmęczenie, dreszcze oraz ból głowy w okresie 7 dni po szczepieniu jest istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do grupy placebo. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych i gorączki w 3 stopniu ciężkości (Rysunek 26-Rysunek 31, Tabela 34).

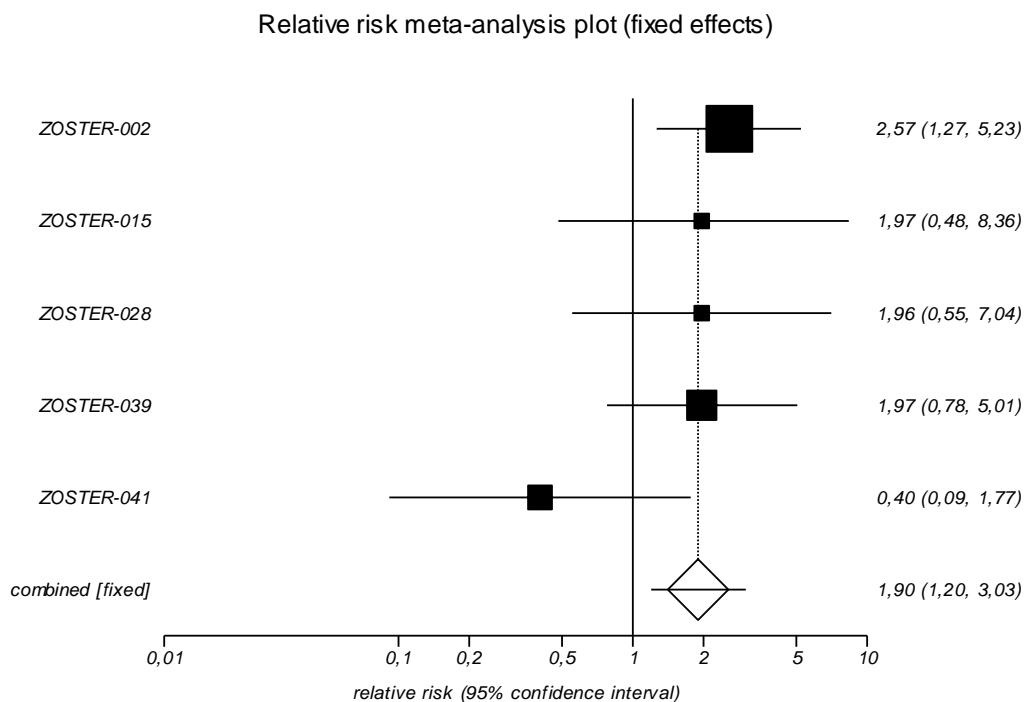
Rysunek 26. Zmęczenie w 3 stopniu ciężkości



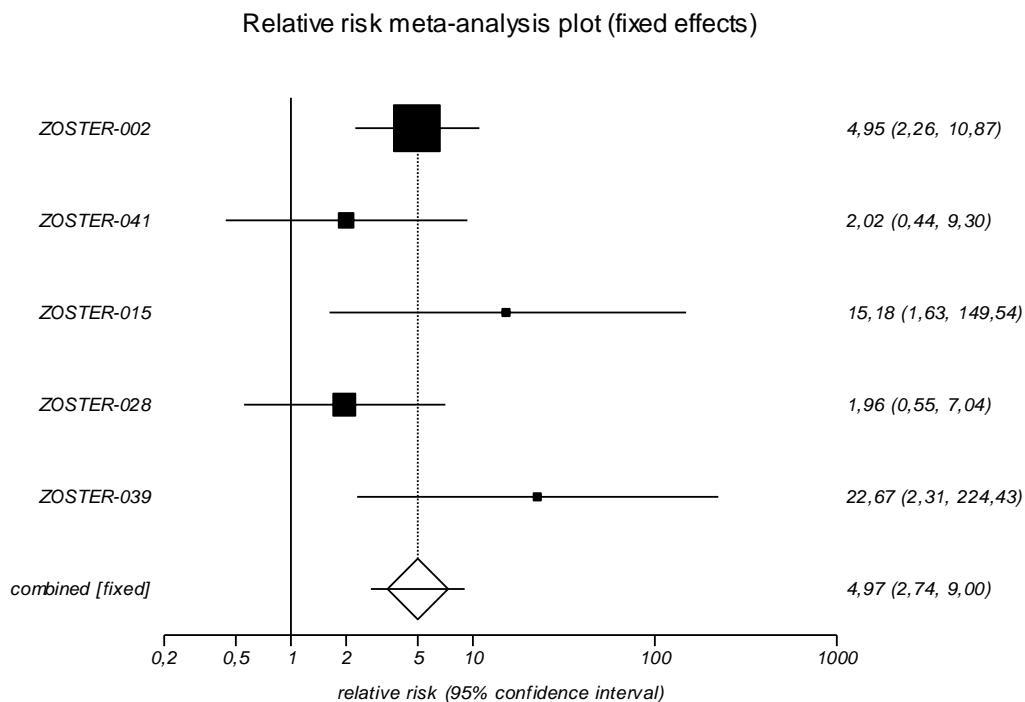
Rysunek 27. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe w 3 stopniu ciężkości



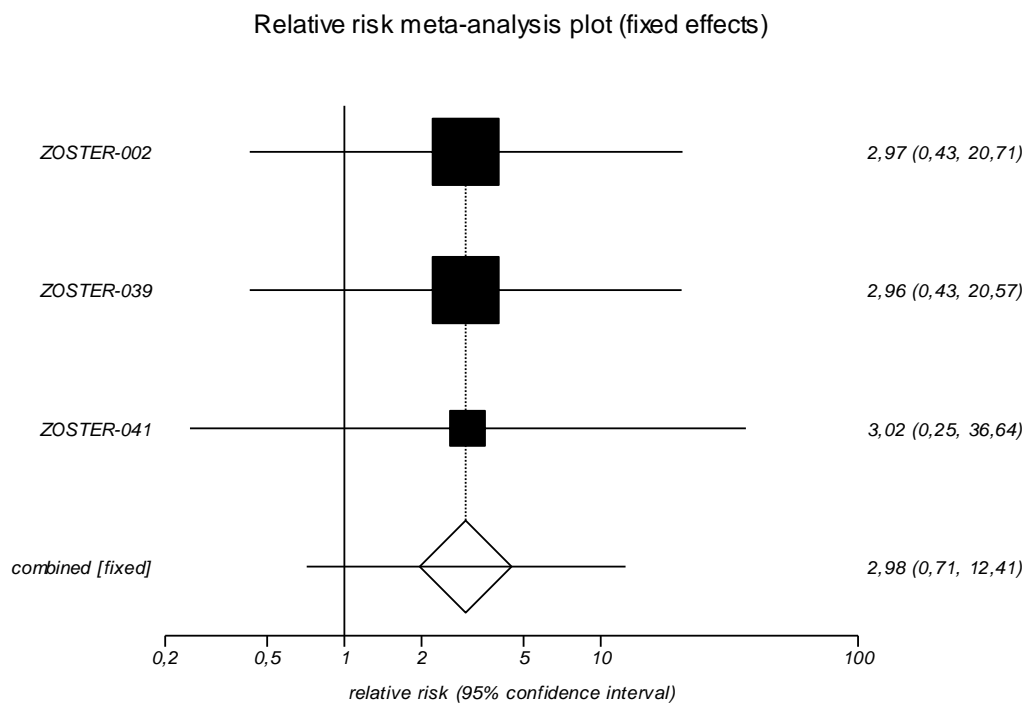
Rysunek 28. Ból głowy w 3 stopniu ciężkości



Rysunek 29. Dreszcze w 3 stopniu ciężkości



Rysunek 30. Gorączka w 3 stopniu ciężkości



Rysunek 31. Ból mięśni w 3 stopniu ciężkości

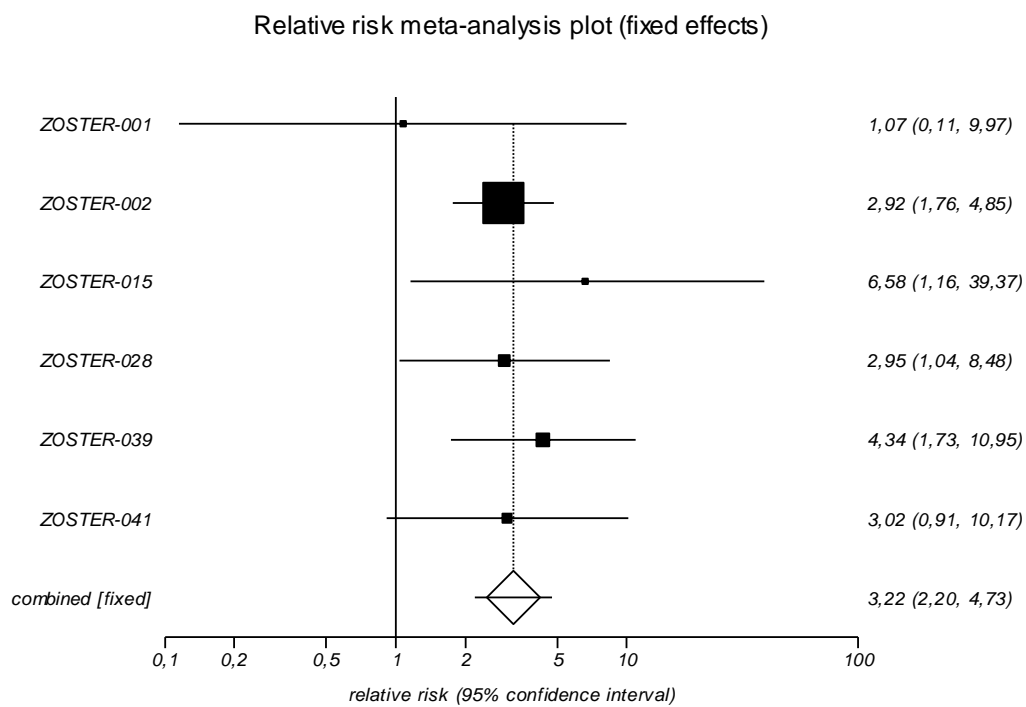


Tabela 34. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne w 3 stopniu ciężkości

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Ogółem 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)</b>									
Zoster-002	ZOSTER-002	119/901	13,2	54/892	6,1	2,18 [1,61; 2,97]	0,07 [0,04; 0,10]	13,98 [10,08; 22,38]	wysoki
Zoster-028	ZOSTER-028	25/112	22,3	17/110	15,5	1,44 [0,84; 2,51]	0,07 [-0,04; 0,17]	NS	wysoki
Zoster-039	ZOSTER-039	43/278	15,5	17/274	6,2	2,49 [1,47; 4,25]	0,09 [0,04; 0,15]	10,80 [6,85; 23,92]	wysoki
Zoster-041	ZOSTER-041	13/131	9,9	11/132	8,3	1,19 [0,56; 2,52]	0,02 [-0,06; 0,09]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>200/1422</b>	<b>14,1</b>	<b>99/1408</b>	<b>7,0</b>	<b>2,00</b> <b>[1,59; 2,51]</b>	<b>0,07</b> <b>[0,05; 0,09]</b>	<b>14,23</b> <b>[10,80; 20,89]</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,026758 (df = 3) P = 0,2586									
<b>Ból mięśni 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)</b>									
Zoster-001	7 dni	1/28	3,6	1/30	3,3	1,07 [0,11; 9,97]	0,002 [-0,14; 0,15]	NS	wysoki
Zoster-002	7 dni	56/901	6,2	19/892	2,1	2,92 [1,76; 4,85]	0,04 [0,02; 0,06]	24,48 [16,57; 43,64]	wysoki
Zoster-015	7 dni	10/73	13,7	1/48	2,1	6,58 [1,16; 39,37]	0,12 [0,01; 0,22]	8,61 [4,59; 67,88]	wysoki
Zoster-028	7 dni	12/112	10,7	4/110	3,6	2,95 [1,04; 8,48]	0,07 [0,003; 0,15]	14,13 [6,82; 347,83]	wysoki
Zoster-039	7 dni	22/278	7,9	5/274	1,8	4,34 [1,73; 10,95]	0,06 [0,03; 0,10]	16,42 [9,93; 37,29]	wysoki
Zoster-041	7 dni	9/131	6,9	3/132	2,3	3,02 [0,91; 10,17]	0,05 [-0,01; 0,11]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>110/1523</b>	<b>7,2</b>	<b>33/1486</b>	<b>2,2</b>	<b>3,22</b> <b>[2,20; 4,73]</b>	<b>0,05</b> <b>[0,03; 0,06]</b>	<b>20,26</b> <b>[15,56; 29,02]</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,65543 (df = 5) P = 0,8945									
<b>Zmęczenie 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)</b>									
Zoster-001	7 dni	1/28	3,6	1/30	3,3	1,07 [0,11; 9,97]	0,002 [-0,14; 0,15]	NS	wysoki
Zoster-002	7 dni	66/901	7,3	31/892	3,5	2,11 [1,39; 3,19]	0,04 [0,02; 0,06]	25,97 [16,63; 55,89]	wysoki
Zoster-015	7 dni	12/73	16,4	4/48	8,3	1,97 [0,72; 5,59]	0,08 [-0,05; 0,20]	NS	wysoki
Zoster-028	7 dni	16/112	14,3	8/110	7,3	1,96 [0,90; 4,34]	0,07 [-0,01; 0,16]	NS	wysoki
Zoster-039	7 dni	23/278	8,3	10/274	3,6	2,27 [1,12; 4,61]	0,05 [0,01; 0,09]	21,63 [11,28; 142,69]	wysoki
Zoster-041	7 dni	4/131	3,1	6/132	4,5	0,67 [0,21; 2,17]	-0,01 [-0,07; 0,04]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>122/1523</b>	<b>8,0</b>	<b>60/1486</b>	<b>4,0</b>	<b>1,95</b> <b>[1,44; 2,63]</b>	<b>0,04</b> <b>[0,02; 0,06]</b>	<b>25,96</b> <b>[18,08; 46,01]</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,315757 (df = 5) P = 0,6514									
<b>Ból głowy 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)</b>									

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-001	7 dni	0/28	0,0	0/30	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-002	7 dni	26/901	2,9	10/892	1,1	2,57 [1,27; 5,23]	0,02 [0,005; 0,03]	56,67 [31,37; 203,13]	wysoki
Zoster-015	7 dni	6/73	8,2	2/48	4,2	1,97 [0,48; 8,36]	0,04 [-0,07; 0,13]	NS	wysoki
Zoster-028	7 dni	6/112	5,4	3/110	2,7	1,96 [0,55; 7,04]	0,03 [-0,03; 0,09]	NS	wysoki
Zoster-039	7 dni	12/278	4,3	6/274	2,2	1,97 [0,78; 5,01]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	wysoki
Zoster-041	7 dni	2/131	1,5	5/132	3,8	0,40 [0,09; 1,77]	-0,02 [-0,07; 0,02]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>52/1495</b>	<b>3,5</b>	<b>26/1456</b>	<b>1,8</b>	<b>1,90</b> <b>[1,20; 3,03]</b>	<b>0,02</b> <b>[0,005; 0,03]</b>	<b>61,42</b> <b>[36,08; 206,23]</b>	<b>wysoki</b>
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,196541 (df = 4) P = 0,3801							
<b>Dreszcze 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)</b>									
Zoster-002	7 dni	35/901	3,9	7/892	0,8	4,95 [2,26; 10,87]	0,03 [0,02; 0,05]	32,26 [21,53; 55,88]	wysoki
Zoster-015	7 dni	4/131	3,1	2/132	1,5	2,02 [0,44; 9,30]	0,02 [-0,03; 0,06]	NS	wysoki
Zoster-028	7 dni	11/73	15,1	0/48	0,0	15,18 [1,63; 149,54]	0,15 [0,08; 0,26]	6,84 [3,80; 12,05]	wysoki
Zoster-039	7 dni	6/112	5,4	3/110	2,7	1,96 [0,55; 7,04]	0,03 [-0,03; 0,09]	NS	wysoki
Zoster-041	7 dni	11/278	4,0	0/274	0,0	22,67 [2,31; 224,43]	0,04 [0,02; 0,07]	25,34 [13,52; 40,24]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>67/1495</b>	<b>4,5</b>	<b>12/1456</b>	<b>0,8</b>	<b>4,97</b> <b>[2,74; 9,00]</b>	<b>0,04</b> <b>[0,02; 0,05]</b>	<b>28,24</b> <b>[21,38; 41,58]</b>	<b>wysoki</b>
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,607776 (df = 4) P = 0,33							
<b>Gorączka 3 stopnia ciężkości (&gt;39°C)</b>									
Zoster-001	7 dni	0/28	0,0	0/30	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-002	7 dni	3/901	0,3	1/892	0,1	2,97 [0,43; 20,71]	0,002 [-0,003; 0,01]	NS	wysoki
Zoster-015	7 dni	0/73	0,0	0/48	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-028	7 dni	0/112	0,0	0/110	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-039	7 dni	3/278	1,1	1/274	0,4	2,96 [0,43; 20,57]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	wysoki
Zoster-041	7 dni	1/131	0,8	0/132	0,0	3,02 [0,25; 36,64]	0,01 [-0,01; 0,05]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>7/1310</b>	<b>0,5</b>	<b>2/1298</b>	<b>0,2</b>	<b>2,98</b> <b>[0,71; 12,41]</b>	<b>0,004</b> <b>[-0,001; 0,01]</b>	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,000126 (df = 2) P > 0,9999							
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)</b>									
Zoster-001	7 dni	1/28	3,6	0/30	0,0	3,21 [0,27; 38,44]	0,04 [-0,05; 0,23]	NS	wysoki

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-002	7 dni	18/901	2,0	17/892	1,9	1,05 [0,55; 2,00]	0,001 [-0,01; 0,01]	NS	wysoki
Zoster-015	7 dni	2/73	2,7	1/48	2,1	1,32 [0,18; 9,92]	0,01 [-0,08; 0,08]	NS	wysoki
Zoster-028	7 dni	6/112	5,4	7/110	6,4	0,84 [0,30; 2,32]	-0,01 [-0,08; 0,06]	NS	wysoki
Zoster-039	7 dni	9/278	3,2	3/274	1,1	2,96 [0,88; 10,03]	0,02 [-0,003; 0,05]	NS	wysoki
Zoster-041	7 dni	1/131	0,8	1/132	0,8	1,01 [0,11; 9,59]	0,00 [-0,03; 0,04]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>37/1523</b>	<b>2,4</b>	<b>29/1486</b>	<b>2,0</b>	<b>1,24</b> <b>[0,77; 1,99]</b>	<b>0,005</b> <b>[-0,01; 0,02]</b>	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,863264 (df = 5) P = 0,7211									

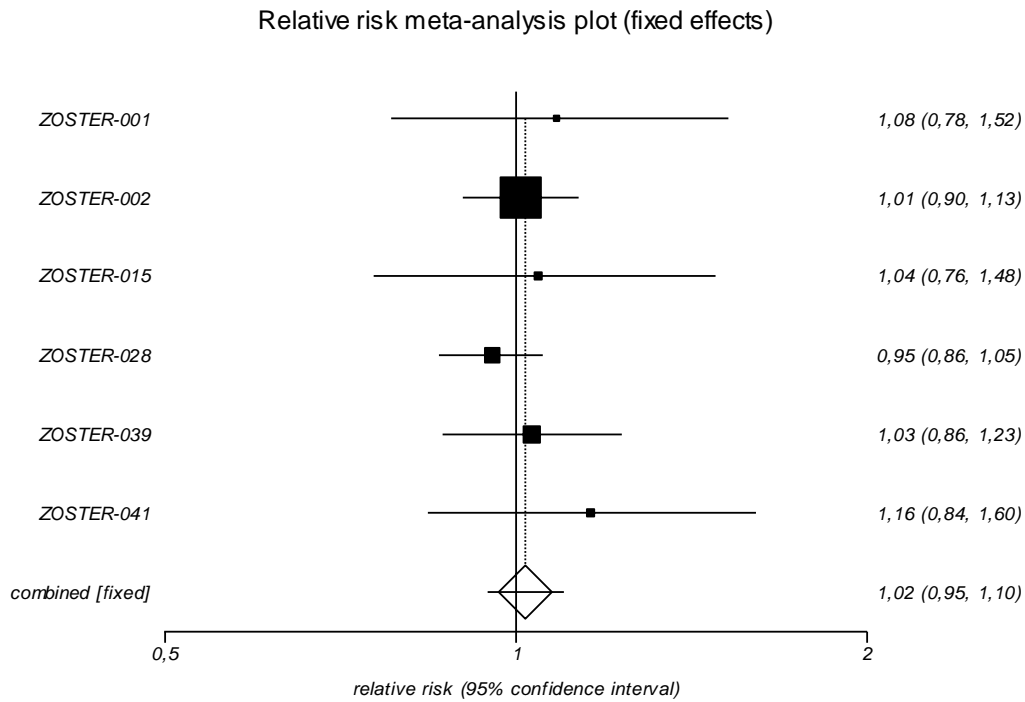
### 2.3.10. Niespodziewane zdarzenia niepożądane

Występowanie niespodziewanych zdarzeń niepożądanych (tj. zdarzeń niepożądanych raportowanych spontanicznie) oceniano we wszystkich 6 randomizowanych badaniach klinicznych dla porównania Shingrix® z placebo u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca. We wszystkich włączonych pracach niespodziewane zdarzenia niepożądane raportowano w okresie 30 dni po każdej dawce szczepionki lub placebo.

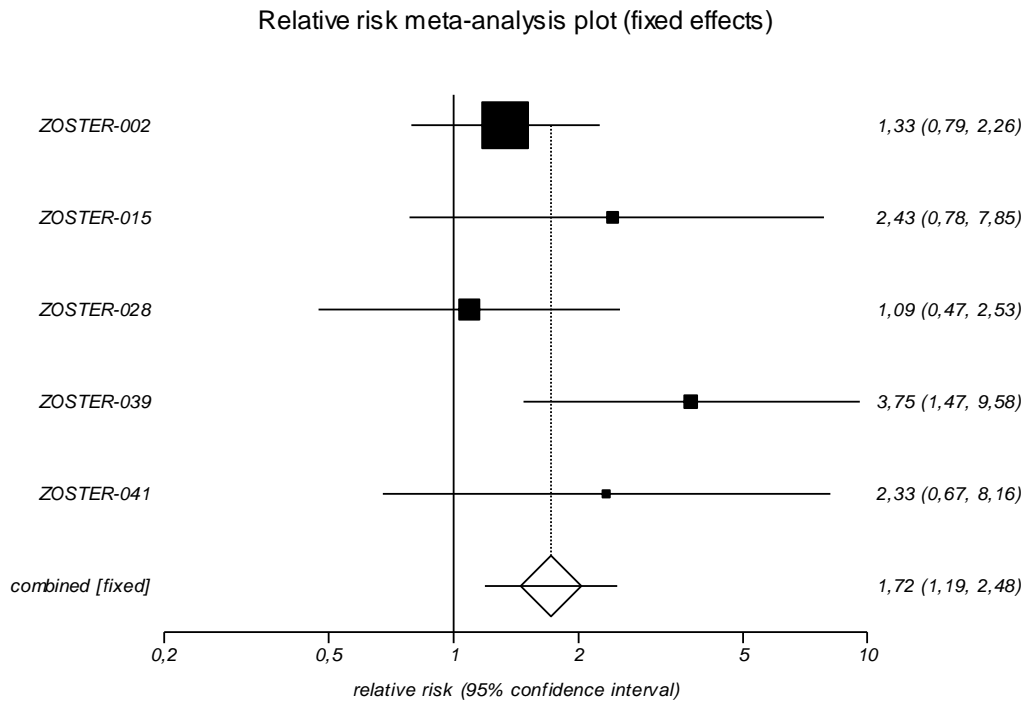
Kumulacja ilościowa wyników badań klinicznych włączonych do metaanalizy nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami Shingrix® i placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=1,02 [CI<sub>95%</sub>: 0,95; 1,10]). Szczepionka Shingrix® względem placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko niespodziewanych zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu ciężkości (RR=1,72 [CI<sub>95%</sub>: 1,19; 2,48]). Zastosowanie szczepionki Shingrix® nie wpływa na wzrost ryzyka wystąpienia niespodziewanych zdarzeń niepożądanych uznanych za związane ze szczepieniem (RR= 1,13 [CI<sub>95%</sub>: 0,88; 1,46]), w tym tych w 3 stopniu ciężkości (RR=2,14 [CI<sub>95%</sub>: 0,82; 5,62]) (Tabela 35, Rysunek 32 - Rysunek 34).



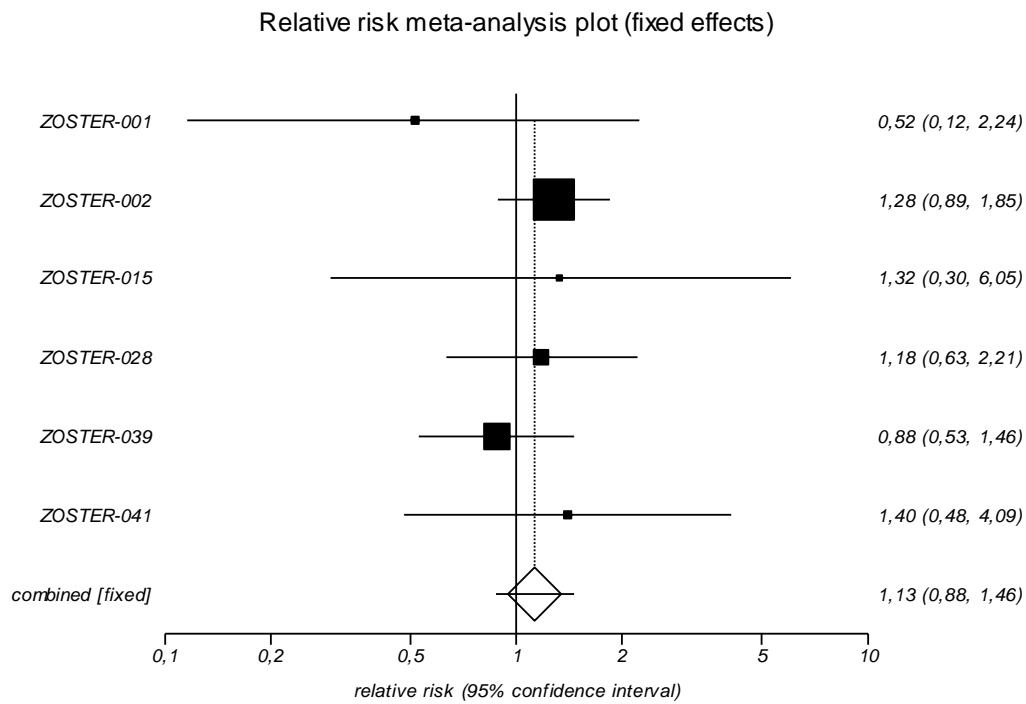
Rysunek 32. Niebezpieczne zdarzenia niepożądane ogółem



Rysunek 33. Niebezpieczne zdarzenia niepożądane w 3 stopniu ciężkości



Rysunek 34. Niespodziewane zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem



Rysunek 35. Niespodziewane zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w 3 stopniu ciężkości

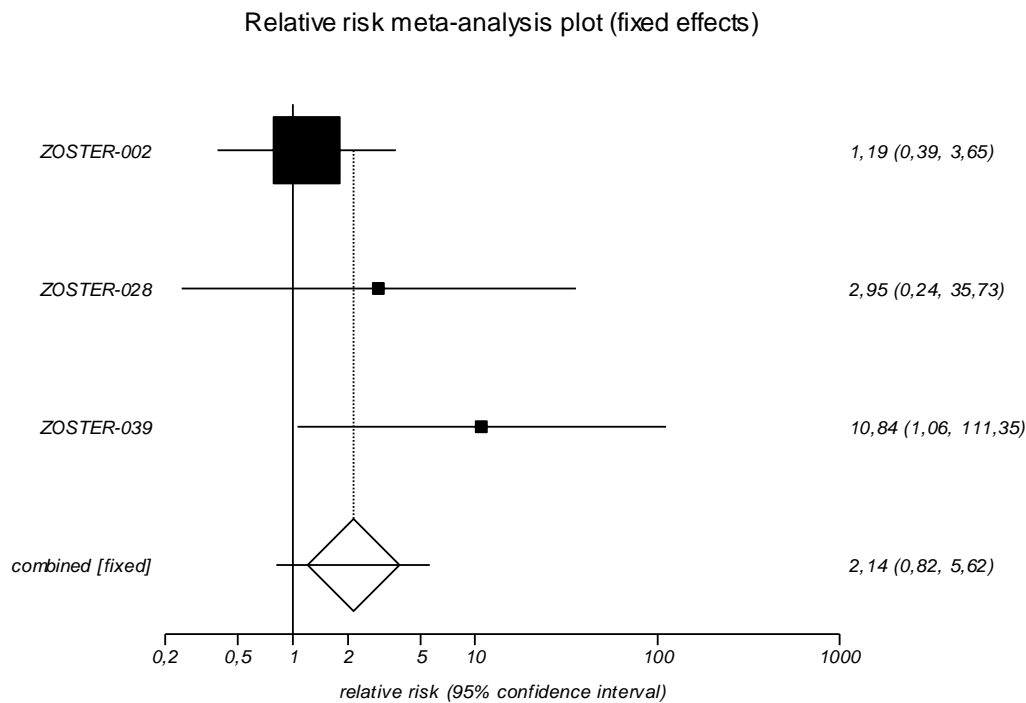


Tabela 35. Niespodziewane zdarzenia niepożądane

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Ogółem</b>									
Zoster-001	30 dni	22/29	75,9	21/30	70,0	1,08 [0,78; 1,52]	0,06 [-0,17; 0,28]	NS	wysoki
Zoster-002	30 dni	360/901	40,0	353/892	39,6	1,01 [0,90; 1,13]	0,004 [-0,04; 0,05]	NS	wysoki
Zoster-015	30 dni	41/74	55,4	26/49	53,1	1,04 [0,76; 1,48]	0,02 [-0,15; 0,20]	NS	wysoki
Zoster-028	30 dni	100/117	85,5	103/115	89,6	0,95 [0,86; 1,05]	-0,04 [-0,13; 0,05]	NS	wysoki
Zoster-039	30 dni	134/283	47,3	128/279	45,9	1,03 [0,86; 1,23]	0,01 [-0,07; 0,10]	NS	wysoki
Zoster-041	30 dni	51/132	38,6	44/132	33,3	1,16 [0,84; 1,60]	0,05 [-0,06; 0,17]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>30 dni</b>	<b>708/1536</b>	<b>46,1</b>	<b>675/1497</b>	<b>45,1</b>	<b>1,02</b> <b>[0,95; 1,10]</b>	<b>0,01</b> <b>[-0,03; 0,04]</b>	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,568647 (df = 5) P = 0,7661							
<b>Ogółem w 3 stopniu ciężkości</b>									
Zoster-002	30 dni	31/901	3,4	23/892	2,6	1,33 [0,79; 2,26]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	wysoki
Zoster-015	30 dni	11/74	14,9	3/49	6,1	2,43 [0,78; 7,85]	0,09 [-0,03; 0,20]	NS	wysoki
Zoster-028	30 dni	10/117	8,5	9/115	7,8	1,09 [0,47; 2,53]	0,01 [-0,07; 0,08]	NS	wysoki
Zoster-039	30 dni	19/283	6,7	5/279	1,8	3,75 [1,47; 9,58]	0,05 [0,02; 0,09]	20,32 [11,54; 58,40]	wysoki
Zoster-041	30 dni	7/132	5,3	3/132	2,3	2,33 [0,67; 8,16]	0,03 [-0,02; 0,09]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>78/1507</b>	<b>5,2</b>	<b>43/1467</b>	<b>2,9</b>	<b>1,72</b> <b>[1,19; 2,48]</b>	<b>0,02</b> <b>[0,01; 0,04]</b>	<b>47,05</b> <b>[28,40; 137,04]</b>	<b>wysoki</b>
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,914873 (df = 4) P = 0,2961							
<b>Ocenione jako związane ze szczepieniem</b>									
Zoster-001	30 dni	2/29	6,9	4/30	13,3	0,52 [0,12; 2,24]	-0,06 [-0,24; 0,11]	NS	wysoki
Zoster-002	30 dni	60/922	6,5	47/924	5,1	1,28 [0,89; 1,85]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	wysoki
Zoster-015	30 dni	4/74	5,4	2/49	4,1	1,32 [0,30; 6,05]	0,01 [-0,09; 0,10]	NS	wysoki
Zoster-028	30 dni	18/117	15,4	15/115	13,0	1,18 [0,63; 2,21]	0,02 [-0,07; 0,12]	NS	wysoki
Zoster-039	30 dni	25/283	8,8	28/279	10,0	0,88 [0,53; 1,46]	-0,01 [-0,06; 0,04]	NS	wysoki
Zoster-041	30 dni	7/132	5,3	5/132	3,8	1,40 [0,48; 4,09]	0,02 [-0,04; 0,07]	NS	wysoki

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Wynik metaanalizy	7 dni	116/1557	7,5	101/1529	6,6	1,13 [0,88; 1,46]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	wysoki
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,428406 (df = 5) P = 0,7872							
<b>Ocenione jako związane ze szczepieniem w 3 stopniu ciężkości</b>									
Zoster-002	30 dni	6/901	0,7	5/892	0,6	1,19 [0,39; 3,65]	0,001 [-0,01; 0,01]	NS	wysoki
Zoster-028	30 dni	1/117	0,9	0/115	0,0	2,95 [0,24; 35,73]	0,01 [-0,02; 0,06]	NS	wysoki
Zoster-039	30 dni	5/283	1,8	0/279	0,0	10,84 [1,06; 111,35]	0,02 [0,01; 0,05]	56,78 [22,05; 134,63]	wysoki
Wynik metaanalizy	7 dni	12/1301	0,9	5/1286	0,4	2,14 [0,82; 5,62]	0,01 [-0,001; 0,01]	NS	wysoki
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,201139 (df = 2) P = 0,3327							

### 3. Charakterystyka i wyniki przeglądów systematycznych

W ramach systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 2 przeglądy systematyczne ukierunkowane na ocenę szczepionki Shingrix® przeciwko półpaścowi u osób dorosłych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec (Racine 2020 [19], Hamad 2021 [20]). Charakterystykę, ocenę wiarygodności oraz najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych przeglądów przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 36. Odnalezione przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepienia przeciwko półpaścowi u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec**

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
Racine 2020 [19]	Konsolidacja istniejących dowodów dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności i skuteczności RZV u osób dorosłych w wieku 18-49 lat z obniżoną odpornością	<p><b>Przeszukane bazy:</b> Ovid MEDLINE ALL, Embase, EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials i ClinicalTrials.gov (do sierpień 2019 r.)</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p><b>Metodyka badań:</b> badania ekperymentalne i obserwacyjne</p> <p><b>Populacja:</b> dorosłe osoby (w wieku ≥18 lat), dotknięte co najmniej jednym schorzeniem sklasyfikowanym jako pierwotny lub wtórny (nabyty) niedobór odporności, w tym jatrogenna immunosupresja</p> <p><b>Interwencja:</b> RZV</p> <p><b>Komparator:</b> placebo, brak szczepienia</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> częstość półpaśca, immunogenność, AE, SAE, niespodziewane AE, pogorszenie objawów choroby podstawowej</p> <p><b>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień):</b> jakościowa (IB)</p> <p><b>Źródła finansowania:</b> nie otrzymano żadnych konkretnych funduszy na opracowanie przeglądu</p>	<p>6 badań spełniło kryteria włączenia, z czego 2 dotyczyły pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych, po 1 badaniu przeprowadzono odpowiednio u pacjentów: z nowotworami litymi, nowotworami hematologicznymi, zakażonych HIV i po przeszczepie nerek.</p> <p>Odsetek pacjentów w wieku 18–49 lat wahał się od 23% do 62%. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były ból w miejscu wstrzyknięcia (98,6%) i zmęczenie (75,3%). Odsetek pacjentów zgłaszających poważne zdarzenia niepożądane (SAE) wahał się od 8,1% do 30,8% w grupie RZV i od 4,1 do 36,5% w grupie placebo. SAE uznane za związane ze szczepieniem zgłoszono u &lt;1% pacjentów zarówno w grupie RZV, jak i w grupie placebo. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły klinicznie istotne zdarzenia związane z chorobą podstawową, wynosił od 0,0 do 20,0% w grupie RZV i od 0,0 do 26,7% w grupie placebo.</p> <p>W grupie pacjentów z nowotworami litymi odsetek pacjentów w wieku 18–49 lat wynosił 26%. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były ból w miejscu wstrzyknięcia (80,4%) i zmęczenie (69,6%). Odsetek pacjentów zgłaszających poważne zdarzenia niepożądane (SAE) wynosił 30,8% w grupie RZV i 36,5% w grupie placebo. Nie odnotowano SAE uznanych za związane ze szczepieniem, ani w grupie RZV ani w grupie placebo. Odsetek humoralnej i komórkowej odpowiedzi immunologicznej wynosił 86,2% i 50,0% odpowiednio po 1. miesiącu od podania ostatniej dawki szczepionki, po 12 miesiącach odsetki te wynosiły natomiast odpowiednio 51,5% i 17,6%.</p> <p>W grupie pacjentów z nowotworami układu</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
			<p>krwiotwórczego odsetek pacjentów w wieku 18–49 lat wynosił 26%. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były ból w miejscu wstrzyknięcia (79,5%) i zmęczenie (58,3%). Odsetek pacjentów zgłaszających poważne zdarzenia niepożądane (SAE) wynosił 23,3% w grupie RZV i 29,4% w grupie placebo. Odsetek SAE uznanych za związane ze szczepieniem nie przekraczał 1% w grupie RZV i w grupie placebo. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły istotne klinicznie zdarzenia związane z chorobą, wynosił 15,9% w grupie RZV i 20,8 % w grupie placebo. Odsetek humoralnej i komórkowej odpowiedzi immunologicznej wynosił 65,4% i 83,7% odpowiednio po 1. miesiącu od podania ostatniej dawki szczepionki, a po 12 miesiącach odsetki te wynosiły 52,1% i 66,7% odpowiednio. Skuteczność szczepionki u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego oszacowano na 87,2% [44,3%; 98,6%] w okresie do 13 miesięcy po szczepieniu.</p> <p>Wyniki wskazują, że RZV ma akceptowalny profil bezpieczeństwa i indukuje odporność u znacznego odsetka osób w wieku <math>\geq 18</math> lat w z obniżoną odpornością, w tym u pacjentów z guzami litymi i nowotworami układu krwiotwórczego. Dłuższe badania kontrolne są uzasadnione w celu oceny czasu trwania odporności wywołanej przez RZV u pacjentów z obniżoną odpornością.</p>
Hamad 2021 [20]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko półpaścowi u pacjentów z chorobami nerek (przewlekła choroba nerek, dializa i przeszczepy)	<p><b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE, Embase oraz Cochrane Central Registry of Controlled Trials (CENTRAL) (do maja 2020 r.)</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p><b>Metodyka badań:</b> badania RCT i obserwacyjne (prospektywne lub retrospektywne)</p> <p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z chorobą nerek w wywiadzie, w tym przewlekłą chorobą nerek, dializą (dializa otrzewnowa lub hemodializa) lub przeszczepem nerki</p> <p><b>Interwencja:</b> RZV, ZVL</p> <p><b>Komparator:</b> placebo, brak szczepienia</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> częstość półpaśca, w typ postaci ocznej, częstość neuralgii popółpaścowej, niespodziewane AE, SAE</p> <p><b>Synteza wyników</b> (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p><b>Źródła finansowania:</b> brak danych</p>	<p>W 2 spośród 8 włączonych badań klinicznych zastosowano RZV.</p> <p>Szczepionka RZV podana 4 do 18 miesięcy po przeszczepie nerki zmniejsza ryzyko półpaśca.</p> <p>Nie stwierdzono wzrostu ryzyka zdarzeń niepożądanych lub odrzucenia przeszczepu po szczepieniu u pacjentów po przeszczepie nerki.</p> <p>Na podstawie wszystkich włączonych badań niezależnie od zastosowanej szczepionki ryzyko półpaśca było mniejsze u pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę w porównaniu z grupą kontrolną (HR=0,55 [0,37; 0,82]; <math>p&lt;0,01</math>); jednak heterogeniczność była wysoka (<math>I^2=88\%</math>, <math>p&lt;0,01</math>). Nie odnotowano istotnej różnicy w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem (HR= 1,03 [0,54; 1,28]; <math>p=0,8</math>).</p>

Tabela 37. Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych włączonych do analizy z zastosowaniem skali AMSTAR-2

Pytanie	Racine 2020	Hamad 2021
1. Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają komponenty PICO?	tak	tak
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metodyka została ustalona przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono znaczące odchylenia od protokołu?	tak	tak
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu?	nie	nie
4. Czy zastosowano wyczerpującą strategię wyszukiwania?	CT	CT
5. Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwóch analityków?	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwóch analityków?	nie	tak
7. Czy przedstawiono listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z uzasadnieniem?	nie	nie
8. Czy włączone badania opisano wystarczająco szczegółowo?	CT	tak
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	tak
10. Czy podano informacje o źródłach finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	Nie
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, to czy zastosowano odpowiednią metodę statystyczną syntezy wyników?	BM	tak
12. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, to czy dokonano oceny potencjalnego wpływu ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych badaniach na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych?	BM	tak
13. Czy autorzy przeglądu w podczas interpretacji/omówienia wyników przeglądu odnieśli się do ryzyka błędu systematycznego?	tak	tak
14. Czy autorzy przeglądu w satysfakcjonujący sposób wyjaśnili i omówili każdą heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu?	tak	tak
15. Jeśli przeprowadzono ilościową syntezę danych, to czy oceniono ryzyko błędu publikacji i omówiono jego potencjalny wpływ na wyniki przeglądu?	BM	tak
16. Czy przedstawiono każde potencjalne źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem otrzymanym za wykonanie przeglądu?	tak	nie
Ocena	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 metodyce będzie stanowiło krytyczne ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. nr 14).



## 4. Badania oceniające skuteczność praktyczną szczepienia

Odnaleziono 3 nierandomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność praktyczną szczepionki Shingrix® w populacji osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec (Khan 2022 [21], Kochhar 2021 [22], Baumrin 2021 [23]).

Wszystkie prace to badania obserwacyjne z grupą kontrolną, w których oceniano szczepionkę Shingrix® w grupie osób zaszczepionych w porównaniu do grupy osób niezaszczepionych. W pracy Baumrin 2021 oceny skuteczności dokonano jedynie w grupie osób zaszczepionych. Odnalezione badania pod względem metodologicznym stanowią prospektywne (1 praca) i retrospektywne (2 prace) badania kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.

We włączonych pracach uczestniczyło od 117 do 4 875 osób zaszczepionych dwoma dawkami szczepionki Shingrix®. W jednej z prac większy odsetek stanowiły kobiety (50,5%), w dwóch natomiast mężczyźni (58% i 92,9%). W dwóch pracach uwzględniono osoby w wieku co najmniej 50 lat, natomiast w pracy Baumrin 2021 do badania włączono osoby w wieku od 19 do 76 lat (średnia wieku wynosiła 55 lat). Informacje dotyczące okresu obserwacji przedstawiono w 2 pracach, gdzie okres ten wynosił nieco ponad rok (Khan 2022) i co najmniej 9 miesięcy (Kochhar 2021) po zaszczepieniu. Żadne z badań nie dotyczy populacji ogólnej. W dwóch badaniach (Khan 2022, Kochhar 2021) uczestniczyły osoby z nieswoistym zapaleniem jelit (IBD), natomiast w jednej osoby po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych (alloHCT) (Baumrin 2021).

Odnalezione badania to prace przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, opierające się na danych z jednego ośrodka badawczego (Baumrin 2021), albo z bazy *the Veterans Affair Healthcare System* (Khan 2022) lub danych uzyskanych z elektronicznego przeszukania bazy rekordów medycznych przy wykorzystaniu oprogramowania *Explorys* (Kochhar 2021).

Odnalezione doniesienia naukowe poddano ocenie wiarygodności z wykorzystaniem skali NOS dla badań kohortowych, w której uzyskały 7-9 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 38) oraz szczegółową ocenę ich jakości oraz wiarygodności (Tabela 39).

Tabela 38. Charakterystyka badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix® u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec

Badanie	Miejsce badania	Rodzaj / podtyp badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczba osób uwzględniona w analizie	% kobiet w badaniu	Wiek uczestników badania	Ocena w skali NOS
Khan 2022 [21]	USA	kohortowe retrospektywne / IIID	zaszczepieni w okresie 3.I.2018 – 31.X.2019. średnia 1,13 lat po szczepieniu	Osoby z nieswoistym zapaleniem jelit	Niezaszczepieni: <b>26 549</b> Zaszczepieni 1 dawką: <b>1 876</b> Zaszczepieni 2 dawką: <b>4 875</b>	7,1%	≥50 lat	9
Kochhar 2021 [22]	USA	kohortowe retrospektywne / IIID	zaszczepieni w okresie X.2017 – VI.2019 minimum: 9 mies. po szczepieniu	Osoby z nieswoistym zapaleniem jelit	Niezaszczepieni: <b>94 540</b> Zaszczepieni 2 dawką: <b>1 180</b>	50,5%	≥50 lat	7
Baumrin 2021 [23]	USA	kohortowe prospektywne / IIC	zaszczepieni w okresie XII.2018 – VI.2020	Osoby po przeszczepie allogenicznym HCT w wieku ≥18 lat	Zaszczepieni 9-12 miesięcy po aHCT: <b>117 (74%)</b> Zaszczepieni 12-24 miesięcy po aHCT: <b>51 (26%)</b>	42%	średnia: 55 lat zakres: 19-76 lat	9

Tabela 39. Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix® u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec

Część/ obszar oceny	Pytanie	Khan 2022 [21]	Kochhar 2021 [22]	Baumrin 2021 [23]
<b>Dobór pacjentów</b>	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?	*	*	*
<b>Czynniki zakłócające</b>	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	**	-	**
<b>Ocena efektów zdrowotnych</b>	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?	*	*	*
<b>SUMA</b>		<b>9</b>	<b>7</b>	

W tabeli poniżej (Tabela 40) przedstawiono wyniki badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix® m. in. w zakresie ochrony przed półpasiec.

U osób po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych, które otrzymały 2 dawki Shingrix®, częstość półpaśca oszacowano na 28,3/1000 osobolat przy medianie okresu obserwacji 281 dni. U osób z IBD zastosowanie Shingrix® (obie dawki) pozwala istotnie statystycznie zmniejszyć ryzyko półpaśca (w tym w podgrupach wiekowych 50-60 lat i >60 lat) w stosunku do osób niezaszczepionych, jednak ryzyko to jest nadal na wyższym poziomie niż w populacji ogólnej (OR=3,06 [1,87; 5,02]).

**Tabela 40. Wyniki badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix® u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec**

Badanie	Liczba / częstość przypadków półpaśca	Wyniki dotyczące skuteczności	Wnioski autorów badania
Khan 2022 [21]	<p><u>Grupa niezaszczepionych:</u> grupa wiekowa 50-60 lat: 69 przypadków HZ na 5 995 osób włączonych / IR=3,93 na 1 tys. osobolat grupa wiekowa &gt;60 lat: 268 przypadków HZ na 20 554 osób włączonych / IR=4,57 na 1 tys. osobolat</p> <p><u>Grupa zaszczepionych (1 dawka):</u> grupa wiekowa 50-60 lat: 1 przypadek HZ na 358 osób włączonych / IR=1,79 na 1 tys. osobolat grupa wiekowa &gt;60 lat: 7 przypadków HZ na 1 518 osób włączonych / IR=2,48 na 1 tys. osobolat</p> <p><u>Grupa zaszczepionych (2 dawki):</u> grupa wiekowa 50-60 lat: 0 przypadków HZ na 655 osób włączonych / IR=0,0 na 1 tys. osobolat grupa wiekowa &gt;60 lat: 8 przypadków HZ na 4 220 osób włączonych / IR=1,8 na 1 tys. osobolat</p>	<p>Szczepienie RZV (dwie dawki) wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem zakażenia HZ zarówno w grupie wiekowej 50-60 lat (HR=0,0 [0-0]; p&lt;0,001), jak i &gt;60 lat (HR=0,39 [0,19; 0,80; p=0,01).</p> <p>W przypadku zastosowania tylko 1 dawki szczepionki nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do grupy niezaszczepionej, zarówno w grupie wiekowej 50-60 lat (HR=0,44 [0,06-3,17]; p=0,415), jak i &gt;60 lat (HR=0,52 [0,24; 1,10]; p=0,088).</p>	<p>Pełne szczepienie RZV wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem zakażenia HZ zarówno w grupie wiekowej 50-60 lat, jak i &gt;60 lat. Należy dołożyć większych starań, aby zaszczepić RZV wszystkich pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit.</p>
Kochhar 2021 [22]	Brak danych	<p>Pacjenci z IBD, którzy otrzymali 2 dawki RZV, mieli istotnie mniejsze prawdopodobieństwo rozwoju półpaśca w porównaniu z osobami niezaszczepionymi (OR=0,36 [0,23; 0,56]). Szczepionka RZV była skuteczna w zdrowej populacji ogólnej, otrzymując 2 dawki RZV w porównaniu do osób niezaszczepionych (OR=0,74 [0,59; 0,92]). Pomimo porównywalnej skuteczności szczepionki RZV w zapobieganiu rozwojowi półpaśca u pacjentów z IBD i w ogólnej populacji, pacjenci z IBD nadal byli narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju półpaśca (oszacowano 3-krotnie większe ryzyko półpaśca u zaszczepionych pacjentów z IBD niż w populacji ogólnej poddanej szczepieniu (OR=3,06 [1,87; 5,02])). Podobnie pacjenci z IBD, którzy nie otrzymali szczepionki RZV, również byli narażeni na zwiększone ryzyko półpaśca (OR=6,21 [6,02; 6,41]) w porównaniu z populacją ogólną, która nie otrzymała szczepionki.</p>	<p>RZV skutecznie zmniejsza ryzyko półpaśca u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit. Dla okresu obserwacji wynoszącego 9 miesięcy pacjenci z IBD nadal są narażeni na zwiększone ryzyko półpaśca pomimo szczepienia.</p>

Badanie	Liczba / częstość przypadków półpaśca	Wyniki dotyczące skuteczności	Wnioski autorów badania
Baumrin 2021 [23]	<p>W okresie obserwacji półpasiec wystąpił u 4 (2,5%) ze 157 osób po 10 do 115 dni po szczepieniu (od 383 do 911 dni po przeszczepie i od 9 do 206 dni po przerwaniu profilaktyki przeciwwirusowej.</p> <p>Czas między dawkami szczepienia wahał się od 49 do 140 dni. Jeden przypadek (0,6%) zakończył się zgonem, objawiając się rozsianą wysypką pęcherzykową, zapaleniem płuc i zapaleniem wątroby.</p> <p>Częstość występowania półpaśca wyniosła 36,7/1 000 osobołat przy medianie czasu obserwacji 263 dni dla populacji TVC# i 28,3/1 000 osobołat przy medianie okresu obserwacji 281 dni dla populacji mTVC##.</p>	Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń	Konieczne są dalsze badania kliniczne w celu określenia skuteczności RZV w tej populacji.

# - analiza TVC obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki

## - analiza mTVC obejmowała osoby, które otrzymały obie dawki szczepionki

## 5. Badania oceniające bezpieczeństwo szczepienia w praktyce klinicznej

Odnaleziono 9 nierandomizowanych badań oceniających profil bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® w praktyce klinicznej w różnych populacjach osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec (osób po aHSCT, po przeszczepie serca, pacjentów z chorobami reumatycznymi, zapalną chorobą jelit lub chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym).

Wszystkie prace to badania obserwacyjne z lub bez grupy kontrolnej, ukierunkowane na ocenę profilu bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® (nie oceniano w nich np. skuteczności szczepienia, z wyjątkiem pracy Baumrin 2021 – wyniki dotyczące skuteczności szczepionki pochodzące z tej pracy przedstawiono w rozdziale 4). W 6 pracach dane były zbierane retrospektywnie, natomiast w 3 badaniach dane zbierano prospektywnie. W badaniach na ogół korzystano z danych pochodzących z elektronicznych baz danych gromadzonych przez różne instytucje lub danych z rekordów medycznych z danej jednostki opieki medycznej.

W odnalezionych pracach analizie poddawano od 52 osób do 80 tys. rekordów zaszczepionych osób. 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, a jedno badanie (Venerito 2023) przeprowadzono we Włoszech. Żadne z odnalezionych badań nie było finansowane przez producenta szczepionki.

Dane uzyskane po wprowadzeniu szczepionki Shingrix® do obrotu (*real world data*) analizowane w odnalezionych badaniach wskazują, że jej profil bezpieczeństwa jest zgodny z profilem obserwowanym wcześniej w ramach badań eksperymentalnych poprzedzających rejestrację szczepionki Shingrix®. Często obserwowano niższe ryzyko niepożądanych odczynów poszczepiennych czy zdarzeń niepożądanych niż w badaniach eksperymentalnych, co wynikało z metodyki zbierania danych w ramach badań obserwacyjnych. Po zastosowaniu szczepionki nie zaobserwowano wzrostu ryzyka zaostrzenia choroby podstawowej. U osób po przeszczepie nie stwierdzono wzrostu ryzyka GVHD ani ryzyka odrzucenia przeszczepu po szczepieniu. Nie wykazano również wpływu szczepień na śmiertelność w analizowanych grupach. W pracach raportowano kilka przypadków niepowodzenia szczepienia i rozwoju półpaśca, ale w niektórych przypadkach po niepełnym schemacie szczepienia.

Poniżej przedstawiono najważniejsze dane dotyczące charakterystyki i wyników badań (Tabela 41).

Tabela 41. Charakterystyka badań obserwacyjnych dotyczących profilu bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec

Badanie / kraj	Cel badania	Rodzaj / podtyp badania / charakterystyka	Podsumowanie wyników / wnioski
Baumrin 2021 [23] / USA	Ocena bezpieczeństwa i reaktywności RZV u osób po aHSCT	<p><u>Rodzaj badania (podtyp)</u>: kohortowe prospektywne (IIIC)</p> <p><u>Populacja</u>: Osoby po przeszczepie allogenicznym HSCT (aHSCT) w wieku pomiędzy 19-76 lat (średnia: 55 lat)</p> <p><u>Liczebność</u>: zaszczepieni 9-12 miesięcy po aHSCT: <b>117</b> (74%) Zaszczepieni 12-24 miesięcy po aHSCT: <b>51</b> (26%)</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: (XII.2018 – VI.2020)</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: reaktywność, NOP, niespodziewane AE, SAE, nawrót choroby, GVHD</p> <p><u>Finansowanie</u>: brak danych</p>	<p>Spodziewane NOP wystąpiły u 92,1% osób (spodziewane NOP 3 st. stwierdzono u 32,5%), głównie z powodu bólu w miejscu wstrzyknięcia, który wystąpił u 86% pacjentów (3 st. u 16%). Miejscowe i systemowe NOP odnotowano u odpowiednio 87,3% i 82,8% osób.</p> <p>W 30-dniowym okresie po szczepieniu niespodziewane zdarzenia niepożądane stwierdzono u 7,3% uczestników; u 4% uznano je za związane ze szczepieniem. Zidentyfikowano dwa SAE (1,3%) i uznano je za prawdopodobnie związane ze szczepieniem: hospitalizacja z powodu kwasicy metabolicznej i osłabienia 3 dni po 1 dawce oraz hospitalizacja z powodu gorączki i osłabienia 3 dni po 1 dawce. W okresie obserwacji odnotowano 5 (3,2%) zgonów; z powodu nawrotu choroby i infekcji, nie były one uważane za związane ze szczepieniem.</p> <p>Skumulowana częstość występowania GVHD w okresie okołoszczepiennym nie różniła się od historycznej kontroli (<i>adjusted</i> IRR=1,05 [0,8; 1,38]). W porównaniu z historyczną gr. kontrolną nie wykazano również różnic w częstości występowania nawrotów choroby (<i>adjusted</i> IRR=0,97 [0,46; 2,04] lub śmiertelności (<i>adjusted</i> IRR=0,41 [0,14; 1,25])).</p> <p>Wśród osób po aHSCT RZV jest bezpieczna, dobrze tolerowana i nie wpływa na wzrost ryzyka GVHD. Konieczne są dalsze badania kliniczne w celu określenia immunogenności i skuteczności RZV w tej populacji.</p>
Barghash 2020 [24] / USA	Ocena wpływu RZV na bezpieczeństwo u dorosłych osób po przeszczepie serca	<p><u>Rodzaj badania (podtyp)</u>: retrospektywny przegląd rekordów medycznych jednego ośrodka w USA (IVC)</p> <p><u>Populacja</u>: rekordy pacjentów po przeszczepie serca zaszczepionych szczepionką Shingrix® w <i>Mount Sinai Hospital, New York</i></p> <p><u>Liczebność</u>: RZV: <b>65</b> osób dorosłych</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: (IX.2018-VII.2019)</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: odrzucenie przeszczepu, AE, HZ, zgony</p> <p><u>Finansowanie</u>: brak danych</p>	<p>Szczepienie było dobrze tolerowane przez wszystkich pacjentów.</p> <p>Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 35% pacjentów po 1 dawce RZV i u 28% pacjentów po 2 dawce RZV, głównie były to reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka odrzucenia alloprzeszczepu i śmiertelności po immunizacji.</p> <p>Tylko u 1 pacjenta zdiagnozowano półpasiec po 2 mies. od podania pierwszej dawki szczepionki. Półpaśca stwierdzono u 65-letniej kobiety poddawanej silnej immunosupresji, po przeszczepach wielu narządów (2 przeszczepy serca, przeszczep nerek i HSCT), z hipogammaglobulinemią, która wymagała terapii dożylną immunoglobuliną.</p>

Badanie / kraj	Cel badania	Rodzaj / podtyp badania / charakterystyka	Podsumowanie wyników / wnioski
Gupta 2022 [25] / USA	Przegląd dokumentacji medycznej dot. bezpieczeństwa szczepionki RZV u pacjentów z chorobami reumatycznymi, w tym poddawanych terapii immunosupresyjnej biologicznymi i niebiologicznymi DMARD	<u>Rodzaj badania (podtyp):</u> retrospektywny przegląd rekordów medycznych jednego ośrodka w USA (IVC) <u>Populacja:</u> rekordy pacjentów z chorobami reumatycznymi zaszczepionych szczepionką Shingrix® w Texas Southwestern Medical Center <u>Liczebność:</u> 65 osób <u>Okres obserwacji:</u> (1.I.2018-11.III.2020) <u>Punkty końcowe:</u> AE, zaostrzenia choroby reumatycznej, markery stanu zapalnego i ocena aktywności choroby przed i po szczepieniu <u>Finansowanie:</u> brak danych	<p>4 pacjentów (6,2%) zgłosiło zdarzenia niepożądane po otrzymaniu RZV, były to zdarzenia ogólnoustrojowe o łagodnym nasileniu.</p> <p>U trzech pacjentów (9,2%) wystąpiło zaostrzenie choroby po otrzymaniu RZV, natomiast w okresie wyjściowym przed szczepieniem zaostrzenie choroby wystąpiło u 8 osób (12,3%). Po szczepieniu nie było znaczącej zmiany w częstości występowania zaostrzeń lub aktywności choroby.</p> <p>Analiza podgrup osób przyjmujących biologiczne i niebiologiczne DMARD nie wykazała różnic w częstości AE po szczepieniu, zaostrzeń lub zmian w aktywności choroby.</p> <p>Na podstawie porównania markerów choroby przed i po podaniu RZV stwierdzono, że aktywność choroby wydawała się stabilna. Ponadto RZV był dobrze tolerowany, a raportowane AE miały łagodny przebieg.</p> <p>Potrzebne są dalsze badania, aby sformułować formalne zalecenia dotyczące szczepień w analizowanej grupie pacjentów.</p>
Khan 2022 [26] / USA	Ocena wpływu RZV na zaostrzenie zapalnej choroby jelit (IBD)	<u>Rodzaj badania (podtyp):</u> kohortowe retrospektywne (IIID) <u>Populacja:</u> osoby z nieswoistym zapaleniem jelit w wieku $\geq 50$ lat na podstawie danych z bazy <i>the Veterans Affairs Healthcare System</i> <u>Liczebność:</u> RZV: 1 677 osób, niezaszczepieni: 1 677 osób <u>Okres obserwacji:</u> (od 3.I.2018) <u>Punkty końcowe:</u> zaostrzenia choroby <u>Finansowanie:</u> Pfizer Pharmaceuticals	<p>U 36 osób (20 w grupie zaszczepionej RZV i u 16 w grupie niezaszczepionej) odnotowano zaostrzenie choroby.</p> <p>Skumulowana 90-dniowa częstość zaostrzeń IBD nie różniła się między grupą osób zaszczepionych i niezaszczepionych (1,2% wśród osób zaszczepionych vs 1,0% wśród osób niezaszczepionych, <math>p=0,503</math>). Wskaźnik OR dla zaostrzenia IBD związanego ze szczepieniem RZV wyniósł 1,25 [0,65; 2,41].</p> <p>Zastosowanie RZV nie wpływa na wzrost ryzyka zaostrzenia IBD.</p>

Badanie / kraj	Cel badania	Rodzaj / podtyp badania / charakterystyka	Podsumowanie wyników / wnioski
Lenfant 2021 [27] / USA	Ocena bezpieczeństwa RZV u pacjentów z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym (IMID)	<p><u>Rodzaj badania (podtyp):</u> retrospektywny przegląd rekordów medycznych jednego ośrodka w USA (IVC)</p> <p><u>Populacja:</u> osoby z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym w wieku <math>\geq 18</math> lat leczone w <i>Cleveland Clinic Rheumatology Department</i></p> <p><u>Liczebność:</u> 622 osób</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> II.2018-III.2020</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> zaostrzenia choroby, HZ, AE</p> <p><u>Finansowanie:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>W badaniu wzięło udział 622 pacjentów (67% kobiet, mediana wieku 67 lat), u 8,5% z nich wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE), a częstość występowania półpaśca (HZ) wyniosła 0,6% w okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 36 tygodni. Spośród 359 pacjentów z IMID: 88 miało RZS (25%), 50 zapalenie naczyń (14%) i 29 polimialgie reumatyczną (PMR) (8%). W momencie szczepienia 35% było leczonych glikokortykosteroidach. Pięćdziesięciu dziewięciu pacjentów (16%) doświadczyło zaostrzenia choroby, 18 zaostrzeń wystąpiło w związku czasowym ze zmianą leczenia (31%). Pacjenci z RZS mieli najwyższy wskaźnik zaostrzeń (<math>n = 21</math>, 24%), 25% pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie, wymagało dostosowania leczenia immunosupresyjnego. W analizie wieloczynnikowej stosowania GKS w okresie szczepienia wiązało się z wzrostem ryzyka zaostrzenia choroby po szczepieniu (OR= 2,31 [1,3–4,1], <math>p = 0,004</math>). Analiza czasu do wystąpienia zaostrzenia (model Coxa) wykazała, że stosowanie GKS było istotnym predyktorem zaostrzenia IMID po pierwszej dawce RZV (HR=2,4 [1,3; 4,5], <math>p = 0,0039</math>) oraz że zaostrzenie po pierwszej dawce wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zaostrzenia po drugiej dawce RZV (HR=3,9 [1,7; 9], <math>p = 0,0015</math>).</p> <p>U pacjentów z IMID podanie RZV było na ogół dobrze tolerowane, chociaż łagodne zaostrzenia nie były rzadkością w pierwszych 12 tygodniach po szczepieniu.</p>
Leung 2022 [28] / USA	Ocena wpływu RZV na ryzyko zaostrzenia choroby u pacjentów z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym (IMID)	<p><u>Rodzaj badania (podtyp):</u> kohortowe retrospektywne (IIID)</p> <p><u>Populacja:</u> osoby z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym w wieku <math>\geq 50</math> lat</p> <p><u>Liczebność:</u> 7 207 osób w wieku 50-64 lata oraz 72 468 osób w wieku <math>\geq 65</math> lat</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> lata 2018-2019</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> zaostrzenia choroby</p> <p><u>Finansowanie:</u> praca dr Curtis była wspierana przez NIH (award P30-AR-072583)</p>	<p>U 10% i 13% wystąpiły zaostrzenia choroby w oknie kontrolnym przed szczepieniem w porównaniu z 9% i 11–12% w okresie po 1 lub 2 dawkach RZV, odpowiednio wśród uczestników <i>MarketScan</i> (wiek 50-64 lat) i <i>Medicare</i> (wiek <math>\geq 65</math> lat).</p> <p>Nie stwierdzono istotnego statystycznie wzrostu ryzyka zaostrzeń po podaniu RZV dla jakiegokolwiek choroby zapalnej o podłożu immunologicznym w żadnej rozpatrywanej grupie wiekowej po podaniu 1 lub 2 dawek RZV.</p>
Satyam 2020 [29] / USA	Ocena wpływu RZV na ryzyko zaostrzenia IBD i zdarzeń niepożądanych	<p><u>Rodzaj badania (podtyp):</u> prospektywne badanie obserwacyjne (IVA)</p> <p><u>Populacja:</u> osoby z IBD, mediana wieku 63 lata IQR (56–68,5 lat)</p> <p><u>Liczebność:</u> 67 osób</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> II.2018-VII.2019</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> zaostrzenia choroby, miejscowe i systemowe NOP</p> <p><u>Finansowanie:</u> brak zewnętrznego wsparcia finansowego</p>	<p>Zidentyfikowano 67 pacjentów (28 z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i 39 z chorobą Leśniowskiego-Crohna), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę RZV. Dwudawkową serię szczepionek otrzymało 55 pacjentów (82%). Mediana czasu obserwacji po szczepieniu wyniosła 207 dni.</p> <p>Zidentyfikowano jeden przypadek zaostrzenia IBD. Nie stwierdzono przypadków półpaśca. Miejscowe i ogólnoustrojowe NOP zgłaszano odpowiednio u 74,6% i 56,7% pacjentów.</p> <p>U 67 pacjentów z IBD po podaniu RZV zaobserwowano niski odsetek zaostrzeń (1,5%). Częstość miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych była porównywalna z częstością obserwowaną w badaniach klinicznych.</p>



Badanie / kraj	Cel badania	Rodzaj / podtyp badania / charakterystyka	Podsumowanie wyników / wnioski
Stevens 2020 [30] / USA	Ocena wpływu RZV na ryzyko zaostrzenia choroby i zdarzeń niepożądanych u osób z RZS i innymi systemowymi chorobami reumatycznymi	<u>Rodzaj badania (podtyp):</u> retrospektywny przegląd rekordów medycznych (IVC) <u>Populacja:</u> osoby z RZS i innymi systemowymi chorobami reumatycznymi (SRD), średnia wieku 67,2 lat <u>Liczebność:</u> 403 osoby <u>Okres obserwacji:</u> 1.II.2018-1.II.2019 <u>Punkty końcowe:</u> zaostrzenia choroby, HZ, miejscowe i systemowe NOP, zdarzenia niepożądane <u>Finansowanie:</u> praca Dr Weinblatt'a była wspierana przez grant Amgen, BristolMyers Squibb, Eli Lilly and Company, Crescendo Bioscience, and Sanofi	Zidentyfikowano 403 pacjentów (239 pacjentów z RZS i 164 pacjentów z SRD), którzy otrzymali szczepionkę RZV w okresie od 1 lutego 2018 r. do 1 lutego 2019 r. Częstość zaostrzeń choroby oszacowano na poziomie 6,7% (n=27). Działania niepożądane wystąpiły u 12,7% (n=51) pacjentów. Wszystkie zaostrzenia i działania niepożądane uznano za łagodne. Zgłoszono 3 przypadki półpaśca, które wystąpiły odpowiednio 2, 10 i 11 mies. po szczepieniu. U 403 pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę RZV, częstość zaostrzeń choroby wynosiła poniżej 7%, a zdarzeń niepożądanych poniżej 13%, przy czym w obu przypadkach częstość występowania była mniejsza niż częstość obserwowana w badaniach klinicznych.
Venerito 2023 [31] / Włochy	Ocena wpływu RZV na immunogenność i bezpieczeństwo u osób z RZS leczonych inhibitorami JAK lub biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby	<u>Rodzaj badania (podtyp):</u> prospektywne badanie obserwacyjne (IIIB) <u>Populacja:</u> osoby z RZS w wieku 18-85 lat, średnia wieku 57,46 (11,64) lat <u>Liczebność:</u> 52 osoby <u>Okres obserwacji:</u> II-VI.2022 <u>Punkty końcowe:</u> zdarzenia niepożądane, SAE, zaostrzenia RZS <u>Finansowanie:</u> brak dotacji od agencji finansujących zaangażowanych w sektor publiczny, komercyjny lub non-profit	W grupie stosującej inhibitory JAK miejscowe NOP związane z zaczerwieniem lub obrzękiem wystąpiły u 21/26 (80,77%), a w grupie otrzymujących bDMARD u 24/26 (92,31%). Wśród systemowych NOP najczęściej raportowano zmęczenie (25%), gorączkę (21,15%) i ból głowy (21,15%). W okresie obserwacji wynoszącym 3 miesiące po 2 dawce szczepionki nie odnotowano zaostrzenia choroby ani SAE. Zdarzenia związane z reaktywnością RZV były częste, ale o łagodnym nasileniu, nie odnotowano wpływu RZV na wzrost ryzyka zaostrzenia choroby.

## 6. Bibliografia

1. Pracownia HTA. Analiza kliniczna. Szczepionka przeciw półpaścowi Shingrix® w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 65 lat i starszych. Kraków, sierpień 2023, wersja 2.0
2. Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, Rubio-Viqueira B, Jung KH, Rodriguez Moreno JF, Grande E, Marrupe Gonzalez D, Lowndes S, Puente J, Kristeleit H, Farrugia D, McNeil SA, Campora L, Di Paolo E, El Idrissi M, Godeaux O, López-Fauqued M, Salaun B, Heineman TC, Oostvogels L; Zoster-028 Study Group. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: A randomized trial. *Cancer*. 2019 Apr 15;125(8):1301-1312 (Erratum. *Cancer*. 2020 Jun 15;126(12):2941).
3. Dagnev AF, Ilhan O, Lee WS, Woszczyk D, Kwak JY, Bowcock S, Sohn SK, Rodriguez Macías G, Chiou TJ, Quiel D, Aoun M, Navarro Matilla MB, de la Serna J, Milliken S, Murphy J, McNeil SA, Salaun B, Di Paolo E, Campora L, López-Fauqued M, El Idrissi M, Schuind A, Heineman TC, Van den Steen P, Oostvogels L; Zoster-039 study group. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019 Sep;19(9):988-1000.
4. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, Oostvogels L, Quittet P, López-Jiménez J, Vural F, Pohlreich D, Zuckerman T, Issa NC, Gaidano G, Lee JJ, Abhyankar S, Solano C, Perez de Oteyza J, Satlin MJ, Schwartz S, Campins M, Rocci A, Vallejo Llamas C, Lee DG, Tan SM, Johnston AM, Grigg A, Boeckh MJ, Campora L, Lopez-Fauqued M, Heineman TC, Stadtmauer EA, Sullivan KM; ZOE-HSCT Study Group Collaborators. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Jul 9;322(2):123-133 (Correction. *JAMA* 2019 VL: 322 NO: 8 PG: 785).
5. Stadtmauer EA, Sullivan KM, El Idrissi M, Salaun B, Alonso Alonso A, Andreadis C, Anttila VJ, Bloor AJ, Broady R, Cellini C, Cuneo A, Dagnev AF, Di Paolo E, Eom H, González-Rodríguez AP, Grigg A, Guenther A, Heineman TC, Jarque I, Kwak JY, Lucchesi A, Oostvogels L, Polo Zarzuela M, Schuind AE, Shea TC, Sinisalo UM, Vural F, Yáñez San Segundo L, Zachée P, Bastidas A. Adjuvanted recombinant zoster vaccine in adult autologous stem cell transplant recipients: polyfunctional immune responses and lessons for clinical practice. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Nov 2;17(11):4144-4154.
6. Curran D, Matthews S, Rowley SD, Young JH, Bastidas A, Anagnostopoulos A, Barista I, Chandrasekar PH, Dickinson M, El Idrissi M, Heras I, Milliken ST, Monserrat Coll J, Navarro Matilla MB, Oostvogels L, Piątkowska-Jakubas B, Quiel D, Sabry W, Schwartz S, Selleslag DLD, Sullivan KM, Theunissen K, Yegin ZA, Yeh SP, Zaja F, Szer J; ZOE-HSCT Study group collaborators. Recombinant Zoster Vaccine Significantly Reduces the Impact on Quality of Life Caused by Herpes Zoster in Adult Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Randomized Placebo-Controlled Trial (ZOE-HSCT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Dec;25(12):2474-2481.
7. Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, Dadwal SS, Papanicolaou GA, Shea TC, Mossad SB, Andreadis C, Young JA, Buadi FK, El Idrissi M, Heineman TC, Berkowitz EM. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2014 Nov 6;124(19):2921-9.
8. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, Kim SJ, Kim SI, Zaltzman J, Ortiz F, Campistol Plana JM, Fernandez Rodriguez AM, Rebollo Rodrigo H, Campins Marti M, Perez R, González Roncero FM, Kumar D, Chiang YJ, Doucette K, Pipeleers L, Agüera Morales ML, Rodriguez-Ferrero ML, Secchi A, McNeil SA, Campora L, Di Paolo E, El Idrissi M, López-Fauqued M, Salaun B, Heineman TC, Oostvogels L; Z-041 Study Group. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically

- Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Jan 2;70(2):181-190.
9. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schürmann D, Kegg S, Stoll M, El Idrissi M, Oostvogels L, Heineman TC; Zoster-015 HZ/su Study Group. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis*. 2015 Apr 15;211(8):1279-87.
  10. Vink P. Immunogenicity and safety of a candidate subunit adjuvanted herpes zoster vaccine in adults with solid tumors vaccinated before or during immunosuppressive chemotherapy treatment: A phase II/III, randomized clinical trial. *Open Forum Infectious Diseases* (2017) 4 Supplement 1 (S417-S418).
  11. Dagnev AF, Ilhan O, Lee WS, Woszczyk D, Kwak JY, Bowcock S, Sohn SK, Rodriguez Macías G, Chiou TJ, Quiel D, Aoun M, Matilla MBN, De La Serna J, Milliken S, Murphy J, McNeil SA, Salaun B, Di Paolo E, Campora L, López-Fauqued M, El Idrissi M, Schuind A, Heineman TC, Van Den Steen P, Oostvogels L. Immunogenicity, safety, and post-hoc efficacy assessment of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with hematologic malignancies: A phase 3, randomized clinical trial. *Open Forum Infectious Diseases* (2018) 5 Supplement 1 (S9-S10).
  12. Oostvogels L. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults with hematologic malignancies: A phase III, randomized clinical trial. *Open Forum Infectious Diseases* (2017) 4 Supplement 1 (S415).
  13. Sullivan K, Abhyankar S, Campora L, Cellini C, Chandrasekar P, De La Serna J, El Idrissi M, Gaidano G, Issa N, Lee JJ, Fauqued ML, Jimenez JL, Oostvogels L, Pohlreich D, Quittet P, Schwartz S, Stadtmauer E, Szer J, Bastidas A. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in adult autologous hematopoietic stem cell transplant recipients: Phase 3, randomized, placebo-controlled, ZOEHSCT clinical trial. *Bone Marrow Transplantation* (2019) 53 (95-97).
  14. Sullivan K, Stadtmauer E, Salaun B, El Idrissi M, Bastidas A. Cell-mediated immunogenicity of the adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) in adult autologous hematopoietic stem cell transplant recipients: A phase 3, randomized, placebo-controlled ZOE-HSCT clinical trial. *Bone Marrow Transplantation* (2019) 54 (13-14).
  15. Curran D, Anagnostopoulos A, Barista I, Bastidas A, Chandrasekar P, Dickinson M, Heras I, El Idrissi M, Matthews S, Milliken S, Coll JM, Matilla MBN, Oostvogels L, Quiel D, Rowley S, Sabry W, Selleslag D, Szer J, Theunissen K, Yegin ZA, Yeh SP, Young JA, Zaja F, Piatkowska-Jakubas B. Impact of a recombinant zoster vaccine on quality of life: Data from a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial in adult hematopoietic stem cell transplant recipients. *Infectious Diseases Week, ID Week 2018*. doi: 10.1093/ofid/ofy210.2135
  16. Stadtmauer EA, Sullivan K, Marty F, Dadwal SS, Papanicoleau GA, Shea TC, Mossad SB, Andreadis C, Young JA, Buadi F, Schuster MG, Idrissi M, Heineman T, Berkowitz EM. One-year safety and immunogenicity of two formulations of an adjuvanted varicella-zoster virus (VZV) subunit candidate vaccine in adult autologous hematopoietic cell transplant (HCT) recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* (2013) 19:2 SUPPL. 1 (S168-S169).
  17. Vink P, Torrell J.M.R, Sanchez-Fructuoso AI, Kim SJ, Kim SI, Zaltzman J, Ortiz F, Plana JMC, Rodriguez AMF, Rodrigo HR, Marti MC, Perez R, González-Roncero FM, Kumar D, Chiang YJ, Doucette K, Pipeleers L, Morales MLA, Ferrero MLR, Secchi A, McNeil SA, Campora L, Di Paolo E, El Idrissi M, López-Fauqued M, Salaun B, Heineman T, Oostvogels L. Twelve-month immunogenicity and safety of an adjuvanted recombinant zoster vaccine in immunosuppressed adults post renal transplant: A phase III randomized clinical trial. *Open Forum Infectious Diseases* (2018) 5 Supplement 1 (S744-S745).
  18. Vink P. Immunogenicity and safety of a candidate subunit adjuvanted herpes zoster vaccine (HZ/SU) in adults post renal transplant: A phase iii randomized clinical trial. *Open Forum Infectious Diseases* (2017) 4 Supplement 1 (S417).
  19. Racine É, Gilca V, Amini R, Tunis M, Ismail S, Sauvageau C. A systematic literature review of the recombinant subunit herpes zoster vaccine use in immunocompromised 18-49 year old patients. *Vaccine*. 2020 Sep 11;38(40):6205-6214. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.07.049.
  20. Hamad MA, Allam H, Sulaiman A, Murali K, Cheikh Hassan HI. Systematic Review and Meta-analysis of Herpes Zoster Vaccine in Patients With CKD. *Kidney Int Rep*. 2021 Mar 3;6(5):1254-1264. doi: 10.1016/j.ekir.2021.02.024.
  21. Khan N, Wang L, Trivedi C, Pernes T, Patel M, Xie D, Yang YX. Efficacy of Recombinant Zoster Vaccine in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jul;20(7):1570-1578.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2021.07.023.

22. Kochhar GS, Desai A, Caldera DO F, El Hachem S, Aoun E, Sandhu D, Mohan BP, Dulai PS, Farraye FA. Effectiveness of recombinant zoster vaccine (RZV) in patients with inflammatory bowel disease. *Vaccine*. 2021 Jul 5;39(30):4199-4202. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.043.
23. Baumrin E, Izaguirre NE, Bausk B, Feeley MM, Bay CP, Yang Q, Ho VT, Baden LR, Issa NC. Safety and reactogenicity of the recombinant zoster vaccine after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2021 Mar 23;5(6):1585-1593. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003749.
24. Barghash MH, Taimur S, Rana M, Behar J, Mancini DM. Recombinant herpes zoster vaccine after heart transplantation: A single-center experience. *J Heart Lung Transplant*. 2020 Dec;39(12):1501-1503. doi: 10.1016/j.healun.2020.09.001.
25. Gupta S, Arasaratnam RJ, Solow EB, Bajaj P. A Medical Records Review Study Assessing Safety of Zoster Vaccine Recombinant, Adjuvanted in Patients With Rheumatic Disease. *J Clin Rheumatol*. 2022 Mar 1;28(2):e528-e531. doi: 10.1097/RHU.0000000000001790.
26. Khan N, Trivedi C, Aberra F, Pernes T, Yang YX. Safety of Recombinant Zoster Vaccine in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2022 Sep 8;16(9):1505-1507. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac040.
27. Lenfant T, Jin Y, Kirchner E, Hajj-Ali RA, Calabrese LH, Calabrese C. Safety of recombinant zoster vaccine: a retrospective study of 622 rheumatology patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):5149-5157. doi: 10.1093/rheumatology/keab139.
28. Leung J, Anderson TC, Dooling K, Xie F, Curtis JR. Recombinant Zoster Vaccine Uptake and Risk of Flares Among Older Adults With Immune-Mediated Inflammatory Diseases in the US. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Nov;74(11):1833-1841. doi: 10.1002/art.42261.
29. Satyam VR, Li PH, Reich J, Qazi T, Noronha A, Wasan SK, Farraye FA. Safety of Recombinant Zoster Vaccine in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2020 Oct;65(10):2986-2991.
30. Stevens E, Weinblatt ME, Massarotti E, Griffin F, Emani S, Desai S. Safety of the Zoster Vaccine Recombinant Adjuvanted in Rheumatoid Arthritis and Other Systemic Rheumatic Disease Patients: A Single Center's Experience With 400 Patients. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Jun;2(6):357-361. doi: 10.1002/acr2.11150.
31. Venerito V, Stefanizzi P, Cantarini L, Lavista M, Galeone MG, Di Lorenzo A, Iannone F, Tafuri S, Lopalco G. Immunogenicity and Safety of Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Rheumatoid Arthritis Patients on Anti-Cellular Biologic Agents or JAK Inhibitors: A Prospective Observational Study. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 9;24(8):6967. doi: 10.3390/ijms24086967.

# 7. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka badań RCT dla szczepionki Shingrix® ocenianej u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec .....	9
Tabela 2. Podsumowanie wyników oceny jakości badań randomizowanych u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec .....	10
Tabela 3. Charakterystyka badania ZOSTER-028 – Vink 2019 (guzy lite).....	11
Tabela 4. Charakterystyka badania ZOSTER-039 – Dagnev 2019 (nowotwory hematologiczne) .....	13
Tabela 5. Charakterystyka badania ZOE-HSCT / ZOSTER-002 - Bastidas 2019 (aHSCT) .....	16
Tabela 6. Charakterystyka badania ZOSTER-001 - Stadtmauer 2014 (aHSCT).....	18
Tabela 7. Charakterystyka badania ZOSTER-041 (Vink 2020) (przeszczep nerki) .....	20
Tabela 8. Charakterystyka badania ZOSTER-015 – Berkowitz 2015 (HIV) .....	22
Tabela 9. Podejrzenie półpaśca dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z guzami litymi .....	25
Tabela 10. Potwierdzony półpasiec dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z nowotworami hematologicznymi.....	26
Tabela 11. Półpasiec (populacja mTVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	27
Tabela 12. Półpasiec (populacja TVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT.....	28
Tabela 13. Powikłania półpaśca (populacja mTVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	30
Tabela 14. Powikłania półpaśca (populacja TVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	31
Tabela 15. Ocena jakości życia według ZBPI „najgorszy ból” dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	32
Tabela 16. Ocena jakości życia według ZBPI „ADL Summary Scores” dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT.....	32
Tabela 17. Średni wynik w skali ZBPI mierzony liczbą punktów dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	34
Tabela 18. Średni wynik w skali ZBPI mierzony obszarem pod krzywą (AUC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	34
Tabela 19. Średni wynik w skali SF-36 i EQ-5D dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	35
Tabela 20. Ból o znacznym nasileniu oceniany w skali ZBPI (populacja mTVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	37
Tabela 21. Klinicznie istotny ból (populacja mTVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT.....	38
Tabela 22. Czas trwania klinicznie istotnego bólu (wynik $\geq 3$ w skali ZBPI „najgorszy ból”) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT.....	38

Tabela 23. Podejrzanie półpaśca dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po przeszczepie nerki (TVC) .....	39
Tabela 24. Półpasiec dla porównania Shingrix® vs PLC u osób zakażonych HIV (TVC) .....	40
Tabela 25. Zgony (populacja TVC) .....	41
Tabela 26. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.....	42
Tabela 27. Nawrót lub pogorszenie choroby podstawowej .....	44
Tabela 28. Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	46
Tabela 29. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem .....	48
Tabela 30. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym.....	50
Tabela 31. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym związane ze szczepieniem .....	51
Tabela 32. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne .....	57
Tabela 33. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne .....	63
Tabela 34. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne w 3 stopniu ciężkości .....	70
Tabela 35. Niespodziewane zdarzenia niepożądane .....	75
Tabela 36. Odnalezione przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepienia przeciwko półpaścowi u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec .....	77
Tabela 37. Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych włączonych do analizy z zastosowaniem skali AMSTAR-2....	79
Tabela 38. Charakterystyka badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix® u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.....	82
Tabela 39. Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix® u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.....	82
Tabela 40. Wyniki badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix® u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec .....	83
Tabela 38. Charakterystyka badań obserwacyjnych dotyczących profilu bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.....	86

# 8. Spis rysunków

Rysunek 1. Średni wynik w skali ZBPI „najgorszy ból” (A) oraz ZBPI „aktywności życia codziennego”(B) w okresie 28 dni po wystąpieniu wysypki (populacja mTVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	33
Rysunek 2. Wynik w skali EQ-5D Utility Score dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	36
Rysunek 3. Zgony (populacja TVC).....	41
Rysunek 4. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.....	42
Rysunek 5. Nawrót/pogorszenie choroby podstawowej.....	44
Rysunek 6. Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	45
Rysunek 7. Ciężkie zdarzenia niepożądane w okresie obserwacji do 30 dni po szczepieniu .....	46
Rysunek 8. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem .....	48
Rysunek 9. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym .....	50
Rysunek 10. Miejscowe NOP ogółem .....	52
Rysunek 11. Miejscowe NOP ogółem w 3 stopniu ciężkości .....	53
Rysunek 12. Ból w miejscu wkłucia .....	54
Rysunek 13. Obrzęk w miejscu wkłucia .....	54
Rysunek 14. Rumień w miejscu wkłucia .....	55
Rysunek 15. Ból w miejscu wkłucia w 3 stopniu ciężkości.....	55
Rysunek 16. Obrzęk w miejscu wkłucia w 3 stopniu ciężkości .....	56
Rysunek 17. Rumień w miejscu wkłucia w 3 stopniu ciężkości.....	56
Rysunek 18. Systemowe NOP ogółem.....	60
Rysunek 19. Zmęczenie .....	60
Rysunek 20. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe .....	61
Rysunek 21. Ból głowy.....	61
Rysunek 22. Dreszcze .....	62
Rysunek 23. Gorączka.....	62
Rysunek 24. Ból mięśni.....	63

Rysunek 25. Systemowe NOP ogółem w 3 stopniu ciężkości .....	66
Rysunek 26. Zmęczenie w 3 stopniu ciężkości.....	67
Rysunek 27. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe w 3 stopniu ciężkości.....	67
Rysunek 28. Ból głowy w 3 stopniu ciężkości .....	68
Rysunek 29. Dreszcze w 3 stopniu ciężkości.....	68
Rysunek 30. Gorączka w 3 stopniu ciężkości .....	69
Rysunek 31. Ból mięśni w 3 stopniu ciężkości .....	69
Rysunek 32. Niespodziewane zdarzenia niepożądane ogółem .....	73
Rysunek 33. Niespodziewane zdarzenia niepożądane w 3 stopniu ciężkości .....	73
Rysunek 34. Niespodziewane zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem .....	74
Rysunek 35. Niespodziewane zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w 3 stopniu ciężkości.....	74