



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją  
szczepionki Shingrix  
we wskazaniu:  
profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej  
w grupie osób w wieku 65 lat i starszych**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.14.2023

Data ukończenia: 7 września 2023 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy GSK Services Sp. z o. o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem GSK Services Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** GSK Services Sp. z o. o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane (nie dotyczy) zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADL</b>	Aktywności życia codziennego (ang. Activities of Daily Living)
<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>AR</b>	Analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>BIS</b>	Burden of Illness Score
<b>BPI</b>	Ból w przebiegu półpaśca (ang. Brief Pain Inventory)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CEA</b>	Analiza kosztów efektywności
<b>CER</b>	Współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GRADE</b>	Metodyka opracowywania i przedstawiania podsumowań dowodów naukowych (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>HZ</b>	Półpasiec (ang. Herpes Zoster)
<b>HZO</b>	Półpasiec oczny
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ITT</b>	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
<b>JGP</b>	Jednorodne grupy pacjentów
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r., poz. 2301 z późn. zm.)
<b>LZV</b>	Żywa szczepionka przeciwko półpaścowi (ang. Live Zoster Vaccine)

<b>LY</b>	Lata życia (ang. life years)
<b>MCS</b>	Sumaryczna Komponenta Psychiczna (ang. Mental Component Summary)
<b>MD</b>	Różnica średnich (ang. mean difference)
<b>mTVC</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia / zmodyfikowana analiza w całej zaszczeplonej kohorcie (ang. The modified Total Vaccinated Cohort)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	Liczba osób ogółem
<b>n</b>	Liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>NaCl</b>	Chlorek sodu
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>NOP</b>	Niepożądany odczyn poszczepienny
<b>PCS</b>	Sumaryczna Komponenta Fizyczna (ang. Physical Component Summary)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PHN</b>	Neuralgia popółpaścowa (ang. Post-Herpetic Neuralgia)
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>POZ</b>	Podstawowa opieka zdrowotna
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>RZV</b>	Rekombinowana szczepionka przeciwko półpaścowi (ang. Recombinant Zoster Vaccine)
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. Serious Adverse Event)
<b>SE</b>	Błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SIS</b>	Severity of Illness Score
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SOR</b>	Szpitalny oddział ratunkowy

<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TVC</b>	Analiza w całej zaszczepionej kohorcie (ang. Total Vaccinated Cohort)
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
<b>VE</b>	Skuteczność szczepionki (ang. Vaccine Efficacy)
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnica (ang. Weighted Mean Difference)
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZBPI</b>	Kwestionariusz oceniający ból w przebiegu półpaśca (ang. Zoster Brief Pain Inventory)

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	11
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	19
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	21
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>22</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	53
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	53

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	56
4.3.	Komentarz Agencji .....	57
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>61</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	61
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	61
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	62
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	71
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	71
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	71
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości .....	71
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	75
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	75
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	76
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	77
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	77
5.4.	Komentarz Agencji .....	78
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>79</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	79
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	79
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	79
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	81
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	82
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	83
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości .....	84
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	85
6.4.	Komentarz Agencji .....	85
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>86</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>87</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>88</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>91</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>92</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>97</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>98</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>102</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 2.07.2023  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.927.2023.2.WMO

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Szczepionka:
    - Shingrix, szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem), proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol. 50 mcg proszku + 1 fiol. 0,5 ml zawiesiny, GTIN: 05909991364885
  - Wnioskowane wskazanie:  
profilaktyka półpaśca (ang. herpes zoster) oraz neuralgii półpaścowej (ang. post-herpetic neuralgia) w grupie osób w wieku 65 lat i starszych
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- 50%
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Shingrix, szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem), proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol. 50 mcg proszku + 1 fiol. 0,5 ml zawiesiny, GTIN: 05909991364885 – [REDACTED]
- 

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

Belgia

---

Wnioskodawca

GSK Services Sp. z o. o.

ul. Grunwaldzka 189

60-322 Poznań

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 2.07.2023 r., znak PLR.4500.927.2023.2.WMO (data wpływu do AOTMiT 2.07.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją szczepionki:

- Shingrix, szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem), proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol. 50 mcg proszku + 1 fiol. 0,5 ml zawiesiny, GTIN: 05909991364885

we wskazaniu: profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.07.2023 r., znak OT.423.0.14.2023.2.KO. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.08.2023 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla szczepionki Shingrix w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych, [REDACTED], wersja 2.00, sierpień 2023, Kraków
- Analiza kliniczna dla szczepionki Shingrix w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych, [REDACTED], wersja 2.00, sierpień 2023, Kraków
- Analiza kliniczna – Aneks dla szczepionki Shingrix w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych, [REDACTED], wersja 2.00, sierpień 2023, Kraków
- Analiza ekonomiczna dla szczepionki Shingrix w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych, [REDACTED], wersja 2.00, sierpień 2023, Kraków
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla szczepionki Shingrix w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych, [REDACTED], wersja 2.00, sierpień 2023, Kraków
- Analiza racjonalizacyjna dla szczepionki Shingrix w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych, [REDACTED], wersja 2.00, sierpień 2023, Kraków
- Uzupełnienie do raportu HTA dla szczepionki Shingrix w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Shingrix, proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, kod GTIN: 05909991364885
<b>Kod ATC</b>	J07BK03 Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki przeciw <i>Varicella zoster</i>
<b>Substancja czynna</b>	Gl koproteina E – antygen wirusa <i>Varicella zoster</i>
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Po rekonstytucji jedna dawka (0,5 ml) zawiera: Gl koproteina E – antygen <sup>2,3</sup> wirusa <i>Varicella zoster</i> <sup>1</sup> 50 mikrogramów <sup>1</sup> Wirus <i>Varicella zoster</i> = VZV <sup>2</sup> Związany z adiuwantem AS01B zawierającym: ekstrakt roślinny <i>Quillaja saponaria</i> Molina, frakcja 21 (QS-21) 50 m krogramów oraz 3-O-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) uzyskiwany z <i>Salmonella minnesota</i> 50 m krogramów <sup>3</sup> glikoproteina E (gE) wytwarzana w komórkach jain ka chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Szczepionka Shingrix jest wskazana do profilaktyki półpaśca (herpes zoster, HZ) oraz neuralgii półpaścowej (ang. post-herpetic neuralgia, PHN) u: • osób w wieku 50 lat i starszych • osób w wieku 18 lat i starszych, o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.
<b>Dawkowanie</b>	Schemat szczepienia podstawowego składa się z dwóch dawek po 0,5 ml: dawki początkowej oraz drugiej dawki podanej 2 miesiące później. Jeśli jest konieczność zastosowania elastycznego schematu szczepienia, druga dawka może być podana w okresie 2 do 6 miesięcy po podaniu pierwszej dawki. U osób, u których występuje lub może wystąpić niedobór odporności lub obniżenie odporności związane z chorobą lub stosowaną terapią, i dla których korzystne byłoby zastosowanie skróconego schematu szczepienia, druga dawka szczepionki może być podana w okresie 1 do 2 miesięcy po podaniu pierwszej dawki. Konieczność podawania dawek przypominających po szczepieniu podstawowym nie została określona. Szczepionka Shingrix może być podawana zgodnie z tym samym schematem szczepienia osobom wcześniej zaszczepionym żywą atenuowaną szczepionką przeciw półpaścowi. Szczepionka Shingrix nie jest wskazana do stosowania w celu zapobiegania ospie wietrznej jako pierwotnej infekcji wirusem VZV.
<b>Droga podania</b>	Wyłącznie do wstrzykiwania domięśniowego, najlepiej w mięsień naramienny.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Szczepionka Shingrix, poprzez połączenie antygeny swoistego dla VZV (gE) z systemem adiuwantowym (AS01B), jest przeznaczona do wywołania specyficznej antygenowo odpowiedzi immunologicznej (komórkowej i humoralnej) u osób z wcześniej istniejącą odpornością wobec VZV. Dane niekliniczne wskazują, że AS01B powoduje miejscową i przejściową aktywację wrodzonego układu odpornościowego poprzez swoiste szlaki molekularne. Ułatwia to rekrutację i aktywację komórek prezentujących antygen, które transportują antygeny pochodzące z gE do węzła chłonnego zbierającego chłonkę z danej okolicy, co z kolei prowadzi do wytworzenia gE-swoistych limfocytów T CD4+ i przeciwciał. Działanie adiuwantowe AS01B jest wynikiem wzajemnego oddziaływania MPL i QS-21 powstałych w liposomach.

Źródło: ChPL Shingrix (data ostatniej aktualizacji: 19.12.2022 r.)

Zgodnie z danymi Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), szczepionka Shingrix jest dostępna w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę z proszkiem i 1 fiolkę z zawiesiną albo w opakowaniach zawierających 10 fiolek z proszkiem i 10 fiolek z zawiesiną.

Źródło: ChPL Shingrix (data ostatniej aktualizacji: 19.12.2022 r.)

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marca 2018 EU/1/18/1272/001 EU/1/18/1272/002
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Szczepionka Shingrix jest wskazana do profilaktyki półpaśca (herpes zoster, HZ) oraz neuralgii półpaścowej (ang. post-herpetic neuralgia, PHN) u osób w wieku 50 lat i starszych oraz u osób w wieku 18 lat i starszych, o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagane jest przedłożenie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego Produktu Leczniczego zgodnie z określonymi w wykazie unijnym datami referencyjnymi (wykaz EURD), o których mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL (data ostatniej aktualizacji: 19.12.2022 r.)

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Shingrix nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Cena 1 dawki – ██████████*
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Poziom odpłatności</b>	██████
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	██████████

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 65 lat i starszych
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Nie dotyczy

#### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

##### Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Shingrix jest wskazana do profilaktyki półpaśca (herpes zoster, HZ) oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 65 lat i starszych oraz osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje profilaktykę półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 65 lat i starszych.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i stanowi jego zawężenie.

### **Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności**

Przedmiotowy wniosek refundacyjny dotyczy finansowania szczepionki Shingrix w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej. Terapia polega na podaniu 2 dawek szczepionki Shingrix, w której 1 dawkę stanowi 1 fiol. proszku + 1 fiol. zawiesiny 0,5 ml.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją szczepionki Shingrix będzie ona dostępna dla pacjentów w aptece na receptę przy 50% odpłatności pacjenta.

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

### **Grupa limitowa**

Zgodnie z wnioskiem szczepionka przeciwko półpaścowi Shingrix ma być refundowana w ramach nowej grupy limitowej.

W uzasadnieniu utworzenia nowej grupy limitowej wnioskodawca wskazuje *na brak obecnie refundowanych produktów w ocenianym wskazaniu*.

Przyjęte założenie zdaniem analityków Agencji jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

### **Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto dla szczepionki Shingrix na poziomie [REDACTED]

## **3.2. Problem zdrowotny**

### **Definicja**

Półpasiec (ang. *shingles*, łac. *herpes zoster*, *zoster*, HZ) jest chorobą wirusową wywoływaną przez wirusa ospy wietrznej i półpaśca (ang. *Varicella Zoster Virus*, VZV, oraz jako *Human Herpesvirus-3* – HHV-3), ulegający reaktywacji w stanach obniżonej odporności u osób, które wcześniej przebyły pierwotne zakażenie w postaci ospy wietrznej, niezależnie od stopnia ciężkości zakażenia pierwotnego. Wirus VZV może rezydować w komórkach zwojowych rdzenia i zwojach nerwów czaszkowych w postaci latentnej, a w warunkach sprzyjających (obniżeniu odporności) ulegać reaktywacji.

Źródło: Bujnowska-Fedak 2018, Szczeklik 2022

Czynnikami inicjującymi reaktywację wirusa i przyczyniającymi się do rozwoju choroby są m.in.: wiek >65 lat, choroba nowotworowa, leczenie immunosupresyjne, w tym stosowanie antymetabolitów, hormonów steroidowych, radioterapia, splenektomia, które to czynniki prowadzą do nieselektywnej immunosupresji w zakresie odpowiedzi komórkowej i humoralnej.

Źródło: Szenborn 2015

Głównym czynnikiem ryzyka półpaśca jest obniżenie odporności typu komórkowego. Obniżenie odporności związane jest z zanikiem odporności związanym z wiekiem i czasem, który upłynął od pierwotnego zakażenia, oraz od obecności chorób współistniejących niekorzystnie wpływających na odporność lub przyjmowania leków immunosupresyjnych.

Do czynników ryzyka zalicza się m.in.:

- wiek powyżej 65 lat, a zwłaszcza osoby w 8. i 9. dekadzie życia,
- nowotwory złośliwe,
- leczenie immunosupresyjne,
- leczenie statynami,
- cukrzyca,
- zakażenie HIV i inne przyczyny znacznego upośledzenia odporności komórkowej,
- u dzieci - ryzyko większe, gdy matka przebyła ospę wietrzną podczas ciąży (po 20. tygodniu ciąży) – nie występuje wówczas ospa wrodzona, ale VZV może ulec reaktywacji już w wieku dziecięcym.

Źródło: Bujnowska-Fedak 2018, Szczeklik 2022

W tabelach poniżej przedstawiono klasyfikację ICD-10 oraz ICD-11 dla półpaśca.

**Tabela 5. Klasyfikacja ICD-10 – półpasiec oraz neuralgia półpaścowa**

Kod ICD-10	Opis
<b>B02</b>	<b>Choroba zakaźna wywołana przez wirus herpes zoster [półpasiec] (Zoster [herpes zoster])</b>
B02.0	Zapalenie mózgu wywołane przez wirus herpes zoster ( <i>Zoster encephalitis</i> ) ( <i>Zoster meningoencephalitis</i> )
B02.1	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez wirus herpes zoster ( <i>Zoster meningitis</i> )
B02.2	Półpasiec z zajęciem innych części układu nerwowego ( <i>Zoster with other nervous system involvement</i> )
B02.3	Choroba gałki ocznej wywołana przez wirus herpes zoster ( <i>Zoster ocular disease</i> )
B02.7	Półpasiec rozsiany ( <i>Disseminated zoster</i> )
B02.8	Półpasiec z innymi powikłaniami ( <i>Zoster with other complications</i> )
B02.9	Półpasiec bez powikłań ( <i>Zoster without complication</i> )
<b>G53.0</b>	<b>Nerwoból po przebytych półpaścu (<i>Postzoster neuralgia</i>)</b>

### Rokowanie

U chorych immunokompetentnych rokowanie co do wyleczenia jest dobre, ale często przez wiele miesięcy utrzymuje się ból poherpetyczny. U osób z upośledzoną odpornością i w przypadku powikłań ryzyko trwałych następstw i zgonu zależy od przebiegu.

Źródło: Szczeklik 2022

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

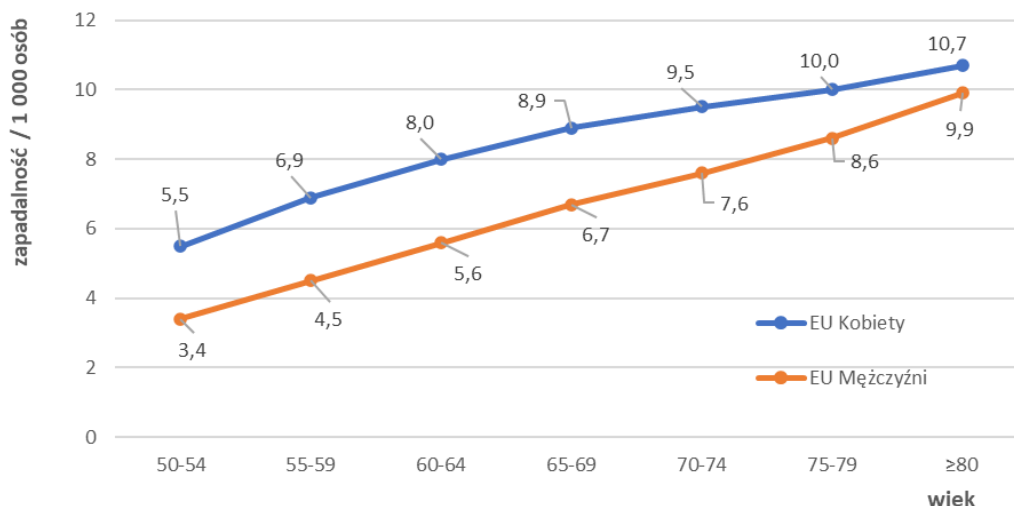
### Epidemiologia

Ponad 90% światowej populacji jest nosicielem utajonego wirusa VZ. Do uzyskania 85. roku życia u ponad 50% tej populacji nastąpi reaktywacja wirusa prowadząca do wystąpienia półpaśca. Medianę zapadalności na HZ oszacowano na 6,6–9,03 na 1000 osobolat dla Ameryki Północnej, 5,23–10,9 dla Europy i 10,9 dla regionu Azji i Pacyfiku. Częstość występowania HZ wzrasta wraz z wiekiem, zwłaszcza u osób powyżej 50. roku życia. Zaobserwowano także nasilenie neuralgii popółpaścowej u osób w wieku powyżej 50. roku życia z HZ, występującą u 18% osób powyżej 50. roku życia i 33% osób powyżej 80. roku życia. Wydaje się, że skumulowana częstość występowania HZ na całym świecie rośnie z wiekiem pacjentów.

Źródło: Risco Risco 2023

W Polsce szacuje się, że roczna zapadalność na półpaśca w populacji ogólnej wynosi 3,39 na 1000 osobolat, w grupie 18-49 lat – 2,0/1000 osobolat, a w grupie osób  $\geq 50$  lat – 6,14/1000 osobolat.

Częstość zachorowania na półpaśca wzrasta wraz z wiekiem i jest niższa u mężczyzn niż u kobiet. Wykazano, że wiek powyżej 50 lat jest najważniejszym czynnikiem predykcyjnym (Curran 2022).



**Rysunek 1. Zapadalność na półpaciec w krajach UE w zależności od wieku i płci (źródło AE wnioskodawcy str. 26)**

Źródło: Pan 2022, Curran 2022, AE Shingrix

### Dane NFZ

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów, u których zdiagnozowano chorobę wywołaną wirusem herpes zoster w 2022 r. w wieku 65 lat i powyżej wyniosła 44 035, niemniej należy wskazać, iż jest to kod, który obejmuje znacznie szerszą grupę pacjentów w porównaniu z populacją docelową. Brak jest specyficznego kodu ICD-10 dla półpaśca. Natomiast nerwoból po przebytym półpaścu (G53.0) w 2022 r. zareportowano u 1 896 pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Dane NFZ dotyczące populacji pacjentów w wieku ≥65 lat w podziale na kody ICD-10**

Populacja kod ICD-10	2018	2019	2020	2021	2022
G53.0 Nerwoból po przebytym półpaścu: <ul style="list-style-type: none"> <li>Popółpaścowe zapalenie zwoju kolanka</li> <li>Popółpaścowy nerwoból nerwu trójdzielnego</li> </ul>	1 116	1 250	1 394	1 536	1 896
B02 Choroba zakaźna wywołana przez wirus herpes zoster	47 262	49 235	42 560	43 291	44 035
B02.0: Zapalenie mózgu wywołane przez wirus herpes zoster (G05.1) Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu w półpaścu	92	137	81	84	91
B02.1: Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez wirus herpes zoster	16	14	10	13	10
B02.2: Półpaciec z zajęciem innych części układu nerwowego Popółpaścowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie zwoju kolanka (G53.0)</li> <li>polineuropatia (G63.0)</li> <li>nerwoból nerwu trójdzielnego (G53.0)</li> </ul>	263	299	289	464	782
B02.3: Choroba gałki ocznej wywołana przez wirus herpes zoster Półpaścowe zapalenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>powiekę (H03.1)</li> <li>spojówkę (H13.1)</li> <li>tęczówki i ciała rzęskowego (H22.0)</li> <li>tęczówkę (H22.0)</li> <li>rogówkę (H19.2)</li> </ul>	428	409	416	488	627

Populacja kod ICD-10	2018	2019	2020	2021	2022
<ul style="list-style-type: none"> <li>rogówki i spojówek† (H19.2)</li> <li>twardówki† (H19.0)</li> </ul>					
B02.7: Półpasiec rozsiany	393	528	531	852	894
B02.8: Półpasiec z innymi powikłaniami	1 224	1 237	1 073	1 435	1 618
B02.9: Półpasiec bez pow kłań	5 767	6 850	6 575	9 109	10 162

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych**

Ekspert	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu	Prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
<b>Profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych ogółem</b>		
Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 700 tys. (dane szacunkowe)	>7 mln
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	614,3/100 000	614,3/100 000
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	-	4% (dane ekstrapolowane ze szczepień na grypę)
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Albrecht P, Patrzalek M, Goryński P. „Zagrożenie półpaścem i jego powikłaniami w Polsce i na świecie w zależności od wieku.” Przeegl Epidemiol. 2015; 69: 841-3	Szacunki własne Albrecht P. i wsp. PRZEGL EPIDEMIOLOG 2015; 69: 841-843 <a href="https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx">https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx</a>
<b>Profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób immunokompetentnych w wieku 65 lat i starszych</b>		
Obecna liczba chorych w Polsce	-	Brak danych (porównywalna do jak wyżej)
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	-	Brak danych
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	-	Brak danych
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	-	-

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 4 września 2023 r. w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stosowania szczepionki Shingrix w profilaktyce półpaśca i neuralgii popółpaścowej przeszukano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw medycznych:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
  - Polskie Towarzystwo Wakcynologii (PTWAKC): <http://ptwakc.org.pl/>;
  - Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTMR): <https://ptmr.info.pl/>;
  - Polskie Towarzystwo Dermatologii (PTDERM): <http://ptderm.pl/>;

- Polskie Towarzystwo Badania Bólu (PTBB): <https://ptbb.pl/>;
  - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTNEURO): <https://ptneuro.pl/>;
  - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT): <https://pthit.pl/>;
  - Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS (PTN AIDS): <https://www.ptnaids.pl/>;
  - Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEILCHZ): <http://www.pteilchz.org.pl/>;
  - Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej (PTIDiK): <http://ptidik.pl/>;
  - Polskie Towarzystwo Higieniczne (PTH): <https://www.pth.pl/>.
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
    - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);
    - World Health Organization (WHO);
    - Herpes Viruses Association;
    - Centers for Disease control and Prevention (CDC);
    - European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 10 opracowań odnoszących się do szczepień przeciwko półpaścowi. W polskich wytycznych klinicznych wskazuje się, że szczepienie przeciwko półpaścowi powinno zalecać się wszystkim pacjentom >50. r.ż. (Kuchar 2023). Co więcej wytyczne wskazują, że szczepienia przeciwko półpaścowi zaleca się pacjentom >18. r.ż. z obniżoną odpornością, przy czym u tej grupy pacjentów nie zaleca się zastosowania szczepionki z żywym komponentem (Hus 2018, Kuchar 2023, Parczewski 2023).

Podobnie kształtują się zalecenia w zagranicznych wytycznych, w których wskazuje się na zasadność zastosowania szczepionki przeciwko półpaścowi u osób powyżej 50. r.ż. (amerykańskie, europejskie, australijskie, kanadyjskie). Ponadto wytyczne australijskie (Australian Government Department of Health and Aged Care 2022) wskazują, że zarówno szczepionka Zostavax (szczepionka żywa, niedostępna w Polsce), jak i szczepionka Shingrix są skuteczne w zapobieganiu półpaśca niemniej badania sugerują, iż szczepionka Shingrix może być bardziej skuteczna i zapewniać trwalszą ochronę. Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w profilaktyce półpaśca i neuralgii popółpaścowej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Polskie wytyczne kliniczne</b>	
<p><b>Kuchar 2023</b> <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p><u>Zalecenia grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Wakcynologii, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Polskiego Towarzystwa Neurologicznego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Zalecenie 1. Szczepienie przeciwko półpaścowi zalecamy wszystkim osobom w wieku &gt;50 lat.</li> <li>● Zalecenie 2. Szczepienie przeciwko półpaścowi z użyciem szczepionki rekombinowanej zalecamy wszystkim osobom w wieku ≥18 lat, u których stosowane jest leczenie immunosupresyjne.</li> <li>● Zalecenie 3. Szczepienie przeciwko półpaścowi zalecamy wszystkim osobom w wieku &gt;18 lat z chorobami współistniejącymi zwiększającymi ryzyko zachorowania na półpasiec.</li> <li>● Zalecenie 4. Szczepienia przeciwko półpaścowi zalecamy szczególnie osobom z grup ryzyka, które mają regularny i bliski kontakt z małymi dziećmi.</li> <li>● Zalecenie 5. Przed szczepieniem przeciwko półpaścowi szczepionką rekombinowaną nie jest konieczne potwierdzanie przebycia w przeszłości ospy wietrznej.</li> <li>● Zalecenie 6. Jedynym trwałym przeciwwskazaniem do szczepienia przeciwko półpaścowi jest nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki lub po podaniu jej poprzedniej dawki.</li> <li>● Zalecenie 7. Pełny schemat szczepienia przeciwko półpaścowi wymaga podania 2 dawek w odstępie 2-6 miesięcy. Szczepionkę należy podawać wyłącznie we wstrzyknięciu domięśniowym, optymalnie w mięsień naramienny.</li> <li>● Zalecenie 8. Rekombinowaną szczepionkę przeciwko półpaścowi można podawać podczas jednej wizyty z innymi szczepionkami. Jeśli podczas jednej wizyty planuje się podać kilka szczepionek, każde wstrzyknięcie należy wykonać w inną okolicę anatomiczną (w drugie ramię lub w odległości &gt;3 cm od pozostałych).</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Najskuteczniejszym sposobem zapobiegania półpaścowi i jego powikłaniom są szczepienia ochronne.</p> <p><u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p><b>Hus 2018</b></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) i Sekcji do spraw Zakażeń Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG):</p> <p>U chorych na nowotwory hematologiczne lub z asplenią zastosowanie żywej szczepionki przeciwko VZV z wysokim mianem wirusa (Zostavax) jest przeciwwskazane. Zaleca się szczepienie osób z najbliższego otoczenia chorego na nowotwory hematologiczne. Po zastosowaniu żywej szczepionki przeciwko VZV należy ograniczyć kontakt z chorym przez około 2-4 tygodnie.</p> <p>Zaburzenia odporności towarzyszące chłoniakom zwiększają ryzyko rozwoju półpaśca o 2-3,5-krotnie. Wytyczne wskazują, że największe ryzyko występuje u osób <math>\geq 65</math> roku życia.</p> <p><u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p>
<p><b>Parczewski 2023</b></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p><u>Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS:</u></p> <p>Rekomenduje się szczepienie przeciw półpaścowi u wszystkich osób <math>\geq 18</math> roku życia żyjących z HIV o zwiększonym zachorowaniu na półpaśca. Stosowanie żywej szczepionki jest przeciwwskazane.</p> <p>Pacjent z nieznanym lub negatywnym wywiadem co do przechorowania ospy wietrznej/półpaśca powinien mieć wcześniej wykonane badanie serologiczne na obecność przeciwciał przeciw VZV w klasie IgG. Szczepionka żywa przeciwwskazana jest u osób z liczbą limfocytów CD4 <math>&lt; 200</math> kom/<math>\mu</math>l, natomiast u osób z liczbą limfocytów CD4 między 200 a 400 kom/<math>\mu</math>l, dozwolona jest tylko gdy są skutecznie leczone antyretrowirusowo.</p> <p>Obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP).</p> <p>Wśród osób z bliskiego kontaktu oraz pracowników ochrony zdrowia zaleca się stosowanie szczepień ochronnych.</p> <p><u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<b>Zagraniczne wytyczne kliniczne</b>	
<p><b>ACIP 2022 (amerykańskie)</b></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą ogólnych zaleceń najlepszej praktyki klinicznej w zakresie immunizacji. W ramach opisu wytycznych ograniczono się do opisu immunizacji w zakresie herpes zoster.</b></p> <p>Zaleca się szczepienie przeciwko półpaścowi u osób w wieku 50 lat i powyżej, które nie mają przeciwwskazań oraz które zgłosiły wcześniejszy epizod półpaśca lub cierpią na przewlekłe schorzenia.</p> <p>Wytyczne wskazują na zastosowanie szczepionki Shingrix w odstępie 2-6 miesięcy, domięśniowo. Minimalny odstęp pomiędzy dawkami to 4 tygodnie. Szczepienie nie jest wskazane w leczeniu ostrego półpaśca, zapobieganiu rozwojowi neuralgii półpaścowej u osób z ostrym półpaścem ani w leczeniu trwającej neuralgii półpaścowej. Pacjenci nie muszą być pytani o historię ospy wietrznej ani przeprowadzać testów serologicznych w celu określenia odporności na półpaśca przed podaniem szczepionki.</p> <p><u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p><b>CDC 2022 (amerykańskie)</b></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące zastosowania szczepionki Shingrix u osób powyżej 19 r.ż.</b></p> <p>CDC zaleca Shingrix w zapobieganiu półpaścowi i powiązanym z nim powikłaniom. CDC zaleca dwie dawki tej szczepionki w odstępie od 2 do 6 miesięcy dla osób dorosłych z prawidłową odpornością w wieku 50 lat i starszych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niezależnie od tego, czy zgłaszają wcześniejszy epizod półpaśca,</li> <li>• niezależnie od tego, czy zgłoszą wcześniejszą dawkę Zostavax, która nie jest już dostępna do użytku w Stanach Zjednoczonych,</li> <li>• nie jest konieczne przeprowadzanie wywiadu, badań przesiewowych lub serologicznych, w celu potwierdzenia przebiegu ospy wietrznej.</li> </ul> <p>Szczepionki rekombinowane z adiuwantem, takie jak Shingrix, można podawać jednocześnie, w różnych miejscach anatomicznych, z innymi szczepionkami przeznaczonymi dla dorosłych, w tym szczepionkami przeciwko COVID-19. Obecnie badane jest jednoczesne podawanie RZV z adiuwantową szczepionką przeciw grypie (Fluad) i szczepionkami przeciwko COVID-19.</p> <p><u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p><b>EICA 2019 (europejskie)</b></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</i></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą zaleceń szczepienia dorosłych osób przeciwko półpaścowi</b></p> <p>Wytyczne wskazują, że w randomizowanych badaniach klinicznych wykazano wyjątkową skuteczność szczepionki RZV przeciwko półpaścowi, która sięgała 90%. Według najnowszych badań skuteczność szczepionki może utrzymać się nawet do 9 lat od szczepienia.</p> <p>Lokalne władze ds. zdrowia, lekarze rodzinni i farmaceuci powinni przedstawić wspólny front i spójny komunikat na rzecz jednoczesnego podawania szczepionek, podając szczepionkę przeciwko półpaścowi w tym samym czasie co szczepionki przeciw grypie lub pneumokokom. Można to osiągnąć poprzez kontynuację edukacji medycznej lub szkoleń dla pracowników służby zdrowia w kontekście krajowego planu szczepień. W związku z tym istnieje pilna potrzeba opracowania konsensusu przez organizację krajową, która ma znaczenie dla wszystkich zawodów związanych z opieką zdrowotną.</p> <p><u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Australian Government Department of Health and Aged Care 2022 (australijskie)</b> <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą zaleceń w zakresie szczepień przeciwko półpaścowi w Australii. Opis ograniczono do populacji pacjentów będących przedmiotem niniejszej analizy.</b></p> <p>Wszystkim osobom w wieku <math>\geq 50</math> lat z i bez zaburzeń układu odporności należy zaoferować szczepionkę półpaśca. Optymalny termin szczepienia przeciwko półpaścowi u osób w wieku <math>\geq 50</math> lat należy ustalać indywidualnie.</p> <p>Osobom z prawidłową odpornością zaleca się przyjmowanie 2-dawkowego schematu Shingrix w odstępie 2–6 miesięcy w celu zapobiegania półpaścowi i powłaniom z nim związanym.</p> <p>Zarówno Shingrix, jak i Zostavax cechuje dobra skuteczność w zapobieganiu półpaścowi. Szczepionki te nie były bezpośrednio porównywane w badaniach klinicznych. Jednak badania z placebo sugerują, że szczepionka Shingrix może być znacznie skuteczniejsza, zwłaszcza u osób starszych, i może zapewniać trwalszą ochronę przed półpaścem.</p> <p>Pojedyncza dawka szczepionki Zostavax jest skuteczną alternatywą dla szczepionki Shingrix u osób z prawidłową odpornością. Stan odporności danej osoby należy dokładnie ocenić przed podaniem szczepionki Zostavax, korzystając z narzędzia do sprawdzania przeciwwskazań dla szczepienia szczepionką Zostavax. Jeśli status immunologiczny danej osoby jest niepewny, nie należy podawać szczepionki Zostavax i przed podjęciem dalszych działań należy skonsultować się z lekarzem specjalistą danej osoby lub specjalistą ds. szczepień.</p> <p><i>Siła zaleceń i poziom dowodów: nie dotyczy</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p><b>Australian Technical Advisory Group on Immunisation 2022 (australijskie)</b> <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p><b>Komunikat dotyczący klinicznego zastosowania szczepionek przeciwko wirusowi półpaśca w Australii u dorosłych osób</b></p> <p>U osób w wieku 50 lat i starszych Shingrix jest bardziej preferowany niż Zostavax w zapobieganiu półpaścowi i jego komplikacjom ze względu na wyższą skuteczność. Shingrix jest dostępny w Australii wyłącznie na receptę. Nie jest obecnie dostępny w ramach Narodowego Programu Szczepień.</p> <p>U immunokompetentnych osób w wieku <math>\geq 50</math> lat Zostavax pozostaje łatwo dostępną i skuteczną szczepionką alternatywną zmniejszającą ryzyko półpaśca. Jest rekomendowany i finansowany w ramach Narodowego Programu Szczepień (NIP) dla osób immunokompetentnych w wieku 70 lat (z dopłatą dla osób w wieku 71-79 lat do października 2023 r.).</p> <p>Shingrix wiąże się z umiarkowanie wysokim ryzykiem reakcji miejscowych i ogólnoustrojowych, które na ogół nie uniemożliwiają normalnej aktywności i ustępują w okresie 1-3 dni. Świadczeniodawcy powinni informować pacjentów, czego mogą się spodziewać po szczepieniu.</p> <p>Należy poinformować pacjentów otrzymujących szczepionkę Shingrix o konieczności wypełnienia schematu dwudawkowego w celu zapewnienia odpowiedniego poziomu i czasu trwania ochrony.</p> <p>Obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby sformułować zalecenia dotyczące dawek przypominających dla którejkolwiek szczepionki przeciwko półpaścowi.</p> <p>W razie potrzeby dopuszczalne jest jednoczesne podawanie szczepionki COVID-19, innych szczepionek i szczepionek przeciwko półpaścowi. Istnieje możliwość nasilenia działań niepożądanych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, gdy w tym samym czasie podaje się więcej niż jedną szczepionkę. Preferowane jest oddzielne podanie Shingrix od innych szczepionek.</p> <p><i>Siła zaleceń i poziom dowodów: nie dotyczy</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p><b>National Advisory Committee on Immunization 2018 (kanadyjskie)</b> <i>Konflikt interesów: brak</i></p>	<p><b>Komunikat komitetu doradczego w zakresie szczepień przeciwko półpaśca</b></p> <p>Zalecenia dotyczące programów szczepień ochronnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RZV należy podawać populacjom/osobom w wieku <math>\geq 50</math> lat bez przeciwwskazań (silna rekomendacja NACI, dowody stopnia A).</li> <li>• RZV należy podawać populacjom/osobom w wieku <math>\geq 50</math> lat bez przeciwwskazań, które były wcześniej szczepione LZV (silna rekomendacja NACI, dowody stopnia A). Ponowną immunizację 2 dawkami RZV można rozważyć rok po LZV (uznaniowa rekomendacja NACI, dowody stopnia I).</li> <li>• RZV należy zaoferować w populacjach/u osób w wieku <math>\geq 50</math> lat bez przeciwwskazań, u których wystąpił poprzedni epizod półpaśca (silna rekomendacja NACI, dowody stopnia B). Szczepienie dwiema dawkami RZV można rozważyć rok po epizodzie półpaśca (uznaniowa rekomendacja NACI, dowody stopnia I).</li> <li>• LZV można rozważyć w populacjach/u osób immunokompetentnych w wieku <math>\geq 50</math> lat bez przeciwwskazań, gdy RZV jest przeciwwskazane lub niedostępne (uznaniowa rekomendacja NACI, dowody stopnia A).</li> </ul> <p>Zalecenia dotyczące indywidualnych osób:</p> <p><b>NACI zaleca RZV osobom w wieku <math>\geq 50</math> lat bez przeciwwskazań (silna rekomendacja NACI, dowody stopnia A).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NACI zaleca, aby szczepionkę RZV podawać osobom w wieku <math>\geq 50</math> lat bez przeciwwskazań, które były wcześniej szczepione LZV (silna rekomendacja NACI, dowody stopnia A).</li> <li>• NACI zaleca, aby w przypadku osób dorosłych w wieku <math>\geq 50</math> lat, które były wcześniej szczepione LZV, ponowne szczepienie dwiema dawkami RZV można było rozważyć rok po podaniu LZV (uznaniowe zalecenie NACI; na podstawie opinii ekspertów).</li> <li>• NACI zaleca RZV osobom w wieku <math>\geq 50</math> lat bez przeciwwskazań, które miały poprzedni epizod półpaśca (silna rekomendacja NACI, dowody stopnia B). NACI zaleca, aby u dorosłych w wieku <math>\geq 50</math> lat, u których wystąpił epizod półpaśca, można rozważyć szczepienie dwiema dawkami RZV co najmniej rok po epizodzie półpaśca (uznaniowe zalecenie NACI; na podstawie opinii ekspertów).</li> <li>• NACI zaleca, aby LZV można było rozważyć u osób immunokompetentnych w wieku <math>\geq 50</math> lat bez przeciwwskazań, gdy RZV jest przeciwwskazane lub niedostępne (uznaniowe zalecenie NACI, dowody stopnia A).</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Nie przedstawiono siły zaleceń oraz poziomu dowodów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> the Public Health Agency of Canada</p>
<p><b>Government of Canada 2022 (kanadyjskie)</b></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>Szczepienie dwudawkową serią RZV jest zalecane w przypadku: profilaktyki HZ i PHN u dorosłych w wieku 50 lat i starszych bez przeciwwskazań.</p> <p>U dorosłych w wieku <math>\geq 50</math> lat bez przeciwwskazań, którzy byli szczepieni LZV, należy zaproponować immunizację dwudawkową serią RZV. Ponowną immunizację RZV można rozważyć co najmniej rok po LZV. Dorosłym w wieku <math>\geq 50</math> lat bez przeciwwskazań, którzy przebyli półpasiec, należy zaproponować szczepienie dwudawkową RZV. Szczepienie RZV można rozważyć co najmniej rok po epizodzie półpaśca. Osoby z aktywnym półpasćcem nie powinny być szczepione. Jeśli RZV jest przeciwwskazane lub niedostępne, LZV można rozważyć u osób immunokompetentnych w wieku od 50 lat bez przeciwwskazań.</p> <p>RZV należy podawać osobom, u których wskazana jest szczepionka, niezależnie od tego, czy dana osoba miała historię zakażenia ospą wietrzną.</p> <p><u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u> nie dotyczy</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do siedmiu ekspertów klinicznych. Do prac nad raportem włączono dwie odpowiedzi, które przedstawiono w tabelach poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu	Prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Aktualnie brak w praktyce klinicznej innych możliwości zapobiegania półpaścowi i PHN.	Brak technologii opcjonalnej obejmującej szczepienie profilaktyczne
Technologia najtańsza	-	-
Technologia najskuteczniejsza	-	-
Jakiego poziomu wyszczepialności można oczekiwać w przypadku wprowadzenia do refundacji produktu Shingrix?	20%	Podobnie do szczepień refundowanych np. grypa (około 4%)
Czy Państwa zdaniem zasadne jest zawężenie proponowanego wskazania refundacyjnego do pacjentów immunokompetentnych powyżej 50 r.ż.?	<p>Refundacja powinna dotyczyć także osób &gt; 18 r.ż. z obniżoną odpornością, gdyż w tej grupie chorych półpasiec ma większe nasilenie i zajmuje większy obszar skóry niż u osób immunokompetentnych. Większe nasilenie i obszar półpaśca przekładają się na większe ryzyko PHN.</p> <p>Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2018;84(3):251-262.]</p>	<p>Nie jest zasadne. Wyniki badań wskazują na skuteczność szczepionki u pacjentów ze zmniejszoną odpornością (&gt;18 r.ż. w tym również powyżej 50 r.ż..)</p>
Czy Państwa zdaniem wskazanie rejestracyjne szczepionki Shingrix zawęża populację pacjentów powyżej 50 r.ż. do pacjentów immunokompetentnych, czy też wskazanie obejmuje zarówno immunokompetentnych, jak i pacjentów z obniżoną odpornością?	Obejmuje pacjentów immunokompetentnych i z obniżoną odpornością.	Wskazanie obejmuje zarówno pacjentów immunokompetentnych powyżej 50 r.ż. jak również pacjentów ze zmniejszoną odpornością (wg chpl powyżej 18. roku życia).
Jak długo, Państwa zdaniem będzie utrzymywał się efekt szczepienia po zastosowaniu produktu Shingrix?	Okolo 10 lat.	Brak danych długoterminowych. Aktualnie dane wskazują na co najmniej 10 letnią ochronę.^
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Aktualnie w praktyce klinicznej nie ma możliwości zapobiegania półpaścowi i PHN. Istnieje jedynie możliwość uśmierzenia objawów w przebiegu PHN po przechorowaniu półpaśca.	Aktualnie dostępne opcje umożliwiają leczenie aktywnej choroby (acyklowir i.v. lub p.o.) lub powikłań w postaci neuralgii półpaścowej.

Ekspert	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu	Prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
	<p><i>Przechorowanie półpaśca u 30% chorych powoduje powstanie zespołu bólowego tzw. neuralgii popółpaścowej. Jest to rodzaj bólu neuropatycznego, gdyż wirus ospy i półpaśca uszkadza nerwy obwodowe. Prawie 80% przypadków PHN występuje u chorych powyżej 50. roku życia, u chorych około 60 r.ż. nawet 60% pacjentów rozwinie PHN, a u chorych w wieku 70 lat ten odsetek sięgnie 75%.</i></p> <p><i>Leczenie objawowe bólu neuropatycznego PHN jest trudne i mało skuteczne, co wynika z samego rodzaju bólu, jego nie do końca poznanych mechanizmów oraz braku w pełni bezpiecznych i skutecznych leków. W wyniku leczenia jedynie 40-60% chorych osiąga 30-50% ulgę w bólu, pomimo stosowania terapii multimodalnej. Pozostali pacjenci osiągają ulgę w bólu mniejszą niż 30% lub/i cierpią z powodu nieakceptowalnych objawów niepożądanych indukowanych lekami. Tak relatywnie niska skuteczność leczenia objawowego prowadzi do znacznego obniżenia jakości życia i niepotrzebnego cierpienia chorego oraz generuje koszty dla systemu opieki zdrowotnej. Często objawy bólowe i zaburzenia czucia u starszych pacjentów trwają do końca życia.</i></p> <p><i>W leczeniu objawowym PHN stosowane są leki przeciwpadaczkowe, przeciwdepresyjne, opioidy oraz leki w postaci plastrów. Biorąc pod uwagę, że 80% chorych z PHN to osoby powyżej 50 r.ż, to wraz z wiekiem chorego wzrasta ryzyko objawów niepożądanych indukowanych lekami przeciwpadaczkowymi, przeciwdepresyjnymi, opioidami, co ogranicza stosowanie tej farmakoterapii i tym samym uniemożliwia uzyskanie ulgi w bólu u danego pacjenta.</i></p>	<p><i>Brak możliwości profilaktyki.</i></p>
<p><b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b></p>	<p><i>Każda interwencja, w tym szczepienie, które może zmniejszyć ryzyko przechorowania półpaśca i tym samym zmniejszyć prevalencję PHN jest korzystna z humanitarnego i ekonomicznego punktu widzenia. Zgodnie z naszymi wyliczeniami koszt leczenia pacjentów z PHN w Poradni Leczenia Bólu CM UJ w Krakowie jest równy miesięcznemu budżetowi poradni, przy czym pacjenci z PHN stanowią znacznie mniej niż 10% pacjentów pozostających w leczeniu Poradni.</i></p>	<p><i>Wprowadzenie szczepienia przeciwko półpaścowi spowoduje: Zmniejszenie zapadalności na półpaśiec w grupie objętej profilaktyką. Zmniejszenie częstości występowania powikłań m.in. neuralgii półpaścowej. Zmniejszenie systemu ochrony zdrowia związanego z leczeniem choroby i jej powikłań.</i></p>
<p><b>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b></p>	<p><i>Niechęć i obawy pacjentów przed szczepieniami ogólnie.</i></p>	<p><i>Brak chęci szczepień w grupie chorych, dla których dedykowano technologię (słaba wyszczepialność).</i></p>
<p><b>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</b></p>	<p><i>Nie dostrzegam.</i></p>	<p><i>Brak.</i></p>
<p><b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</b></p>	<p><i>Pacjenci z obniżoną odpornością oraz w wieku podeszłym &gt; 65 r.ż., gdyż jest to populacja o wyższym ryzyku przechorowania półpaśca i zapadalności na PHN.</i></p>	<p><i>Osoby w wieku 50 lat i starszym Osoby w wieku 18 lat i starszym, u których stosowane jest leczenie immunosupresyjne Osoby w wieku 18 lat i starszym z chorobami współistniejącymi, zwiększającymi ryzyko zachorowania na półpaśiec.*</i></p>
<p><b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</b></p>	<p><i>Nie</i></p>	<p><i>Osoby nie kwalifikujące się do szczepień zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego tj. osoby &gt; 18 r.ż. do 50 r.ż. o prawidłowej odporności.</i></p>

<b>Ekspert</b>	<b>Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu</b>	<b>Prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii</b>
<b>Inne uwagi</b>	-	Brak

<sup>^</sup> Strezova A. Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac485>

\* Kuchar E., Rudnicka L., Kocot-Kępska M. i wsp.: Szczepienie przeciwko półpaścowi. Zalecenia grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Wakcynologii, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Med. Prakt.*, 2023; 5: 64–72

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2023 poz. 73), brak jest obecnie produktów leczniczych finansowanych ze środków publicznych w Polsce w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak szczepienia przeciwko półpaścowi – brak profilaktyki przeciwko półpaścowi oraz neuralgii półpaścowej	<p><i>W obecnej chwili żadna ze szczepionek przeciwko półpaścowi nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce, dlatego brak refundowanej technologii opcjonalnej, z którą można byłoby porównać szczepionkę Shingrix.</i></p> <p><i>Brak szczepienia przeciwko półpaścowi jest obecnie tzw. istniejącą praktyką (sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię) i będzie stanowić komparator dla szczepionki Shingrix w analizach HTA.</i></p> <p><i>Jedyną aktywną technologią opcjonalną dla szczepionki Shingrix, czyli procedurą medyczną możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, mogłaby być inna zarejestrowana do stosowania szczepionka przeciwko półpaścowi, tj. szczepionka Zostavax. Nie jest ona jednak obecnie stosowana ani w ramach programów polityki zdrowotnej ani na rynku prywatnym. Szczepionka ta nigdy nie była dostępna w Polsce.</i></p>	<p>Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych w Polsce ze środków publicznych, wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania szczepionki przeciw półpaścowi Shingrix względem braku szczepienia w profilaktyce półpaśca (herpes zoster, HZ) oraz neuralgii półpaścowej (post-herpetic neuralgia, PHN) u osób w wieku 65 lat i starszych.

Zgodnie z ChPL szczepionka Shingrix, 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.

W zasadniczej AKL wnioskodawcy, bazując na zakresie pierwszego wskazania rejestracyjnego przedstawiono wyniki odnoszące się do profilaktyki półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w populacji ogólnej osób w wieku 50 lat i starszych, wyodrębniając wyniki dla podgrupy wiekowej objętej wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym.

*(...) 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).*

Biorąc powyższe pod uwagę, badania obejmujące osoby ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na półpasiec (osoby z obniżoną odpornością) zostały przedstawione przez wnioskodawcę w formie aneksu do analizy klinicznej.

Przyjęte przez wnioskodawcę kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (na podstawie AKL i Aneksu do AKL wnioskodawcy)**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy w wieku 65 lat i starsi, którzy mogą być zaszczepieni przeciwko półpaścowi szczepionką Shingrix. <i>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.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osoby poniżej 50 roku życia;</li> <li>Osoby 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 hematologiczni)*</li> </ul>	<p>W zasadniczej części analizy klinicznej wnioskodawcy skupiono się na populacji ogólnej osób po 65. roku życia bazując na zakresie pierwszego wskazania rejestracyjnego (profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 50 lat i starszych). Zgodnie z przyjętymi kryteriami wykluczenia do zasadniczej analizy nie włączano doniesień naukowych dotyczących oceny szczepionki Shingrix u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec. Wyniki dla powyższej populacji w przedstawiono Aneksie do AKL (tam gdzie było to możliwe w podgrupie wiekowej 50+ lat).</p> <p>Szczegółowe wyjaśnienie przedstawiono w opisie nad powyższą tabelą.</p>
Interwencja	Szczepionka przeciwko półpaścowi (Shingrix)^ Dawkowanie zgodne z ChPL: dwie dawki po 0,5 ml podane domięśniowo (dawka początkowa oraz druga dawka podana 2 miesiące później lub jeśli jest konieczność zastosowania	Interwencję badaną stanowiła szczepionka przeciwko półpaścowi inna niż produkt Shingrix,	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	elastycznego schematu szczepienia druga dawka podana w okresie od 2 do 6 miesięcy po podaniu pierwszej dawki).		
<b>Komparator</b>	Brak szczepienia przeciwko półpaścowi/placebo niezawierające aktywnej substancji <sup>^</sup>	Inny niż placebo/brak szczepienia komparator.	-
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Punkty końcowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>występowanie zdarzeń: półpasiec, neuralgia popółpaścowa, powłknięcia półpaśca,</li> <li>poziom zdarzeń: jakości życia, nasilenia bólu,</li> <li>dotychczasowe: czas trwania klinicznie istotnego bólu związanego z półpaścem, stosowanie leków przeciwbólowych, czas trwania leczenia przeciwbólowego związanego z półpaścem,</li> <li>profil bezpieczeństwa: 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.</li> </ul>	Badania, w których porównywano w warunkach eksperymentalnych szczepionkę Shingrix z inną szczepionką.	-
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>randomizowane badania kliniczne<sup>^^</sup>;</li> <li>nierandomizowane badania oceniające efektywność rzeczywistą szczepionki Shingrix;</li> <li>raporty HTA i przeglądy systematyczne</li> <li>randomizowane badania kliniczne w toku</li> <li>komunikaty dotyczące bezpieczeństwa szczepionki Shingrix</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy niesystematyczne;</li> <li>przeglądy systematyczne, w których nie przedstawiono odrębnych wyników dla szczepionki Shingrix (tylko wyniki łącznie dla różnych szczepionek przeciwko półpaścowi lub w całości dotyczące innych niż Shingrix szczepionek przeciwko półpaścowi).</li> </ul>	-
<b>Inne</b>	Selekcja badań pierwotnych dotyczyła publikacji w języku polskim i angielskim.	-	-

\*badania dotyczące populacji osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec przedstawiono przez wnioskodawcę w aneksie do AKL. Zgodnie z informacją podaną przez wnioskodawcę, w aneksie do AKL, *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)*

<sup>^</sup>w przypadku oceny efektywności praktycznej włączano również badania bez grupy kontrolnej oceniające szczepionkę Shingrix

<sup>^^</sup>w przypadku badań randomizowanych uwzględniano publikacje pełnotekstowe, jak i doniesienia konferencyjne

Skróty: HTA – ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment).

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania medycznych baz danych: Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier) oraz The Cochrane Library (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 7.08.2023).

Wnioskodawca przeszukał również rejestry badań klinicznych: ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform, EU Clinical Trials Register oraz rejestr badań klinicznych GSK.

W celu wyszukania dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Shingrix przeszukano strony internetowe wybranych agencji rządowych: Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI PB), Europejska Agencja Leków – European Medicines Agency (EMA), Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki – Food and Drug Administration (FDA) i Światowa Organizacja Zdrowia (WHO).

Sprawdzono także piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych publikacjach.

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków. W przypadku niezgodności, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji oraz wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 25.07.2023 r.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych publikacji, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

##### Populacja ogólna osób po 65. roku życia (zasadnicza AKL wnioskodawcy)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych, do analizy głównej wnioskodawcy włączono trzy randomizowane badania kliniczne, w których porównano szczepienie przeciwko półpaścowi z zastosowaniem szczepionki Shingrix względem placebo/braku szczepienia:

- ZOE-50 – dwuramienne badanie oceniające skuteczność, bezpieczeństwo, immunogenność oraz trwałość odpowiedzi immunologicznej u osób w wieku 50 lat i starszych.
- ZOE-70 – dwuramienne badanie, oceniające skuteczność, bezpieczeństwo, immunogenność oraz trwałość odpowiedzi immunologicznej u osób w wieku 70 lat i starszych
- Chlibek 2013 – czteroramienne badanie, którego celem była ocena odpowiedzi immunologicznej na glikoproteinę E w połączeniu z różnymi dawkami adjuwantu lub jego brakiem oraz ocena wpływu adjuwantu na bezpieczeństwo szczepionki w populacji pacjentów w wieku 50 lat i starszych (w przedmiotowej analizie uwzględniono wyniki dla dwóch ramion tego badania - szczepionki podawanej w zarejestrowanej formule zgodnej z tą przedstawioną w ChPL produktu Shingrix oraz placebo)<sup>1</sup>.

Dodatkowo, wnioskodawca przedstawił wyniki długoterminowe dotyczące utrzymywania się skuteczności szczepionki Shingrix raportowane w otwartym badaniu fazy 3b - ZOE-LTFU (Strezova 2022, Bountry 2022), stanowiącym kontynuację badań ZOE-50 i ZOE-70.

W ramach oceny skuteczności praktycznej uwzględniono 4 badania obserwacyjne z grupą kontrolną, w których oceniano skuteczność szczepionki Shingrix w grupie osób zaszczepionych w porównaniu do grupy osób niezaszczepionych – Izurieta 2021 (badanie prospektywne) oraz Lu 2021, Sun 2021a i Sun 2021b (badania retrospektywne).

Ponadto, w wyniku wyszukiwania opracowań wtórnych od analizy włączono 9 przeglądów systematycznych: Gidengil 2021, Jia 2023, Okoli 2022, Senderovich 2019, Mbinta 2022, McGirr 2019, Xia 2022, Tricco 2018 oraz Gagliardi 2019.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa włączono 11 obserwacyjnych badań ukierunkowanych na ocenę profilu bezpieczeństwa szczepionki Shingrix w praktyce klinicznej, których wyniki przedstawiono w 12

<sup>1</sup> Ze względu na krótki okres obserwacji (12 miesięcy), badanie to zostało włączone przez wnioskodawcy jedynie do analizy bezpieczeństwa.



doniesieniach naukowych – Bruxvoort 2022a i 2022b, Goud 2021, Hesse 2019, Nelson 2023, Parameswaran 2023a i 2023b, Pirrotta 2021, Tavares Da Silva 2020, Yih 2022a i 2022b.

#### Populacja ogólna osób po 65. roku życia o upośledzonej odporności/zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca (Aneks AKL wnioskodawcy)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych w analizie uwzględniono 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 półpasiec:

- ZOSTER-028 – dwuramienne badanie, w którym oceniano immunogenniczość i bezpieczeństwo szczepionki u dorosłych pacjentów z guzami litymi otrzymującymi chemioterapię.
- ZOSTER-039 – dwuramienne badanie, którego celem była ocena immunogenniczości i bezpieczeństwa szczepionki przeciwko półpaścowi u pacjentów w wieku 18 lat i starszych z nowotworami hematologicznymi.
- ZOE-HSCT/ZOSTER-002 – dwuramienne badanie, którego celem była ocena skuteczności, immunogenniczości i bezpieczeństwa szczepionki przeciwko półpaścowi u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych po aHSCT.
- ZOSTER-001 – trzyramienne badanie, którego celem była ocena immunogenniczości i bezpieczeństwa szczepionki przeciwko półpaścowi u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych po aHSCT.
- ZOSTER-041 – dwuramienne badanie, którego celem była ocena immunogenniczości i bezpieczeństwa szczepionki przeciwko półpaścowi u dorosłych pacjentów w wieku 18 lat i starszych po transplantacji nerki.

W ramach oceny skuteczności praktycznej przedstawiono 3 badania obserwacyjne oceniające skuteczność szczepionki Shingrix w grupie osób zaszczepionych w porównaniu do grupy osób niezaszczepionych – Baumrin 2021 (badanie prospektywne, populację stanowiły dorośli pacjenci po aHSCT) oraz Khan 2022 i Kochhar 2021 (badania retrospektywne, populację stanowiły osoby z nieswoistym zapaleniem jelit).

Ponadto, w wyniku wyszukiwania opracowań wtórnych od analizy włączono 2 przeglądy systematyczne: Racine 2020 (populacja: chorzy dotknięci co najmniej jednym schorzeniem sklasyfikowanym jako pierwotny lub wtórny (nabyty) niedobór odporności, w tym jatrogenna immunosupresja) oraz Hamad 2021 (populacja: chorzy z chorobą nerek lub przeszczepem nerki).

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania szczepionki Shingrix w praktyce klinicznej, wnioskodawca odnalazł 9 nierandomizowanych badań, których wyniki przedstawiono w postaci badań obserwacyjnych – Baumrin 2021 (pacjenci po aHSCT), Barghash 2020 (pacjenci po przeszczepie serca), Gupta 2022 (pacjenci z chorobami reumatycznymi), Khan 2022 (osoby z nieswoistym zapaleniem jelit), Lenfant 2021 (osoby z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym), Leung 2022 (osoby z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym), Satyam 2020 (osoby z IBD), Stevens 2020 (osoby z RZS i innymi systemowymi chorobami reumatycznymi) i Venerito 2023 (osoby z RZS).

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano skrótową charakterystykę badań pierwotnych ZOE-50, ZOE-70, Chlibek 2013, ZOSTER-028, ZOSTER-39, ZOE-HSCT/ZOSTER-002, ZOSTER-001 i ZOSTER-041, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki Shingrix w porównaniu z placebo u dorosłych osoby w wieku 65 lat i starszych.

Szczegółowa charakterystyka powyższych badań znajduje się w rozdz. 4. AK wnioskodawcy oraz w rozdz. 2.1. w aneksie AK wnioskodawcy.

**Tabela 12. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (źródło: AKL i Aneks do AKL wnioskodawcy)**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Zasadnicza AKL wnioskodawcy - populacja ogólna osób po 65. roku życia</b>			
ZOE-50	Typ badania: potrójnie randomizowane, zaślepienie,	Wybrane kryteria włączenia: • wiek ≥50 lat;	Pierwszorzędowe:

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>(Lal 2015, Cunningham 2016, Cunningham 2018, Kovac 2018, Strezova 2022)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p>wieloośrodkowe, międzynarodowe (18 krajów), badanie III fazy, z grupą kontrolną placebo</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Analiza danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>mITT (mTVC) – wykluczono uczestników, którzy nie otrzymali drugiej dawki szczepionki lub u których potwierdzono rozpoznanie półpaśca w okresie 1 miesiąca po drugiej dawce</li> <li>ITT (TVC) – wszystkie zaszczipione co najmniej 1 dawką osoby, dla których były dostępne wyniki dotyczące skuteczności</li> </ul> </li> <li>bezpieczeństwo: ITT - wszystkie osoby, które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki</li> </ul> <p><u>Interwencja badana:</u> RZV (Shingrix) podawana domięśniowo w schem. 0., 2. mies.</p> <p><u>Komparator:</u> Placebo (PLC) - NaCl podomięśniowo w schem. 0., 2. mies.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 3-5 lat (średnia: 3,2 roku)</p>	<p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>półpasiec w wywiadzie</li> <li>wcześniejsze szczepienie przeciwko ospie wietrznej lub półpaścowi</li> <li>potwierdzone lub podejrzanе obniżenie lub niedobór odporności wynikający z choroby lub terapii immunosupresyjnej/cytotoksycznej</li> <li>choroba lub reakcja alergiczna w wywiadzie, która może zostać zaostrzona przez jakikolwiek składnik szczepionki</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>liczba chorych ogółem zakwalifikowanych do badania: N=16 160 <ul style="list-style-type: none"> <li>w ramieniu RZV: n=7 698</li> <li>w ramieniu PLC: n=7 713</li> </ul> </li> <li>liczba chorych wykluczonych z badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>w ramieniu RZV: n=394</li> <li>w ramieniu PLC: n=298</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzone przypadki półpaśca</li> <li>neuralgia popółpaścowa</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ból i czas trwania dolegliwości bólowych</li> <li>częstość hospitalizacji i zgonów z powodu półpaśca</li> <li>częstość powikłań w przebiegu półpaśca</li> <li>częstość użycia środków p/bólowych</li> <li>jakość życia</li> <li>profil bezpieczeństwa (w tym miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym, ciężkie AE, zgony, utrata z powodu AE).</li> </ul>
<p><b>ZOE-70</b></p> <p>(Cunningham 2016, Cunningham 2018, Kovac 2018, Strezova 2022)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, potrójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe (18 krajów), badanie III fazy, z grupą kontrolną placebo</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Analiza danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>mITT (mTVC) – wykluczono uczestników, którzy nie otrzymali drugiej dawki szczepionki lub u których potwierdzono rozpoznanie półpaśca w okresie 1 miesiąca po drugiej dawce</li> <li>ITT (TVC) – wszystkie osoby, które mogły zostać ocenione i które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki</li> </ul> </li> <li>bezpieczeństwo: ITT - wszystkie osoby, które mogły zostać ocenione i które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji:</u> 3-5 lat (średnio: 3,7 lata)</p> <p><u>Interwencja badana:</u> RZV (Shingrix) podawana domięśniowo w schemacie 0., 2. mies.</p> <p><u>Komparator:</u> Placebo (PLC) - NaCl podawane domięśniowo w schemacie 0., 2. mies.</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 70</math> lat;</li> </ul> <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>półpasiec w wywiadzie</li> <li>wcześniejsze szczepienie przeciwko ospie wietrznej lub półpaścowi</li> <li>potwierdzone lub podejrzanе obniżenie lub niedobór odporności wynikający z choroby lub terapii immunosupresyjnej/cytotoksycznej</li> <li>choroba lub reakcja alergiczna w wywiadzie, która może zostać zaostrzona przez jakikolwiek składnik szczepionki</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>liczba chorych ogółem zakwalifikowanych do badania: N=13 900 <ul style="list-style-type: none"> <li>w ramieniu RZV: n=6 950</li> <li>w ramieniu PLC: n=6 950</li> </ul> </li> <li>liczba chorych wykluczonych z badania: 739 <ul style="list-style-type: none"> <li>w ramieniu RZV: n=411</li> <li>w ramieniu PLC: n=328</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>półpasiec</li> <li>neuralgia popółpaścowa</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ból i czas trwania dolegliwości bólowych</li> <li>częstość hospitalizacji i zgonów z powodu półpaśca</li> <li>częstość powikłań w przebiegu półpaśca</li> <li>częstość użycia środków p/bólowych</li> <li>jakość życia</li> <li>immunogenność</li> <li>profil bezpieczeństwa (w tym miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym, ciężkie AE, zgony, utrata z powodu AE)</li> </ul>
<p><b>Chlibek 2013</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe (3 kraje), badanie II fazy, z grupą kontrolną placebo</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 50</math> lat,</li> </ul> <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zastosowanie eksperymentalnego lub niezarejestrowanego leku lub szczepionki innego niż badana szczepionka w okresie 30</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>immunogenność</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa (miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE,</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Analiza danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo: ITT - wszystkie osoby, które mogły zostać ocenione i które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki</li> </ul> <p><u>Średni okres obserwacji:</u> 12 mies.</p> <p><u>Interwencja badana:</u></p> <p>RZV (Shingrix) podawana domięśniowo w schemacie 0., 2. mies.</p> <p><u>Komparator:</u></p> <p>Placebo (PLC) - NaCL podawane domięśniowo w schemacie 0., 2. mies.</p>	<p>dni poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki lub szczepionki niereplikującej się w okresie 2 tygodni od włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• półpasiec w wywiadzie</li> <li>• potwierdzony lub podejrzewany stan immunosupresyjny lub niedobór odporności</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba chorych ogółem zakwalifikowanych do badania: N=188 <ul style="list-style-type: none"> <li>• w ramieniu RZV: n=150</li> <li>• w ramieniu PLC: n=38</li> </ul> </li> <li>• liczba chorych wykluczonych: 8 <ul style="list-style-type: none"> <li>• w ramieniu RZV: n=8</li> <li>• w ramieniu PLC: n=0</li> </ul> </li> </ul>	<p>SAE, zgony, utrata z powodu AE)</p>
<b>Populacja o upośledzonej odporności/zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca (Aneks AKL wnioskodawcy)</b>			
<p><b>ZOSTER-028</b> (Vink 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, potrójnie zaślepione, wielośrodkowe, międzynarodowe (6 krajów), badanie II/III fazy, z grupą kontrolną placebo</p> <p><u>Hipoteza:</u> <u>superiority</u></p> <p><u>Analiza danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• immunogenność (odpowiedź humoralna): ATP – wszystkie osoby z warstw PreChemo i OnChemo, które przestrzegaly protokołu badawczego i dla których dostępne były dane</li> <li>• immunogenność (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</li> <li>• bezpieczeństwo: TVC - wszystkie osoby, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki/PLC</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji:</u> 1 rok od drugiej dawki szczepienia (ocena w 13. miesiącu)</p> <p><u>Interwencja badana:</u> RZV (Shingrix) podawana domięśniowo w schemacie 0., 1-2. mies.</p> <p><u>Komparator:</u> Placebo (PLC)/brak szczepienia - liofilizowana sacharoza w roztworze NaCL w schemacie 0., 1-2. mies.</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat, niezależnie od płci</li> <li>• zdiagnozowany co najmniej jeden guz lity przed szczepieniem</li> <li>• oczekiwana długość życia <math>&gt;12</math> miesięcy</li> <li>• w trakcie lub planowane leczenie cytotoksyczne lub immunosupresyjne</li> </ul> <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci otrzymujący tylko nowsze, bardziej ukierunkowane terapie, jeśli nie są przyjmowane razem z klasyczną chemioterapią;</li> <li>• przewlekłe przyjmowanie i/lub planowane przyjmowanie ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów w okresie jednego miesiąca przed pierwszą dawką szczepienia;</li> <li>• poprzedni cykl chemioterapii w okresie miesiąca przed pierwszym szczepieniem w ramach badania;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba chorych ogółem zakwalifikowanych do badania: N=232 <ul style="list-style-type: none"> <li>• w ramieniu RZV: 117</li> <li>• w ramieniu PLC: 115</li> </ul> </li> <li>• liczba chorych wykluczonych: 52 <ul style="list-style-type: none"> <li>• w ramieniu RZV: 27</li> <li>• w ramieniu PLC: 25</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• immunogenność (odpowiedź humoralna anty IgE)</li> <li>• bezpieczeństwo i reaktywność po szczepieniu</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <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>
<p><b>ZOSTER-039</b> (Dagnev 2019)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, potrójnie zaślepione, wielośrodkowe, międzynarodowe (77 krajów), badanie III fazy, z grupą kontrolną placebo</p> <p><u>Hipoteza:</u> <u>superiority</u></p> <p><u>Analiza danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• skuteczność: mTVC – wykluczono uczestników, którzy nie otrzymali drugiej dawki szczepionki lub u których potwierdzono rozpoznanie półpaśca w okresie 1 miesiąca po drugiej dawce</li> </ul>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul 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> </ul> <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• osoby z przewlekłą białaczką limfocytową, stosujące doustną terapię przeciwnowotworową</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• immunogenność (odpowiedź humoralna przeciwko glikoproteinie E na adiuwantowaną rekombinowaną szczepionkę półpasiec i przeciwko glikoproteinie E na szczepionkę, poziom przeciwciał anty-gE)</li> <li>• bezpieczeństwo i reaktywność po szczepieniu</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>immunogenność: ATP – wszystkie osoby, które otrzymały dwie dawki szczepienia/placebo, nie złamały protokołu i dla których dostępne były wyniki</li> <li>bezpieczeństwo: TVC – wszystkie osoby, które mogły zostać ocenione i które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki/placebo</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji:</u> 1 rok</p> <p><u>Interwencja badana:</u> RZV (Shingrix): domięśniowo w schemacie 0., 2. mies.</p> <p><u>Komparator:</u> Placebo (PLC/brak szczepienia - NaCl w schem. 0., 2. mies.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>osoby otrzymujące tylko radioterapię w ramach leczenia nowotworu hematologicznego</li> <li>planowany przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (HCT) w okresie badania</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>liczba chorych ogółem: N=562 <ul style="list-style-type: none"> <li>w ramieniu RZV: n=283</li> <li>w ramieniu PLC: n=279</li> </ul> </li> <li>liczba chorych wykluczonych z bad.: 117 <ul style="list-style-type: none"> <li>w ramieniu RZV: n=50</li> <li>w ramieniu PLC: n=67</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Długorzędowy:</u></p> <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>skuteczność (potwierdzone przypadki półpaśca (analiza post-hoc))</li> <li>bezpieczeństwo (w tym miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym, SAE, zgony, utrata z powodu AE)</li> </ul>
<p><b>ZOE-HSCT/ ZOSTER-002</b> (Bastidas 2019, Curran 2019)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, potrójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe (28 krajów), badanie III fazy, z grupą kontrolną placebo</p> <p><u>Hipoteza:</u> <u>superiority</u></p> <p><u>Analiza danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność:</li> <li>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 mies. po drugiej dawce</li> <li>ATP - wszystkie osoby podlegające ocenie, dla których dostępne są wyniki i uwzględnione w kohorcie mTVC</li> <li>bezpieczeństwo: TVC – wszystkie osoby, które mogły zostać ocenione i które przyjęły choć jedną dawkę szczepionki/placebo</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 21 mies.</p> <p><u>Interwencja badana:</u> RZV (Shingrix) podawana domięśniowo w schemacie 0., 1-2. mies.</p> <p><u>Komparator:</u> Placebo /brak szczepienia – liofilizowana sacharoza w roztworze NaCl domięśniowo w schem. 0.,1-2. mies.</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul 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> </ul> <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>szczepienie przeciwko ospie wietrznej lub półpaścowi w okresie 12 mies. poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki/placebo</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>liczba chorych ogółem zakwalifikowanych do badania: N=1846 <ul style="list-style-type: none"> <li>w ramieniu RZV: n=922</li> <li>w ramieniu PLC: n=924</li> </ul> </li> <li>liczba chorych wykluczonych z badania: 125 <ul style="list-style-type: none"> <li>w ramieniu RZV: n=52</li> <li>w ramieniu PLC: n=73</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność (potwierdzony HZ,</li> </ul> <p><u>Długorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność (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>
<p><b>ZOSTER-001</b> (Stadtmauer 2021)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, potrójnie zaślepienie, wielośrodkowe, badanie I /II fazy, z grupą kontrolną placebo</p> <p><u>Hipoteza:</u> <u>superiority</u></p> <p><u>Analiza danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>immunogenność:</li> <li>TVC - wszystkie osoby, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki/PLC</li> <li>mTVC - wszystkie osoby, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki/PLC z wykluczeniem</li> </ul>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul 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 niezmierniczego (z komórek B lub T), szpiczaka lub ostrej białaczki szp kowej w okresie 50-70 dni przed pierwszą dawką szczepienia i nie przewiduje się kolejnych przeszczepów</li> </ul> <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul 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</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>bezpieczeństwo i reaktywność gE/ASO1<sub>B</sub></li> <li>odpowiedź humoralna i komórkowa</li> </ul> <p><u>Długorzędowa:</u></p> <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> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>tych, u których potwierdzono półpasiec</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo: TVC - wszystkie osoby, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki/PLC</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji:</u> do 15 mies.</p> <p><u>Interwencja badana:</u> RZV (Shingrix) podawana domięśniowo w schemacie 3-dawkowym 0., 1. i 3. mies. (w jednej z grup 1 dawkę zastąpiono placebo)</p> <p><u>Komparator:</u> Placebo (PLC)/brak szczepienia - NaCl podawane domięśniowo w schemacie 0., 2. mies.</p>	<p>dawkę badanej szczepionki lub planowane zastosowanie w okresie badania</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przyjmowanie immunoglobulin po przeszczepie</li> <li>• szczepienie przeciwko ospie wietrznej lub półpaścowi w wywiadzie</li> <li>• wystąpienie półpaśca w okresie ostatnich 12 miesięcy</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba chorych ogółem zakwalifikowanych do badania: N=91 <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba chorych w ramieniu RZV: n=61 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 dawki: n=30</li> <li>• 2 dawki: n=31</li> </ul> </li> <li>• liczba chorych w ramieniu PLC: n=30</li> </ul> </li> <li>• liczba chorych wykluczonych z badania: 17 <ul style="list-style-type: none"> <li>• w ramieniu RZV: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 dawki: n=2</li> <li>• 2 dawki: n=8</li> </ul> </li> <li>• w ramieniu PLC: n=7</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo (w tym miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym, nawrót choroby, SAE)</li> </ul>
<p><b>ZOSTER-041</b> (Vink 2020) <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie III fazy, z grupą kontrolną placebo</p> <p><u>Hipoteza:</u> <u>superiority</u></p> <p><u>Ocena w skali Jadada:</u> 5/5 punktów</p> <p><u>Analiza danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunogenność: ATP - wszystkie osoby, które wypełniły postanowienia protokołu badawczego i dla których dostępne były wyniki</li> <li>• Bezpieczeństwo: TVC - wszystkie osoby, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji:</u> do 12 mies., po 2. dawce ocena w 13. miesiącu</p> <p><u>Interwencja badana:</u> RZV (Shingrix) podawana domięśniowo w schemacie 0., 1-2. mies.</p> <p><u>Komparator:</u> Placebo (PLC)/brak szczepienia – liofilizowana sacharoza rozpuszczona w roztworze NaCl podawane domięśniowo w schemacie 0., 1-2. mies.</p>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat, niezależnie od płci</li> <li>• po przeszczepie nerki zgodnym z układem AB0</li> <li>• otrzymanie terapii immunosupresyjnej w celu zapobiegania odrzuceniu alloprzeszczepu przez co najmniej jeden miesiąc (30 dni) przed 1. dawką szczepienia</li> <li>• brak epizodu odrzucenia alloprzeszczepu w okresie ostatnich 3 miesięcy (90 dni) przed 1. dawką szczepienia</li> <li>• stabilne funkcje nerek</li> </ul> <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakkolwiek pierwotna choroba nerek z dużą częstością nawrotów</li> <li>• dowody nawracającej pierwotnej choroby nerek po obecnym alloprzeszczepie</li> <li>• wcześniejsza utrata alloprzeszczepu w wyniku nawrotu pierwotnej choroby nerek</li> <li>• przeszczep więcej niż jednego organu</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba chorych ogółem zakwalifikowanych do badania: N=264 <ul style="list-style-type: none"> <li>• w ramieniu RZV: n=132</li> <li>• w ramieniu PLC: n=132</li> </ul> </li> <li>• liczba chorych wyklucz. z badania: n=4 <ul style="list-style-type: none"> <li>• w ramieniu RZV: n=2</li> <li>• w ramieniu PLC: n=2</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź humoralna anty-gE</li> <li>• bezpieczeństwo do 30 dni po szczepieniu</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <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, potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym, odrzucenie przeszczepu, SAE, zmiany funkcji nerek, podejrzenie półpaśca)</li> </ul>
<p><b>ZOSTER-015</b> <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p>	<p><u>Typ badania:</u> randomizowane, potrójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie I/II fazy, z grupą kontrolną placebo</p> <p><u>Hipoteza:</u> <u>superiority</u></p> <p><u>Analiza danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunogenność: ATP – wszystkie osoby, które otrzymały dwie dawki szczepienia/PLC, nie złamały</li> </ul>	<p><u>Wybrane kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat, niezależnie od płci</li> <li>• zdiagnozowane zakażenie HIV <math>\geq 1</math> rok przed włączeniem do badania</li> <li>• w grupie leczonej terapią antyretrowirusową (ART) pacjenci musieli otrzymywać stabilny schemat ART <math>\geq 1</math> rok przed włączeniem do badania, liczba limfocytów T CD4+ <math>\geq 50</math> komórek/mm<sup>3</sup> i miano</li> </ul>	<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</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>protokołu i dla których dostępne były wyniki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bezpieczeństwo: TVC - wszystkie osoby, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki/PLC</li> </ul> <p>Okres obserwacji: do 18 mies.</p> <p>Interwencja badana: RZV (Shingrix) podawana domięśniowo w 0., 2. i 6. mies.</p> <p>Komparator: Placebo (PLC)/brak szczepienia - NaCl podawane domięśniowo w schemacie w 0., 2. i 6. mies.</p>	<p>HIV RNA &lt;40 kopii/ml podczas badania przesiewowego</p> <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ospa wietrzna lub półpasiec 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> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>liczba chorych ogółem: N=123 <ul style="list-style-type: none"> <li>w ramieniu RZV: n=74</li> <li>w ramieniu PLC: n=49</li> </ul> </li> <li>liczba chorych wykluczonych z badania: 11 <ul style="list-style-type: none"> <li>w ramieniu RZV: n=7</li> <li>w ramieniu PLC: n=4</li> </ul> </li> </ul>	<p>NOP, niespodziewane AE, potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym, SAE, zgony, utrata z powodu AE, nieprawidłowe wartości testów laboratoryjnych, konieczność zmian terapii ART., AIDS, wiryemia HIV, liczba komórek T CD4, potwierdzone przypadki półpaśca)</p>

Skróty: AE – zdarzenie niepożądane (ang. *Adverse Event*); ITT – analiza zgodna z intencją leczenia (ang. *Intention To Treat analysis*); mITT (mTVC) – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia / zmodyfikowana analiza w całej zaszczepionej kohorcie (ang. *The modified Total Vaccinated Cohort*); NaCl – chlorek sodu; NOP – niepożądany odczyn poszczepienny; PLC – placebo; RZV – rekombinowana szczepionka przeciwko półpaścowi (ang. *Recombinant Zoster Vaccine*); SAE – ciężkie działanie niepożądane (ang. *Serious Adverse Event*); TVC – analiza w całej zaszczepionej kohorcie (ang. *Total Vaccinated Cohort*).

Skrótowną charakterystykę badań obserwacyjnych uwzględnionych przez wnioskodawcę w ramach oceny skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix przedstawiono w poniższej tabeli (szczegółowy opis badań znajduje się w rozdz. 6 AK wnioskodawcy oraz w rozdz. 4 Aneks AK wnioskodawcy).

**Tabela 13. Skrótowna charakterystyka badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix (źródło: AKL i Aneks do AKL wnioskodawcy)**

Badanie	Miejsce badania	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczba osób uwzględniona w analizie	Wiek (lata)
<b>Populacja ogólna</b>						
Izurieta 2021	USA	kohortowe prospektywne	2 lata mediana: 2,9/7,1 mies. po szczepieniu 1/2 dawką	Osoby immuno-kompetentne i z upośledzeniem odporności	Niezaszczepieni: <b>10 355 683</b> Zaszczep. 1 dawką: <b>463 805</b> (4,5%) Zaszczep. 2 dawką: <b>978 348</b> (9,4%)	≥65
Lu 2021	USA	kohortowe retrospektywne	2 lata mediana: 730 dni (211 dni po szczepieniu)	Osoby immuno-kompetentne	Niezaszczepieni: <b>4 665 290</b> Zaszczepieni 1 dawką: wykluczeni z badania Zaszczepieni 2 dawką: <b>177 289</b> (3,7%)	65 (56–73)
Sun 2021a	USA (Hawaje)	kohortowe retrospektywne	2 lata mediana: 730 dni (0,7 lat po szczepieniu)		Niezaszczepieni: <b>66 492</b> Zaszczep. 1 dawką: wykluczeni Zaszczep. 2 dawką: <b>11 864</b>	61 (54–69)
Sun 2021b	USA	kohortowe retrospektywne	2 lata mediana: 7 mies. po szczepieniu		Niezaszczepieni: <b>4 596 074</b> Zaszczep. 1 dawką: wykl. z badania Zaszczep. 2 dawką: <b>173 745</b> (3,6%)	65 (56–73)
<b>Populacja o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec</b>						
Khan 2022	USA	kohortowe retrospektywne	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> Zaszczep. 1 dawką: <b>1 876</b> Zaszczep. 2 dawką: <b>4 875</b>	≥50
Kochhar 2021	USA	kohortowe retrospektywne	zaszczepieni w okresie X.2017 – VI.2019 min. 9 mies. po szczepieniu		Niezaszczepieni: <b>94 540</b> Zaszczepieni 2 dawką: <b>1 180</b>	≥50

Badanie	Miejsce badania	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczba osób uwzględniona w analizie	Wiek (lata)
Baumrin 2021	USA	kohortowe prospektywne	zaszczepieni w okresie XII.2018 – VI.2020	Osoby po przeszczepie allogenicznym HCT, wiek ≥ 18 lat	Zaszczep. 9-12 miesięcy po aHCT: <b>117</b> (74%) Zaszczep. 12-24 miesięcy po aHCT: <b>51</b> (26%)	średnia: 55 lat zakres: 19-76 lat

Charakterystyka opracowań wtórnych znajduje się w rozdz. w rozdz. 6 AK wnioskodawcy oraz w rozdz. 4 Aneks AK wnioskodawcy.

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystyka skal i kwestionariuszy wykorzystanych do oceny skuteczności wraz z opisem kierunku zmiany oraz prognozy istotności klinicznej.

**Tabela 14. Charakterystyka kwestionariuszy zastosowanych w analizie skuteczności w badaniach pierwotnych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy**

Skala/kwestionariusz	Charakterystyka skali/kwestionariusza	Definicja poprawy
SF-36	Skala SF-36 jest narzędziem pomiaru jakości życia stosowanym u osób powyżej 18 roku życia, zdrowych oraz z różnymi schorzeniami. Obecnie stosowana jest wersja druga kwestionariusza. SF-36v2 składa się z 36 pytań w 11 kategoriach, które pozwalają wyróżnić 8 aspektów jakości życia, takich jak: funkcjonowanie fizyczne, odczuwanie bólu, witalność, funkcjonowanie społeczne, stan emocjonalny oraz psychiczny. Kategorie zgrupowane są w dwie skale: fizyczną ( <i>Physical Component Summary</i> , PCS) i psychiczną ( <i>Mental Component Summary</i> , MCS). Sposób odpowiedzi na poszczególne pytania jest różnorodny począwszy od odpowiedzi typu dychotomicznego, czyli tak bądź nie, po 3-, 5- i 6- stopniową skalę Likerta. Kwestionariusz SF-36 jest jednym z najczęściej stosowanych metod do oceny ogólnej QoL pacjentów, a także do oceny QoL w specyficznych populacjach pacjentów. Kwestionariusz posiada normy dla populacji osób zdrowych oraz z określonymi chorobami przewlekłymi.	Uzyskany wynik po zsumowaniu punktów ze wszystkich 8 aspektów jakości życia znajduje się w przedziale od 0 do 100 punktów, gdzie wyższa punktacja oznacza lepszą jakość życia. Zmiana w PCS i MCS na poziomie 5 punktów względem wartości wyjściowej uznawana jest za zmianę istotną klinicznie.
EQ-5D	Kwestionariusz ogólny, stosowany u osób powyżej 12 roku życia. Składa się z dwóch części. Pierwsza opisowa obejmuje ocenę HRQOL w 5 kategoriach: zdolność poruszania się, samoopieka, zwykłe czynności, ból i dyskomfort, niepokój i przygnębienie. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako trzy możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie. Druga część (tzw. EQ-VAS) jest to wizualna skala analogowa, na której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia.	Im wyższa liczba punktów tym lepszy stan zdrowia pacjentów. W skali opisowej za klinicznie istotną zmianę wskaźnika użyteczności stanu zdrowia względem wartości wyjściowej zdefiniowano na poziomie 0,18 punkta.  Osobno podawany jest wynik zaznaczony na skali VAS. Im wyższy wynik liczbowy w skali VAS, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia. W skali analogowej VAS zmiana na poziomie 7 punktów względem wartości wyjściowej uznana jest za zmianę istotną klinicznie.
Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI)	Kwestionariusz ZBPI został opracowany na podstawie skali BPI, w taki sposób, aby uczynić go bardziej specyficznym dla HZ. Kwestionariusz ZBPI ocenia nasilenie bólu na 4 sposoby (najmniejszy, najgorszy, średni w okresie ostatnich 24 godzin oraz aktualny) w 11-punktowej skali Likerta (0–10, gdzie 10 oznacza ból najgorszy możliwy do wyobrażenia, natomiast 0 – brak bólu). Kategoria „najgorszy ból” w okresie ostatnich 24 godzin jest uważana za najbardziej wiarygodny wskaźnik poziomu bólu i została wykorzystana do pomiaru skuteczności szczepionki (VE) Shingrix w zmniejszaniu obciążenia chorobą związaną z bólem w przebiegu półpaśca. Kwestionariusz ZBPI ocenia również, w jakim stopniu ból w przebiegu półpaśca wpływa na 7 kategorii aktywności życia codziennego chorego: ogólną aktywność, nastrój, zdolność do poruszania się, pracę, relacje z innymi, sen i radość z życia. Wszystkie kategorie ocenia się również w 11-punktowej skali typu Likerta, gdzie 0 oznacza „nie przeszkadza”, natomiast 10 - „całkowicie przeszkadza”. Zbiórny wynik ADL ( <i>Activities of Daily Living</i> ) jest obliczany przez uśrednienie wyników dla 7 kategorii.	Ocena nasilenia bólu: im wyższy wynik tym wyższe nasilenie objawów bólowych. Ocena aktywności życia codziennego: im wyższy wynik tym wyższe upośledzenie czynności życia codziennego. Za klinicznie istotny uznawano ból o natężeniu ≥ 3 pkt w kwestionariuszu ZBPI. Dolegliwości ocenione na ≥ 7 pkt w kwestionariuszu ZBPI odpowiadają bólowi o znacznym natężeniu. Klinicznie istotna zmiana dla pomiarów nasilenia bólu w skali BPI, a więc skali, która została minimalnie zmieniona, aby odpowiadała ocenie bólu w przebiegu półpaśca, wynosi około 2 punktów i odpowiada od 30% do 35% poprawie w stosunku do wartości wyjściowych.

Skróty: ADL – aktywności życia codziennego (ang. *Activities of Daily Living*); BPI – ból w przebiegu półpaśca (ang. *Brief Pain Inventory*) MCS – Sumaryczna Komponenta Psychiczna (ang. *Mental Component Summary*); PCS – Sumaryczna Komponenta Fizyczna (ang. *Physical Component Summary*); VE - skuteczność szczepionki (ang. *Vaccine Efficacy*); ZBPI – kwestionariusz oceniający ból w przebiegu półpaśca (ang. *Zoster Brief Pain Inventory*)

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

##### Ocena wiarygodności badań randomizowanych

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu randomizowanych badań klinicznych za pomocą m.in. narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

Wnioskodawca ocenił, że ryzyko w każdej z domen narzędzia Cochrane jest niskie dla wszystkich badań z wyjątkiem ZOE-50 i ZOE-70. Ryzyko błędu systematycznego ocenione zostało jako niejasne w zakresie zaślepienia wyników oraz niekompletności danych. Wnioskodawca wskazał również na niejasność dotyczącą ukrycia kodu randomizacji. Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację powyższej oceny. Ocena analityków Agencji pokrywała się z oceną przedstawioną w AKL wnioskodawcy.

Wynik przeprowadzonej oceny z wykorzystaniem narzędzia Cochrane przedstawiono poniżej.

**Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie randomizowane**

Oceniany element	ZOE-50	ZOE-70	Chlibek 2013	ZOSTER-028	ZOSTER-039	ZOSTER-HSCT	ZOESTER-001	ZOSTER-041	ZOSTER-015
Randomizacja	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne	Niejasne	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zaślepienie oceny efektów	Wysokie	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Niekompletne dane	Wysokie	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Inne	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Niejasne	Niejasne

##### Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych uwzględnionych w analizie skuteczności praktycznej

Ocenę badań obserwacyjnych uwzględnionych w analizie skuteczności praktycznej przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (The Newcastle-Ottawa Scale) dla badań kohortowych. Wiarygodność włączonych badań oceniono jako wysoką. Badania Izurieta 2021, Lu 2021, Sun 2021a, Sun 2021b, Khan 2022 oraz Baumrin 2021 uzyskały 9/9 punktów. W badaniu Kochhar 2021 nie przyznano punktów w zakresie porównywalności grup w kontekście czynników różnicujących (7/9 punktów). Ocena analityków Agencji pokrywała się z oceną przedstawianą przez wnioskodawcę.

Szczegóły oceny znajdują się w rozdz. 6 AKL wnioskodawcy oraz rozdz. 4 Aneksu do AKL.

##### Ocena jakości badań wtórnych

Opracowania wtórne oceniono za pomocą skali AMSTAR-2, zgodnie z którą wiarygodność metodyczną przeglądów Gagliardi 2019 oraz Mbinta 2022 oceniono odpowiednio jako wysoka i umiarkowana. Wnioskodawca wskazał na niską wiarygodność pozostałych uwzględnionych opracowań (Xia 2022, Gindegil 2021, Tricco 2018, Senderovich 2019, McGirr 2019, Okoli 2022, Jia 2023 oraz Racine 2020, Hamad 2021).

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy z wyjątkiem Mbinta 2022, Senderovich 2019, McGirr 2019, Okoli 2022 oraz Jia 2023. Przegląd Mbinta 2022 uzyskał tylko jedno niekrytyczne ograniczenie, co w ocenie analityków kwalifikuje go do przeglądów o wysokiej wiarygodności metodycznej. Senderovich 2019, McGirr 2019, Okoli 2022 oraz Jia 2023, w ocenie Analityków Agencji uzyskały co najmniej 2 ograniczenia krytyczne i co najmniej 2 ograniczenia niekrytyczne. W związku z tym zostały one zakwalifikowane przez Analityków do przeglądów o krytycznie niskiej wiarygodności.

Szczegóły oceny wnioskodawcy znajdują się w rozdz. 4.3 AKL wnioskodawcy oraz rozdz. 3 Aneksu do AKL.

##### Ocena heterogeniczności

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



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

Odnotowano różnice w okresie obserwacji pacjentów: w badaniu ZOE-50 okres obserwacji wynosił 3-5 lat (średnio: 3,2 roku), w badaniu ZOE-70 okres obserwacji wynosił 3-5 lat (średnio: 3,7 roku), natomiast w badaniu Chlibek 2013 średni okres obserwacji wynosił 12 miesięcy.

Analiza heterogeniczności badań znajduje się w AK wnioskodawcy w rozdz. 2.8.

Ograniczenia przeprowadzonej analizy zidentyfikowane przez wnioskodawcę przedstawiono w rozdz. 4.1.4 przedmiotowej analizy.

#### **Ograniczenia badań zidentyfikowane przez analityków:**

- Oceniane wskazanie refundacyjne dotyczy pacjentów od 65 r.ż. Przy czym w badaniu ZOE-50 oraz ZOE-70 włączano odpowiednio pacjentów  $\geq 60$  i  $\geq 70$  r.ż. natomiast do badań ZOSTER-028, ZOSTER-039, ZOE-HSCT/ZOSTER-002, ZOSTER-001, ZOSTER-041 pacjentów  $> 18$  r.ż. Tam, gdzie było to możliwe, w AK wnioskodawcy przedstawiono wyniki w poszczególnych podgrupach wiekowych, przy czym dla większości punktów końcowych brak jest wyodrębnionych dla populacji dotyczącej ściśle osób po  $> 65$ .

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 10 AKL wnioskodawcy):**

- Zaobserwowane różnice w charakterystyce populacji dwóch badań uwzględnionych w ocenie skuteczności szczepionki Shingrix prawdopodobnie spowodowały pojawienie się heterogeniczności pomiędzy uzyskanymi wynikami w tych pracach dla niektórych punktów końcowych, co z kolei skutkowało stosunkowo szerokimi przedziałami ufności w wynikach. Z uwagi na liczbę włączonych do analizy badań (2 badania w analizie skuteczności) nie przeprowadzono żadnych dodatkowych analiz w podgrupach w celu zidentyfikowania przyczyn heterogeniczności lub zmniejszenia heterogeniczności. Pomimo zaobserwowanej heterogeniczności uzyskane wyniki wskazują, że większość osób z podwyższonym ryzykiem rozwoju płuca (osoby w wieku od 50 r.ż.) może być chroniona poprzez zastosowanie szczepionki przeciw płuca. Wyniki badań RCT oraz badań obserwacyjnych wskazują na wysoką skuteczność Shingrix w zapobieganiu płuca nawet w najstarszej grupie wiekowej pod warunkiem przyjęcia obu dawek szczepionki Shingrix zgodnie z zaleceniami (jedna dawka szczepionki zapewnia mniejszy poziom skuteczności u najstarszych osób i osób z upośledzeniem odporności).
- Przeszukanie ograniczono do publikacji w języku polskim i angielskim w powszechnie stosowanych bazach informacji naukowej. Istnieje zatem ryzyko nieodnalezienia potencjalnie kwalifikujących się do włączenia publikacji. Jednakże temat i zakres niniejszej analizy pozwalają przypuszczać, że to ryzyko jest znikome, jeśli chodzi o badania kliniczne. Ryzyko to zostało również ograniczone poprzez niezastosowanie żadnych ograniczeń i filtrów w zakresie języka publikacji przy przeszukaniu wymaganych baz danych, a także przeszukanie kilku rejestrów badań klinicznych.
- Przy ekstrakcji wyników z odnalezionych doniesień naukowych napotkano na sytuacje, w których wyniki prezentowane w recenzowanych publikacjach pełnotekstowych nieznacznie nie pokrywały się z tymi pochodzącymi z raportów dostępnych w rejestrach badań klinicznych. W niniejszej analizie za bardziej wiarygodne i sprawdzone uznano dane, które zostały opublikowane w recenzowanych czasopiśmie medycznych. W przypadku jednak braku danych w publikacjach korzystano również z danych dostępnych w rejestrach badań klinicznych (w tym Clinicaltrials.gov).
- Liczba przypadków płuca w grupie osób zaszczepionych Shingrix była niewielka dzięki wysokiej skuteczności szczepienia, stąd przy tak małej liczbie próbie wykazanie istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do niektórych punktów końcowych było trudne. Sytuacja ta odnosi się do punktów końcowych dotyczących samego przebiegu choroby, a więc nasilenia i czasu trwania bólu, konieczności zastosowania

<sup>2</sup> Przyp. analityków Agencji: w ramach analizy skuteczności przeprowadzono kumulację badań ZOE-50 i ZOE 70

oraz czasu trwania leczenia przeciwbólowego. Wpływ szczepionki na przebieg choroby, jeśli już wystąpił, był trudny do ustalenia, a wyniki wskazujące na przewagę Shingrix cechowały się szerokimi przedziałami ufności, co wskazuje na niepewność co do uzyskanych wyników. Trzeba jednak wskazać, że głównym celem szczepień jest zapobieganie chorobom. Skuteczność szczepionki Shingrix w zakresie ochrony przed półpaścem i jego powikłaniami jest bezsporna.

- Liczba osób, u których rozwinęła się neuropatia popółpaścowa, była bardzo mała (w grupie osób zaszczepionych szczepionką Shingrix w wieku <70 lat nie odnotowano żadnego przypadku PHN, natomiast w grupie placebo wystąpiło 10 przypadków PHN), więc możliwości oceny skuteczności Shingrix w zmniejszeniu ryzyka PHN były częściowo ograniczone. Odnotowany duży spadek częstości występowania PHN wydaje się być jednak wynikiem wskazującym na znaczącą skuteczność szczepionki Shingrix w zapobieganiu samej chorobie i pośrednio jej powikłaniom.
- Brak badań klinicznych oceniających skuteczność szczepionki Shingrix w horyzoncie czasowym dłuższym niż 10 lat. Na chwilę obecną skuteczność ochronna szczepionki Shingrix została potwierdzona dla okresu obserwacji wynoszącego średnio 9,6 ( $\pm 0,3$ ) lat. Dane te uzyskano z jeszcze niezakończonego badania typu otwartego stanowiącego fazę kontynuacji badań randomizowanych ZOE-50 i ZOE-70. Zakończenie badania zaplanowano na czerwiec 2023 r., więc ostateczne wyniki dla 10-letniego okresu obserwacji powinny niedługo być dostępne. Biorąc jednak pod uwagę utrzymujący się wysoki poziom skuteczności ochronnej szczepionki Shingrix po prawie 10 latach od przyjęcia szczepienia, ostateczne wyniki badania LTFU nie powinny się znacznie różnić od tych otrzymanych dla okresu wynoszącego 9,6 lat. W chwili obecnej, gdy szczepionki przeciwko półpaścowi są stosowane i zalecane w wielu krajach, jest mało prawdopodobne, aby pojawiły się jakiegokolwiek nowe długoterminowe dane pochodzące z prospektywnych badań z grupą kontrolną placebo dotyczące wpływu szczepień na redukcję zachorowań na półpaśiec. Można natomiast oczekiwać, że będą się pojawiać dane pochodzące z badań obserwacyjnych i rejestrów.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

Jedno z kryteriów wykluczania z badań klinicznych ZOE-50 oraz ZOE-70 stanowił półpaśiec w wywiadzie. Natomiast w badaniach dotyczących populacji o upośledzonej odporności/zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca jako kryterium wykluczenia wskazano wystąpienie epizodu ospy wietrznej lub półpaśca w wywiadzie w okresie 12 miesięcy poprzedzających podanie pierwszej dawki. W związku z powyższym wyniki dotyczące stosowania szczepionki Shingrix u osób z wcześniej przebyłym półpaścem pozostają ograniczone.

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepionki przeciwko półpaścowi Shingrix u osób w wieku 65 lat i starszych na podstawie badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy:

- ZOE-50, ZOE-70, Chlibek 2021<sup>3</sup> – wyniki dla populacja ogólnej (zasadnicza AKL wnioskodawcy);
- ZOSTER-028, ZOSTER-039, ZOE-HSCT/ZOSTER-002, ZOSTER-001, ZOSTER-041 – wyniki dla populacji o upośledzonej odporności/zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca (Aneks do AKL wnioskodawcy).

W zależności od dostępności danych, w analizie wnioskodawcy przeprowadzono ilościową kumulację wyników badań pierwotnych (wyniki dla populacji ogólnej włączonej do badań) oraz analizę w różnych podgrupach wiekowych. W niniejszej AWA, w zakresie prezentacji wyników ograniczono się do przedstawienia skumulowanych wyników badań. Natomiast w zakresie analizy podgrup zaprezentowano przed wszystkim wyniki dla populacji osób w wieku  $\geq 65$  lat (w przypadku ich dostępności) lub  $\geq 70$  lat.

Wyniki badań z zakresu rzeczywistej praktyki medycznej przedstawiono w rodz. 4.2.2.1.

Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

W niniejszej AWA odstąpiono od pełnej prezentacji wyników przeglądów systematycznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy ze względu na fakt, iż zakres włączonych do nich badań pierwotnych i badań

<sup>3</sup> Wyniki badania Chlibek 2021 uwzględniono wyłącznie w ramach analizy bezpieczeństwa

obserwacyjnych w znacznym stopniu pokrywa się z badaniami włączonymi do niniejszej analizy. Do ich wyników, skrótkowo odniesiono się w komentarzu do niniejszej analizy (rozdz. 4.3).

Szczegółowe wyniki uwzględnionych przeglądów systematycznych znajdują się w rozdz. 7 AK wnioskodawcy.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### • Shingrix vs brak szczepienia (placebo) - populacja ogólna (zasadnicza AKL wnioskodawcy)

###### Półpasiec

Na podstawie włączonych do analizy badań ZOE-50 i ZOE-70 w populacji osób dorosłych, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki (populacja mTVC) stwierdzono IS niższe ryzyko wystąpienia półpaśca (ZOE-50: RR=0,04 [0,02; 0,07], w grupie wiekowej  $\geq 65$  lat: RR=0,05 [0,02; 0,13]; ZOE-70: RR=0,10 [0,07; 0,16]) w porównaniu do ramienia placebo (PLC). Podobny wynik uzyskano po przeprowadzeniu metaanalizy wyników ww. badań. Metaanaliza badań ZOE-50 oraz ZOE-70 wykazała, że zastosowanie szczepionki Shingrix związane jest z niższym ryzykiem wystąpienia półpaśca o 94% (RR=0,06 [0,02; 0,18]) w porównaniu do grupy PLC.

W populacji osób zaszczepionych co najmniej 1 dawką szczepionki Shingrix (populacja TVC) ryzyko wystąpienia półpaśca było IS niższe (ZOE-50: RR=0,04 [0,02; 0,07], ZOE-70: RR=0,13 [0,09; 0,18]) niż w ramieniu PLC. Podobny wynik uzyskano po przeprowadzeniu metaanalizy wyników ww. badań. Metaanaliza badań ZOE-50 oraz ZOE-70 wykazała, że zastosowanie szczepionki Shingrix związane jest z niższym ryzykiem wystąpienia choroby o 93% (RR=0,07 [0,02; 0,24]) w porównaniu do grupy PLC.

Szczegóły dotyczące wyników zawarto w poniższych tabelach.

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności, populacja mTVC – półpasiec (źródło AKL wnioskodawcy)**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p
		n/N	%	n/N	%				
ZOE-50	3,9 lat	9/7344	0,1	254/7415	3,4	0,04 [0,02; 0,07]	-0,03 [-0,04; -0,03]	31 [27; 35]	bd
ZOE-70	3,7 lat	23/6541	0,4	223/6622	3,4	0,10 [0,07; 0,16]	-0,03 [-0,03; -0,03]	34 [29; 39]	<0,001
Wynik metaanalizy	3,7-3,9 lat	32/13885	0,2	477/14037	3,4	0,06 [0,02; 0,18]	-0,03 [-0,03; -0,03]	32 [29; 35]	-
Test heterogeniczności: Cochran Q = 7,469085 (df = 1) P = 0,0063									
Analiza w grupie wiekowej $\geq 65$ lat									
ZOE-50	4 lata	5/2734*	0,2	93/2769*	3,4	0,05 [0,02; 0,13]	-0,03 [-0,04; -0,03]	32 [26; 40]	bd
Analiza w grupie wiekowej $\geq 70$ lat									
ZOE-50/70	3-5 lat	25/8250	0,3	284/8346	3,4	0,09 [0,06; 0,13]	-0,03 [-0,04; -0,03]	33 [29; 37]	<0,001

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); mTVC – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia / zmodyfikowana analiza w całej zaszczepionej kohorcie (ang. The modified Total Vaccinated Cohort); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); RR – ryzyko względne (ang. relative risk); TVC – analiza w całej zaszczepionej kohorcie (ang. Total Vaccinated Cohort).

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności, populacja TVC – półpasiec (źródło AKL wnioskodawcy)**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p
		n/N	%	n/N	%				
ZOE-50	3,2 lat	9/7698	0,1	235/7713	3,0	0,04 [0,02; 0,07]	-0,03 [-0,03; -0,03]	35 [30; 40]	<0,001
ZOE-70	3,7 lat	30/6950	0,4	240/6950	3,5	0,13 [0,09; 0,18]	-0,03 [-0,03; -0,03]	34 [29; 39]	<0,001
Wynik metaanalizy	3,2-3,7 lat	39/14648	0,3	475/14663	3,2	0,07 [0,02; 0,24]	-0,03 [-0,03; -0,03]	34 [31; 38]	-
Test heterogeniczności: Cochran Q = 9,767491 (df = 1) P = 0,0018									
Populacja TVC – analiza w grupie wiekowej $\geq 70$ lat									

ZOE-50	3,2 lat	1/1809	0,1	57/1823	3,1	0,02 [<0,01; 0,10]	-0,03 [-0,04; -0,02]	33 [26; 43]	<0,001
ZOE-50/70	3-5 lat	32/8758	0,4	310/8773	3,5	0,10 [0,07; 0,15]	-0,03 [-0,04; -0,03]	32 [28; 37]	<0,001

Populacja mTVC - nie uwzględniono osób, które otrzymały tylko 1 dawkę lub u których potwierdzono półpaśca w okresie 30 dni po 2 dawce  
\*dane z doniesienia konferencyjnego McElhaney 2018

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); mTVC – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia / zmodyfikowana analiza w całej zaszczepionej kohorcie (ang. The modified Total Vaccinated Cohort); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); RR – ryzyko względne (ang. relative risk); TVC – analiza w całej zaszczepionej kohorcie (ang. Total Vaccinated Cohort).

### Neuralgia popółpaścowa

Na podstawie włączonych do analizy badań ZOE-50 i ZOE-70 w populacji mTVC stwierdzono IS niższe ryzyko wystąpienia neuralgii popółpaścowej (ZOE-50: RR=0,03 [<0,01; 0,26]; ZOE-70: RR=0,14 [0,05; 0,39]) w porównaniu do ramienia placebo (PLC). Podobny wynik uzyskano po przeprowadzeniu metaanalizy wyników ww. badań. Metaanaliza badań ZOE-50 oraz ZOE-70 wykazała, że zastosowanie Szczepionki Shingrix związane jest z niższym ryzykiem wystąpienia neuralgii popółpaścowej o 90% (RR=0,10 [0,04; 0,26]) w porównaniu do grupy PLC.

Na podstawie łącznych wyników badań ZOE-50 i ZOE-70 w populacji TVC ryzyko neuralgii popółpaścowej było IS niższe w porównaniu do ramienia PLC (ZOE-50/70: RR=0,16 [0,08; 0,33]). Szczegóły dotyczące wyników zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności, populacja mTVC – neuralgia popółpaścowa**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	P
		n/N	%	n/N	%				
<b>Populacja mTVC<sup>^</sup> – analiza główna</b>									
ZOE-50	3,9 lat	0/7430	0,0	18/7413	0,2	0,03 [<0,01; 0,26]	-0,002 [-0,004; -0,002]	412 [261; 652]	<0,0001
ZOE-70	3,7 lat	4/6541	0,1	28/6622	0,4	0,14 [0,05; 0,39]	-0,004 [-0,006; -0,002]	277 [181; 481]	bd
Wynik metaanalizy	3,7-3,9 lat	4/13971	0,0	46/14035	0,3	0,10 [0,04; 0,26]	-0,003 [-0,004; -0,002]	335 [252; 503]	<0,001
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,347432 (df = 1) P = 0,2457							
<b>Populacja mTVC – analiza w grupie wiekowej 60-69 lat</b>									
ZOE-50	4 lata	0/2140	0,0	2/2166	0,1	0,20 [0,02; 2,25]	-0,001 [-0,003; 0,001]	NS	0,51
<b>Populacja mTVC – analiza w grupie wiekowej ≥70 lat</b>									
ZOE-50	3-5 lat	0/1709	0,0	8/1724	0,5	0,06 [0,01; 0,59]	-0,005 [-0,009; -0,002]	216 [110; 425]	0,0078
ZOE-50/70	3-5 lat	4/8250	0,0	36/8346	0,4	0,11 [0,04; 0,30]	-0,004 [-0,006; -0,002]	262 [181; 404]	<0,001

<sup>^</sup>Populacja mTVC - nie uwzględniono osób, które otrzymały tylko 1 dawkę lub u których potwierdzono półpaśca w okresie 30 dni po 2 dawce  
Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); mTVC – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia / zmodyfikowana analiza w całej zaszczepionej kohorcie (ang. The modified Total Vaccinated Cohort); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); RR – ryzyko względne (ang. relative risk); TVC – analiza w całej zaszczepionej kohorcie (ang. Total Vaccinated Cohort).

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności, populacja TVC – neuralgia popółpaścowa\***

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	P
		n/N	%	n/N	%				

ZOE-50/70	3-5 lat	8/14645	0,1	50/14660	0,3	0,16 [0,08; 0,33]	-0,003 [-0,004; -0,002]	350 [251; 522]	<0,001
<b>Populacja TVC – analiza w grupie wiekowej ≥70 lat</b>									
ZOE-50/70	3-5 lat	8/8758	0,1	38/8773	0,4	0,21 [0,10; 0,44]	-0,003 [-0,005; -0,002]	293 [196; 502]	<0,001

\*skumulowana analiza wyników badań ZOE-50 i ZOE-70 na podstawie Cunningham 2016

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); mTVC – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia / zmodyfikowana analiza w całej zaszczepionej kohorcie (ang. *The modified Total Vaccinated Cohort*); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); RR – ryzyko względne (ang. relative risk); TVC – analiza w całej zaszczepionej kohorcie (ang. Total Vaccinated Cohort).

### Powikłania półpaśca

Dane dotyczące powikłań półpaśca opracowano na podstawie publikacji Kovac 2018 przedstawiającej łączną analizę wyników z badań ZOE-50 i ZOE-70. Analizę przeprowadzono dla populacji mTVC, która obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały obie dawki szczepionki/placebo oraz u których nie wystąpił półpasiec w okresie 30 dni po drugiej dawce szczepionki/placebo.

Analiza częstości powikłań półpaśca z wykluczeniem neuralgii popółpaścowej w podgrupie osób w wieku ≥70 lat (populacja mTVC) wykazała była IS niższe ryzyko ich wystąpienia u osób zaszczepionych (RR=0,08 [0,01; 0,51]) w porównaniu do PLC (należy jednak podkreślić istnienie bardzo szerokich przedziałów ufności). Natomiast dla populacji w wieku 60-69 lat nie uzyskano IS różnic.

Częstość powikłań półpaśca z uwzględnieniem neuralgii popółpaścowej w populacji mTVC była IS niższa w grupie ≥70 lat, wynosząc RR=0,11 [0,05; 0,28] w porównaniu do PLC. W grupie wiekowej 60-69 nie wykazano różnic IS.

Nie raportowano różnic IS między ocenianymi grupami w zakresie częstości hospitalizacji w przebiegu półpaśca w grupie wiekowej ≥70 lat. Nie odnotowano zgonów w przebiegu półpaśca w żadnej z grup.

Szczegóły dotyczące wyników zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 20. Częstość powikłań półpaśca (populacja mTVC)\***

Badanie	Grupa wiekowa	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p
		n/N	%	n/N	%				
<b>Częstość powikłań półpaśca z wykluczeniem neuralgii popółpaścowej</b>									
ZOE-50/70	60-69 lat	0/2140	0,0	3/2166	0,1	0,14 [0,01; 1,54]	-0,001 [-0,005; <0,001]	NS <sup>^</sup>	0,2513
	≥70 lat	1/8250	0,0	12/8346	0,1	0,08 [0,01; 0,51]	-0,001 [-0,002; -0,001]	760 [416; 1 758]	0,0035
<b>Częstość powikłań półpaśca z uwzględnieniem neuralgii popółpaścowej</b>									
ZOE-50/70	60-69 lat	0/2140	0,0	5/2166	0,2	0,09 [0,01; 1,66] <sup>^</sup>	-0,002 [-0,006; -0,001]	434 [166; 1 026]	0,0638
	≥70 lat	5/8250	0,1	44/8346	0,5	0,11 [0,05; 0,28]	-0,005 [-0,007; -0,003]	215 [154; 317]	<0,0001
<b>Częstość hospitalizacji w przebiegu półpaśca</b>									
ZOE-50/70 <sup>#</sup>	≥70 lat	0/6541	0,0	5/6541	0,1	0,09 [0,01; 1,64] <sup>^</sup>	-0,001 [-0,002; <0,001]	1 327 [507; 3 135]	0,0636

\*Dane dotyczące powikłań półpaśca opracowano na podstawie publikacji Kovac 2018 przedstawiającej łączną analizę wyników z badań ZOE-50 i ZOE-70. Analizę przeprowadzono dla populacji mTVC, która obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały obie dawki szczepionki/placebo oraz u których nie wystąpił półpasiec w okresie 30 dni po drugiej dawce szczepionki/placebo.

<sup>^</sup>Korekta analityków Agencji

<sup>#</sup>w badaniu ZOE-50 nie odnotowano hospitalizacji związanych z epizodem półpaśca.

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); mTVC – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia / zmodyfikowana analiza w całej zaszczepionej kohorcie (ang. *The modified Total Vaccinated Cohort*); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); RR – ryzyko względne (ang. relative risk); TVC – analiza w całej zaszczepionej kohorcie (ang. Total Vaccinated Cohort).

### Jakość życia

W badaniu ZOE-50 oraz ZOE-70 jakość życia została oceniona 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 ZBPI codziennie przez 28 dni po wystąpieniu wysypki, a następnie co tydzień aż do momentu, gdy chory nie odczuwał bólu przez cztery kolejne tygodnie lub gdy upłynęło 90 dni od wystąpienia wysypki.

W okresie do 182 dni od wystąpienia wysypki oszacowana całkowita skuteczność szczepionki Shingrix w redukcji obciążenia chorobą mierzonej w skali ZBPI wyniosła 98,1% w badaniu ZOE-50 w grupie wiekowej 60-69 lat i 92,1% w zbiorczej analizie ZOE-70 (obejmującej osoby w wieku  $\geq 70$  lat w badaniach ZOE-50 i ZOE-70).

Wyniki kwestionariusza ZBPI w części oceniającej aktywności życia codziennego (ADL, Activities of Daily Living) wskazują na skuteczność szczepienia w zmniejszaniu obciążenia chorobą w zakresie codziennych aktywności (ADL), która wynosiła 98,7% w grupie wiekowej 60-69 lat w badaniu ZOE-50 i 90,3% w zbiorczej analizie ZOE-70.

Szczegóły dotyczące wyników zawarto w poniższych tabelach.

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – ocena jakości życia według ZBPI „najgorszy ból” oraz według ZBPI „ADL Summary Scores”**

Badanie	Grupa wiekowa	Shingrix				PLC				p	VE,% [CI 95%]
		n	N	ZBPI - SIS	ZBPI - BIS	n	N	ZBPI - SIS	ZBPI - BIS		
<b>Kwestionariusz ZBPI, kategoria „najgorszy ból”</b>											
ZOE-50	60-69 lat	3	2140	0,082	0,020	89	2165	4,274	1,067	bd	98,1 [79,2; 100]
	$\geq 70$ lat	2	1709	0,069	0,019	60	1723	6,059	1,644	bd	98,9 [72,1; 100]
ZOE-70 (pooled)*	ogółem	25	8250	0,511	0,137	281	8343	6,457	1,739	bd	92,1 [90,4; 93,8]
<b>Kwestionariusz ZBPI, kategoria „codzienne czynności”, „ADL Summary Scores”</b>											
ZOE-50	60-69 lat	3	2140	0,038	0,010	89	2165	2,823	0,705	bd	98,7 [63,8; 100]
	$\geq 70$ lat	2	1709	0,024	0,006	60	1723	4,004	1,087	bd	99,4 [37,0; 100]
ZOE-70* (pooled)	ogółem	25	8250	0,434	0,116	281	8343	4,443	1,196	bd	90,3 [88,5; 92,1]

Skróty: ADL – aktywności życia codziennego (ang. *Activities of Daily Living*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); n – liczba osób z co najmniej jednym potwierdzonym epizodem półpaśca oraz co najmniej 1 dniem klinicznie istotnego bólu związanego z półpaścem; N - liczba osób z co najmniej jednym potwierdzonym epizodem półpaśca; PLC – placebo; VE - skuteczność szczepionki (ang. *Vaccine Efficacy*); ZBPI – kwestionariusz oceniający ból w przebiegu półpaśca (ang. *Zoster Brief Pain Inventory*); ZBPI-BIS – ZBPI - Burden of Illness Score; ZBPI-SIS – ZBPI - Severity of Illness Score.

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\*

\*analiza zbiorcza dla grupy wiekowej  $\geq 70$  lat z badań ZOE-50 i ZOE-70

Metaanaliza wyników badań ZOE-50 i ZOE-70 dotyczący części „najgorszy ból” oraz „średni ból” w okresie do 14 dni po wystąpieniu objawów półpaśca uzyskany w grupie osób zaszczepionych Shingrix wskazywał na IS mniejsze dolegliwości bólowe w grupie osób zaszczepionych w porównaniu do osób niezaszczepionych (odpowiednio: MD/WMD=-1,13 [-2,25; -0,02] i MD/WMD=-1,20 [-2,09; -0,31]). Szczegóły dotyczące wyników zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – średni wynik w skali ZBPI**

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

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Badanie	Shingrix		PLC		p	MD/WMD [95%CI]
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
		Wynik metaanalizy	29	-	449	-	-	-1,20 [-2,09; -0,31]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,585053 (df = 1) P = 0,4443								

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); MD – średnia różnica (ang. Mean Difference); N – liczba osób ogółem; PLC – placebo; WMD – średnia ważona różnica (ang. Weighted Mean Difference).

W badaniach ZOE-50 oraz ZOE-70 nie wykazano IS różnic na korzyść szczepionki Shingrix względem PLC w ocenie jakości życia ocenianej z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36 (za wyjątkiem jednej domeny: ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych).

Nie raportowano różnic IS między grupami Shingrix a PLC w zakresie średnich wyników użyteczności uzyskanych w skali EQ-5D.

Szczegóły dotyczące wyników zawarto w rozdz. 5.4 AKL wnioskodawcy

#### Klinicznie istotny ból związany pólpaścem

Za ból istotny klinicznie uznawano ból, którego objawy oceniono na co najmniej 3 punkty w skali ZBPI w części „najgorszy ból”. Nie wykazano IS ryzyka wystąpienia istotnego klinicznie bólu (wynik  $\geq 3$  w skali ZBPI „najgorszy ból”) pomiędzy analizowanymi grupami (RR=0,92 [0,78; 1,10]). Nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do średniej liczby dni z klinicznie istotnym bólem (WMD=-11,35 [-27,52; 4,82]) oraz czasu trwania klinicznie istotnego bólu (VE=28,4 [-17,7; 56,4]).

Szczegóły dotyczące wyników zawarto w poniższych tabelach.

Tabela 23. Klinicznie istotny ból (wynik  $\geq 3$  w skali ZBPI „najgorszy ból”)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p
		n/N	%	n/N	%				
ZOE-50	3-5 lat	7/8	87,5	211/241	87,6	1,00 [0,60; 1,14]	-0,001 [-0,35; 0,12]	NS	0,113
ZOE-70	3-5 lat	17/21	81,0	188/208	90,4	0,90 [0,66; 1,03]	-0,09 [-0,31; 0,03]	NS	0,085
ZOE-70 pooled	3-5 lat	19/23	82,6	239/263	90,9	0,91 [0,69; 1,03]	-0,08 [-0,28; 0,03]	NS	0,032
Wynik metaanalizy	3-5 lat	24/29	82,8	399/449	88,9	0,92 [0,78; 1,10]	-0,07 [-0,21; 0,07]	NS	-
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,413495 (df = 1) P = 0,5202									

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

Tabela 24. Średnia liczba dni z klinicznie istotnym bólem (wynik  $\geq 3$  w skali ZBPI „najgorszy ból”)

Badanie	Okres obserwacji	Grupa wiekowa	Shingrix		PLC		p	MD/WMD [95%CI]
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
ZOE-50	3-5 lat	ogółem	7	20,6 (26,8)	221	30,2 (51,9)	0,62 67	-9,60 [-48,27; 29,07]
		60-69 lat	1	78,0 (0,0)	74	21,6 (29,3)	bd	56,40 [-1,41; 114,21]
		$\geq 70$ lat	2	9,0 (4,2)	56	44,0 (74,4)	bd	-35,00 [-139,00; 69,00]
ZOE-70	3-5 lat	ogółem	18	34,6 (45,54)	198	48,5 (101,40)	0,56 53	-13,90 [-61,25; 33,45]
		70-79 lat	15	21,8 (31,41)	150	47,9 (100,08)	bd	-26,10 [-77,12; 24,92]
		$\geq 80$ lat	3	98,7 (57,73)	48	50,4 (106,51)	bd	48,30 [-74,13; 170,73]
Wynik metaanalizy	3-5 lat	$\geq 50$ lat	25	-	419	-	-	-11,35 [-27,52; 4,82]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,065581 (df = 1) P = 0,7979								

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); MD – średnia różnica (ang. Mean Difference); N – liczba osób ogółem; PLC – placebo; WMD – średnia ważona różnica (ang. Weighted Mean Difference).

### Długość utrzymywania się skuteczności szczepionki w zapobieganiu półpaścowi

Około 50% uczestników badania ZOE-50 oraz ZOE-70 po zakończeniu fazy randomizacji zostało włączonych do udziału w fazie kontynuacji (LFTU, ang. *Long-term follow-up*) w ramach badania otwartego (ZOE-LFTU). W populacji mTVC u osób, u których nie wystąpił półpasiec w okresie 30 dni po podaniu drugiej dawki szczepionki/placebo, w okresie 9,6 lat ryzyko wystąpienia półpaśca było IS niższe w grupie Shingrix w porównaniu do grupy niezaszczepionej PLC (RR=0,11 [0,09; 0,14]).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 25. Półpasiec – skuteczność długoterminowa (populacja mTVC)**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix		PLC*		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p
		n/N	%	n/N	%				
ZOE-50/70	9,6 lat <sup>b</sup>	84/13 881	0,6	765/13 881	5,5	0,11 [0,09; 0,14]	-0,05 [-0,05; -0,05]	21 [19; 23]	<0,0001

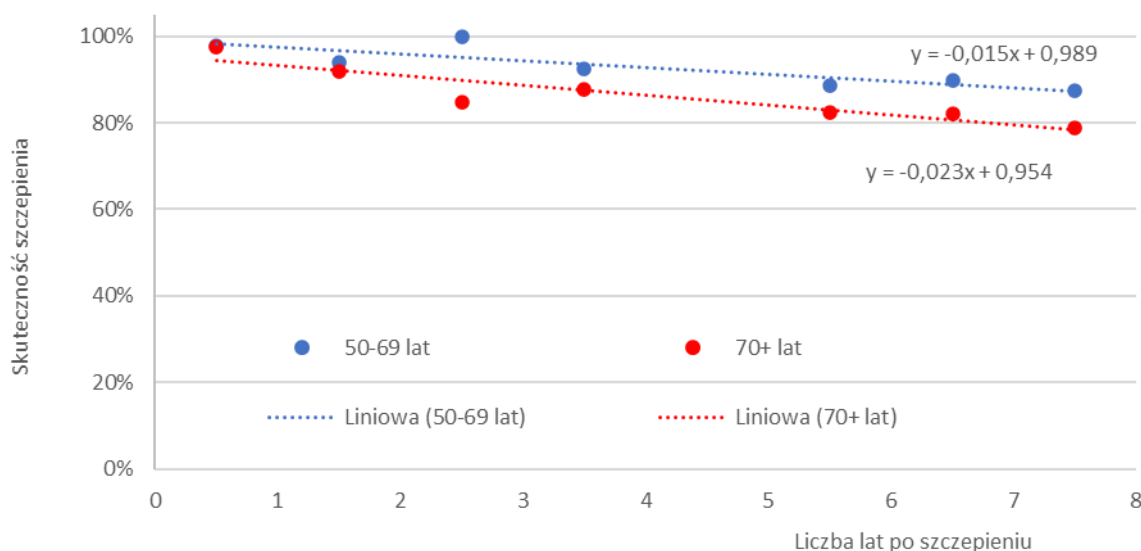
\* - dopasowana historyczna grupa kontrolna z badań ZOE-50/70; ta sama wielkość populacji (N) i okres obserwacji zostały uwzględnione dla historycznej grupy kontrolnej i grupy badanej; liczba osób ze zdarzeniem (n) dla historycznej grupy kontrolnej reprezentuje przewidywaną liczbę uczestników grupy placebo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

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

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

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); GRADE – metodyka opracowywania i przedstawiania podsumowań dowodów naukowych (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation); mTVC – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia / zmodyfikowana analiza w całej zaszczipionej kohorcie (ang. *The modified Total Vaccinated Cohort*); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. *number needed to treat*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

Na podstawie okresu obserwacji wynoszącego 8 lat (badanie ZOE-LFTU) skuteczność 2-dawkowego schematu szczepienia obniżała się/spadała o około 1,5% rocznie w grupie wiekowej 50-69 lat oraz o 2,3% rocznie w grupie ≥70 lat. Wyniki zostały przedstawione na rycinie poniżej.



**Rysunek 2. Oszacowanie skuteczności szczepienia przeciwko półpaścowi szczepionką Shingrix w poszczególnych latach po szczepieniu (oszacowanie na podstawie wyników badania ZOE-LFTU)**

- **Shingrix vs brak szczepienia (placebo) - populacja o upośledzonej odporności/zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca (Aneks do AKL wnioskodawcy)**

#### Podejrzenie półpaśca

W populacji pacjentów z guzami litymi odnotowano 1 przypadek niepotwierzonego półpaśca w grupie Shingrix w 1. miesiącu badania. Nie stwierdzono IS różnic dotyczących zwiększonego podejrzenia półpaśca pomiędzy grupą zaszczipioną Shingrix i ramieniem placebo (PLC) w populacji chorób z guzami litymi.



W populacji pacjentów po przeszczepie nerki, które otrzymały co najmniej 1 dawkę szczepionki lub PLC w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy zaobserwowano 3 przypadki podejrzenia półpaśca w grupie Shingrix i 7 w grupie PLC. Nie stwierdzono IS różnic dotyczących zwiększonego podejrzenia półpaśca pomiędzy grupą zaszczepioną Shingrix i ramieniem PLC.

**Tabela 26. Podejrzenie półpaśca dla porównania Shingrix vs placebo (PLC) w populacji chorych z guzami litymi i populacji chorych po szczepie nerki**

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Wartość p
			n/N	%	n/N	%				
Zoster-028	Guzy lite	13 mies.	1/117	0,9	2/115	1,7	0,49 [0,06; 3,71]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS	bd
Zoster-041	Po przeszczepie nerki	13. mies.	3/132	2,3	7/132	5,3	0,43 [0,12; 1,49]	-0,03 [-0,09; 0,02]	NS	bd

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); mTVC – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia / zmodyfikowana analiza w całej zaszczepionej kohorcie (ang. The modified Total Vaccinated Cohort); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); RR – ryzyko względne (ang. relative risk); TVC – analiza w całej zaszczepionej kohorcie (ang. Total Vaccinated Cohort).

### Potwierdzony półpasiec

W populacji chorych zakażonych wirusem HIV, które otrzymały co najmniej 1 dawkę szczepionki lub placebo w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy stwierdzono 1 przypadek półpaśca po podaniu pojedynczej dawki szczepionki. Nie stwierdzono IS różnic dotyczących zwiększonego ryzyka wystąpienia półpaśca pomiędzy grupą zaszczepioną Shingrix i ramieniem PLC.

W populacji chorych z nowotworami hematologicznymi, które otrzymały 2 dawki szczepionki lub placebo oraz u których nie wystąpił półpasiec w okresie 30 dni po 2 dawce szczepionki/placebo (mTVC) oraz w grupie osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki lub placebo z wykluczeniem tych pacjentów, u których potwierdzono epizod półpaśca przed pobraniem 2. próbki krwi (CCP) stwierdzono po 2 przypadki półpaśca po podaniu szczepionki Shingrix. Odnotowano IS niższe ryzyko wystąpienia półpaśca w grupie zaszczepionej Shingrix w porównaniu do grupy PLC zarówno w populacji mTVC, jak i CCP. W grupie mTVC NNT wyniosło 22, natomiast w grupie CCP NNT wyniosło 26 w okresie 11,1 mies.

W populacji chorych mTVC po aHSCT odnotowano 49 przypadków ogółem półpaśca po szczepieniu Shingrix, natomiast w podgrupie wiekowej  $\geq 50$  lat 40 przypadków. Stwierdzono IS niższe ryzyko wystąpienia półpaśca w grupie zaszczepionej Shingrix w porównaniu do grupy PLC w obu analizowanych podgrupach. NNT w obu podgrupach wyniosło 10 w okresie 21 mies.

W badaniu Zoster-001 w populacji chorych TVC po aHSCT nie odnotowano przypadków półpaśca po szczepieniu Shingrix, natomiast w badaniu Zoster-002 stwierdzono 70 przypadków ogółem oraz 57 przypadków w podgrupie wiekowej  $\geq 50$  lat. W badaniu Zoster-002 w obu analizowanych grupach stwierdzono IS niższe ryzyko wystąpienia półpaśca w grupie zaszczepionej Shingrix w porównaniu do grupy PLC. NNT w obu podgrupach wyniósł 10 w okresie 25 mies.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 27. Podejrzenie półpaśca dla porównania Shingrix vs placebo (PLC) w populacji chorych zakażonych wirusem HIV, u chorych z nowotworami hematologicznymi oraz u chorych po aHSCT**

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Wartość p
			n/N	%	n/N	%				
Zoster-015	Zakażonych HIV	18. mies.	1/74	1,4	0/49	0,0	1,99 [0,17; 24,09]	0,01 [-0,05; 0,09]	NS	bd
Zoster-039	Z nowotworami hematologicznymi	11,1 mies.	Potwierdzony półpasiec (mTVC)*							
			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
			Potwierdzony półpasiec (CCP)**							
	Po aHSCT	21 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
<b>Główna analiza</b>										

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Wartość p	
			n/N	%	n/N	%					
Zoster-002	mTVC*		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	
			Analiza w grupie wiekowej ≥50 lat								
			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	
Zoster-001	Po aHSCT TVC****	15 mies.	Główna analiza								
		0/31	0,0	2/30	6,7	0,19 [0,02; 2,05]	-0,07 [-0,21; 0,05]	NS	bd		
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	
			Analiza w grupie wiekowej ≥50 lat								
			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	

\*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)

\*\*\*\*Populacja TVC - uwzględnia osoby, które otrzymały tylko 1 dawkę szczepionki

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); GRADE – metodyka opracowywania i przedstawiania podsumowań dowodów naukowych (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation); mTVC – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia / zmodyfikowana analiza w całej zaszczepionej kohorcie (ang. *The modified Total Vaccinated Cohort*); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. *number needed to treat*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*); TVC – analiza w całej zaszczepionej kohorcie (ang. *Total Vaccinated Cohort*).

#### Powikłania półpaśca

W badaniu Zoster-002 w żadnej z grup populacji chorych po aHSCT nie odnotowano zgonów w przebiegu półpaśca i jego powikłań.

W subpopulacji mTVC stwierdzono IS niższe ryzyko wystąpienia powikłań oraz hospitalizacji z powodu półpaśca w grupie osób zaszczepionych.

W subpopulacji TVC stwierdzono IS niższe ryzyko wystąpienia powikłań oraz hospitalizacji z powodu półpaśca w grupie osób zaszczepionych.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 28. Powikłania półpaśca dla porównania Shingrix vs PLC u chorych po aHSCT – badanie Zoster-002**

Badanie	Okres obserwacji (mediana)	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	Wartość p
		n/N	%	n/N	%				
Populacja mTVC*									
Zoster-002	21 mies.	Komplikacje ogółem z wykluczeniem PHN							
		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
		PHN							
		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
Hospitalizacje z powodu półpaśca									
		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
Populacja TVC**									
Zoster-002	25 mies.	Komplikacje ogółem z wykluczeniem PHN							
		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
		PHN							
		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
Hospitalizacje z powodu półpaśca									

Badanie	Okres obserwacji (mediana)	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	Wartość p
		n/N	%	n/N	%				
		4/922	0,4	20/924	2,2	<b>0,20</b> [0,07; 0,56]	<b>-0,02</b> [-0,03; -0,01]	<b>58</b> [35; 132]	<b>0,003</b>

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); mTVC – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia / zmodyfikowana analiza w całej zaszczepionej kohorcie (ang. The modified Total Vaccinated Cohort); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); RR – ryzyko względne (ang. relative risk); TVC – analiza w całej zaszczepionej kohorcie (ang. Total Vaccinated Cohort).

\*Populacja mTVC - nie uwzględniono osób, które otrzymały ty ko 1 dawkę lub u których potwierdzono półpaśca w okresie 30 dni po 2. dawce  
\*\*Populacja TVC - uwzględnia wszystkie osoby, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę szczepionki lub placebo

### Jakość życia

W okresie do 182 dni od wystąpienia wysypki oszacowana całkowita skuteczność szczepionki Shingrix w redukcji obciążenia chorobą mierzonego w skali ZBPI wyniosła 82,5% ogółem dla populacji chorych po aHST oraz 82,4% dla podgrupy  $\geq 50$  lat.

Wyniki kwestionariusza ZBPI w części oceniającej aktywności życia codziennego (ADL, Activities of Daily Living) wskazują na skuteczność szczepienia w zmniejszaniu obciążenia chorobą w zakresie codziennych aktywności (ADL), która wynosiła 82,8% ogółem dla populacji chorych po aHST i 83,6% dla podgrupy  $\geq 50$  lat.

Średni wynik dotyczący części „najgorszy ból” oraz „średni ból” uzyskany w grupie osób zaszczepionych Shingrix wskazywał na IS mniejsze dolegliwości bólowe w grupie osób zaszczepionych (odpowiednio: MD =-1,30 [-2,22; -0,38] i MD =-1,00 [-1,86; -0,14]).

Szczegóły dotyczące wyników zawarto w poniższych tabelach.

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – ocena jakości życia według ZBPI „najgorszy ból” oraz według ZBPI „ADL Summary Scores” u chorych po aHST**

Badanie	Grupa wiekowa	Shingrix				PLC				Wartość p	VE [CI 95%]
		n	N	ZBPI - SIS	ZBPI - BIS	n	N	ZBPI - SIS	ZBPI - BIS		
<b>Kwestionariusz ZBPI, kategoria „najgorszy ból”</b>											
Zoster-002	$\geq 50$ 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]
<b>Kwestionariusz ZBPI, kategoria „codzienne czynności”, „ADL Summary Scores”</b>											
Zoster-002	$\geq 50$ 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]

Skróty: ADL – aktywności życia codziennego (ang. Activities of Daily Living); CI – przedział ufności (ang. confidence interval); n – liczba osób z co najmniej jednym potwierdzonym epizodem półpaśca oraz co najmniej 1 dniem klinicznie istotnego bólu związanego z półpaścem; N - liczba osób z co najmniej jednym potwierdzonym epizodem półpaśca; PLC – placebo; VE - skuteczność szczepionki (ang. Vaccine Efficacy); ZBPI – kwestionariusz oceniający ból w przebiegu półpaśca (ang. Zoster Brief Pain Inventory); ZBPI-BIS – ZBPI - Burden of Illness Score; ZBPI-SIS – ZBPI - Severity of Illness Score.

**Tabela 29. Średni wynik w skali ZBPI mierzony liczbą punktów dla porównania Shingrix vs PLC u chorych po aHST**

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)	<b>0,0111</b>	<b>-1,30</b> [-2,22; -0,38]
ZBPI „średni ból”			44	4,7 (2,7)	125	5,7 (2,44)	<b>0,0183</b>	<b>-1,00</b> [-1,86; -0,14]

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); MD – średnia różnica (ang. Mean Difference); N – liczba osób ogółem; PLC – placebo; WMD – średnia ważona różnica (ang. Weighted Mean Difference).

Na podstawie wyników kwestionariusza SF-36 wykazano IS różnice na korzyść szczepionki Shingrix względem PLC w ramach domen ból ciała ( $p=0,0035$ ), społeczne funkcjonowanie ( $p=0,0046$ ), podłoże emocjonalne ( $p=0,0304$ ), poczucie zdrowia psychicznego ( $p=0,0339$ ) oraz w zakresie sumarycznej komponenty psychicznej ( $p=0,0095$ ). Wynik użyteczności EQ-5D był istotnie statystycznie wyższy w grupie osób zaszczepionych Shingrix

w porównaniu z placebo ( $p=0,0021$ ). IS wyniki raportowano również w zakresie kwestionariusza EQ-5D utility score, ale nie dla VAS score. Dla pozostałych punktów końcowych nie raportowano IS różnic.

Szczegóły dotyczące wyników zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 30. Średni wynik w skali SF-36 i EQ-5D dla porównania Shingrix vs PLC u osób po aHSCT**

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]
<b><i>Bodily pain</i></b>	<b>1 tydz.</b>	<b>ZOSTER-002</b>	<b>49</b>	<b>53,18</b>	<b>135</b>	<b>39,85</b>	<b>0,0035</b>	<b>13,33 [4,38; 22,28]</b>
<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]
<b><i>Social functioning</i></b>	<b>1 tydz.</b>	<b>ZOSTER-002</b>	<b>49</b>	<b>68,81</b>	<b>135</b>	<b>55,88</b>	<b>0,0046</b>	<b>12,93 [3,99; 21,87]</b>
<i>Role emotional</i>	1 tydz.	ZOSTER-002	49	77,62	135	67,13	0,0304	10,49 [0,99; 19,98]
<b><i>Mental health</i></b>	<b>1 tydz.</b>	<b>ZOSTER-002</b>	<b>49</b>	<b>74,44</b>	<b>135</b>	<b>66,69</b>	<b>0,0339</b>	<b>7,75 [0,59; 14,91]</b>
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]
<b>EQ-5D utility score</b>	<b>1 tydz.</b>	<b>ZOSTER-002</b>	<b>49</b>	<b>0,7075</b>	<b>135</b>	<b>0,5670</b>	<b>0,0021</b>	<b>0,14 [0,05; 0,23]</b>
EQ-5D VAS score	1 tydz.	ZOSTER-002	49	67,7	135	63,5	0,1944	4,2 [-2,2; 10,6]

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MCS – Sumaryczna Komponenta Psychiczna (ang. *Mental Component Summary*); MD – średnia różnica (ang. *Mean Difference*); N – liczba osób ogółem; PCS – Sumaryczna Komponenta Fizyczna (ang. *Physical Component Summary*); PLC – placebo

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

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach niniejszej analizy w zakresie danych pochodzących z badań ZOE-50, ZOE-70 oraz Chlibek 2013 wyniki bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji TVC, tj. wszystkich uczestników badania klinicznego, którzy zostali zaszczepieni co najmniej 1 dawką szczepionki. Wyniki dla pozostałych zdarzeń zawiera AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.11.

##### • Shingrix vs brak szczepienia (placebo) - populacja ogólna (zasadnicza AKL wnioskodawcy)

###### Profil bezpieczeństwa ogółem

Metaanaliza wyników ZOE-50, ZOE-70 oraz Chlibek 2013 w populacji TVC nie wykazała IS różnic pomiędzy ramieniem Shingrix i PLC w częstości zgonów (RR=0,94 [0,84; 1,05]) oraz w liczbie osób utraconych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR=1,01 [0,91; 1,11]). Wśród osób zaszczepionych Shingrix odnotowano 1 zgon uznany za potencjalnie związany ze szczepieniem (powód: posocznica neutropeniczna, Lopez-Fauqued 2019).

Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem, AE stopnia 3. oraz TRAE stopnia 3. związane z leczeniem pochodziły tylko z badania ZOE-50. W okresie obserwacji wynoszącym 7 dni od podania szczepionki lub PLC AE odnotowano u 84,4% osób z ramienia Shingrix i 37,8% osób z ramienia PLC. AE w 3. stopniu ciężkości oraz zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem (TRAE) stwierdzono odpowiednio u 17,0% i 15,6% w ramieniu Shingrix oraz u 3,2% i 1,9% w ramieniu PLC. Wykazano IS większe ryzyko wystąpienia powyższych zdarzeń niepożądanych w grupie Shingrix w porównaniu do PLC.

Nie wykazano IS różnic w częstotliwości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), SAE w okresie 30 dni po szczepieniu, ani SAE związanych ze szczepieniem.

Szczegóły dotyczące wyników zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 31 Zestawienie wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
			n/N	%	n/N	%			
ZOE-50 ZOE-70 Chlibek 2013	Zgon*	1-4 lat	594/14798	4,0	633/14701	4,3	0,94 [0,84; 1,05]	-0,003 [-0,007; 0,002]	NS
ZOE-50 ZOE-70 Chlibek 2013	AE prowadzące do utraty z badania*	1-4 lat	762/14795	5,2	755/14698	5,1	1,01 [0,91; 1,11]	0,00 [-0,005; 0,005]	NS
ZOE-50	AE	7 dni	3765/4460	84,4	1689/4466	37,8	2,23 [2,15; 2,32]	0,47 [0,45; 0,48]	3 [3; 3]
ZOE-50	AE w 3 stopniu ciężkości	7 dni	760/4460	17,0	145/4466	3,2	5,25 [4,42; 6,24]	0,14 [0,13; 0,15]	8 [7; 8]
ZOE-50	TRAE związane ze szczepieniem	7 dni	694/4460	15,6	83/4466	1,9	8,37 [6,70; 10,47]	0,14 [0,13; 0,15]	8 [7; 8]
ZOE-50 ZOE-70 Chlibek 2013 ZOE-50/70	SAE*	1-4 lat	1852/14798	12,5	1903/14701	12,9	0,97 [0,91; 1,03]	-0,004 [-0,01; 0,004]	NS
ZOE-50/70	SAE po szczepieniu	30 dni	342/14645	2,3	327/14660	2,2	1,05 [0,90; 1,22]	0,001 [-0,002; 0,004]	NS
ZOE-50 ZOE-70 Chlibek 2013 ZOE-50/70	SAE związane ze szczepieniem*	1-4 lat	15/14645	0,1	15/14660	0,1	1,00 [0,49; 2,05]	0,00 [-0,001; 0,001]	NS
ZOE-50	SAE związane ze szczepieniem w okresie 30 po szczepieniu	30 dni	1/7698	0,0	3/7713	0,0	0,33 [0,05; 2,33]	0,00 [-0,001; <0,001]	NS

\*wynik metaanalizy Wnioskodawcy

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); mTVC – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia / zmodyfikowana analiza w całej zaszczipionej kohorcie (ang. *The modified Total Vaccinated Cohort*); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. *number needed to treat*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*); TVC – analiza w całej zaszczipionej kohorcie (ang. *Total Vaccinated Cohort*).

#### Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym

Metaanaliza wyników ZOE-50 i ZOE-70 nie wykazała IS różnic pomiędzy szczepionką Shingrix i PLC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia chorób autoimmunologicznych ogółem ani związanych ze szczepieniem. Szczegóły dotyczące wyników zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 32. Występowanie chorób o podłożu autoimmunologicznym (źródło AKL wnioskodawcy)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Wystąpienia chorób autoimmunologicznych ogółem	1-4 lat	179/14645	1,2	202/14660	1,4	0,89 [0,73; 1,08]	-0,002 [-0,004; 0,001]	NS
Wystąpienia chorób autoimmunologicznych związanych ze szczepieniem	1-4 lat	16/14645	0,1	18/14660	0,1	0,89 [0,45; 1,74]	0,00 [-0,001; 0,001]	NS

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNH – liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

#### Niepożądane odczyny pozaszczepienne

W okresie obserwacji wynoszącym 7 dni po podaniu każdej dawki szczepionki lub PLC wykazano IS większe ryzyko wystąpienia miejscowych oraz systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) w ramieniu Shingrix w porównaniu do grupy PLC zarówno ogółem, jak i 3. stopnia.

Szczegóły dotyczące wyników zawarto w poniższych tabelach.

**Tabela 33. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (źródło AKL wnioskodawcy)**

Punkt końcowy	Stopień ciężkości	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
			n/N	%	n/N	%			
NOP	Ogółem	7 dni	4071/5037	80,8	575/4920	11,7	6,92 [6,40; 7,48]	0,69 [0,68; 0,71]	2 [2; 2]
	Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,015975 (df = 2) P = 0,6017								
	3. stopnia		460/4887	9,4	17/4882	0,3	27,03 [16,69; 43,79]	0,09 [0,08; 0,10]	12 [11; 13]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,233382 (df = 1) P = 0,629									
Ból	Ogółem	7 dni	3936/5037	78,1	536/4920	10,9	7,17 [6,61; 7,78]	0,67 [0,66; 0,69]	2 [2; 2]
	Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,241233 (df = 2) P = 0,5376								
	3. stopnia		321/5034	6,4	17/4918	0,3	17,83 [11,07; 28,72]	0,06 [0,05; 0,07]	17 [15; 19]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,382005 (df = 2) P = 0,5011									
Obrzęk	Ogółem	7 dni	1290/5037	25,6	48/4920	1,0	26,13 [19,68; 34,71]	0,25 [0,24; 0,26]	5 [4; 5]
	Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,587597 (df = 2) P = 0,4521								
	3. stopnia		52/5034	1,0	0/4918	0,0	11,27 [0,64; 199,96]	0,01 [0,01; 0,01]	99 [78; 138]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 5,759308 (df = 2) P = 0,0562									
Rumień	Ogółem	7 dni	1906/5037	37,8	64/4920	1,3	28,99 [22,68; 37,04]	0,37 [0,35; 0,38]	3 [3; 3]
	Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,561001 (df = 2) P = 0,7554								
	3. stopnia		143/5034	2,8	0/4918	0,0	24,29 [0,88; 668,56]	0,03 [0,02; 0,04]	35 [25; 55]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 8,041792 (df = 2) P = 0,0179									

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNH – liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

**Tabela 34. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne (NOP) (źródło AKL wnioskodawcy)**

Punkt końcowy	Stopień ciężkości	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
			n/N	%	n/N	%			
NOP	Ogółem	7 dni	3256/5029	64,7	1427/4921	29,0	2,24 [2,13; 2,35]	0,36 [0,34; 0,38]	3 [3; 3]
	Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,008775 (df = 2) P = 0,3663								
	3. stopnia		541/5029	10,8	118/4921	2,4	4,48 [3,68; 5,44]	0,08 [0,07; 0,09]	12 [11; 14]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,28351 (df = 2) P = 0,1936									
Ból mięśni	Ogółem	7 dni	2244/5029	44,6	573/4921	11,6	3,85 [3,54; 4,18]	0,33 [0,31; 0,35]	4 [3; 4]
	Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,073855 (df = 2) P = 0,5845								
	3. stopnia		255/5026	5,1	34/4919	0,7	7,26 [5,10; 10,34]	0,04 [0,04; 0,05]	23 [20; 27]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,916233 (df = 2) P = 0,3836									
Zmęczenie	Ogółem	7 dni	2246/5029	44,7	812/4921	16,5	2,70 [2,52; 2,90]	0,28 [0,26; 0,30]	4 [4; 4]
	Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,660467 (df = 2) P = 0,1604								
	3. stopnia		266/5026	5,3	51/4919	1,0	5,06 [3,76; 6,80]	0,04 [0,04; 0,05]	24 [21; 29]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,815571 (df = 2) P = 0,6651									
Ból głowy	Ogółem	7 dni	1896/5029	37,7	759/4921	15,4	2,45 [2,27; 2,64]	0,22 [0,21; 0,24]	5 [5; 5]
	Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,877823 (df = 2) P = 0,6447								
	3. stopnia		167/5026	3,3	34/4919	0,7	4,72 [3,28; 6,80]	0,03 [0,02; 0,03]	39 [32; 49]

Punkt końcowy	Stopień ciężkości	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
			n/N	%	n/N	%			
Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,348095 (df = 2) P = 0,1137									
Dreszcze	Ogółem	7 dni	1307/4879	26,8	281/4883	5,8	4,65 [4,12; 5,26]	0,21 [0,20; 0,22]	5 [5; 6]
	Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,865445 (df = 1) P = 0,172								
Dreszcze	3. stopnia		198/4876	4,1	13/4881	0,3	8,48 [1,53; 47,14]	0,02 [-0,01; 0,06]	NS
	Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,172311 (df = 1) P = 0,0411								
Gorączka	Ogółem	7 dni	1026/5029	20,4	146/4921	3,0	6,90 [5,83; 8,17]	0,18 [0,16; 0,19]	6 [6; 7]
	Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,641177 (df = 2) P = 0,4402								
Gorączka	(>39 °C)	7 dni	14/4876	0,3	8/4881	0,2	0,20 [0,02; 2,22]	-0,004 [-0,01; 0,004]	NS
	Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,328389 (df = 1) P = 0,127								
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Ogółem	7 dni	860/5029	17,1	430/4921	8,7	1,97 [1,77; 2,20]	0,08 [0,07; 0,10]	12 [11; 14]
	Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,874463 (df = 2) P = 0,1441								
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3. stopnia	7 dni	66/5026	1,3	28/4919	0,6	2,25 [1,47; 3,47]	0,01 [0,004; 0,01]	135 [89; 280]
	Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,20175 (df = 2) P = 0,1223								

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); GRADE – metodyka opracowywania i przedstawiania podsumowań dowodów naukowych (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNH – liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

W okresie obserwacji wynoszącym 7 dni po podaniu każdej dawki szczepionki lub PLC wykazano IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w 3 stopniu ciężkości oraz zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem w ramieniu Shingrix w porównaniu do grupy PLC. W poszczególnych grupach wiekowych najczęściej raportowano zdarzenia miejscowe i ogólne (≥68,8%). Zdarzenia wymagające wizyty u lekarza Państwowej Opieki Zdrowotnej (POZ), zdarzenia wymagające wizyty na izbie przyjęć lub na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR) oraz wymagające hospitalizacji występowały znacznie rzadziej.

Szczegóły dotyczące wyników zawarto w poniższych tabelach.

Tabela 35. Niespodziewane zdarzenia niepożądane (źródło AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
ogółem	7 dni	7439/14795	50,3	4695/14698	31,9	1,59 [1,37; 1,84]	0,18 [0,11; 0,26]	6 [4; 10]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 28,801843 (df = 2) P < 0,0001								
w 3. stopniu ciężkości	7 dni	1099/14795	7,4	564/14698	3,8	1,94 [1,76; 2,15]	0,04 [0,03; 0,04]	28 [25; 33]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,382166 (df = 2) P = 0,501								
uznane za związane ze szczepieniem	7 dni	5076/14795	34,3	968/14698	6,6	5,23 [4,90; 5,58]	0,28 [0,27; 0,29]	4 [4; 4]
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,550354 (df = 2) P = 0,4606								

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); GRADE – metodyka opracowywania i przedstawiania podsumowań dowodów naukowych (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNH – liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

- Populacja o upośledzonej odporności/zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca (Aneks do AKL wnioskodawcy)**

Do analizy bezpieczeństwa włączono badania ZOSTER-001, ZOSTER-002, ZOSTER-015, ZOSTER-028, ZOSTER-039 oraz ZOSTER-041 dotyczące populacji o zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę szczepionki Shingrix lub placebo (PLC) – populacja TVC.

#### Zgony

Metaanaliza wyników badań włączonych do analizy w populacji TVC nie wykazała IS różnic pomiędzy ramieniem Shingrix i PLC w częstości zgonów (RR=0,92 [0,75; 1,12]). Stwierdzono 1 zgon związany ze szczepieniem

Shingrix w badaniu ZOSTER-039 w populacji chorych z nowotworami hematologicznymi. Nie stwierdzono IS heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

**Tabela 36. Zgony (populacja TVC) (źródło AKL wnioskodawcy)**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
<b>Zgony ogółem</b>								
Wynik metaanalizy	do 29 mies.	162/1485	10,9	176/1480	11,9	0,92 [0,75; 1,12]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
		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
Zoster-002	do 29 mies.	0/922	0,0	0/924	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Zoster-015	do 18 mies.	0/74	0,0	0/49	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Zoster-028	do 13 mies.	0/117	0,0	0/115	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
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
Zoster-041	do 13 mies.	0/132	0,0	0/132	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); GRADE – metodyka opracowywania i przedstawiania podsumowań dowodów naukowych (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNH – liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. *number needed to treat*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

#### Utrata chorych z badania

Metaanaliza wyników badań włączonych do analizy w populacji TVC nie wykazała IS różnic pomiędzy ramieniem Shingrix i PLC w częstości utraty pacjentów z badania (RR=0,94 [0,76; 1,17]). Nie stwierdzono IS heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

**Tabela 37. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (źródło AKL wnioskodawcy)**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Wynik metaanalizy badań Zoster-001, Zoster-002, Zoster-015, Zoster-028, Zoster-039, Zoster-041	do 18 mies.	140/1559	9,0	147/1529	9,6	0,94 [0,76; 1,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,440846 (df = 5) P = 0,7854						

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNH – liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. *number needed to treat*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

#### Nawrót/pogorszenie choroby

Metaanaliza wyników badań włączonych do analizy w populacji TVC nie wykazała IS różnic pomiędzy ramieniem Shingrix i PLC w częstości nawrotów lub pogorszenia choroby podstawowej u pacjentów (RR=0,92 [0,80; 1,05]). Nie stwierdzono IS heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

**Tabela 38. Nawrót lub pogorszenie choroby podstawowej (źródło AKL wnioskodawcy)**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Wynik metaanalizy badań Zoster-001, Zoster-002, Zoster-015, Zoster-039, Zoster-041	do 29 mies.	308/1442	21,4	331/1414	23,4	0,92 [0,80; 1,05]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,937839 (df = 4) P = 0,5683						

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); GRADE – metodyka opracowywania i przedstawiania podsumowań dowodów naukowych (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNH – liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. *number needed to treat*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).



Ciężkie zdarzenia niepożądane

Metaanaliza wyników badań włączonych do analizy w populacji TVC nie wykazała IS różnic pomiędzy ramieniem Shingrix i PLC w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w analizie głównej oraz w okresie 30 dni po szczepieniu (odpowiednio: RR=0,99 [0,88; 1,17] i RR=0,93 [0,73; 1,19]). Nie stwierdzono IS heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

**Tabela 39. Ciężkie zdarzenia niepożądane (źródło AKL wnioskodawcy)**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
<b>Główna analiza</b>								
Wynik metaanalizy	do 18 mies.	407/1559	26,1	408/1529	26,7	0,99 [0,88; 1,11]	-0,003 [-0,03; 0,03]	NS
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 6,882908 (df = 5) P = 0,2295						
<b>Analiza w okresie 30 dni po szczepieniu</b>								
Wynik metaanalizy	do 30 dni	111/1557	7,1	118/1529	7,7	0,93 [0,73; 1,19]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,642489 (df = 5) P = 0,6019						

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); GRADE – metodyka opracowywania i przedstawiania podsumowań dowodów naukowych (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNH – liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. *number needed to treat*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

Metaanaliza wyników badań włączonych do analizy w populacji TVC nie wykazała IS różnic pomiędzy ramieniem Shingrix i PLC w częstości zgonów (RR=0,85 [0,29; 2,53]). Stwierdzono 1 ciężkie zdarzenie niepożądane związane ze szczepieniem w okresie 30 dni od szczepienia w ramieniu Shingrix w badaniu ZOSTER-002 w populacji chorych po aHSCT. Nie stwierdzono IS heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

**Tabela 40. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
<b>Główna analiza</b>								
Wynik metaanalizy	do 18 mies.	5/1368	0,4	6/1365	0,4	0,85 [0,29; 2,53]	-0,001 [-0,01; 0,004]	NS
		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
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
Zoster-015	30 dni	0/74	0,0	0/49	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Zoster-028	30 dni po 2. dawce	0/117	0,0	0/115	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
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
Zoster-041	30 dni	0/132	0,0	0/132	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); GRADE – metodyka opracowywania i przedstawiania podsumowań dowodów naukowych (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNH – liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. *number needed to treat*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym

Metaanaliza wyników badań włączonych do analizy w populacji TVC nie wykazała IS różnic pomiędzy ramieniem Shingrix i PLC w częstości występowania chorób o podłożu autoimmunologicznym (RR=1,52 [0,77; 3,00]). Stwierdzono 1 przypadek potencjalnej choroby o podłożu autoimmunologicznym w ramieniu Shingrix w okresie

30 dni od szczepienia w badaniu ZOSTER-039 w populacji chorych z nowotworami hematologicznymi. Nie stwierdzono IS heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 41. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NNT [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
<b>Główna analiza</b>								
Wynik metaanalizy	do 18 mies.	20/1454	1,4	13/1450	0,9	1,52 [0,77; 3,00]	0,005 [-0,003; 0,01]	NS
		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
Zoster-015	30 dni	0/74	0,0	0/49	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Zoster-028	30 dni	0/117	0,0	0/115	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
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
Zoster-041	30 dni	0/132	0,0	0/132	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNH – liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. *number needed to treat*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

Stwierdzono 3 przypadki potencjalnej choroby o podłożu autoimmunologicznym związanej ze szczepieniem w ramieniu Shingrix w badaniu ZOSTER-002 w populacji chorych po aHSCT

**Tabela 42. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym związane ze szczepieniem**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NNT [95% CI]
		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
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]
Zoster-015	do 18 mies.	0/74	0,0	0/49	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNH – liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. *number needed to treat*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

#### Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

Metaanaliza wyników badań włączonych do analizy w populacji TVC wykazała IS różnice pomiędzy ramieniem Shingrix i PLC w częstości występowania miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem (RR=7,81 [5,22; 11,70], NNH=1,35) ogółem oraz 3. stopnia ciężkości (RR=42,58 [116,77; 108,12], NNH=7,53). Stwierdzono IS różnice w odniesieniu do częstości odczuwania bólu (RR=7,30 [5,03; 10,58], NNH=1,35), w tym 3. stopnia ciężkości (RR=29,29 [12,58; 68,20], NNH= 9,48), rumienia (RR=28,48 [17,88; 45,37], NNH=3,01), w tym 3. stopnia ciężkości (RR=18,51 [5,28; 64,82], NNH= 32,27), obrzęku (RR=20,04 [11,76; 34,15], NNH= 5,580 w tym 3. stopnia ciężkości (RR=10,25 [2,48; 42,36], NNH= 70,0), na niekorzyść szczepionki Shingrix.

**Tabela 43. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (NOP)**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
<b>Ogółem</b>								
Wynik metaanalizy	7 dni	1215/1422	85,4	160/1408	11,4	7,81 [5,22; 11,70]	0,74 [0,69; 0,79]	1,35 [1,26; 1,45]
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 15,402682 (df = 3) P = 0,0015						
<b>Ogółem 3 stopnia ciężkości</b>								

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Wynik metaanalizy	7 dni	192/1422	13,5	3/1408	0,2	42,58 [16,77; 108,12]	0,13 [0,11; 0,15]	7,53 [6,63; 8,72]
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,328942 (df = 3) P = 0,9545						
<b>Ból</b>								
Wynik metaanalizy	7 dni	1277/1523	83,8	159/1486	10,7	7,30 [5,03; 10,58]	0,74 [0,68; 0,80]	1,35 [1,25; 1,47]
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 21,245222 (df = 5) P = 0,0007						
<b>Rumień</b>								
Wynik metaanalizy	7 dni	524/1523	34,4	17/1486	1,1	28,48 [17,88; 45,37]	0,33 [0,31; 0,36]	3,01 [2,81; 3,25]
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,245805 (df = 5) P = 0,6621						
<b>Obrzęk</b>								
Wynik metaanalizy	7 dni	288/1523	18,9	13/1486	0,9	20,04 [11,76; 34,15]	0,18 [0,16; 0,20]	5,58 [5,01; 6,29]
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,818588 (df = 5) P = 0,9758						
<b>Ból 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)</b>								
Wynik metaanalizy	7 dni	165/1523	10,8	3/1486	0,2	29,29 [12,58; 68,20]	0,11 [0,09; 0,12]	9,48 [8,24; 11,17]
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,344181 (df = 5) P = 0,7998						
<b>Rumień 3 stopnia ciężkości (reakcja &gt;100 mm)</b>								
Wynik metaanalizy	7 dni	47/1495	3,1	0/1456	0,0	18,51 [5,28; 64,82]	0,03 [0,02; 0,04]	32,27 [24,86; 45,99]
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,218645 (df = 4) P = 0,5219						
<b>Obrzęk 3 stopnia ciężkości (reakcja &gt;100 mm)</b>								
Wynik metaanalizy	7 dni	20/1383	1,4	0/1346	0,0	10,25 [2,48; 42,36]	0,01 [0,01; 0,02]	70,00 [47,18; 135,59]
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,034281 (df = 3) P = 0,5653						

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); GRADE – metodyka opracowywania i przedstawiania podsumowań dowodów naukowych (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNH – liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. *number needed to treat*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

Metaanaliza wyników badań włączonych do analizy w populacji TVC wykazała IS różnice pomiędzy ramieniem Shingrix i PLC w częstości występowania systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem (RR=1,38 [1,25; 1,53], NNH=4,68), w odniesieniu do częstości odczuwania bólu mięśni (RR=2,18 [1,97; 2,41], NNH=3,50), zmęczenia (RR=1,48 [1,24; 1,77], NNH= 4,83), bólu głowy (RR=1,58 [1,29; 1,92], NNH=7,05), dreszczy (RR=2,33 [1,65; 3,29], NNH= 5,84), gorączki (RR=3,37 [2,71; 4,18], NNH= 6,55) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (RR=1,41 [1,05; 1,88], NNH=12,71) w na niekorzyść szczepionki Shingrix.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 44. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
<b>Ogółem</b>								
Wynik metaanalizy	7 dni	1065/1422	74,9	735/1408	52,2	1,38 [1,25; 1,53]	0,21 [0,16; 0,27]	4,68 [3,76; 6,22]
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 7,055295 (df = 3) P = 0,0702						
<b>Ból mięśni</b>								
Wynik metaanalizy	7 dni	807/1523	53,0	361/1486	24,3	2,18 [1,97; 2,41]	0,29 [0,25; 0,32]	3,50 [3,14; 3,96]
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 7,059843 (df = 5) P = 0,2162						
<b>Zmęczenie</b>								

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Wynik metaanalizy	7 dni	885/1523	58,1	587/1486	39,5	1,48 [1,24; 1,77]	0,21 [0,12; 0,30]	4,83 [3,39; 8,37]
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 17,880083 (df = 5) P = 0,0031						
<b>Ból głowy</b>								
Wynik metaanalizy	7 dni	560/1523	36,8	325/1486	21,9	1,58 [1,29; 1,92]	0,14 [0,08; 0,20]	7,05 [4,95; 12,24]
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 10,422632 (df = 5) P = 0,0641						
<b>Dreszcze</b>								
Wynik metaanalizy	7 dni	411/1495	27,5	179/1456	12,3	2,33 [1,65; 3,29]	0,17 [0,10; 0,24]	5,84 [4,20; 9,57]
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 11,716773 (df = 4) P = 0,0196						
<b>Gorączka</b>								
Wynik metaanalizy	7 dni	332/1523	21,8	96/1486	6,5	3,37 [2,71; 4,18]	0,15 [0,13; 0,18]	6,55 [5,65; 7,78]
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,640296 (df = 5) P = 0,7552						
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>								
Wynik metaanalizy	7 dni	423/1523	27,8	300/1486	20,2	1,41 [1,05; 1,88]	0,08 [0,02; 0,14]	12,71 [7,17; 55,79]
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 16,241742 (df = 5) P = 0,0062						

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNH – liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. *number needed to treat*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

W odniesieniu do spodziewanych systemowych odczynów poszczepiennych w stopniu ciężkości 3. wykazano IS różnice pomiędzy ramieniem Shingrix i PLC w częstości występowania ogółem (RR=2,00 [1,59; 2,51], NNH=14,23), w odniesieniu do częstości odczuwania bólu mięśni (RR=3,22 [2,20; 4,73], NNH=20,26), zmęczenia (RR=1,95 [1,44; 2,63], NNH= 25,96), bólu głowy (RR=1,90 [1,20; 3,03], NNH=61,42) oraz dreszczy (RR=4,97 [2,74; 9,00], NNH= 28,24) na niekorzyść szczepionki Shingrix. Nie stwierdzono różnic IS w zakresie gorączki i zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

**Tabela 45. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne w 3 stopniu ciężkości**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
<b>Ogółem 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)</b>								
Wynik metaanalizy	7 dni	200/1422	14,1	99/1408	7,0	2,00 [1,59; 2,51]	0,07 [0,05; 0,09]	14,23 [10,80; 20,89]
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,026758 (df = 3) P = 0,2586						
<b>Ból mięśni 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)</b>								
Wynik metaanalizy	7 dni	110/1523	7,2	33/1486	2,2	3,22 [2,20; 4,73]	0,05 [0,03; 0,06]	20,26 [15,56; 29,02]
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,65543 (df = 5) P = 0,8945						
<b>Zmęczenie 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)</b>								
Wynik metaanalizy	7 dni	122/1523	8,0	60/1486	4,0	1,95 [1,44; 2,63]	0,04 [0,02; 0,06]	25,96 [18,08; 46,01]
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,315757 (df = 5) P = 0,6514						
<b>Ból głowy 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)</b>								
Wynik metaanalizy	7 dni	52/1495	3,5	26/1456	1,8	1,90 [1,20; 3,03]	0,02 [0,005; 0,03]	61,42 [36,08; 206,23]
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,196541 (df = 4) P = 0,3801						
<b>Dreszcze 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)</b>								
Wynik metaanalizy	7 dni	67/1495	4,5	12/1456	0,8	4,97 [2,74; 9,00]	0,04 [0,02; 0,05]	28,24 [21,38; 41,58]
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,607776 (df = 4) P = 0,33						
<b>Gorączka 3 stopnia ciężkości (&gt;39°C)</b>								

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Wynik metaanalizy	7 dni	7/1310	0,5	2/1298	0,2	2,98 [0,71; 12,41]	0,004 [-0,001; 0,01]	NS
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,000126 (df = 2) P > 0,9999						
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)</b>								
Wynik metaanalizy	7 dni	37/1523	2,4	29/1486	2,0	1,24 [0,77; 1,99]	0,005 [-0,01; 0,02]	NS
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,863264 (df = 5) P = 0,7211						

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); GRADE – metodyka opracowywania i przedstawiania podsumowań dowodów naukowych (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNH – liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. *number needed to treat*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

W zakresie niespodziewanych zdarzeń niepożądanych metaanaliza badań nie wykazała IS różnic w zakresie występowania zdarzeń ogółem, natomiast wykazano IS na niekorzyść technologii wnioskowanej w zakresie zdarzeń 3. stopnia.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 46. Niespodziewane zdarzenia niepożądane**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
<b>Ogółem</b>								
Wynik metaanalizy	30 dni	708/1536	46,1	675/1497	45,1	1,02 [0,95; 1,10]	0,01 [-0,03; 0,04]	NS
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,568647 (df = 5) P = 0,7661						
<b>Ogółem w 3. stopniu ciężkości</b>								
Wynik metaanalizy	7 dni	78/1507	5,2	43/1467	2,9	1,72 [1,19; 2,48]	0,02 [0,01; 0,04]	47,05 [28,40; 137,04]
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,914873 (df = 4) P = 0,2961						
<b>Ocenione jako związane ze szczepieniem</b>								
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
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,428406 (df = 5) P = 0,7872						
<b>Ocenione jako związane ze szczepieniem w 3 stopniu ciężkości</b>								
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
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,201139 (df = 2) P = 0,3327						

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy; N – liczba osób ogółem; NNH – liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*); NNT – Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. *number needed to treat*); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Skuteczność praktyczna

Skuteczność praktyczną w populacji ogólnej oceniono na podstawie 4 badań obserwacyjnych z grupą kontrolną (Izurieta 2021, Lu 2021, Sun 2021a, Sun 2021b) oceniających skuteczność szczepionki Shingrix w grupie osób zaszczepionych w porównaniu do grupy osób niezaszczepionych.

Natomiast w celu oceny skuteczności praktycznej w populacji o upośledzonej odporności/zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca wnioskodawca zidentyfikował 3 publikacje (Khan 2022, Kochhar 2021 i Baumrin 2021)

stanowiące prospektywne i retrospektywne badania kohortowe oceniające skuteczność szczepionki Shingrix w grupie osób zaszczepionych w porównaniu do grupy osób niezaszczepionych.

W obu populacjach wykazano IS wyższą skuteczność szczepionki Shingrix podanej w 2. dawkach względem braku szczepienia. Wartość skuteczności (VE) szczepionki Shingrix w ochronie przed półpaścem wynosiła 70,1-85,5%; przed półpaścem ocznym 66,8-93,3%, zaś przed neuralgią 76,0%. Szczepionka Shingrix wykazywała skuteczność we wszystkich analizowanych podgrupach wiekowych.

Wśród populacji chorych z nieswoistym zapaleniem jelit podanie szczepionki Shingrix zmniejszało ryzyko półpaśca (Khan 2022, Kochhar 2021). W badaniu Baumrin 2021 w populacji pacjentów po aHSCT częstość występowania półpaśca wyniosła 36,7/1 000 osobołat (mediana czasu obserwacji: 263 dni) w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę szczepionki Shingrix, oraz 28,3/1 000 osobołat (mediana okresu obserwacji: 281 dni) w populacji chorych zaszczepionych 2 dawkami.

Szczegółowa analiza znajduje się w rozdz. 6 AK wnioskodawcy oraz rozdz. 4 Aneks AK wnioskodawcy.

**Tabela 47. Wyniki badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix (źródło AKL wnioskodawcy)**

Badanie	Liczba / częstość przypadków półpaśca	Wyniki dotyczące skuteczności
Izurieta 2021	<p><u>Grupa niezaszczepionych:</u> 258 293 przypadków HZ na 10 355 683 osób włączonych / 10,32 na 1000 osobołat</p> <p><u>Grupa zaszczepionych 1 dawką:</u> 2152 przypadków HZ na 463 805 osób włączonych /4,50 na 1000 osobołat</p> <p><u>Grupa zaszczepionych 2 dawką:</u> 1880 przypadków HZ na 978 348 osób włączonych / 3,09 na 1000 osobołat</p>	<p><u>Skuteczność w zakresie ochrony przed HZ:</u></p> <p><b>2 dawki RZV: VE=70,1% [68,6%; 71,5%]</b> - gr. wiek. 65-79 lat: VE=70,6% [68,9%; 72,1%] - gr. wiek. 80 lat: VE=68,5% [65,1%; 71,6%]</p> <p><b>1 dawka RZV: VE=56,9% [55,0%; 58,8%]</b> - gr. wiek. 65-79 lat: VE=58,6% [56,5%; 60,7%] - gr. wiek. 80 lat: VE=50,9% [46,2%; 55,1%]</p> <p><u>Skuteczność w zakresie ochrony przed HZO:</u> <b>2 dawki RZV: VE=66,8% [60,7%; 72,0%]</b> 1 dawka RZV: VE=44,7% [36,0%; 52,3%]</p> <p><u>Skuteczność w zakresie ochrony przed PHN:</u> <b>2 dawki RZV: VE=76,0% [68,4%; 81,8%]</b> 1 dawka RZV: VE=51,4% [42,0%; 59,2%]</p>
Lu 2021	<p><u>Grupa niezaszczepionych:</u> 5 654 przypadków HZO na 4 665 290 osób włączonych / IR=76,7 [74,7; 78,7] na 100 tys. osobołat</p> <p><u>Grupa zaszczepionych (2 dawki):</u> 30 przypadków HZO na 177 289 osób włączonych / IR=25.5 (17,4; 35,8) na 100 tys. osobołat</p>	<p><u>Skuteczność w zakresie ochrony przed HZO:</u> <i>adjusted</i> VE=89,1% [82,9; 93,0] <i>undjusted</i> VE=73,3% [61,7; 81,4] (nie oceniano skuteczności w odniesieniu do zapobiegania HZ)</p>
Sun 2021a	<p><u>Grupa niezaszczepionych:</u> 1 273 przypadków półpaśca na 66 492 osób włączonych / IR=1063,3 [1006; 1122,8] na 100 tys. osobołat</p> <p>87 przypadków HZO na 66 492 osób włączonych / IR=72,1 [58,0; 88,3] na 100 tys. osobołat</p> <p><u>Grupa zaszczepionych (2 dawki):</u> 27 przypadków półpaśca na 11 864 osób włączonych / IR=325,6 [217,7; 464,4] na 100 tys. osobołat</p> <p>1 przypadek HZO na 11 864 osób włączonych / IR=11,9 [0,7; 52,3] na 100 tys. osobołat</p>	<p><u>Skuteczność w zakresie ochrony przed HZ:</u></p> <p><i>adjusted</i> <b>VE=83,5% [74,9; 89,2]</b> - gr. wiek. 50-59 lat: VE=100% - gr. wiek. 60-69 lat: VE=67,7% [11,8, 88,1] - gr. wiek. 70-79 lat: VE=83,3% [70,1, 90,7] - gr. wiek. ≥80 lat: VE=86,4% [73,5, 93,0]</p> <p><i>undjusted</i> VE=73,8% [60,7; 82,5] -gr. wiek. 50-59 lat: VE=100% -gr. wiek. 60-69 lat: VE=48,0% [- 40,7, 80,8] -gr. wiek. 70-79 lat: VE=73,0% [51,8, 84,9] -gr. wiek. ≥80 lat: VE=78,3% [58,1, 88,8]</p> <p><u>Skuteczność w zakresie ochrony przed HZO:</u> <i>adjusted</i> <b>VE=93,3% [48,7; 99,1]</b></p>
Sun 2021b	<p><u>Grupa niezaszczepionych:</u> 64169 przypadków półpaśca na 4 596 074 osób włączonych / IR=893,1 [886,2; 900,0] na 100 tys. osobołat</p> <p><u>Grupa zaszczepionych (2 dawki):</u> 298 przypadków półpaśca na 173 745 osób włączonych / IR=258,8 [230,6; 289,4] na 100 tys. osobołat</p>	<p><u>Skuteczność w zakresie ochrony przed HZ:</u></p> <p><i>adjusted</i> <b>VE=85,5% [83,5; 87,3]</b> -gr. wiek. 50-59 lat: VE=85,6% [53,3; 95,6] -gr. wiek. 60-69 lat: VE=87,7% [82,5; 91,4] -gr. wiek. 70-79 lat: VE=86,5% [83,9; 88,6] -gr. wiek. ≥80 lat: VE=80,3% [75,1; 84,3]</p>

Badanie	Liczba / częstość przypadków półpaśca	Wyniki dotyczące skuteczności
		<p><i>undjusted</i> VE=68,3% [64,4; 71,7]            -gr. wiek. 50-59 lat: VE=74,3% [20,3; 91,7]            -gr. wiek. 60-69 lat: VE=75,5% [66,8; 81,9]            -gr. wiek. 70-79 lat: VE=69,4% [64,3; 73,8]            -gr. wiek. ≥80 lat: VE=60,2% [51,1; 67,6]</p>
Khan 2022	<p><u>Grupa niezaszczepionych:</u>            grupa wiekowa 50-60 lat: 69 przypadków HZ na 5 995 osób włączonych / IR=3,93 na 1 tys. osobołat            grupa wiekowa &gt;60 lat: 268 przypadków HZ na 20 554 osób włączonych / IR=4,57 na 1 tys. osobołat</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. osobołat            grupa wiekowa &gt;60 lat: 7 przypadków HZ na 1 518 osób włączonych / IR=2,48 na 1 tys. osobołat</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. osobołat            grupa wiekowa &gt;60 lat: 8 przypadków HZ na 4 220 osób włączonych / IR=1,8 na 1 tys. osobołat</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>
Kochhar 2021	Brak danych	<p>Pacjenci z IBD, którzy otrzymali 2 dawki RZV, mieli istotnie mniejsze prawdopodobieństwo rozwoju półpaśca w porównaniu z osobami nieszczepionymi (OR=0,36 [0,23; 0,56]). Szczepionka RZV była skuteczna w zdrowej populacji ogólnej, otrzymując 2 dawki RZV w porównaniu do osób nieszczepionych (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>
Baumrin 2021	<p>W okresie obserwacji półpaśiec wystąpił u 4 (2,5%) ze 157 osób po 10 do 115 dni po szczepieniu (od 383 do 911 dni po przeszczenie 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 rozlaną 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<sup>#</sup> i 28,3/1 000 osobołat przy medianie okresu obserwacji 281 dni dla populacji mTVC<sup>##</sup>.</p>	Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń

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

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

Skróty: HZ – półpaśiec; HZO – półpaśiec oczny; PHN – neuralgia półpaścowa

Szczegółowa analiza znajduje się w AK wnioskodawcy w rozdz. 6.

### Bezpieczeństwo w warunkach praktyki klinicznej

Ocenę bezpieczeństwa w warunkach praktyki klinicznej przedstawiono na podstawie 12 doniesień naukowych dotyczących 11 badań obserwacyjnych. Profil bezpieczeństwa w powyższych badaniach był zgodny z profilem bezpieczeństwa zgłaszanym w badaniach klinicznych. Dodatkowo w badaniu Goud 2021 wskazano na wzrost ryzyka wystąpienia zespołu Guillaina-Barré (GBS) wśród osób zaszczepionych RZV (ryzyko oceniono jako

niewielkie – 3/1 000 000 dawek). W Bruxvoort 2022a, wykazano, że stosowanie Shingrix IS wpływa na zmniejszenie ryzyka COVID-19 (HR=0,84 [0,81; 0,87]) oraz hospitalizacji z powodu COVID-19 (HR=0,68 [0,64; 0,74]). W grupie osób zaszczepionych Shingrix, w Paramswaran 2023a odnotowano zmniejszone ryzyko udaru po półpaścu (OR=0,57 [0,46; 0,72]), zaś w Parameswaran 2023b wskazano na mniejsze ryzyko zawału serca po zachorowaniu na półpasiec (OR= 0,82 [0,74; 0,92]).

W populacji o upośledzonej odporności/zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca, w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania szczepionki Shingrix w praktyce klinicznej, wnioskodawca odnalazł 9 badań obserwacyjnych – Baumrin 2021 (pacjenci po aHSCT), Barghash 2020 (pacjenci po przeszczepie serca), Gupta 2022 (pacjenci z chorobami reumatycznymi), Khan 2022 (osoby z nieswoistym zapaleniem jelit), Lenfant 2021 (osoby z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym), Leung 2022 (osoby z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym), Satyam 2020 (osoby z IBD), Stevens 2020 (osoby z RZS i innymi systemowymi chorobami reumatycznymi) i Venerito 2023 (osoby z RZS). Włączone do analizy badania oceniające bezpieczeństwo szczepionki Shingrix w praktyce klinicznej potwierdzają profil bezpieczeństwa szczepionki przedstawiony w ramach badań pierwotnych przedstawionych w niniejszej AWA. Po zastosowaniu szczepionki nie stwierdzono wzrostu ryzyka zaostrzenia choroby podstawowej (w porównaniu do obserwowanej w badaniach klinicznych) ani na śmiertelność w analizowanych grupach. W populacji chorych po aHSCT nie zaobserwowano wzrostu ryzyka GVHD ani ryzyka odrzucenia przeszczepu po szczepieniu (Baumrin 2021, Barghash 2020). U chorych z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym leczonych glikokortykosteroidami (GKS) stwierdzono wzrost częstości zaostrzeń choroby podstawowej po podaniu szczepionki Shingrix (Lenfant 2021).

Szczegółowa analiza znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 8.4. oraz Aneksie do AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.

#### 4.2.2.2. **Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

##### Informacje na podstawie ChPL

U osób dorosłych w wieku 50 lat i starszych, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia, ból mięśni, uczucie zmęczenia oraz ból głowy.

U osób dorosłych w wieku  $\geq 18$  lat z niedoborem odporności lub obniżoną odpornością w związku z chorobą lub stosowaną terapią (określanych jako pacjenci o upośledzonej odporności, ang. immunocompromised, IC), profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym u dorosłych pacjentów w wieku 50 lat i starszych. Istnieją ograniczone dane dotyczące dorosłych w wieku 18–49 lat o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec, u których nie występuje upośledzenie odporności.

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

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

- badania dotyczące osób w wieku  $\geq 50$  lat (analiza zbiorcza): ból mięśni, zmęczenie, ból głowy, dreszcze, gorączka oraz objawy żołądkowo-jelitowe występowały częściej u osób w wieku 50-69 lat w porównaniu do osób w wieku 70 lat i starszych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu szczepionki Shingrix były:

- występująca bardzo często ( $\geq 1/10$ ): ból głowy, objawy żołądkowo-jelitowe (w tym: nudności, wymioty, biegunka i/lub ból brzucha), ból mięśni, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, zaczerwienienie, obrzęk), uczucie zmęczenia, dreszcze i gorączka,
- występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): świąd w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie
- występujące niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, ból stawów,
- występujące rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ): reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy.

U osób w wieku 65 lat i starszych po otrzymaniu szczepionki Shingrix zgłaszano nieznacznie zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu Guillain-Barré (szacunkowo 3 przypadki więcej na milion podanych dawek).

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności



W przypadku wystąpienia u pacjenta poważnej infekcji z wysoką temperaturą (gorączką) lub pacjent ma problem z krwawieniem lub skłonność do powstawania siniaków należy rozważyć odroczenie szczepienia do czasu wyzdrowienia.

Jeśli u pacjenta doszło w przeszłości do omdlenia podczas iniekcji, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Szczepionka Shingrix nie może być stosowana w leczeniu pacjenta, u którego występują już objawy półpaśca lub powikłania związane z półpaścem. Szczepionka Shingrix może nie chronić w pełni wszystkich osób poddanych szczepieniu.

Szczepionka Shingrix może być podawana w tym samym czasie co inne szczepionki. Każdą ze szczepionek należy wstrzyknąć w inne miejsce. Prawdopodobieństwo wystąpienia gorączki i / lub dreszczy może być większe, gdy w tym samym czasie co szczepionka Shingrix podawana jest 23-walentna polisacharydowa szczepionka przeciwko pneumokokom.

#### EMA, FDA, URPLW MiPB, NIZP PZH-PIB, VAERS

Na stronach URPLW MiPB, EMA, FDA, WHO oraz Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowego Zakładu Higieny–Państwowego Instytutu Badawczego (NIZP PZH-PIB) nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL Shingrix. Szczegółowe informacje zawiera AKL rozdział 8 AKL wnioskodawcy.

W amerykańskiej bazie Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) odnotowano 59 389 niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP), wśród których 41 989 wystąpiło do 30 dni po szczepieniu. Odnotowano 70 zgonów oraz 202 NOP zagrażające życiu. Trwała niepełnosprawność po szczepieniu Shingrix wystąpiła u 540 osób, a wady wrodzone u noworodków zaobserwowano w 3 przypadkach.

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania szczepionki Shingrix w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii popółpaścowej w populacji dorosłych osób w wieku 65 lat i starszych.

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania badań pierwotnych, do analizy głównej wnioskodawcy włączono 3 badania randomizowane ZOE-50, ZOE-70 oraz Chlibek 2013 obejmujące zastosowanie szczepionki Shingrix w porównaniu z placebo w populacji pacjentów w wieku 65 lat i starszych oraz 6 randomizowanych badań ZOSTER-028, ZOSTER-039, ZOE-HSCT/ZOSTER-002, ZOSTER-001, ZOSTER-041 oraz ZOSTER-015.

#### Shingrix vs brak szczepienia (placebo) - populacja ogólna (zasadnicza AKL wnioskodawcy)

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania szczepionki Shingrix w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii popółpaścowej w populacji dorosłych osób w wieku 65 lat i starszych.

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania badań pierwotnych, do analizy głównej wnioskodawcy włączono 3 badania randomizowane ZOE-50, ZOE-70 oraz Chlibek 2013 obejmujące zastosowanie szczepionki Shingrix w porównaniu z placebo w populacji pacjentów w wieku 65 lat i starszych oraz 6 randomizowanych badań ZOSTER-028, ZOSTER-039, ZOE-HSCT/ZOSTER-002, ZOSTER-001, ZOSTER-041 oraz ZOSTER-015.

#### **Skuteczność kliniczna**

#### Shingrix vs brak szczepienia (placebo) - populacja ogólna (zasadnicza AKL wnioskodawcy)

W populacji osób dorosłych, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki (populacja mTVC) stwierdzono IS niższe ryzyko wystąpienia półpaśca (ZOE-50: RR=0,04 [0,02; 0,07], w grupie wiekowej  $\geq 65$  lat: RR=0,05 [0,02; 0,13]; ZOE-70: RR=0,10 [0,07; 0,16]) w porównaniu do ramienia placebo (PLC).

W wyniku metaanalizy wyników badań ZOE-50 i ZOE-70 dla populacji osób w wieku  $\geq 50$  lat wykazano, że zastosowanie szczepionki Shingrix w porównaniu do grupy PLC związane jest niższym ryzykiem wystąpienia półpaśca o ok. 94% (RR=0,06 [0,02; 0,18]). Natomiast dla populacji osób w wieku  $\geq 70$  lat redukcję ryzyka wystąpienia półpaśca oszacowano na poziomie ok. 91% (RR=0,09 [0,06; 0,13]).

Również w populacji osób zaszczepionych co najmniej 1 dawką szczepionki Shingrix (populacja TVC) ryzyko wystąpienia półpaśca było IS niższe w grupie Shingrix (ZOE-50: RR=0,04 [0,02; 0,07], ZOE-70: RR=0,13 [0,09;

0,18]) niż w ramieniu PLC. Metaanaliza badań ZOE-50 oraz ZOE-70 wykazała, że zastosowanie szczepionki Shingrix związane jest z niższym ryzykiem wystąpienia choroby o 93% (RR=0,07 [0,02; 0,24]) w porównaniu do PLC.

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia neuralgii popółpaścowej (PHN) w populacji osób w wieku  $\geq 50$  zaszczepionych 2 dawkami szczepionki, metaanaliza badań (ZOE-50, ZOE-70) wykazała IS niższe ryzyko wystąpienia PHN o 90% (RR=0,10 [0,04; 0,26]) w porównaniu do PLC. Natomiast dla populacji osób w wieku  $\geq 70$  lat redukcję ryzyka wystąpienia półpaśca oszacowano na poziomie ok. 89% (RR=0,11 [0,04; 0,30]).

Ponadto, wyniki kumulacji wyników badań ZOE-50 i ZOE-70 wskazują, iż w populacji mTVC częstość powikłań półpaśca z innych niż neuralgia popółpaścowa była IS niższa zarówno w grupie  $\geq 50$  lat oraz  $\geq 70$  lat odpowiednio o ok. 94% (RR=0,06 [0,01; 0,37]) oraz 92% (RR=0,08 [0,01; 0,51]) w porównaniu do PLC.

Skuteczność szczepionki Shingrix względem braku szczepienia w odniesieniu do redukcji obciążenia chorobą mierzonego w skali ZBPI wyniosła 98,4% w badaniu ZOE-50 i 92,1% w zbiorczej analizie ZOE-70. Oszacowana ogólna wartość skuteczności szczepienia w zmniejszaniu obciążenia chorobą w zakresie codziennych aktywności (ADL) mierzonego w skali ZBPI wynosiła 99,1% w badaniu ZOE-50 i 90,3% w zbiorczej analizie ZOE-70.

Około 50% uczestników badania ZOE-50 oraz ZOE-70 po zakończeniu fazy randomizacji zostało włączonych do udziału w fazie kontynuacji w ramach badania otwartego (ZOE-LFTU). W populacji mTVC u osób, u których nie wystąpił półpaśec w okresie 30 dni po podaniu drugiej dawki szczepionki/PLC, w okresie 9,6 lat ryzyko wystąpienia półpaśca było IS niższe w grupie Shingrix w porównaniu do PLC (RR=0,11 [0,09; 0,14]).

#### Wyniki skuteczności Shingrix vs brak szczepienia (placebo) - populacja o upośledzonej odporności/zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca (Aneks do AKL wnioskodawcy)

Na podstawie badania ZOSTER-028 w populacji pacjentów z guzami litymi, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę szczepionki lub PLC (populacja TVC) nie stwierdzono IS różnic dotyczących zwiększonego podejrzenia półpaśca pomiędzy grupą zaszczepioną Shingrix i ramieniem PLC.

W badaniu ZOSTER-039 włączonym do analizy dla porównania Shingrix z placebo u pacjentów z nowotworami hematologicznymi wykazano, iż ryzyko wystąpienia półpaśca jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix w porównaniu do grupy placebo. Szacowana przez wnioskodawcę skuteczność szczepienia w prewencji epizodów półpaśca w populacji mTVC wyniosła ok. 86% (RR=0,14 [CI95%: 0,04; 0,55]).

W dwóch badaniach ZOSTER-001 i ZOSTER-002 analizowano pacjentów po aHSCT. W badaniu ZOSTER-002 szacowana przez wnioskodawcę redukcja ryzyka wystąpienia półpaśca u pacjentów wieku  $>50$  r.ż. w (populacja mTVC) wyniosła 63% (RR=0,37 [0,26; 0,52]).

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 [0,02; 2,05]).

Badania ZOSTER-041 oraz ZOSTER-015 włączono do analizy dla porównania Shingrix z placebo u pacjentów odpowiednio po przeszczepie nerki oraz u pacjentów zakażonych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia podejrzenia półpaśca (ZOSTER-041) oraz ryzyka wystąpienia półpaśca (ZOSTER-015).

#### Profil bezpieczeństwa Shingrix vs brak szczepienia (placebo) - populacja ogólna

Metaanaliza wyników (ZOE-50, ZOE-70, Chlibek 2013) w populacji TVC nie wykazała IS różnic pomiędzy ramieniem Shingrix i PLC w częstości zgonów oraz w liczbie osób utraconych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wśród osób zaszczepionych Shingrix odnotowano 1 zgon uznany za potencjalnie związany ze szczepieniem z powodu posocznicy neutropenicznej. Nie wykazano IS różnic w częstotliwości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) ani SAE związanych ze szczepieniem. Metaanaliza wyników (ZOE-50, ZOE-70) nie wykazała IS różnic pomiędzy szczepionką Shingrix i PLC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia chorób autoimmunologicznych ogółem ani związanych ze szczepieniem.

Wykazano IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie Shingrix w porównaniu do PLC. Stwierdzono IS większe ryzyko wystąpienia miejscowych oraz systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) w ramieniu Shingrix w porównaniu do grupy PLC.

W grupie Shingrix w porównaniu do grupy placebo wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia spodziewanych systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem, spodziewanych miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem oraz niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również tych związanych ze szczepieniem.

Odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko w grupie Shingrix względem placebo dla każdego z miejscowych spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych (ból, rumień i obrzęk w miejscu podania; również te 3. stopnia ciężkości) oraz systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych takich jak: ból mięśni, zmęczenie, ból głowy, dreszcze, gorączka oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Zastosowanie Shingrix wpływa również na wzrost ryzyka powyższych systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych w 3. stopniu ciężkości z wyjątkiem gorączki 3. stopnia, dla której nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

#### Profil bezpieczeństwa Shingrix vs brak szczepienia - populacja o zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca

Metaanaliza wyników badań włączonych do analizy w populacji TVC wykazała brak IS różnic pomiędzy ramieniem Shingrix i PLC w zakresie częstości zgonów, utraty pacjentów z badania, nawrotów lub pogorszenia choroby podstawowej u pacjentów, występowania SAE w analizie głównej oraz w okresie 30 dni po szczepieniu, TRAE, ani w częstości występowania potencjalnych chorób o podłożu autoimmunologicznym.

Metaanaliza wyników badań włączonych do analizy w populacji TVC wykazała IS różnice pomiędzy ramieniem Shingrix i PLC w częstości występowania miejscowych NOP ogółem (RR=7,81 [5,22; 11,70]) i ogółem 3. stopnia ciężkości (RR=42,58 [116,77; 108,12]). Stwierdzono IS różnice w odniesieniu do częstości odczuwania bólu (RR=7,30 [5,03; 10,58]), w tym 3. stopnia ciężkości (RR=29,29 [12,58; 68,20]), rumienia (RR=28,48 [17,88; 45,37]), w tym 3. stopnia ciężkości (RR=18,51 [5,28; 64,82]), obrzęku (RR=20,04 [11,76; 34,15]) w tym 3. stopnia ciężkości (RR=10,25 [2,48; 42,36]), na niekorzyść szczepionki Shingrix.

Istotnie statystycznie większe ryzyko w grupie Shingrix względem placebo wykazano w odniesieniu do częstości występowania systemowych NOP ogółem (RR=1,38 [1,25; 1,53]) w tym: bólu mięśni (RR=2,18 [1,97; 2,41]), zmęczenia (RR=1,48 [1,24; 1,77]), bólu głowy (RR=1,58 [1,29; 1,92]), dreszczy (RR=2,33 [1,65; 3,29]), gorączki (RR=3,37 [2,71; 4,18]) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (RR=1,41 [1,05; 1,88])

W grupie Shingrix w porównaniu do grupy placebo wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko w odniesieniu do spodziewanych systemowych odczynów poszczepiennych w stopniu ciężkości 3. ogółem (RR=2,00 [1,59; 2,51]), w tym bólu mięśni (RR=3,22 [2,20; 4,73]), zmęczenia (RR=1,95 [1,44; 2,63]), bólu głowy (RR=1,90 [1,20; 3,03]) oraz dreszczy (RR=4,97 [2,74; 9,00]).

#### **Skuteczność praktyczna**

W ramach oceny skuteczności praktycznej w populacji ogólnej wnioskodawca przeprowadził dodatkowo przegląd systematyczny literatury, w wyniku którego zidentyfikowano 4 badania obserwacyjne (Izurieta 2021, Lu 2021, Sun 2021a, Sun 2021b) oceniające skuteczność szczepionki Shingrix w grupie osób zaszczepionych w porównaniu do grupy osób niezaszczepionych. Natomiast w celu oceny skuteczności praktycznej w populacji o upośledzonej odporności/zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca wnioskodawca uwzględnił 3 badania kohortowe: Khan 2022, Kochhar 2021 i Baumrin 2021.

W obu populacjach wykazano IS wyższą skuteczność na korzyść szczepionki Shingrix podanej w 2. dawkach względem braku szczepienia. Wartość skuteczności (VE) szczepionki Shingrix w ochronie przed półpaścem wynosiła 70,1-85,5%; przed półpaścem ocznym 66,8-93,3%, zaś przed neuralgią 76,0%. Szczepionka Shingrix wykazywała skuteczność we wszystkich analizowanych podgrupach wiekowych.

Wśród populacji chorych z nieswoistym zapaleniem jelit podanie szczepionki Shingrix zmniejszyło ryzyko półpaśca (Khan 2022, Kochhar 2021). W badaniu Baumrin 2021 w populacji pacjentów po aHSCT częstość występowania półpaśca wyniosła 36,7/1 000 osobolet (mediana czasu obserwacji: 263 dni) w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę szczepionki Shingrix, oraz 28,3/1 000 osobolet (mediana okresu obserwacji: 281 dni) w populacji chorych zaszczepionych 2 dawkami.

#### Bezpieczeństwo praktyczne

W badaniach włączonych do analizy głównej profil bezpieczeństwa opisany w 11 (12 publikacji) badaniach obserwacyjnych z lub bez grupy kontrolnej, był zgodny z profilem bezpieczeństwa zgłaszanym w badaniach klinicznych. Dodatkowo Goud 2021 wskazał na wzrost ryzyka wystąpienia zespołu Guillaina-Barré (GBS) wśród osób zaszczepionych RZV (ryzyko oceniono jako niewielkie – 3/1 000 000 dawek). W Bruxvoort 2022a wykazano, że stosowanie Shingrix IS wpływa na zmniejszenie ryzyka COVID-19 (HR=0,84 [0,81; 0,87]) oraz hospitalizacji z powodu COVID-19 (HR=0,68 [0,64; 0,74]). W grupie osób zaszczepionych Shingrix, w Paramswaran 2023a odnotowano zmniejszone ryzyko udaru po półpaścu (OR=0,57 [0,46; 0,72]), zaś w Paramswaran 2023b wskazano na mniejsze ryzyko zawału serca po zachorowaniu na półpaśca (OR= 0,82 [0,74; 0,92]).

W populacji o upośledzonej odporności/zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca, w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania szczepionki Shingrix w praktyce klinicznej, wnioskodawca odnalazł 9 nierandomizowanych badań, których wyniki przedstawiono w następujących publikacjach– Baumrin 2021

(pacjenci po aHSCT), Barghash 2020 (pacjenci po przeszczepie serca), Gupta 2022 (pacjenci z chorobami reumatycznymi), Khan 2022 (osoby z nieswoistym zapaleniem jelit), Lenfant 2021 (osoby z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym), Leung 2022 (osoby z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym), Satyam 2020 (osoby z IBD), Stevens 2020 (osoby z RZS i innymi systemowymi chorobami reumatycznymi) i Venerito 2023 (osoby z RZS). Włączone do analizy badania oceniające bezpieczeństwo szczepionki Shingrix w praktyce klinicznej potwierdzają profil bezpieczeństwa szczepionki przedstawiony w ramach badań pierwotnych przedstawionych w niniejszej AWA. Po zastosowaniu szczepionki nie stwierdzono wzrostu ryzyka zaostrzenia choroby podstawowej (w porównaniu do obserwowanej w badaniach klinicznych) ani śmiertelności w analizowanych grupach. W populacji chorych po aHSCT nie zaobserwowano wzrostu ryzyka GVHD ani ryzyka odrzucenia przeszczepu po szczepieniu (Baumrin 2021, Barghash 2020). U chorych z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym leczonych glikokortykosteroidami (GKS) stwierdzono wzrost częstości zaostrzeń choroby podstawowej po podaniu szczepionki Shingrix (Lenfant 2021).

#### Badanie wtórne

W ramach wyszukiwania badań wtórnych dotyczących populacji ogólnej wnioskodawca włączył 9 przeglądów systematycznych, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa (Xia 2022, Tricco 2018, McGirr 2019), ocena tylko skuteczności (Mbinta 2022, Senderovich 2019, Okoli 2022) oraz ocena bezpieczeństwa (Gidengil 2021, Jia 2023) szczepionki Shingrix. W wymienionych przeglądach do metaanalizy włączono głównie badania kliniczne oraz badania kohortowe, które zostały przedstawione i opisane w niniejszej AWA jako badania pierwotne oraz badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego szczepionki Shingrix. Ponadto odnalezione prace dotyczyły szczepionki Zostavax oraz porównania dostępnych szczepionek przeciwko półpaścowi. Wyniki przedstawione w 3 przeglądach systematycznych wskazują na przewagę skuteczności szczepionki Shingrix nad szczepionką Zostavax (szczepionka „żywa” niedostępna w Polsce).

Wykazano, że ryzyko udaru mózgu po półpaścu jest niższe u osób zaszczepionych Shingrix w porównaniu do osób niezaszczepionych (OR=0,78 [0,68; 0,90], p=0,001; Jia 2023). W Senderovich 2019 wskazano na korzystne pod względem bezpieczeństwa i immunogenności podanie dawki przypominającej u osób długotrwale przebywających w zakładach opieki.

W ramach wyszukiwania badań wtórnych dotyczących populacji o upośledzonej odporności/zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca wnioskodawca włączył 2 przeglądy systematyczne, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa (Hamad 2021) oraz immunogenności (Racine 2020) szczepionki Shingrix. W populacji chorych ze stwierdzonym pierwotnym lub wtórnym niedoborem odporności, w tym jatrogenną immunosupresją, wykazano korzystne działanie szczepionki Shingrix w indukcji odporności na półpaśca oraz w zakresie bezpieczeństwa (Racine 2020). W badaniu Hamad, w populacji pacjentów z chorobami nerek (przewlekła choroba nerek, dializy i przeszczepy) ryzyko wystąpienia półpaśca była IS mniejsze w grupie chorych zaszczepionych w porównaniu do grupy osób niezaszczepionych (HR=0,55 [0,37; 0,82]; p<0,01). Nie odnotowano IS w częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis przeglądów systematycznych znajduje się w rozdz. 7 AK wnioskodawcy oraz w rozdz. 3 Aneks AK wnioskodawcy.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych szczepionki przeciw półpaścowi Shingrix w profilaktyce półpaśca (*herpes zoster*, HZ) oraz neuralgii półpaścowej (*post-herpetic neuralgia*, PHN) u osób w wieku 65 lat i starszych, zgodnie z jednym ze wskazań do stosowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Shingrix.

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA) oraz kosztów-efektywności (CEA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję szczepionkę Shingrix porównano z dotychczasowym postępowaniem, tj. brakiem szczepienia.

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, przyjęto okres do 100 lat.

##### Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

##### Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu centralnego (*The ZOster ecoNomic Analysis (ZONA) model*, patrz Rysunek 2 poniżej), opracowanego w programie Microsoft Excel.

W analizie wykorzystano wielokohortowy model Markowa obejmujący 5 kohort (podzielonych ze względu na wiek: 50-59, 60-64, 65-69, 70-79, 80+ lat), model przypisuje liczbę osób proporcjonalnie do poszczególnych kohort wiekowych (w niniejszej analizie uwzględniono kohorty od 65 r.ż.). W modelu analizowana jest kohorta osób od roku szczepienia (lub braku szczepienia) przez pozostały czas życia (dożywotni horyzont analizy) z roczną długością cyklu.

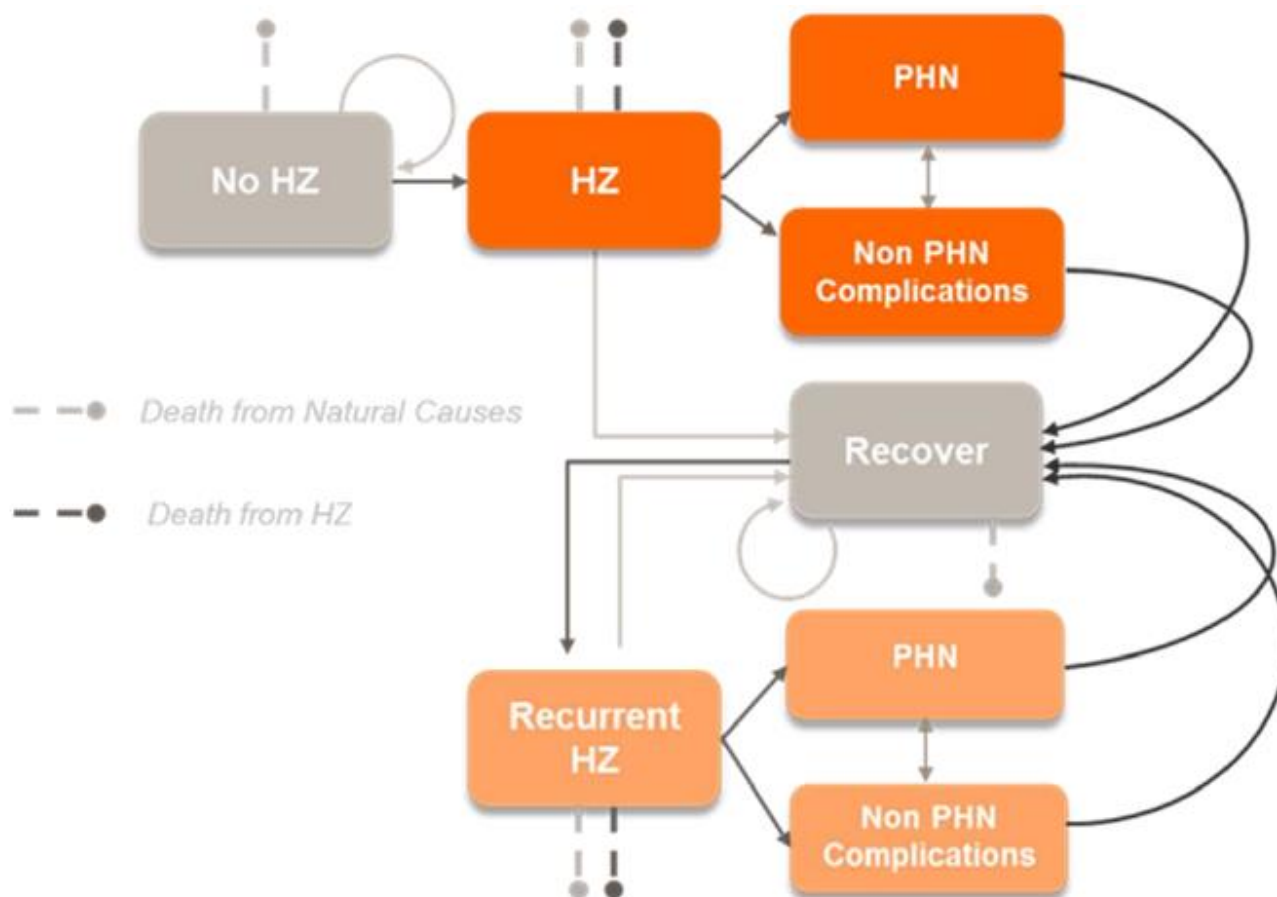
Każda z uwzględnianych kohort populacji „przechodzi” przez model w ramach jednej z dwóch strategii: z zastosowaniem szczepienia (szczepionką rekombinowaną przeciwko półpaścowi, ang. *Recombinant Zoster Vaccine*, RZV – Shingrix lub szczepionką żywą przeciwko półpaścowi, ang. *Live Zoster Vaccine*, LZV – Zostavax; ze względu na to, że szczepionka Zostavax jest niedostępna w Polsce, w analizie uwzględniono jedynie możliwość szczepienia produktem Shingrix) lub bez. Szczepienie jest realizowane na początku okresu modelowania – w pierwszym cyklu. Rodzaj szczepionki i liczba otrzymanych dawek szczepionki wpływają na koszty i prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych stanów zdrowia. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowia związanymi z wystąpieniem półpaśca, wyzdrowieniem, nawracającym półpaścem, śmiercią naturalną, zgonem związanym z wystąpieniem półpaśca występują w rocznych cyklach czasowych i są zależne od wieku. Neuralgia półpaścowa (PHN) i powikłania inne niż PHN to stany zdrowotne, które mogą wystąpić w trakcie epizodu półpaśca i również analizowane są w rocznym cyklu czasowym.

W modelu zaszczepione osoby generują koszty związane z kosztem szczepionki oraz z kosztami jej podania. Szczepienie zmniejsza prawdopodobieństwo zachorowania na półpaśca i wpływa na zmniejszenie utraty QALY

wynikającej z jego wystąpienia. W modelu analizowane są również powikłania, które mogą wystąpić w przebiegu półpaśca: PHN, jak również powikłania oczne, neurologiczne, skórne i inne niezwiązane z bólem – HZ z PHN oraz HZ z innymi komplikacjami modelowane są jako odrębne stany zdrowotne. Rozpatrywana jest również możliwość wystąpienia nawrotu półpaśca i jego powikłań.

Osoby zaszczepione mogą być również narażone na ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, co skutkuje wystąpieniem dodatkowych kosztów, jak również utratą QALY. W modelu analizowane są cztery zdarzenia niepożądane związane z podaniem szczepionki: reakcje miejscowe/ogólne, wizyty u lekarza POZ, wizyty na izbie przyjęć i hospitalizacje.

W modelu uwzględniono dane wejściowe specyficzne dla kraju, tj. stopa dyskontowa, dane demograficzne, dane epidemiologiczne, koszty, wartości użyteczności stanów zdrowia, poziom wyszczepialności i *compliance*.



HZ = półpasiec; PHN = neuralgia półpaścowa.

Założenie: Szczepienie może wystąpić lub nie w stanie „Brak półpaśca” (No HZ) w zależności od modelowanej strategii

Rysunek 3. Schemat modelu ekonomicznego (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 3.1)

Szczegóły struktury modelu opisano w rozdz. 3.1 AE wnioskodawcy.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Dane demograficzne

Dane dotyczące populacji zostały ustalone na podstawie danych krajowych oraz międzynarodowych, szczegóły opisano w AE wnioskodawcy, rozdz. 5.1.

Zgodnie z ChPL Shingrix szczepienie ochronne jest wskazane u osób w wieku 50 lat i starszych. W rozpatrywanym wniosku populację zawężono do osób od 65 r.ż. Wielkość populacji została ustalona na podstawie danych GUS.

**Tabela 48. Wielkość kohort w grupach wiekowych w Polsce (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 5.1.1., dane GUS)**

Grupa wiekowa	Wielkość kohorty
50-59 lat	4 572 576
60-64 lat	2 444 255
65-69 lat	2 513 554
70-79 lat	3 239 589
80+ lat	1 600 312

Skróty: GUS – Główny Urząd Statystyczny

W analizie uwzględniono wskaźniki zgonów z przyczyn ogólnych w grupach wiekowych w Polsce na podstawie danych WHO/GHO. W modelu przyjęto jednoroczne prawdopodobieństwa zgonu związanego z umieralnością ogólną w grupach wiekowych. Szczegóły dot. wyznaczania prawdopodobieństw zgonów w określonych przedziałach wiekowych przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 5.1.2.

**Tabela 49. Ogólna umieralność w grupach wiekowych w Polsce (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 5.1.2., dane WHO/GHO)**

Grupa wiekowa	Współczynnik zgonów	
	Średnia (SE#)	Zakres $\pm 20\%$ (min; max)
50-54 lat	0,0050988 (0,0005203)	(0,00408; 0,00612)
55-59 lat	0,0083425 (0,0008513)	(0,00667; 0,01001)
60-64 lat	0,0128504 (0,0013113)	(0,01028; 0,01542)
65-69 lat	0,0185102 (0,0018888)	(0,01481; 0,02221)
70-74 lat	0,0256963 (0,0026221)	(0,02056; 0,03084)
75-79 lat	0,0380277 (0,0038804)	(0,03042; 0,04563)
80-84 lat	0,0632148 (0,0064505)	(0,05057; 0,07586)
85-89 lat	0,1450196 (0,0147979)	(0,11602; 0,17402)
90-94 lat	0,4300120 (0,0438788)	(0,34401; 0,51601)
95-99 lat	0,7150050 (0,0729597)	(0,57200; 0,85801)
100+ lat	1,0000000 (0,1020408)	(0,80000; 1,00000)

# w probabilistycznej analizie wrażliwości przyjęto rozkład beta

Skróty: SE – błąd standardowy

**Dane epidemiologiczne**

Częstość zachorowań na półpasiec wzrasta z wiekiem. Ponadto, jak wskazuje wnioskodawca, ze względu na starzenie się populacji (na świecie, analogicznie w Polsce) ryzyko zachorowania na półpasiec wzrasta. Wnioskodawca na podstawie danych z publikacji Curran 2022 i Oorschot 2021 oszacował, że w latach 2000-2020 wzrost zapadalności na półpasiec w poszczególnych grupach wiekowych wynosił 18,36%, w związku z tym przyjęto, że roczny wzrost zapadalności na półpasiec w Europie wynosi ok. 0,92%. Ryzyko zachorowania na półpasiec oszacowano na podstawie danych z publikacji Hillebrand 2015 dotyczącej zapadalności na półpasiec w Niemczech, gdzie prowadzony jest aktywny nadzór i monitorowanie występowania półpaśca. Szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 5.2.1.

**Tabela 50. Ryzyko zachorowania na półpasiec w grupach wiekowych uwzględnione w analizie (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 5.2.1.)**

Grupa wiekowa	Ryzyko zachorowania na HZ w Niemczech w 2009 r. [Hillebrand 2015]	Roczny wzrost zapadalności	Ryzyko zachorowania na HZ*	
			Średnia (SE#)	Zakres $\pm 20\%$ (min; max)
50-59 lat	0,007716	0,92%	0,00878 (0,00090)	(0,00702; 0,01053)
60-64 lat	0,009972		0,01135 (0,00116)	(0,00908; 0,01361)

Grupa wiekowa	Ryzyko zachorowania na HZ w Niemczech w 2009 r. [Hillebrand 2015]	Roczny wzrost zapadalności	Ryzyko zachorowania na HZ*	
			Średnia (SE#)	Zakres ±20% (min; max)
65-69 lat	0,011371		0,01294 (0,00132)	(0,01035; 0,01552)
70-79 lat	0,013336		0,01517 (0,00155)	(0,01214; 0,01821)
80+ lat	0,013804		0,01570 (0,00160)	(0,01256; 0,01885)

\* w analizie oszacowano ryzyko zachorowania na HZ w 2024 r. w Polsce

# w probabilistycznej analizie wrażliwości przyjęto rozkład beta

Skróty: HZ – półpasiec (ang. Herpes Zoster); SE – błąd standardowy

W analizie przyjęto takie same wartości zapadalności dla nawrotu półpaśca, jak w przypadku pierwszorazowego zachorowania. W analizie podstawowej nie uwzględniono zwiększonego ryzyka zachorowania na półpasiec wynikającego z obecności chorób współistniejących, warianty takie rozpatrywano w analizie wrażliwości.

W ramach przeglądu wnioskodawca odnalazł przegląd systematyczny Bricout 2015, w którym przedstawiono prawdopodobieństwa zgonu z powodu półpaśca w kilku krajach Europy (m.in. Belgii, Francji, Niemiec; nie zawarto danych dla Polski). Dla zachowania spójności między danymi epidemiologicznymi uwzględniono dane dla Niemiec, pochodzące z podobnego okresu, co dane dot. zapadalności. Szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 5.2.2.

**Tabela 51. Współczynniki śmiertelności z powodu półpaśca w grupach wiekowych uwzględnione w analizie (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 5.2.2.)**

Grupa wiekowa	Współczynnik śmiertelności z powodu HZ	
	Średnia (SE#) [%]	Zakres ±20% (min; max) [%]
50-54 lat	0,001 (0,000)	(0,0008; 0,0012)
55-59 lat	0,001 (0,000)	(0,0008; 0,0012)
60-64 lat	0,003 (0,000)	(0,002; 0,004)
65-69 lat	0,005 (0,001)	(0,004; 0,006)
70-74 lat	0,010 (0,001)	(0,008; 0,012)
75-79 lat	0,025 (0,003)	(0,020; 0,030)
80-84 lat	0,043 (0,004)	(0,034; 0,052)
85-89 lat	0,165 (0,017)	(0,132; 0,198)
90-94 lat	0,165 (0,017)	(0,132; 0,198)
95-99 lat	0,165 (0,017)	(0,132; 0,198)
100+ lat	0,165 (0,017)	(0,132; 0,198)

# w probabilistycznej analizie wrażliwości przyjęto rozkład beta

Skróty: HZ – półpasiec (ang. Herpes Zoster); SE – błąd standardowy

Prawdopodobieństwo wystąpienia neuralgii popółpaścowej w grupach wiekowych zaczerpnięto z badania Hillebrand 2015. Szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 5.2.3.

**Tabela 52. Prawdopodobieństwo PHN w przebiegu półpaśca w grupach wiekowych uwzględnione w analizie (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 5.2.3.)**

Grupa wiekowa	Ryzyko wystąpienia PHN	
	Średnia (SE#) [%]	Zakres ±20% (min; max) [%]
50-59 lat	13,0 (1,3)	(10,4; 15,6)
60-64 lat	15,4 (1,6)	(12,3; 18,5)
65-69 lat	17,5 (1,8)	(14,0; 21,0)
70-79 lat	19,9 (2,0)	(15,9; 23,9)



Grupa wiekowa	Ryzyko wystąpienia PHN	
	Średnia (SE <sup>#</sup> ) [%]	Zakres ±20% (min; max) [%]
80+ lat	20,4 (2,1)	(16,3; 24,5)

<sup>#</sup> w probabilistycznej analizie wrażliwości przyjęto rozkład beta

Skróty: PHN – neuralgia popółpaścowa (ang. *Post-Herpetic Neuralgia*); SE – błąd standardowy

W analizie przyjęto takie same wartości zapadalności dla nawrotu półpaśca z PHN, jak w przypadku pierwszorazowego zachorowania na półpasiec z PHN.

Dla zachowania spójności między danymi epidemiologicznymi w przypadku szacowania prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań półpaśca innych niż neuralgia uwzględniono dane dla Niemiec, pochodzące z publikacji Curran 2017 i Horn 2014. Szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 5.2.4.

**Tabela 53. Ryzyko wystąpienia powikłań innych niż PHN uwzględnione w analizie (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 5.2.4.)**

Powikłania inne niż PHN	Grupa wiekowa	Ryzyko wystąpienia powikłania	
		Średnia (SE <sup>#</sup> )	Zakres ±20% (min; max)
Oczne	50+ lat	0,05440 (0,0055510)	(0,0435; 0,0653)
Neurologiczne		0,00650 (0,0006633)	(0,0052; 0,0078)
Skórne		0,00680 (0,0006939)	(0,00544; 0,00816)
Inne (niebólowe)		0,05480 (0,0055918)	(0,04384; 0,06576)

<sup>#</sup> w probabilistycznej analizie wrażliwości przyjęto rozkład beta

Skróty: PHN – neuralgia popółpaścowa (ang. *Post-Herpetic Neuralgia*); SE – błąd standardowy

### Założenia dotyczące szczepień

Zgodnie z ChPL Shingrix schemat szczepienia podstawowego składa się z dwóch dawek: dawki początkowej oraz drugiej dawki podanej 2 miesiące później (możliwe jest zastosowanie elastycznego schematu szczepienia – podanie drugiej dawki w okresie od 2 do 6 miesięcy po pierwszej dawce).

W analizie przyjęto *compliance* na poziomie 70% (tj. 70% osób zaszczepionych 1 dawką, zostanie zaszczepiona 2 dawką). Takie założenie przyjęto na podstawie odnalezionych analiz ekonomicznych oraz badań rzeczywistej praktyki klinicznej w Niemczech. Szczegóły opisano w AE wnioskodawcy, rozdz. 5.3.2.

Zgodnie z wynikami badań ZOE (opisanymi w ramach analizy klinicznej, rozdz. 4 niniejszej AWA) wnioskodawca oszacował poziom skuteczności jednej dawki szczepionki na 90,1% w grupie osób 50-69 lat oraz 69,5% w grupie osób 70+ lat. Jak wskazuje wnioskodawca, ze względu na brak wystarczających danych dotyczących spadku skuteczności przy założeniu podania jednej dawki szczepionki Shingrix, które można byłoby przyjąć w modelu, w analizie przyjęto, że skuteczność jednej dawki Shingrix zmniejsza się w takim samym tempie, jak skuteczność szczepionki żywej LZV przeciwko półpaścowi (badanie Morrison 2015). Przyjęto spadek poziomu skuteczności o około 5,4% rocznie w ciągu pierwszych 4 lat i o około 5,1% rocznie w kolejnych latach (lata 5-11). Zauważyć należy, że są to założenia konserwatywne. (...) Skuteczność 2-dawkowego schematu szczepienia i spadek skuteczności (*waning*) po podaniu dwóch dawek szczepionki Shingrix dla dwóch grup wiekowych (50-69 lat oraz 70+ lat) oszacowano na podstawie danych z 8-letniego okresu obserwacji w badaniach ZOE (ZOE-LTFU) (szczegóły Analiza kliniczna wnioskodawcy, rozdz. 5.9). Szacowany w modelu ekonomicznym wyjściowy poziom skuteczności szczepienia po podaniu szczepionki wynosi 98,9% w grupie wiekowej 50-69 lat i skuteczność ta maleje o 1,5% rocznie. W grupie osób w wieku 70+ lat wyjściowy poziom skuteczności szczepienia wynosi natomiast 95,4% i maleje o 2,3% rocznie. Szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 5.3.3.

**Tabela 54. Poziom skuteczności szczepień uwzględniony w analizie podstawowej (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 5.3.3.)**

Grupa wiekowa	Wartość (zakres) <sup>#</sup> [%]	Źródło/założenie
<b>Jedna dawka</b>		
50-69 lat	90,10% (58,9%; 98,9%)	ZOE-50, ZOE-70, Curran 2017
70+ lat	69,50% (24,9%; 89,1%)	

Grupa wiekowa	Wartość (zakres) <sup>#</sup> [%]	Źródło/założenie
<b>Dwie dawki</b>		
50-69 lat	98,90% (94,0%; 100,0%)	ZOE-50, ZOE-70, Curran 2021
70+ lat	95,40% (89,7%; 100,0%)	

<sup>#</sup> przyjęto rozkład beta dla wszystkich danych wejściowych związanych ze skutecznością (analiza wrażliwości); przeprowadzono analizę metodą *bootstrap* w celu oszacowania 95% przedziałów ufności dla zmiennych

**Tabela 55. Roczny spadek skuteczności szczepionki (*waning*) uwzględniony w analizie podstawowej (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 5.3.3.)**

Okres po szczepieniu/ Grupa wiekowa	Wartość (zakres) <sup>#</sup> [%]	Źródło/założenie
<b>Jedna dawka</b>		
1-4 lat	5,40% (1,0%; 7,4%)	Założenie modelu Morrison 2015
4+ lat	5,10% (3,6%; 6,9%)	
<b>Dwie dawki</b>		
50-69 lat	1,50% (0,0%; 3,4%)	ZOE-50, ZOE-70, Curran 2021
70+ lat	2,30% (0,3%; 4,4%)	

<sup>#</sup> przyjęto rozkład beta dla wszystkich danych wejściowych związanych ze skutecznością (analiza wrażliwości); przeprowadzono analizę metodą *bootstrap* w celu oszacowania 95% przedziałów ufności dla zmiennych

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane dot. skuteczności w rzeczywistej praktyce klinicznej na podst. badań Izurieta 2021 oraz Sun 2021b, szczegóły opisano w AE wnioskodawcy, rozdz. 5.3.3.

W analizie uwzględniono cztery rodzaje zdarzeń niepożądanych: niewymagające interwencji medycznej, związane z wizytą u lekarza POZ lub na izbie przyjęć/SOR albo wymagające hospitalizacji. Częstość zdarzeń została wyznaczona na podstawie danych z badań ZOE (patrz analiza kliniczna). Przyjęto, że prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego jest takie samo po przyjęciu pierwszej, jak i drugiej dawki. Szczegóły przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 5.3.4.

**Tabela 56. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w grupach wiekowych u osób zaszczepionych uwzględnione w analizie (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 5.3.4.)**

Zdarzenia	Grupa wiekowa	Wartość <sup>#</sup>	Źródło
Zdarzenia miejscowe / ogólne	50-59 lat	0,8530	ZOE-50, ZOE-70, Curran 2018
	60-64 lat	0,7980	
	65-69 lat	0,7980	
	70-79 lat	0,6880	
	80+ lat	0,6880	
Zdarzenia wymagające wizyty u lekarza POZ	50-59 lat	0,0172	
	60-64 lat	0,0138	
	65-69 lat	0,0138	
	70-79 lat	0,0127	
	80+ lat	0,0127	
Zdarzenia wymagające wizyty na izbie przyjęć/SOR	50-59 lat	0,0004	
	60-64 lat	0,0004	
	65-69 lat	0,0004	
	70-79 lat	0,0018	
	80+ lat	0,0018	
	50-59 lat	0,0004	

Zdarzenia	Grupa wiekowa	Wartość <sup>#</sup>	Źródło
Zdarzenia wymagające hospitalizacji	60-64 lat	0,0004	
	65-69 lat	0,0004	
	70-79 lat	0,0004	
	80+ lat	0,0004	

<sup>#</sup> w ramach analizy wrażliwości oczekiwana całkowita utratę QALY związaną z wystąpieniem AE i koszty leczenia AE na dawkę przyjęto w zakresie od +100% do -50% (dlatego w analizie wrażliwości nie są uwzględniane osobno zakresy zmienności częstości występowania dla każdego ze zdarzeń niepożądanych)

Skróty: POZ – podstawowa opieka zdrowotna; SOR – szpitalny oddział ratunkowy

*W modelu obliczana jest oczekiwana całkowita utrata QALY związana z wystąpieniem AE oraz koszt ich leczenia na dawkę ważoną częstością występowania czterech kategorii AE (ważone wartości dla każdej podanej dawki). W ramach analizy wrażliwości oczekiwana całkowita utratę QALY związaną z wystąpieniem AE i koszty leczenia AE na dawkę przyjęto w zakresie od +100% do -50% (dlatego w analizie wrażliwości nie są uwzględniane osobno zakresy zmienności częstości występowania dla każdego ze zdarzeń niepożądanych).*

### Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 5):

- koszty szczepionki i szczepienia,
- koszty działań niepożądanych związanych ze szczepieniem;
- koszty leczenia półpaśca i jego powikłań.

### Koszty szczepionki i szczepienia

W analizie wnioskodawcy założono, że w przypadku objęcia refundacją produkt leczniczy Shingrix zostanie refundowany w ramach nowej grupy limitowej, a odpłatność pacjenta wyniesie 50%. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 57. Koszty produktu leczniczego Shingrix (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 5.3.1.)**

Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	Koszt/cykl szczepienia [PLN]	Odpłatność 50% [PLN/dawka]	
							NFZ	świadczeniobiorca
Shingrix	■	■	■	■	■	■	■	■

Skróty: CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania

Przyjęto, że podanie szczepienia nie generuje dodatkowego kosztu poza kosztem preparatu, ze względu na to, że w Polsce szczepienia są realizowane przede wszystkim w ramach podstawowej opieki zdrowotnej oraz nie są wymagane dodatkowe badania kwalifikacyjne poza wywiadem lekarskim.

### Koszty leczenia działań niepożądanych związanych ze szczepieniem

Odsetek pacjentów z HZ wymagających hospitalizacji ustalono na podstawie danych niemieckich, ze względu na brak polskich danych umożliwiających oszacowanie odsetków hospitalizacji dla poszczególnych grup wiekowych uwzględnionych w modelu.

Średnia liczba porad lekarskich przypadająca na jednego pacjenta z HZ została wyznaczona na podstawie opinii ankietowanego przez wnioskodawcę eksperta oraz średnią długość terapii oszacowaną na podstawie danych z przeglądu Kawai 2014.

**Tabela 58. Zużycie zasobów związanych z leczeniem HZ i jego powikłaniami uwzględnione w analizie podstawowej (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 5.6.)**

Grupa wiekowa	Zużycie zasobów	Źródło/założenie
<b>% pacjentów z HZ wymagających hospitalizacji</b>		
50-59 lat		Curran 2017, Ultsch 2011
60-64 lat		
65-69 lat		
70-79 lat		
80+ lat		
<b>Średnia liczba porad lekarskich na jednego pacjenta z HZ</b>		
50-59 lat		Opinia eksperta klinicznego, szacowana średnia długość terapii (AE wnioskodawcy, rozdz. 5.5.)
60-64 lat		
65-69 lat		
70-79 lat		
80+ lat		

Skróty: HZ – półpasiec (ang. *Herpes Zoster*)

Większość działań niepożądanych związanych ze szczepieniem to działania nie wymagające interwencji medycznej, część wymaga interwencji medycznej (wizyty u lekarza POZ lub na izbie przyjęć/SOR), a najcięższe przypadki mogą wymagać leczenia szpitalnego.

W analizie przyjęto, że działania niepożądane o łagodnym i umiarkowanym nasileniu nie wymagające leczenia lub związane z interwencjami, które nie generują bezpośredniego dodatkowego kosztu dla NFZ są rozliczane stawką kapitacyjną lub ryczałtem. Założono, że działania niepożądane wymagające hospitalizacji są związane z wystąpieniem reakcji anafilaktycznej. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 59. Koszty leczenia działań niepożądanych uwzględnione w analizie podstawowej (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 5.3.5)**

Zdarzenie	Koszt zdarzenia w perspektywie NFZ [PLN]	Źródło/założenie
Zdarzenia miejscowe / ogólne	0,00	Zdarzenie niewymagające interwencji medycznej
Zdarzenia wymagające wizyty u lekarza POZ	0,00	Rozliczane stawką kapitacyjną (Zarządzenie nr 79/2022/DSOZ Prezesa NFZ)
Zdarzenia wymagające wizyty na izbie przyjęć	0,00	Rozliczane stawką ryczałtową za gotowość do wykonywania medycznych czynności ratunkowych (Zarządzenie nr 102/2022/DSM Prezesa NFZ)
Zdarzenia wymagające hospitalizacji	3 873,68	Grupa JGP: S33 - Choroby alergiczne > 17 r.ż. Rozliczane grupą JGP – 1,64 zł / pkt rozliczeniowy; 2 362 pkt - wartość punktowa hospitalizacji (Zarządzenie nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ)

Skróty: JGP – jednorodne grupy pacjentów; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; POZ – podstawowa opieka zdrowotna

W modelu koszt leczenia działań niepożądanych jest obliczany na dawkę ważoną częstością występowania czterech kategorii AE. W analizie wrażliwości nie uwzględniono niezależnie zakresów zmienności kosztów leczenia dla poszczególnych działań niepożądanych, a oczekiwany koszt leczenia AE na dawkę w zakresie od +100% do -50%.

#### Koszty leczenia półpaśca i jego powikłań

W ramach zestawienia kosztów leczenia półpaśca, neuralgii popółpaścowej i innych powikłań wnioskodawca uwzględnił koszty świadczeń (porad lekarskich w ramach POZ i AOS, hospitalizacji) oraz leczenia farmakologicznego (przeciwwirusowego, przeciwbólowego, zapobiegania wtórnym zakażeniom bakteryjnym). Szczegółowe dane, na podstawie których dokonano oszacowań łącznych kosztów przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdz. 5.5. Podsumowanie kosztów leczenia przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 60. Koszty leczenia pacjentów z HZ i jego powikłaniami uwzględnione w analizie podstawowej (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 5.5)**

Stan uwzględniony w modelu	Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
HZ	Świadczenia zdrowotne		
	Leczenie farmakologiczne		
	Leczenie powikłań		
	<b>RAZEM:</b>		
PHN	Świadczenia zdrowotne		
	Leczenie farmakologiczne i nefarmakologiczne		
	<b>RAZEM:</b>		
HZ+PHN	Świadczenia zdrowotne		
	Leczenie farmakologiczne i nefarmakologiczne		
	Leczenie powikłań		
	<b>RAZEM:</b>		

Skróty: HZ – półpasiec (ang. *Herpes Zoster*); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PHN – neuralgia popółpaścowa (ang. *Post-Herpetic Neuralgia*)

Założenia dotyczące kosztów leczenia półpaśca i jego powikłań testowano w ramach analizy wrażliwości przyjmując zakres zmienności tych parametrów na poziomie  $\pm 30\%$ .

#### Użyteczności stanów zdrowia

W modelu uwzględniono użyteczności dla pełnego zdrowia w poszczególnych grupach wiekowych (wartości bazowe użyteczności zdrowia) oraz utratę jakości życia związaną z wystąpieniem półpaśca, półpaśca z neuralgią półpaścową oraz działań niepożądanych po szczepieniu. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 61. Wartości użyteczności stanów zdrowia oraz występowania półpaśca, półpaśca z neuralgią półpaścową oraz działań niepożądanych po szczepieniu uwzględnione w analizie podstawowej (źródło: AE wnioskodawcy, rozdz. 5.4)**

Stan/Zdarzenie		Użyteczność stanu/zdarzenia		Źródło
		Wartość (SE)	zakres $\pm 20\%$	
<b>Bazowe wartości użyteczności</b>				
Grupa wiekowa	50-59 lat	0,8990 (0,09173)	(0,7120 ;1,0000)	Młyńczak 2021
	60-64 lat	0,8690 (0,08867)	(0,6952 ;1,0000)	
	65-69 lat	0,8690 (0,08867)	(0,6952 ;1,0000)	
	70-79 lat	0,8320 (0,08490)	(0,6656 ;1,0000)	
	80+ lat	0,8320 (0,08490)	(0,6656 ;1,0000)	
<b>Wpływ występowania półpaśca (bez neuralgii półpaścowej)</b>				
[Redacted]				
Grupa wiekowa	50-59 lat			[Redacted]
	60-64 lat			
	65-69 lat			
	70-79 lat			
	80+ lat			
[Redacted]				
Grupa wiekowa	50-59 lat			

Stan/Zdarzenie		Użyteczność stanu/zdarzenia		Źródło
		Wartość (SE)	zakres $\pm 20\%$	
	60-64 lat			
	65-69 lat			
	70-79 lat			
	80+ lat			
<b>Wpływ występowania półpaśca i neuralgii półpaścowej</b>				
[REDACTED]				
Grupa wiekowa	50-59 lat			
	60-64 lat			
	65-69 lat			
	70-79 lat			
	80+ lat			
[REDACTED]				
Grupa wiekowa	50-59 lat			
	60-64 lat			
	65-69 lat			
	70-79 lat			
	80+ lat			
<b>Wpływ działań niepożądanych</b>				
<b>Miejscowe/ogólne AEs</b>				
Grupa wiekowa	50-59 lat	-0,00010	-	Le 2015
	60-64 lat	-0,00010	-	
	65-69 lat	-0,00010	-	
	70-79 lat	-0,00010	-	
	80+ lat	-0,00010	-	
<b>Ciężkie AEs</b>				
Grupa wiekowa	50-59 lat	-0,00820	-	Le 2015
	60-64 lat	-0,00820	-	
	65-69 lat	-0,00820	-	
	70-79 lat	-0,00820	-	
	80+ lat	-0,00820	-	

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane; SE – błąd standardowy

### Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 62. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Shingrix	Brak szczepienia	Shingrix	Brak szczepienia
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Shingrix vs braku szczepienia jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania Shingrix vs brak szczepienia wyniósł [redacted] zł/QALY w perspektywie NFZ oraz [redacted] zł/QALY w perspektywie wspólnej. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki dla analizy kosztów efektywności (CEA) znajdują się w AE wnioskodawcy, w rozdz. 6.1.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto produktu Shingrix, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>4</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [redacted].

Ze względu na fakt, iż obecnie nie są dostępne w Polsce inne szczepionki stosowane w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej zarówno refundowane, jak i nier refundowane, a więc brak jest aktywnego komparatora dla preparatu Shingrix w ocenianym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową i deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 2.6.).

#### Analiza deterministyczna

W ramach analizy jednokierunkowej wnioskodawca przetestował łącznie 29 scenariuszy (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 6.1.4.), zakładających skrajne wartości następujących parametrów:

- wskaźniki epidemiologiczne - w zakresie  $\pm 20\%$ 
  - roczna zapadalność na HZ;
  - roczna zapadalność nawrotu HZ;
  - odsetek przypadków HZ z PHN;
  - odsetek ponownych przypadków HZ z PHN;
  - odsetek pacjentów z komplikacjami;
  - śmiertelność z powodu HZ;
  - śmiertelność ogólna;

<sup>4</sup> 175 926 zł/QALY

- skuteczność szczepionki:
  - skuteczność szczepionki Shingrix względem HZ dla pierwszej dawki oraz drugiej dawki;
  - skuteczność szczepionki Shingrix względem PHN dla pierwszej dawki oraz drugiej dawki;
  - roczny spadek skuteczności szczepionki (*waning*) względem HZ oraz PHN, w zależności od wieku pacjenta oraz czasu od szczepienia;
- poziom *compliance* na poziomie 50% oraz 100%;
- wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia - [REDACTED]
- koszty w przypadku wystąpienia HZ i PHN oraz AEs związanych z podaniem szczepionki Shingrix – [REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – stosowanie preparatu Shingrix jest [REDACTED] od standardowego postępowania (braku szczepienia). W perspektywie NFZ [REDACTED]

[REDACTED]. W perspektywie wspólnej [REDACTED].

Zarówno w perspektywie NFZ, jak i w perspektywie wspólnej, [REDACTED].

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano warianty (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 6.1.5.), weryfikujące wpływ zmian wartości następujących parametrów:

- alternatywne stopy dyskontowe (0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych; 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych; 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych);
- alternatywny horyzont czasowy (10 lat);
- alternatywne założenia dot. skuteczności szczepień (Izurieta 2021 – takie same dla HZ i PHN; Izurieta 2021 – inne dla HZ i PHN; Sun 2021b);
- alternatywne wartości użyteczności stanów zdrowia – wartości utraty QALY z powodu HZ/PHN (na podstawie danych z USA – Curran 2018/Curran 2019; na podstawie danych z USA – Carpenter 2019/Giannelos 2023); u osób o obniżonej odporności – Curran 2017);
- alternatywne sposoby finansowania szczepionki Shingrix (odpłatność 50% z wpisaniem dodatkowo na listę Leków 75+; odpłatność ryczałtowa);
- uwzględnienie chorób współistniejących (choroby zwyrodnieniowe stawów i/lub kręgosłupa; zaburzenia układu oddechowego inne niż astma; nadciśnienie i/lub choroba niedokrwienna serca; potencjalne choroby o podłożu immunologicznym; choroby nerek; astma; cukrzyca; depresja).

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – stosowanie preparatu Shingrix jest [REDACTED] od standardowego postępowania (braku szczepienia). W perspektywie NFZ [REDACTED]

[REDACTED]. W perspektywie wspólnej [REDACTED].

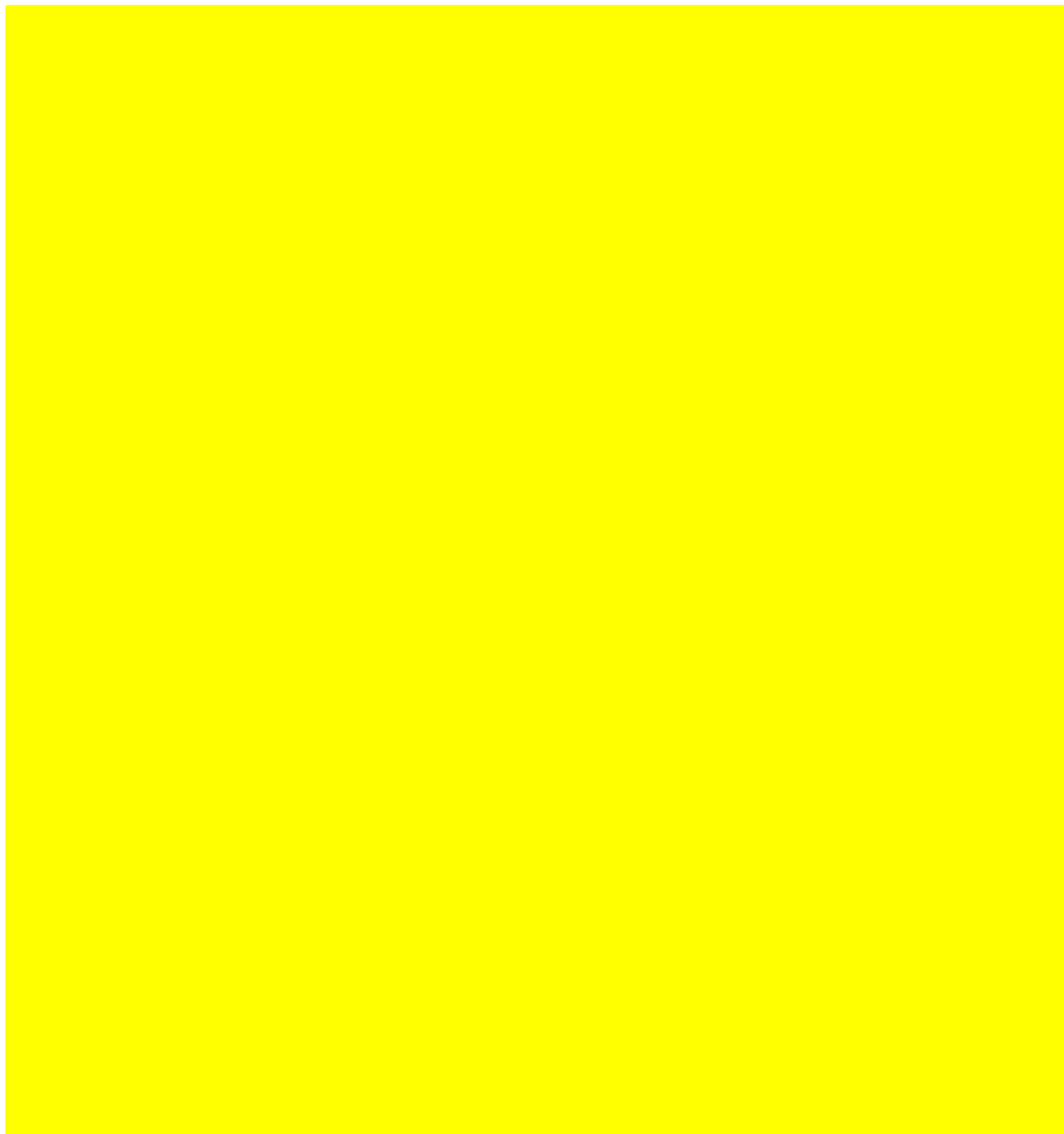
W perspektywie NFZ [REDACTED].

W perspektywie wspólnej [REDACTED].

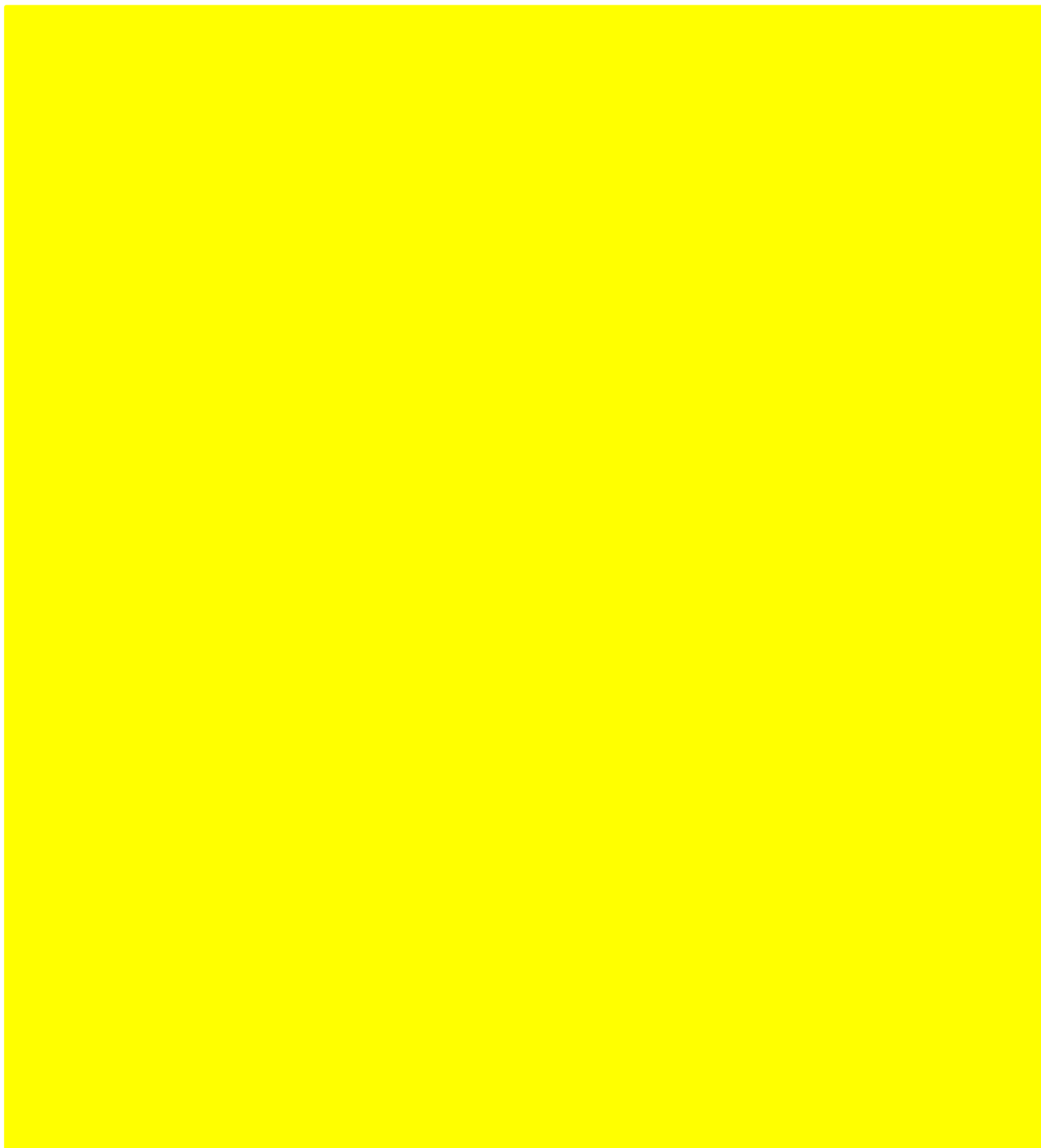


### Analiza probabilistyczna

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej preparatu Shingrix w perspektywie płatnika publicznego wyniosło 100%, a w perspektywie wspólnej ██████ (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 6.2.). Szczegółowe wyniki przedstawiają poniższe wykresy.



Rysunek 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości Shingrix vs brak szczepienia – perspektywa płatnika publicznego



**Rysunek 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości Shingrix vs brak szczepienia – perspektywa wspólna**

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 63. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Tak. Dodatkowo przedstawiono analizę kosztów efektywności (CEA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont (okres do 100 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

##### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

W celu oceny efektywności kosztowej produktu leczniczego Shingrix przeprowadzono adaptację do warunków polskich globalnego modelu ekonomicznego opracowanego przez Podmiot odpowiedzialny. Model ten umożliwia dostosowywanie go do warunków różnych systemów opieki zdrowotnej. Ograniczenia modelu opisano szerzej m.in. w publikacjach Curran 2017, Curran 2018 oraz van Oorschot 2019.

Do ograniczeń zastosowanego modelu ekonomicznego zaliczyć można:

- Wykorzystany w analizie kohortowy model umożliwia oszacowanie korzyści i kosztów wynikających ze szczepienia przeciwko półpaścowi tylko w pojedynczej kohorcie osób dorosłych w określonych podgrupach wiekowych.
- Oszacowania wskaźników zanikania skuteczności szczepienia w czasie po podaniu pierwszej/jednej dawki szczepionki oparte są na wynikach badań klinicznych dotyczących szczepionki żywej przeciwko półpaścowi. W związku z tym istnieje pewna niepewność co do tych oszacowań. Niemniej jednak założenia te zostały zweryfikowane wraz z grupą międzynarodowych ekspertów oraz wskaźniki te zostały uwzględnione w analizie wrażliwości, w której przyjęto szeroki zakres zmienności dla tej zmiennej. Dodatkowo w badaniach klinicznych dotyczących szczepionki Shingrix (ZOE-50/70) poziom compliance dla drugiej dawki szczepienia był bardzo wysoki, co zmniejsza ryzyko związane z tym ograniczeniem analizy (ograniczenie dotyczące oszacowanych korzyści dotyczy tylko osób, u których nie zostanie podany pełen schemat szczepienia). Równocześnie należy wziąć pod uwagę różnice w skuteczności obu

szczepionek. Wskazują one na znacznie wyższą skuteczność szczepionki Shingrix oraz krótszy czas utrzymywania się skuteczności szczepionki żywej, a więc przyjęcie wskaźników zanikania skuteczności na podstawie danych dotyczących szczepionki żywej można uznać za podejście konserwatywne.

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- Głównymi ograniczeniami analizy są brak długoterminowych danych skuteczności dla wnioskowanej technologii oraz ograniczone czasowo dane dot. zanikania skuteczności szczepionki Shingrix co powoduje konieczność ekstrapolacji wyników badań ZOE oraz przyjmowania założeń na podstawie danych dotyczących żywej szczepionki (LVZ). Testowany w analizie wrażliwości 10-letni horyzont czasowy wpłynął [REDACTED].
- W analizie wnioskodawcy arbitralnie przyjęto takie same wartości zapadalności dla nawrotu półpaśca i półpaśca z PHN, jak przy pierwszorazowym zachorowaniu, nie podano uzasadnienia dla takiego założenia, ani nie przetestowano go w ramach analizy wrażliwości.
- Jak wskazano w opisie modelu, rozdz. 5.1.1. przyjęto założenie, że szczepienie jest przeznaczone dla pacjentów w stanie „No HZ”, a więc zdrowych, którzy nie przebyli półpaśca. Nie uzasadniono braku możliwości zaszczepienia po przechorowaniu (w modelu stan „recover”). Zgodnie z AKL przechorowanie półpaśca stanowiło kryterium wykluczenia z badań ZOE, w ChPL Shingrix wskazano jednak, że dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania szczepionki Shingrix u osób z wcześniej przebyłym półpaścem. Dlatego też pracownicy ochrony zdrowia muszą indywidualnie ocenić korzyści i ryzyko związane ze szczepieniem przeciw półpaścowi danej osoby. Niemniej wnioskodawca nie odnosi się do możliwości podania szczepienia osobom, które przebyły zakażenie, ani w analizie podstawowej, ani w ramach analizy wrażliwości.
- W piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych zwrócono uwagę, że treść wskazania refundacyjnego określonego we wniosku obejmuje profilaktykę półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 65 lat i starszych. Natomiast analizy wnioskodawcy (w szczególności AKL oraz AE) zawężają populację do pacjentów immunokompetentnych w wieku 65 lat i starszych (brak uwzględnienia populacji osób z obniżoną odpornością). Co więcej zgodnie z ChPL Shingrix, wnioskowana szczepionka jest zarejestrowana w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej m.in. ogółem u osób w wieku 50 lat i starszych, bez zawężenia do pacjentów immunokompetentnych. W związku z powyższym, proszę o dostosowanie analiz farmakoekonomicznych tak, aby obejmowały całą populację pacjentów, określoną wskazaniem podanym we wniosku refundacyjnym. Wnioskodawca w odpowiedzi informuje, że analizy HTA skupiają się na ocenie szczepionki Shingrix w populacji ogólnej osób po 65 roku życia, analogicznie do pierwszego wskazania rejestracyjnego, dlatego badań ukierunkowanych na ocenę skuteczności w podgrupach pacjentów o zwiększonym ryzyku zachorowania na HZ ze względu na obniżoną odporność, nie uwzględniano w AK. W ramach uzupełnień dodano Aneks do AK, w którym przedstawiono wyniki badań oceniających skuteczność (zarówno RCT, jak i badania oceniające skuteczność praktyczną) w populacji o upośledzonej odporności/zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca, tam gdzie było to możliwe w podgrupie wiekowej 50+ lat. Niemniej, w zakresie danych dotyczących skuteczności, w modelu ekonomicznym wykorzystano jedynie dane z badań ZOE-50 i ZOE-70 dotyczące populacji ogólnej. Nie uwzględniono danych klinicznych z badań dotyczących populacji o zwiększonym ryzyku zachorowania na HZ.

#### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

##### Ograniczenia wnioskodawcy dotyczące danych wejściowych

- Brak danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na półpaśiec oraz częstości PHN i innych komplikacji w przebiegu półpaśca w Polsce. W Polsce nie prowadzi się aktywnego nadzoru epidemiologicznego dla półpaśca. Dostępnych danych nie można uwzględnić w analizie ekonomicznej także dlatego, że nie przedstawiają wyników w podgrupach wiekowych analizowanych w modelu ekonomicznym (podgrupy wiekowe w populacji 65+ lat). Z tego względu założenia dotyczące zapadalności i śmiertelności dla półpaśca oraz częstości PHN i innych powikłań w przebiegu półpaśca oparto na danych niemieckich. Niemcy należą do nielicznych krajów, w których prowadzi się aktywny nadzór epidemiologiczny półpaśca, dlatego oparcie założeń dotyczących epidemiologii półpaśca na danych niemieckich zmniejsza ryzyko błędnego oszacowania omawianych wskaźników epidemiologicznych.
- Brak danych dotyczących wartości użyteczności analizowanych w modelu stanów zdrowia dla Polski. W modelu przyjęto dane oszacowane dla populacji UK. Tylko w tych oszacowaniach przedstawiono

wartości utraty QALY w podziale na populację osób immunokompetentnych oraz populację osób z obniżoną odpornością (grupy ryzyka), z tego względu założenia dotyczące wartości użyteczności przyjęte w modelu wydają się być optymalne.

- Dane kosztowe opierają się na opinii pojedynczych ekspertów w dziedzinie leczenia bólu oraz z zakresu dermatologii. Uwzględniając powyższe, parametry wejściowe dotyczące kosztów leczenia półpaśca i jego powikłań poddano analizie wrażliwości, przyjmując bardzo szerokie przedziały zakresów zmienności tych parametrów. Dodatkowo uzyskane opinie ekspertów starano się zweryfikować na podstawie dostępnych danych oraz wyników doniesień naukowych.

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wiele założeń oparto na danych pochodzących z Niemiec z okresu przed wprowadzeniem szczepień na półpaśca (sprzed roku 2013).

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca wskazuje, iż w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Analizowano wyniki symulacji w przypadku użycia zerowych i skrajnych wartości parametrów wejściowych. Nie wykryto błędów podczas walidacji wewnętrznej (szczegóły: AE wnioskodawcy, rozdz. 4.1.).

Analitycy nie odnaleźli błędów w strukturze modelu. Wybrany model jest odpowiedni do analizowanego problemu decyzyjnego i pozwala na modyfikację parametrów wejściowych i weryfikację wyników.

#### Walidacja konwergencji

Autorzy analizy przeprowadzili wyszukiwanie analiz ekonomicznych dla wnioskowanego problemu zdrowotnego. Odnaleziono 17 analiz ekonomicznych. Ze względu na znaczne różnice metodologiczne między odnalezionymi analizami nie przeprowadzono porównania. Wnioskodawca wskazuje, że *w wszystkich analizach, tak jak w niniejszej pracy, uzyskano wyniki wskazujące na zmniejszenie liczby przypadków półpaśca i jego powikłań, a tym samym wzrost liczby uzyskanych QALY w grupie osób, które zostały zaszczepione względem grupy osób niezaszczepionych przeciwko półpaścowi. W większości odnalezionych prac, tak jak również w niniejszej analizie, wykazano także, iż strategia szczepień przeciwko półpaścowi szczepionką Shingrix jest kosztowo efektywna względem strategii braku szczepień. Poziom efektywności kosztowej szczepień przeciwko półpaścowi zależy w dużej mierze od założonej w modelach ekonomicznych ceny szczepionki oraz wyjściowych założeń i parametrów takich jak założenia dotyczące utrzymywania się skuteczności szczepionki, zapadalności na półpaśca oraz wartości utraty QALY w przebiegu półpaśca i jego powikłań* (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 4.2.).

Komentarz analityków Agencji:

Z punktu widzenia walidacji modelu wartościowe byłoby zaprezentowanie założeń i wyników wszystkich odnalezionych analiz – pozwoliłoby to na obserwację, które założenia najbardziej wpływają na wyniki.

#### Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazuje, że nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej ze względu na nieodnalezienie *polskich badań obserwacyjnych, które mogłyby posłużyć do walidacji długoterminowych efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu* (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 4.3.).

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była *ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych szczepionki przeciw półpaścowi Shingrix w profilaktyce półpaśca (herpes zoster, HZ) oraz neuralgii półpaścowej (post-herpetic neuralgia, PHN) u osób w wieku 65 lat i starszych, zgodnie z jednym ze wskazań do stosowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Shingrix.*

Wnioskowaną interwencję szczepionkę Shingrix porównano z dotychczasowym postępowaniem, tj. brakiem szczepienia.

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (okres do 100 lat).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Shingrix vs braku szczepienia jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania Shingrix vs brak szczepienia wyniósł [redacted] w perspektywie NFZ oraz [redacted] w perspektywie wspólnej. Wartość ta znajduje się [redacted] proggu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto [redacted], przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu (175 926 zł/QALY), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [redacted].

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową i deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – stosowanie preparatu Shingrix jest [redacted] od standardowego postępowania (braku szczepienia). W perspektywie NFZ [redacted]

[redacted]. W perspektywie wspólnej [redacted].

Głównymi ograniczeniami analizy są brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności dla wnioskowanej technologii oraz ograniczone czasowo dane dot. zanikania skuteczności szczepionki Shingrix, co powoduje konieczność ekstrapolacji wyników badań ZOE oraz przyjmowania założeń dotyczących żywej szczepionki.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było *oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych szczepionki przeciw półpaścowi Shingrix w profilaktyce półpaśca (herpes zoster, HZ) oraz neuralgii półpaścowej (post-herpetic neuralgia, PHN) u osób w wieku 65 lat i starszych, zgodnie z jednym ze wskazań do stosowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Shingrix.*

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym (okres od 1 stycznia 2024 r. do 31 grudnia 2028 r.).

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji szczepionki Shingrix we wnioskowanej populacji.

W scenariuszu nowym przyjęto, że szczepionka Shingrix zostanie objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu.

Jako komparator dla analizowanej interwencji wybrano brak szczepienia tj. brak profilaktyki przeciwko półpaścowi oraz neuralgii półpaścowej.

##### Poziom odpłatności i grupa limitowa

W analizie założono, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji szczepionki Shingrix w ocenianym wskazaniu, będzie ona finansowana w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z odpłatnością świadczeniobiorcy na poziomie 50% w ramach nowej grupy limitowej.

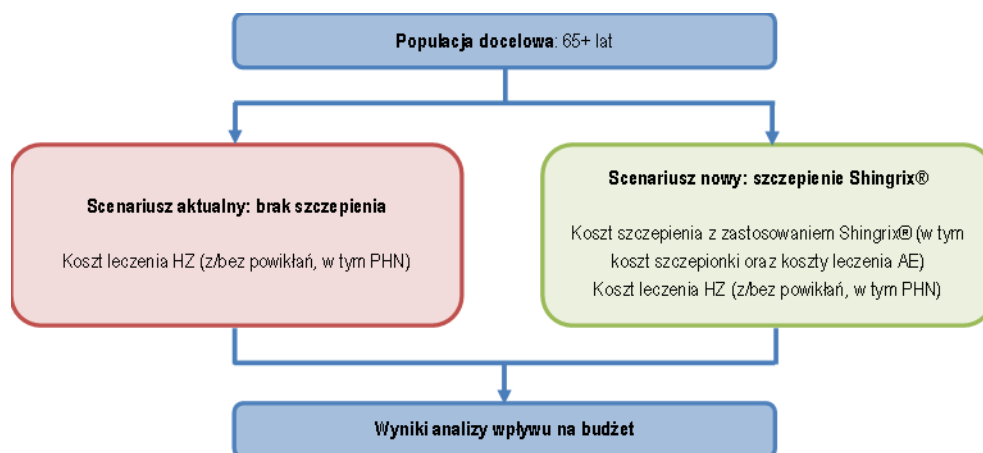
##### Analiza wrażliwości

Niepewność parametrów dotyczących wyszczepialności populacji docelowej testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. W celu oceny wpływu oszacowań pozostałych danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której uwzględniono zmianę parametrów dotyczących m.in. poziomu odpłatności czy też uwzględnienia szczepionki Shingrix na liście leków bezpłatnych dla seniorów w ramach programu 75+.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Struktura modelu analizy wpływu na budżet

Poniżej przedstawiono strukturę analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.



Rysunek 6. Struktura modelu analizy wpływu na budżet (źródło AWB wnioskodawcy str. 12)

### Populacja

Wnioskowana populacja obejmuje pacjentów w wieku 65 lat lub starszych.

W celu oszacowania populacji pacjentów w wieku 65 lat i starszych wnioskodawca posłużył się danymi GUS za rok 2022, w którym liczba ludności powyżej 65. roku życia wyniosła 7 353 455 osób. Powyższą liczbę wykorzystano jako wartość wyjściową do oszacowania liczby pacjentów na prognozowany horyzont tj. na lata 2024-2028.

Kolejno w celu oszacowania liczby pacjentów z populacji docelowej w poszczególnych latach horyzontu, liczbę pacjentów za rok 2022 w wieku 65 lat i powyżej

Szczegółowe wyniki oszacowań poziomu wyszczepialności w kolejnych latach horyzontu, które zaimplementowano do modelu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64. Poziom wyszczepialności w poszczególnych latach horyzontu przyjęty w modelu wnioskodawcy

Scenariusz	Poziom wyszczepialności				
	I rok (2024 r.)	II rok (2025 r.)	III rok (2026 r.)	IV rok (2027 r.)	V rok (2028 r.)
Scenariusz bazowy (wariant najbardziej prawdopodobny)					

Wnioskodawca w analizie wpływu na budżet przyjął, iż w ciągu pierwszych 3 lat zostaną wyszczepieni wszyscy pacjenci w wieku 65 lat i powyżej, natomiast w 4 i kolejnych latach nastąpi stabilizacja rynku i szczepieni będą wyłącznie pacjenci, którzy w danym roku ukończą 65 r.ż.

### Compliance

Compliance przyjęto na poziomie 70%, tj. założono, że 70% pacjentów, którzy przyjęli pierwszą dawkę szczepionki, przyjmie również drugą dawkę (na podstawie danych niemieckich).

### Koszty

Założenia i koszty przyjęto zgodnie z założeniami z AE.

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie obejmujące wydatki na szczepionkę, leczenie półpaśca (z/bez powikłań, w tym neuralgię półpaścową PHN) oraz leczenie zdarzeń niepożądanych, a także poziom



wyszczepialności i skuteczność szczepionki Shingrix (szczegółowe dane dot. powyższych założeń zawarto w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA).

Przyjęto, iż szczepionka może być podawana w ramach wizyt POZ. Ze względu na sposób rozliczania świadczeń zdrowotnych udzielanych w ramach POZ (stawka kapitacyjna a nie opłata za świadczenie/od ilości wizyt), podanie szczepionki przeciwko półpaścowi nie będzie generowało wtedy dodatkowych kosztów z perspektywy płatnika publicznego.

W poniższej tabeli zestawiono koszty szczepionki Shingrix przyjęte w AWB przy założeniu 50% poziomu odpłatności w ramach nowej grupy limitowej.

**Tabela 65. Koszt szczepionki Shingrix przyjęty w analizie wpływu na budżet**

Szczepionka	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Koszt / cykl szczepienia [PLN / cykl]	Koszt płatnika publicznego	Koszt pacjenta

Skróty: CD – cena detaliczna, CHB – cena hurtowa brutto, CZN -cena zbytu netto, UCZ – urzędowa ceny zbytu

### Udział w rynku

W analizie przyjęto, że jedyną dostępną szczepionką przeciwko półpaścowi będzie szczepionka Shingrix, tym samym będzie ona posiadać 100% udziałów w rynku.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 66. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	7 353 455				
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym					

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją szczepionki Shingrix we wnioskowanym wskazaniu będzie związane z

W perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent)

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 67. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mln PLN]				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
<b>Scenariusz istniejący</b>					
Koszt Shingrix					
Koszty pozostałe*					
Razem					
<b>Scenariusz nowy</b>					
Koszt Shingrix					

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mln PLN]				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>					
Koszt Shingrix	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■	■

\*koszty pozostałe uwzględniają leczenie zdarzeń niepożądanych oraz półpaśca  
Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

**Tabela 68. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa wspólna**

Kategoria kosztów	Perspektywa Wspólna (NFZ + pacjent) [mln PLN]				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
<b>Scenariusz istniejący</b>					
Koszt Shingrix	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>					
Koszt Shingrix	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>					
Koszt Shingrix	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■	■

\*koszty pozostałe uwzględniają leczenie zdarzeń niepożądanych oraz półpaśca  
Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 69. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet**

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Liczebność populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem danych GUS za rok 2022 r. Zdaniem wnioskodawcy przeprowadzenie prognozy na lata przyjętego horyzontu wiązałoby się ze zbyt dużym ograniczeniem analizy, z tego względu odstąpiono od ww. oszacowań. Ponadto należy zaznaczyć, iż do tej pory szczepionka przeciwko półpaścowi nie była refundowana w populacji 65 lat i powyżej, z tego względu brak jest wiarygodnych danych, które potwierdzałyby przyjęty przez wnioskodawcę poziom wyszczepialności. Pomimo iż parametr ten był testowany w ramach analizy wrażliwości, należy podkreślić niepewność oszacowań w tym zakresie.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 5-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Zgodne z aktualnym obwieszczeniem MZ.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca zakłada, iż szczepionka Shingrix będzie jedyną szczepionką dostępną na rynku przeciwko półpaścowi i z tego względu będzie przejmować 100% udziałów. Analitycy Agencji uznają powyższe założenie za zasadne.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca jako technologię alternatywną przyjął brak szczepienia. Z uwagi na fakt, iż obecnie nie ma innej dostępnej szczepionki przeciwko półpaścowi, należy uznać założenie wnioskodawcy za zasadne.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Szczepionka Shingrix nie jest aktualnie refundowana we wnioskowanym wskazaniu, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana roczna wielkość dostaw przedstawiona we wniosku refundacyjnym pokrywa prognozowane zapotrzebowanie zarówno dla wariantu podstawowego, jak i wariantu maksymalnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – 50% spełnia kryteria, o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowana szczepionka Shingrix miałyby być dostępna w ramach nowej już grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wykonano analizę wrażliwości, wraz z przedstawieniem wariantów minimalnego i maksymalnego. Przeprowadzono również deterministyczną analizę wrażliwości.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przeprowadził dyskusji w zakresie ograniczeń analizy wpływu na budżet.

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- Wnioskodawca nie przedstawił opisu założeń dla scenariuszy 4-13, co utrudnia weryfikację podstaw założeń oszacowań.

Nie przeprowadzono prognozy wielkości populacji na lata założonego horyzontu. Zdaniem wnioskodawcy *uwzględniając strukturę demograficzną populacji w Polsce w analizowanej grupie osób (liczba osób w poszczególnych rocznikach młodszych o od 1 do 10 lat niż obecni 65-latkowie, tj. osoby obecnie w wieku 55-64 lat, osiagająca w okresie najbliższych 10 lat wiek 65 lat będzie coraz mniejsza – obserwowany jest trend malejącej bezwzględnej liczby osób w populacji 65+ lat), szacowana wielkość populacji jest nie mniejsza niż wielkość populacji, która w rzeczywistości będzie osiagała wiek 65 lat w latach 2024-2028.* Niemniej należy wskazać, iż zdaniem prof. Witolda Owczarka ok. 4% (poziom wyszczepialności) populacji pacjentów w wieku 65 lat i powyżej mogłaby skorzystać z ocenianej technologii w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji. Wskazany przez eksperta poziom wyszczepialności jest [ ] niż założony przez wnioskodawcę w ramach analizy podstawowej. Co więcej, według danych od wnioskodawcy *w pierwszym roku po wprowadzeniu szczepionki Shingrix w Niemczech poziom wyszczepialności wynosił 1,5%. W kolejnych latach poziom ten rósł i wynosił odpowiednio 5,0% w drugim roku oraz 11,5% w trzecim roku.* Warto podkreślić, iż poziomy wyszczepialności przeciwko półpaścowi w Niemczech są [ ] niż te założone przez wnioskodawcę. Z uwagi na powyższe wyniki analizy wpływu na budżet należy interpretować z ostrożnością, gdyż wielkość oszacowanej populacji docelowej może być niedoszacowana.

- Wnioskodawca nie przetestował wariantu analizy wrażliwości z uwzględnieniem 100% compliance – jako wariant konserwatywny.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości



Tabela 70. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika oraz z perspektywy wspólnej

Kategoria kosztów [mln PLN]	I rok	%zmiana	II rok	%zmiana	III rok	%zmiana	IV rok	%zmiana	V rok	%zmiana
<b>Perspektywa płatnika</b>										
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant minimalny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant maksymalny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Odpłatność ryczałtowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Uwzględnienie listy 75+	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<b>Perspektywa wspólnej</b>										
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant minimalny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant maksymalny	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Kategoria kosztów [mln PLN]	I rok	%zmiana	II rok	%zmiana	III rok	%zmiana	IV rok	%zmiana	V rok	%zmiana
Odpłatność ryczałtowa	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Uwzględnienie listy 75+	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wskazała na niepewność związaną z oszacowaniem liczebności populacji. Niemniej biorąc pod uwagę brak dostępu do danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie liczebności populacji, odstąpiono od obliczeń własnych w tym zakresie.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych szczepionki przeciw półpaścowi Shingrix w profilaktyce półpaśca (herpes zoster, HZ) oraz neuralgii półpaścowej (post-herpetic neuralgia, PHN) u osób w wieku 65 lat i starszych, zgodnie z jednym ze wskazań do stosowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Shingrix w 5-letnim horyzoncie czasowym (okres od 1 stycznia 2024 r. do 31 grudnia 2028 r.).

Podstawowym ograniczeniem AWB jest niepewność dotycząca liczebności populacji. Należy zaznaczyć, iż do tej pory szczepionka przeciwko półpaścowi nie była refundowana w populacji 65 lat i powyżej, z tego względu brak jest wiarygodnych danych, które potwierdzałyby przyjęty przez wnioskodawcę poziom wyszczepialności. Zdaniem prof. Witolda Owczarka ok. 4% (poziom wyszczepialności) populacji pacjentów w wieku 65 lat i powyżej mogłoby skorzystać z ocenianej technologii w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji. Wskazany przez eksperta poziom wyszczepialności jest ■ niż założony przez wnioskodawcę w ramach analizy podstawowej. Pomimo iż parametr ten był testowany w ramach analizy wrażliwości, należy podkreślić niepewność oszacowań w tym zakresie.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Shingrix szczepionka przeciw półpaścowi we wskazaniu profilaktyka półpaśca (ang. *herpes zoster*) oraz neuralgii półpaścowej (ang. *post-herpetic neuralgia*) w grupie osób w wieku 65 lat i starszych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, [www.gov.uk](http://www.gov.uk)
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Przeprowadzono również przeszukanie poprzez wyszukiwarkę google.com oraz na stronach rządowych. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 4.09.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Shingrix, herpes zoster.

Odnaleziono dokumenty 5 organizacji. Każda z nich wskazywała na zasadność stosowania inaktywowanej szczepionki Shingrix m.in. w populacji osób  $\geq 50$  r.ż. Jedyni wytyczne australijskie PBAC zalecają szczepienie pacjentów w wieku 70 lat, a w wieku  $\geq 50$  r.ż. grup etnicznych szczególnie narażonych na zakażenia.

Dodatkowo na stronie HAS odnaleziono rekomendację z 2022 r. odnoszącą się do strategii zapobiegania półpaścowi. Wskazano w niej, że mając na uwadze przyszłą dostępność szczepionki Shingrix we Francji, w dniu 14 czerwca 2021 r. Generalna Dyrekcja Zdrowia skontaktowała się z HAS w celu ponownej oceny aktualnej strategii zapobiegania półpaścowi i neuralgii popółpaścowej, wieku i oceny umiejscowienia dwóch dostępnych szczepionek w prewencji (obecnie dostępna szczepionka Zostavax przeznaczona dla osób w wieku 50 lat i więcej zalecana jest we Francji od 2015 r. dla dorosłych od 65 do 74 r.ż., które przebyły już jeden lub więcej zakażeń półpaścem -szczepionka jest przeciwwskazana dla osób z obniżoną odpornością) (ocena ma zostać przeprowadzona w 2023 r.).

Odnaleziono również rekomendację organizacji STIKO/ Robert Koch Institute z 2023 (Niemcy), w której wskazano, że od 2018 r. standardowym postępowaniem jest podanie inaktywowanej szczepionki z adiuwantem Shingrix w zapobieganiu półpaścowi i PHN u osób w wieku  $\geq 60$  lat (szczepienie standardowe) oraz u osób powyżej 50. roku życia, które mają zwiększone ryzyko zachorowania z powodu choroby podstawowej czy też niedoboru odporności. Choroby te obejmują m.in. pacjentów z zakażeniem wirusem HIV, reumatoidalnym zapaleniem stawów, toczeniem rumieniowatym układowym, przewlekłą chorobą zapalną jelit, POCHP lub astmą oskrzelową, przewlekłą niewydolnością nerek lub cukrzycą.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 71. Rekomendacje refundacyjne i stanowiska organizacji specjalizujących się w szczepieniach dla szczepionki Shingrix**

Organizacja	Wynik oceny/data wydania decyzji	Treść i uzasadnienie
JCVI 2018-2023 Joint Committee on Vaccination and Immunisation, (Wielka Brytania)	Pozytywna	Wg JCVI z 2018 r. szczepionka Shingrix była zalecana dla osób z obniżoną odpornością, w przypadku przeciwwskazań do szczepionki Zostavax u osób w wieku od 70 do 79 r.ż., jednakże w tym czasie zapasy szczepionki Shingrix były niewystarczające, aby wdrożyć tą rekomendację Od 1 września 2021 r. szczepionka Shingrix była oferowana wszystkim osobom, które kwalifikowały się do szczepienia przeciwko półpaścowi, ale miały kliniczne przeciwwskazania do żywej szczepionki Zostavax ze względu na obniżoną odporność. W lutym 2019 r. w oparciu o model efektywności -kosztowej JCVI zalecił zmianę krajowego programu szczepień, tak aby szczepionka Shingrix była rutynowo podawana osobom w wieku 60 lat i osobom z obniżoną odpornością w wieku 50 lat i więcej. JCVI zaleciło również



Organizacja	Wynik oceny/data wydania decyzji	Treść i uzasadnienie
		<p>stopniowe szczepienie osób w wieku od 60 do 70 lat. Zalecenie oparto na wysokiej skuteczności, bezpieczeństwie i immunogenności produktu Shingrix obserwowanych w badaniach klinicznych. Dowody przemawiające za wprowadzeniem szczepionki w młodszym wieku, sugerują, że Shingrix zapewnia znacznie dłuższy czas trwania ochrony przed półpaścem niż szczepionka Zastavax.</p> <p>Od 1 września 2023 r. zgodnie z Zielną Księgą szczepionka Shingrix będzie stosowany w rutynowym programie szczepień (szczepienie powinno być oferowane dla osób w wieku 60 lat wraz z programem szczepień wychwytyjących do 80 r.ż.). W przypadku osób z ciężką immunosupresją szczepienie zalecane jest od 50 r.ż. (bez górnej granicy wieku).</p>
<p><b>PBAC 2014, 2018, 2023</b> (ponowna ocena) (Australia)</p>	<p>Pozytywna</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna:</b> dla Shingrix w określonych subpopulacjach.</p> <p>W listopadzie 2014 r. PBAC zalecił refundację Shingrix dla osób z prawidłową odpornością w wieku 70 lat, z uzupełnieniem szczepień u osób pomiędzy 71 a 79 rokiem życia. Szczepienie osób w wieku 71-79 lat ma być kontynuowane do października 2023 r.</p> <p>W 2018 r. nie zarekomendowano szczepień dla osób w wieku 60 lat ramach 5-letniego programu uzupełniającego.</p> <p>Pozytywna rekomendacja z 2023 r. dotyczyła stosowania szczepionki w ramach programu szczepień u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aborygenów i mieszkańców wysp w Cieśninie Torresa w wieku <math>\geq 50</math> lat oraz</li> <li>• mieszkańców w wieku <math>\geq 70</math> r.ż.</li> <li>• osób z obniżoną odpornością w wieku <math>\geq 18</math> lat ze stanami wysokiego ryzyka zakażenia półpaścem (zgodnie z definicją ATAGI są to: przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, przeszczep narządów mięszowych, nowotwory hematologiczne oraz zaawansowany lub nieleczony HIV z CD4 <math>&lt; 250/\mu\text{l}</math> lub z wyższą wartością dla CD4, której nie można ustalić na podstawie skutecznej terapii przeciwretrowirusowej; dodatkowo ATAGI wskazuje, że wszystkie osoby otrzymujące regularnie duże dawki ogólnoustrojowych kortykosteroidów, leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD) lub chemioterapię są w grupie wysokiego ryzyka półpaśca).</li> </ul> <p>PBAC odłożył w czasie decyzję dotyczącą szerszej populacji osób w wieku <math>\geq 18</math> lat z obniżoną odpornością ze zwiększonym ryzykiem zakażenia półpaścem do dalszej oceny ATAGI w zakresie właściwej definicji tej populacji. Rekomendacja była negatywna dla pacjentów w wieku 65-69 i <math>\geq 71</math> lat.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dla populacji, dla której wydano pozytywną rekomendację PBAC uznał, że zakres uzyskanych ICER-ÓW wskazywał na akceptowalną cenę, zaznaczył wysoką skuteczność kliniczną i wysoki priorytet stosowania ze względu na wysokie ryzyko zakażenia i powłkań. PBAC zauważył, że opłacalność szczepienia jest zależna od utrzymania jego skuteczności na okres dłuższy niż 10 lat, dla którego istnieją dane kliniczne. W związku z tym komitet uznał, że konieczne jest dalsza długoterminowa ocena skuteczności szczepienia i ponowna ocena opłacalności, jeśli długoterminowa skuteczność dawki przypominającej jest mniejsza od przewidywanej.</p>
<p><b>PHARMAC/ PTAC 2022</b> Pharmaceutical Management Agency, Nowa Zelandia</p>	<p>Pozytywna</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> dla szczepionki Shingrix</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komitet doradczy zalecił, aby Shingrix został umieszczony jako lek o wysokim priorytecie na liście szczepień dla osób wieku od 50 do 64 lat.</li> <li>• Komitet doradczy zalecił, aby rekombinowana szczepionka Shingrix została zamieszczona na liście jako niski priorytet dla osób pochodzenia etnicznego – Maorysów lub Pacyficznego w wieku 60 lat i starszych.</li> <li>• Komitet Doradczy zauważył, że osoby w wieku 18 lat lub starsze, z obniżoną odpornością oczekujące na przeszczep narządów litych lub komórek macierzystych, które miały wcześniej kontakt z wirusem ospy wietrznej stanowią grupę, która może odnieść korzyści ze stosowania szczepionki i kwestia ta zostanie rozważona na przyszłym spotkaniu.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przygotowując tę rekomendację Komitet wziął pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dowody na korzyść szczepionki rekombinowanej w porównaniu z obecnie finansowaną żywą, atenuowaną szczepionką przeciw półpaścowi (Zostvax);</li> <li>- duże potrzeb zdrowotne pacjentów z powłkami wynikającymi z zakażenia półpaścem;</li> <li>- w przypadku szczepionki rekombinowanej nie będzie wymagany okres karencji, który był wymagany pomiędzy szczepieniem żywą atenuowaną szczepionką a immunosupresją</li> <li>- niższa średnia długość życia i większa częstość występowania powłkań i hospitalizacji z powodu zakażeń półpaścem w populacji Maorysów i mieszkańców Pacyfiku.</li> </ul>

Organizacja	Wynik oceny/data wydania decyzji	Treść i uzasadnienie
<p><b>CADTH/NACI 2018 - 2022</b></p> <p>Canada's Drug and Health Technology Agency / National Advisory Committee on Immunization</p>	Pozytywna	<p><b>Przedstawiono informację</b> dotyczącą stosowania w pierwszej kolejności szczepionki Shingrix ze względu na jej wyższą skuteczność względem Zostavax. Szczepienie zalecano u osób w wieku od 50 lat (bez przeciwwskazań). Szczepionka Shingrix jest również rekomendowana u osób, które otrzymały wcześniej szczepionkę Zostavax (po co najmniej roku od szczepienia), albo chorowały na półpasiec (po co najmniej roku od zachorowania). Jej podanie może być rozważone także u osób w wieku <math>\geq 50</math> lat z obniżoną odpornością na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka (szczepionkę należy podać co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wskazano, iż obydwie szczepionki są bezpieczne, immunogenne i redukują zakażenia.</p> <p>- wskazano, że skuteczność szczepionek zmniejsza się z wiekiem i czasem od zaszczepienia w przypadku zastosowania szczepionki żywej, natomiast w przypadku zastosowania szczepionki rekombinowanej pozostaje wyższa i wydaje się zmniejszać w wolniejszym tempie (...)</p> <p>- obydwie szczepionki są kosztowo efektywne u pacjentów powyżej 50 r.ż. i starszych w porównaniu z brakiem szczepienia, szczególnie w grupie pacjentów w wieku 65-79 lat. Shingrix jest bardziej kosztowo-efektywny od szczepionki żywej.</p> <p>Na stronie Government of Canada odnaleziono informację, iż obecnie oceniane jest przez NACI stosowanie szczepionki Shingrix u osób w wieku 18 lat lub starszych z obniżoną odpornością (data aktualizacji strony: 01. 2022 r.)</p>
<p><b>ZIN 2021</b></p> <p>Zorginstituut Nederland, Holandia</p>	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> dla zamieszczenia produktu Shingrix w załączniku 1B i 2 w profilaktyce półpaśca i pokrewnych neuralgii popółpaściowych (profilaktyka wtórna zakażeń wirusem ospy wietrznej i półpaśca) w populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osób dorosłych <math>\geq 50</math> lat</li> <li>• Osób dorosłych <math>\geq 18</math> lat ze zwiększonym ryzykiem półpaśca.</li> </ul> <p>Komisja doszła ostatecznie do wniosku, że osoby w wieku <math>\geq 18</math> lat ze zwiększonym ryzykiem półpaśca, kwalifikujące się do szczepienia obejmują osoby:</p> <p>- które niedawno przeszły przeszczep komórek macierzystych (allogeniczny lub autologiczny) lub u których planowany jest przeszczep komórek macierzystych,</p> <p>- z guzem litym lub nowotworem hematologicznym, które są leczone immunosupresyjnie,</p> <p>- które niedawno przeszły przeszczep narządu; lub dla których planowane jest przeszczepienie narządu,</p> <p>- zarażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W uzasadnieniu wskazano na wpływ refundacji leku na wzrost wydatków z budżetu.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 72. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bulgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt Shingrix, szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem), proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol. 50 mcg proszku + 1 fiol. 0,5 ml zawiesiny, GTIN: 05909991364885,

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 2.07.2023 r., znak PLR.4500.927.2023.2.WMO (data wpływu do AOTMiT 2.07.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją szczepionki:

- Shingrix, szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem), proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol. 50 mcg proszku + 1 fiol. 0,5 ml zawiesiny, GTIN: 05909991364885

we wskazaniu: profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.07.2023 r., znak OT.423.0.14.2023.2.KO. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.08.2023 r.

### Problem zdrowotny

Półpasiec jest chorobą wirusową wywoływaną przez wirusa ospy wietrznej i półpaśca, ulegający reaktywacji w stanach obniżonej odporności u osób, które wcześniej przebyły pierwotne zakażenie w postaci ospy wietrznej, niezależnie od stopnia ciężkości zakażenia pierwotnego. Wirus VZV może rezydować w komórkach zwojowych rdzenia i zwojach nerwów czaszkowych w postaci latentnej, a w warunkach sprzyjających (obniżeniu odporności) ulegać reaktywacji.

Głównym czynnikiem ryzyka półpaśca jest obniżenie odporności typu komórkowego. Obniżenie odporności związane jest z zanikiem odporności związanym z wiekiem i czasem, który upłynął od pierwotnego zakażenia, oraz od obecności chorób współistniejących niekorzystnie wpływających na odporność lub przyjmowania leków immunosupresyjnych. Do czynników ryzyka zalicza się m.in.: wiek powyżej 65 lat, szczególnie zagrożone są osoby w 8. i 9. dekadzie życia, z nowotworami złośliwymi czy też leczone immunosupresyjnie.

W Polsce szacuje się, że roczna zapadalność na półpaśca w populacji ogólnej wynosi 3,39 na 1000 osobołat, w grupie 18-49 lat – 2,0/1000 osobołat, a w grupie osób  $\geq 50$  lat – 6,14/1000 osobołat.

U chorych immunokompetentnych rokowanie co do wyleczenia jest dobre, ale często przez wiele miesięcy utrzymuje się ból poherpetyczny. U osób z upośledzoną odpornością i w przypadku powikłań ryzyko trwałych następstw i zgonu zależy od przebiegu.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator w analizach obrano brak szczepienia przeciwko półpaścowi – brak profilaktyki przeciwko półpaścowi oraz neuralgii półpaścowej. Z uwagi na fakt, iż w obecnej chwili żadna szczepionka przeciwko półpaścowi nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce, brak szczepienia przeciwko półpaścowi jest obecnie istniejącą praktyką. Powyższe znajduje również potwierdzenie w wytycznych klinicznych, jak i opiniach ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych, z tego względu zdaniem Agencji wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania szczepionki Shingrix w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii popółpaścowej w populacji dorosłych osób w wieku 65 lat i starszych.

### Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania badań pierwotnych, do analizy głównej wnioskodawcy włączono 3 badania randomizowane ZOE-50, ZOE-70 oraz Chlibek 2013 obejmujące zastosowanie szczepionki Shingrix w porównaniu z placebo w populacji pacjentów w wieku 65 lat i starszych oraz 6 randomizowanych badań ZOSTER-028, ZOSTER-039, ZOE-HSCT/ZOSTER-002, ZOSTER-001, ZOSTER-041 oraz ZOSTER-015.

### Shingrix vs brak szczepienia (placebo) - populacja ogólna (zasadnicza AKL wnioskodawcy)

W populacji osób dorosłych, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki (populacja mTVC) stwierdzono IS niższe ryzyko wystąpienia półpaśca (ZOE-50: RR=0,04 [0,02; 0,07], w grupie wiekowej  $\geq 65$  lat: RR=0,05 [0,02; 0,13]; ZOE-70: RR=0,10 [0,07; 0,16]) w porównaniu do ramienia placebo (PLC).

W wyniku metaanalizy wyników badań ZOE-50 i ZOE-70 dla populacji osób w wieku  $\geq 50$  lat wykazano, że zastosowanie szczepionki Shingrix w porównaniu do grupy PLC związane jest niższym ryzykiem wystąpienia półpaśca o ok. 94% (RR=0,06 [0,02; 0,18]). Natomiast dla populacji osób w wieku  $\geq 70$  lat redukcję ryzyka wystąpienia półpaśca oszacowano na poziomie ok. 91% (RR=0,09 [0,06; 0,13]).

Również w populacji osób zaszczepionych co najmniej 1 dawką szczepionki Shingrix (populacja TVC) ryzyko wystąpienia półpaśca było IS niższe w grupie Shingrix (ZOE-50: RR=0,04 [0,02; 0,07], ZOE-70: RR=0,13 [0,09; 0,18]) niż w ramieniu PLC. Metaanaliza badań ZOE-50 oraz ZOE-70 wykazała, że zastosowanie szczepionki Shingrix związane jest z niższym ryzykiem wystąpienia choroby o 93% (RR=0,07 [0,02; 0,24]) w porównaniu do PLC.

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia neuralgii popółpaścowej (PHN) w populacji osób w wieku  $\geq 50$  zaszczepionych 2 dawkami szczepionki, metaanaliza badań (ZOE-50, ZOE-70) wykazała IS niższe ryzyko wystąpienia PHN o 90% (RR=0,10 [0,04; 0,26]) w porównaniu do PLC. Natomiast dla populacji osób w wieku  $\geq 70$  lat redukcję ryzyka wystąpienia półpaśca oszacowano na poziomie ok. 89% (RR=0,11 [0,04; 0,30]).

Ponadto, wyniki kumulacji wyników badań ZOE-50 i ZOE-70 wskazują, iż w populacji mTVC częstość powikłań półpaśca z innymi niż neuralgia popółpaścowa była IS niższa zarówno w grupie  $\geq 50$  lat oraz  $\geq 70$  lat odpowiednio o ok. 94% (RR=0,06 [0,01; 0,37]) oraz 92% (RR=0,08 [0,01; 0,51]) w porównaniu do PLC.

Skuteczność szczepionki Shingrix względem braku szczepienia w odniesieniu do redukcji obciążenia chorobą mierzonego w skali ZBPI wyniosła 98,4% w badaniu ZOE-50 i 92,1% w zbiorczej analizie ZOE-70. Oszacowana ogólna wartość skuteczności szczepienia w zmniejszaniu obciążenia chorobą w zakresie codziennych aktywności (ADL) mierzonego w skali ZBPI wynosiła 99,1% w badaniu ZOE-50 i 90,3% w zbiorczej analizie ZOE-70.

Około 50% uczestników badania ZOE-50 oraz ZOE-70 po zakończeniu fazy randomizacji zostało włączonych do udziału w fazie kontynuacji w ramach badania otwartego (ZOE-LFTU). W populacji mTVC u osób, u których nie wystąpił półpaśec w okresie 30 dni po podaniu drugiej dawki szczepionki/PLC, w okresie 9,6 lat ryzyko wystąpienia półpaśca było IS niższe w grupie Shingrix w porównaniu do PLC (RR=0,11 [0,09; 0,14]).

### Wyniki skuteczności Shingrix vs brak szczepienia (placebo) - populacja o upośledzonej odporności/zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca (Aneks do AKL wnioskodawcy)

Na podstawie badania ZOSTER-028 w populacji pacjentów z guzami litymi, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę szczepionki lub PLC (populacja TVC) nie stwierdzono IS różnic dotyczących zwiększonego podejrzenia półpaśca pomiędzy grupą zaszczepioną Shingrix i ramieniem PLC.

W badaniu ZOSTER-039 włączonym do analizy dla porównania Shingrix z placebo u pacjentów z nowotworami hematologicznymi wykazano, iż ryzyko wystąpienia półpaśca jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix w porównaniu do grupy placebo. Szacowana przez wnioskodawcę skuteczność szczepienia w prewencji epizodów półpaśca w populacji mTVC wyniosła ok. 86% (RR=0,14 [CI95%: 0,04; 0,55]).

W dwóch badaniach ZOSTER-001 i ZOSTER-002 analizowano pacjentów po aHSCT. W badaniu ZOSTER-002 szacowana przez wnioskodawcę redukcja ryzyka wystąpienia półpaśca u pacjentów wieku  $>50$  r.ż. w (populacja mTVC) wyniosła 63% (RR=0,37 [0,26; 0,52]).

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 [0,02; 2,05]).

Badania ZOSTER-041 oraz ZOSTER-015 włączono do analizy dla porównania Shingrix z placebo u pacjentów odpowiednio po przeszczepie nerki oraz u pacjentów zakażonych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia podejrzenia półpaśca (ZOSTER-041) oraz ryzyka wystąpienia półpaśca (ZOSTER-015).

### Skuteczność praktyczna

W ramach oceny skuteczności praktycznej w populacji ogólnej wnioskodawca przeprowadził dodatkowo przegląd systematyczny literatury, w wyniku którego zidentyfikowano 4 badania obserwacyjne (Izurieta 2021, Lu 2021, Sun 2021a, Sun 2021b) oceniające skuteczność szczepionki Shingrix w grupie osób zaszczepionych w porównaniu

do grupy osób niezaszczepionych. Natomiast w celu oceny skuteczności praktycznej w populacji o upośledzonej odporności/zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca wnioskodawca uwzględnił 3 badania kohortowe: Khan 2022, Kochhar 2021 i Baumrin 2021.

W obu populacjach wykazano IS wyższą skuteczność na korzyść szczepionki Shingrix podanej w 2. dawkach względem braku szczepienia. Wartość skuteczności (VE) szczepionki Shingrix w ochronie przed półpaścem wyniosła 70,1-85,5%; przed półpaścem ocznym 66,8-93,3%, zaś przed neuralgią 76,0%. Szczepionka Shingrix wykazywała skuteczność we wszystkich analizowanych podgrupach wiekowych.

Wśród populacji chorych z nieswoistym zapaleniem jelit podanie szczepionki Shingrix zmniejszało ryzyko półpaśca (Khan 2022, Kochhar 2021). W badaniu Baumrin 2021 w populacji pacjentów po aHSCT częstość występowania półpaśca wyniosła 36,7/1 000 osobołat (mediana czasu obserwacji: 263 dni) w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę szczepionki Shingrix, oraz 28,3/1 000 osobołat (mediana okresu obserwacji: 281 dni) w populacji chorych zaszczepionych 2 dawkami.

## **Analiza bezpieczeństwa**

### Profil bezpieczeństwa Shingrix vs brak szczepienia (placebo) - populacja ogólna

Metaanaliza wyników (ZOE-50, ZOE-70, Chlibek 2013) w populacji TVC nie wykazała IS różnic pomiędzy ramieniem Shingrix i PLC w częstości zgonów oraz w liczbie osób utraconych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wśród osób zaszczepionych Shingrix odnotowano 1 zgon uznany za potencjalnie związany ze szczepieniem z powodu posocznicy neutropenicznej. Nie wykazano IS różnic w częstotliwości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) ani SAE związanych ze szczepieniem. Metaanaliza wyników (ZOE-50, ZOE-70) nie wykazała IS różnic pomiędzy szczepionką Shingrix i PLC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia chorób autoimmunologicznych ogółem ani związanych ze szczepieniem.

Wykazano IS większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie Shingrix w porównaniu do PLC. Stwierdzono IS większe ryzyko wystąpienia miejscowych oraz systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) w ramieniu Shingrix w porównaniu do grupy PLC.

W grupie Shingrix w porównaniu do grupy placebo wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia spodziewanych systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem, spodziewanych miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem oraz niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również tych związanych ze szczepieniem.

Odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko w grupie Shingrix względem placebo dla każdego z miejscowych spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych (ból, rumień i obrzęk w miejscu podania; również te 3. stopnia ciężkości) oraz systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych takich jak: ból mięśni, zmęczenie, ból głowy, dreszcze, gorączka oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Zastosowanie Shingrix wpływa również na wzrost ryzyka powyższych systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych w 3. stopniu ciężkości z wyjątkiem gorączki 3. stopnia, dla której nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

### Profil bezpieczeństwa Shingrix vs brak szczepienia - populacja o zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca

Metaanaliza wyników badań włączonych do analizy w populacji TVC wykazała brak IS różnic pomiędzy ramieniem Shingrix i PLC w zakresie częstości zgonów, utraty pacjentów z badania, nawrotów lub pogorszenia choroby podstawowej u pacjentów, występowania SAE w analizie głównej oraz w okresie 30 dni po szczepieniu, TRAE, ani w częstości występowania potencjalnych chorób o podłożu autoimmunologicznym.

Metaanaliza wyników badań włączonych do analizy w populacji TVC wykazała IS różnice pomiędzy ramieniem Shingrix i PLC w częstości występowania miejscowych NOP ogółem (RR=7,81 [5,22; 11,70]) i ogółem 3. stopnia ciężkości (RR=42,58 [116,77; 108,12]). Stwierdzono IS różnice w odniesieniu do częstości odczuwania bólu (RR=7,30 [5,03; 10,58]), w tym 3. stopnia ciężkości (RR=29,29 [12,58; 68,20]), rumienia (RR=28,48 [17,88; 45,37]), w tym 3. stopnia ciężkości (RR=18,51 [5,28; 64,82]), obrzęku (RR=20,04 [11,76; 34,15]) w tym 3. stopnia ciężkości (RR=10,25 [2,48; 42,36]), na niekorzyść szczepionki Shingrix.

Istotnie statystycznie większe ryzyko w grupie Shingrix względem placebo wykazano w odniesieniu do częstości występowania systemowych NOP ogółem (RR=1,38 [1,25; 1,53]) w tym: bólu mięśni (RR=2,18 [1,97; 2,41]), zmęczenia (RR=1,48 [1,24; 1,77]), bólu głowy (RR=1,58 [1,29; 1,92]), dreszczy (RR=2,33 [1,65; 3,29]), gorączki (RR=3,37 [2,71; 4,18]) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (RR=1,41 [1,05; 1,88])

W grupie Shingrix w porównaniu do grupy placebo wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko w odniesieniu do spodziewanych systemowych odczynów poszczepiennych w stopniu ciężkości 3. ogółem (RR=2,00 [1,59; 2,51]), w tym bólu mięśni (RR=3,22 [2,20; 4,73]), zmęczenia (RR=1,95 [1,44; 2,63]), bólu głowy (RR=1,90 [1,20; 3,03]) oraz dreszczy (RR=4,97 [2,74; 9,00]).

### Bezpieczeństwo praktyczne

W badaniach włączonych do analizy głównej profil bezpieczeństwa opisany w 11 (12 publikacji) badaniach obserwacyjnych z lub bez grupy kontrolnej, był zgodny z profilem bezpieczeństwa zgłaszanym w badaniach klinicznych. Dodatkowo Goud 2021 wskazał na wzrost ryzyka wystąpienia zespołu Guillaina-Barré (GBS) wśród osób zaszczepionych RZV (ryzyko oceniono jako niewielkie – 3/1 000 000 dawek). W Bruxvoort 2022a wykazano, że stosowanie Shingrix IS wpływa na zmniejszenie ryzyka COVID-19 (HR=0,84 [0,81; 0,87]) oraz hospitalizacji z powodu COVID-19 (HR=0,68 [0,64; 0,74]). W grupie osób zaszczepionych Shingrix, w Paramswaran 2023a odnotowano zmniejszone ryzyko udaru po półpaścu (OR=0,57 [0,46; 0,72]), zaś w Parameswaran 2023b wskazano na mniejsze ryzyko zawału serca po zachorowaniu na półpasiec (OR= 0,82 [0,74; 0,92]).

W populacji o upośledzonej odporności/zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca, w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania szczepionki Shingrix w praktyce klinicznej, wnioskodawca odnalazł 9 nierandomizowanych badań, których wyniki przedstawiono w następujących publikacjach– Baumrin 2021 (pacjenci po aHSCT), Barghash 2020 (pacjenci po przeszczepie serca), Gupta 2022 (pacjenci z chorobami reumatycznymi), Khan 2022 (osoby z nieswoistym zapaleniem jelit), Lenfant 2021 (osoby z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym), Leung 2022 (osoby z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym), Satyam 2020 (osoby z IBD), Stevens 2020 (osoby z RZS i innymi systemowymi chorobami reumatycznymi) i Venerito 2023 (osoby z RZS). Włączone do analizy badania oceniające bezpieczeństwo szczepionki Shingrix w praktyce klinicznej potwierdzają profil bezpieczeństwa szczepionki przedstawiony w ramach badań pierwotnych przedstawionych w niniejszej AWA. Po zastosowaniu szczepionki nie stwierdzono wzrostu ryzyka zaostrzenia choroby podstawowej (w porównaniu do obserwowanej w badaniach klinicznych) ani śmiertelności w analizowanych grupach. W populacji chorych po aHSCT nie zaobserwowano wzrostu ryzyka GVHD ani ryzyka odrzucenia przeszczepu po szczepieniu (Baumrin 2021, Barghash 2020). U chorych z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym leczonych glikokortykosteroidami (GKS) stwierdzono wzrost częstości zaostrzeń choroby podstawowej po podaniu szczepionki Shingrix (Lenfant 2021).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była *ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych szczepionki przeciw półpaścowi Shingrix w profilaktyce półpaśca (herpes zoster, HZ) oraz neuralgii półpaścowej (post-herpetic neuralgia, PHN) u osób w wieku 65 lat i starszych, zgodnie z jednym ze wskazań do stosowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Shingrix.*

Wnioskowaną interwencję szczepionkę Shingrix porównano z dotychczasowym postępowaniem, tj. brakiem szczepienia.

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (okres do 100 lat).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Shingrix vs braku szczepienia jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania Shingrix vs brak szczepienia wyniósł [redacted] w perspektywie NFZ oraz [redacted] w perspektywie wspólnej. Wartość ta znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto [redacted], przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (175 926 zł/QALY), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [redacted].

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową i deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – stosowanie preparatu Shingrix jest [redacted] od standardowego postępowania (braku szczepienia). W perspektywie NFZ [redacted]

[redacted]. W perspektywie wspólnej [redacted].

Głównymi ograniczeniami analizy są brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności dla wnioskowanej technologii oraz ograniczone czasowo dane dot. zanikania skuteczności szczepionki Shingrix, co powoduje konieczność ekstrapolacji wyników badań ZOE oraz przyjmowania założeń dotyczących żywej szczepionki.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Podstawowym ograniczeniem AWB jest niepewność dotycząca liczebności populacji. Należy zaznaczyć, iż do tej pory szczepionka przeciwko półpaścowi nie była refundowana w populacji 65 lat i powyżej, z tego względu brak jest wiarygodnych danych, które potwierdzałyby przyjęty przez wnioskodawcę poziom wyszczepialności. Zdaniem prof. Witolda Owczarka ok. 4% (poziom wyszczepialności) populacji pacjentów w wieku 65 lat i powyżej mogłoby skorzystać z ocenianej technologii w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji. Wskazany przez eksperta poziom wyszczepialności jest [redacted] niż założony przez wnioskodawcę w ramach analizy podstawowej. Pomimo iż parametr ten był testowany w ramach analizy wrażliwości, należy podkreślić niepewność oszacowań w tym zakresie.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania wytycznych refundacyjnych odnaleziono dokumenty 5 organizacji. Każda z nich wskazywała na zasadność stosowania inaktywowanej szczepionki Shingrix m.in. w populacji osób  $\geq 50$  r.ż. Jedynie wytyczne australijskie PBAC zalecają szczepienie pacjentów w wieku 70 lat, a w wieku  $\geq 50$  r.ż. grup etnicznych szczególnie narażonych na zakażenia.

Co więcej odnaleziono również rekomendację organizacji STIKO/ Robert Koch Institute z 2023 (Niemcy), w której wskazano, że od 2018 r. standardowym postępowaniem jest podanie inaktywowanej szczepionki z adiuwantem Shingrix w zapobieganiu półpaścowi i PHN u osób w wieku  $\geq 60$  lat (szczepienie standardowe) oraz u osób powyżej 50. roku życia, które mają zwiększone ryzyko zachorowania z powodu choroby podstawowej czy też niedoboru odporności.

#### **Uwagi dodatkowe**

Brak



## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 73. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach analizy ekonomicznej</b>		
<p>Analiza wrażliwości nie zawiera określenia i uzasadnienia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (<b>§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia oraz § 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy wrażliwości nie przeprowadzono testowania z uwzględnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) danych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepionki Shingrix raportowanych w badaniach skuteczności praktycznej;</li> <li>b) wartości użyteczności związanych z wystąpieniem półpaśca lub wystąpieniem półpaśca i neuralgii półpaścowej raportowanych w innych publikacjach źródłowych (alternatywne wartości dekrementu użyteczności);</li> <li>c) alternatywnych długości horyzontu;</li> <li>d) wariantu, w którym po 3 latach refundacji szczepionki Shingrix szczepione będą nie ty ko osoby osiągające w danym roku wiek 65 lat;</li> <li>e) wariantu, w którym szczepionka Shingrix zostanie objęta kalendarzem szczepień i będzie wydawana pacjentom bezpłatnie;</li> <li>f) wariantu, w którym szczepionka Shingrix będzie wydawana pacjentom bezpłatnie w ramach listy 75+.</li> </ul> <p>Ponadto w ramach tabelarycznego zestawienia danych wykorzystanych w modelu (tabela 42, str. 66-69 AE) nie przedstawiono uzasadnienia i źródła wartości wykorzystanych w ramach analizy wrażliwości, a jedynie odniesienia do rozdziałów AE, w ramach których założenia nie zostały szczegółowo omówione (np. poziom wyszczepialności, czy też odsetek pacjentów z półpaścem i neuralgią półpaścową).</p> <p>Część zakresów zmienności testowanych w ramach analizy wrażliwości została przyjęta arbitralnie bez wystarczającego uzasadnienia np. w zakresie wskaźników epidemiologicznych czy też wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, utraty użyteczności. Analiza wrażliwości powinna zostać uzupełniona w powyższym zakresie.</p>	?	<p>W ramach aktualizacji nie dodano wariantu wskazanego w punkcie).</p> <p>W wyjaśnieniach wskazano:</p> <p><i>Punkt e) – wariant finansowania nie podlega Ustawie o refundacji w ramach wniosku refundacyjnego (przy czym z perspektywy łącznej wyniki AE w takim wariantcie byłyby zbliżone do wyników AE z tej perspektywy w głównym scenariuszu przyjętym w analizie).</i></p>

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Bastidas 2019 Bastidas A.; Catteau G.; Volpe S.; et al. Long-term immunological persistence of the adjuvanted recombinant Zoster vaccine: Clinical data and mathematical modeling. *Open Forum Infectious Diseases* (2019) 6 Supplement 2 (S84-S85). doi:10.1093/ofid/ofz359.183.
- Baumrin 2021 Baumrin E, Izaguirre NE, Bausk B, et al. 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.
- Bountry 2022 Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J, Tinoco JC, Yu CJ, et al. Zoster-049 Study Group. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis.* 2022 Apr 28;74(8):1459-1467.
- Chlibek 2013 Chlibek R, Bayas JM, Collins H, et al. Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine against herpes zoster in adults  $\geq 50$  years of age. *J Infect Dis.* 2013 Dec 15;208(12):1953-61. doi: 10.1093/infdis/jit365. Erratum in *J Infect Dis.* 2021 Feb 3;223(2):353.
- Cunningham 2016 Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al; ZOE-70 Study Group. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 2016 Sep 15;375(11):1019-32. doi: 10.1056/NEJMoa1603800.
- Cunningham 2018 Cunningham AL, Heineman TC, Lal H, et al; ZOE-50/70 Study Group. Immune Responses to a Recombinant Glycoprotein E Herpes Zoster Vaccine in Adults Aged 50 Years or Older. *J Infect Dis.* 2018 May 5;217(11):1750-1760. doi: 10.1093/infdis/jiy095.
- Curran 2019 Curran D, Oostvogels L, Heineman T, et al; ZOE-50/70 Study Group. Quality of Life Impact of an Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Adults Aged 50 Years and Older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019 Jul 12;74(8):1231-1238. doi: 10.1093/gerona/gly150.
- Dagnew 2019 Dagnew AF, Ilhan O, Lee WS, et al; Zoster-039 study group. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with hematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019 Sep;19(9):988-1000.
- Izurieta 2021 Izurieta HS, Wu X, Forshee R, Lu Y, Sung HM, et al. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure. *Clin Infect Dis.* 2021 Sep 15;73(6):941-948. doi: 10.1093/cid/ciab125.
- Khan 2022 Khan N, Wang L, Trivedi C, et al. 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.
- Khan 2022 Khan N, Trivedi C, Aberra F, et al. 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.
- Kochhar 2021 Kochhar GS, Desai A, Caldera DO F, et al. 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.
- Kovac 2018 Kovac M, Lal H, Cunningham AL, et al; ZOE-50/70 Study Group. Complications of herpes zoster in immunocompetent older adults: Incidence in vaccine and placebo groups in two large phase 3 trials. *Vaccine.* 2018 Mar 14;36(12):1537-1541. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.029.
- Lal 2015 Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al; ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015 May 28;372(22):2087-96. doi: 10.1056/NEJMoa1501184. Comment in *N Engl J Med.* 2015 May 28;372(22):2149-50. *N Engl J Med.* 2015 Oct 15;373(16):1576-7. *N Engl J Med.* 2015 Oct 15;373(16):1575-6. *N Engl J Med.* 2015 Oct 15;373(16):1576.
- Lu 2021 Lu A, Sun Y, Porco TC, et al. Effectiveness of the Recombinant Zoster Vaccine for Herpes Zoster Ophthalmicus in the United States. *Ophthalmology.* 2021 Dec;128(12):1699-1707. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.017.
- Stadtmauer 2021 Stadtmauer EA, Sullivan KM, El Idrissi M, et al. 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.
- Strezova 2022 Strezova A, Diez-Domingo J, Al Shawafi K, et al; Zoster-049 Study Group. Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Oct 23;9(10):ofac485.
- Sun 2021a Sun Y, Jackson K, Dalmon CA, Shapiro BL, Nie S, Wong C, et al. Effectiveness of the recombinant zoster vaccine among Kaiser Permanente Hawaii enrollees aged 50 and older: A retrospective cohort study. *Vaccine.* 2021 Jun 29;39(29):3974-3982. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.056.
- Sun 2021b Sun Y, Kim E, Kong CL, Arnold BF, Porco TC, Acharya NR. Effectiveness of the Recombinant Zoster Vaccine in Adults Aged 50 and Older in the United States: A Claims-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2021 Sep 15;73(6):949-956. doi: 10.1093/cid/ciab121.
- Vink 2020 Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, et al; 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).
- Vink 2020 Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, et al; 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.

ZOSTER-015 Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, et al; 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.

Xia 2022 Xia Y, Zhang X, Zhang L, Fu C. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccine in the immunocompetent and immunocompromised subjects: A systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol*. 2022 Sep 30;13:978203. doi: 10.3389/fimmu.2022.978203.

Mbinta 2022 Mbinta JF, Nguyen BP, Awuni PMA, Paynter J, Simpson CR. Post-licensure zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev*. 2022 Apr;3(4):e263-e275. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00039-3.

Gidengil 2021 Gidengil C, Goetz MB, Newberry S, Maglione M, Hall O, Larkin J, Motala A, Hempel S. Safety of vaccines used for routine immunization in the United States: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021 Jun 23;39(28):3696-3716. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.03.079.

McGirr 2019 McGirr A, Widenmaier R, Curran D, Espi e E, Mrkvan T, Oostvogels L, Simone B, McElhaney JE, Burnett H, Haeussler K, Thanos A, Wang X, Newson RS. The comparative efficacy and safety of herpes zoster vaccines: A network meta-analysis. *Vaccine*. 2019 May 16;37(22):2896-2909. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.014.

Tricco 2018 Tricco AC, Zarin W, Cardoso R, Veroniki AA, Khan PA, Nincic V, Ghassemi M, Warren R, Sharpe JP, Page AV, Straus SE. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2018 Oct 25;363:k4029. doi: 10.1136/bmj.k4029.

Senderovich 2019 Senderovich H, Grewal J, Mujtaba M. Herpes zoster vaccination efficacy in the long-term care facility population: a qualitative systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2019 Aug;35(8):1451-1462. doi: 10.1080/03007995.2019.1600482.

Okoli 2022 Okoli GN, Al-Yousif Y, Reddy VK, L e ML, Neilson CJ, Abou-Setta AM. The Number Needed to Vaccinate (NNV) against herpes zoster: a systematic review with meta-analysis. *Infect Dis (Lond)*. 2022 May;54(5):356-366. doi: 10.1080/23744235.2021.2018493.

Jia 2023 Jia YH, Dong YB, Jiang HY, Li AJ. Effects of herpes zoster vaccination and antiviral treatment on the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2023 May 17;14:1176920. doi: 10.3389/fneur.2023.1176920.

Hamad 2021 Hamad MA, Allam H, Sulaiman A, Murali K, Che kh 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.

Racine 2020 Racine  , 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.

Lenfant 2021 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.

Leung 2022 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.

Satyam 2020 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.

Stevens 2020 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.

Venerito 2023 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

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACIP 2022 Kroger A, Bahta L, Hunter P. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) - <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf> (data dost pu: 6.09.2023 r.)

Anderson TC, Masters NB, Guo A, Shepersky L, Leidner AJ, Lee GM, Kotton CN, Dooling KL. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged  $\geq 19$  Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Jan 21;71(3):80-84.

Australian Government Department of Health and Aged Care 2022 Australian Government Department of Health and Aged Care. Australian Immunisation Handbook. 2022. <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/zoster-herpes-zoster> (data dost pu: 6.09.2023 r.)

Australian Technical Advisory Group on Immunisation 2022 The Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Statement on the clinical use of zoster vaccine in older adults in Australia. 2022 - <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/05/statement-on-the-clinical-use-of-zoster-vaccine-in-older-adults-in-australia-statement-on-the-clinical-use-of-zoster-vaccine-in-older-adults-in-australia.pdf> (data dost pu: 6.09.2023 r.)

CADTH/NACI 2018-2022	<a href="https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/healthy-living/updated-recommendations-use-herpes-zoster-vaccines-eng.pdf">https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/healthy-living/updated-recommendations-use-herpes-zoster-vaccines-eng.pdf</a> <a href="https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-(shingles)-vaccine.html#t1">https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-(shingles)-vaccine.html#t1</a> (data dostępu 4.09.2023 r.)
CDC 2022	Clinical Considerations for Use of Recombinant Zoster Vaccine (RZV, Shingrix) in Immunocompromised Adults Aged ≥19 Years - <a href="https://www.cdc.gov/shingles/vaccination/immunocompromised-adults.html#clinical-guidance">https://www.cdc.gov/shingles/vaccination/immunocompromised-adults.html#clinical-guidance</a> (data dostępu: 6.09.2023 r.) CDC. Summary of Recommendations. <a href="https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/shingrix/recommendations.html#summary-recommendations">https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/shingrix/recommendations.html#summary-recommendations</a> (data dostępu: 6.09.2023 r.)
EICA 2019	Ecarnot F, Bernabei R, Gabutti G, Giuffrida S, Michel JP, Rezza G, Maggi S. Adult vaccination as the cornerstone of successful ageing: the case of herpes zoster vaccination. A European Interdisciplinary Council on Ageing (EICA) expert focus group. <i>Aging Clin Exp Res.</i> 2019 Mar;31(3):301-307.
Government of Canada 2022	Government of Canada. Herpes zoster (shingles) vaccine: Canadian Immunization Guide. 2022. <a href="https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-(shingles)-vaccine.html">https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-(shingles)-vaccine.html</a> (data dostępu: 6.09.2023 r.)
HAS 2021	<a href="https://www.cpias-ile-de-france.fr/docprocom/doc/has-cadrage-vaccination-zona-301122.pdf">https://www.cpias-ile-de-france.fr/docprocom/doc/has-cadrage-vaccination-zona-301122.pdf</a> (data dostępu: 4.09.2023 r.)
Hus 2018	Hus, A, Piekarska, J, Roliński, et al. Szczepienia ochronne u dorosłych chorych na nowotwory hematologiczne oraz u chorych z asplenią – zalecenia PTHiT i sekcji do spraw zakażeń PALG. <i>Acta Haematologica Polonica</i> , 2018; Volume 49: Issue 3.
ICV1 2018-2023	<a href="https://www.gov.uk/government/publications/shingles-vaccination-guidance-for-healthcare-professionals/shingles-immunisation-programme-information-for-healthcare-practitioners">https://www.gov.uk/government/publications/shingles-vaccination-guidance-for-healthcare-professionals/shingles-immunisation-programme-information-for-healthcare-practitioners</a> (data dostępu: 4.09.2023 r.)
Kuchar 2023	Kuchar E., Rudnicka L., Kocot-Kępska M. i wsp.: Szczepienie przeciwko półpaścowi. Zalecenia grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Wakcynologii, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. <i>Med. Prakt.</i> , 2023; 5: 64-72.
National Advisory Committee on Immunization 2018	An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI). Updated Recommendations on the Use of Herpes Zoster Vaccines. 2018. <a href="https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2018-44/issue-9-september-6-2018/article-6-2018-naci-update-herpes-zoster-vaccines.html">https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2018-44/issue-9-september-6-2018/article-6-2018-naci-update-herpes-zoster-vaccines.html</a> (data dostępu: 6.09.2023 r.)
Parczewski 2023	Parczewski M., et al. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2023 - <a href="https://www.ptnaids.pl/images/pliki/aids_2023-zakladki.pdf">https://www.ptnaids.pl/images/pliki/aids_2023-zakladki.pdf</a> (data dostępu: 6.09.2023 r.)
PBAC 2014, 2018, 2023	<a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/files/varicella-zoster-vaccine-psd-03-2023.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/files/varicella-zoster-vaccine-psd-03-2023.pdf</a> (data dostępu 4.09.2023 r.)
PHARMAC 2022	<a href="https://pharmac.govt.nz/assets/2022-05-Immunisation-Advisory-Committee-Record.pdf">https://pharmac.govt.nz/assets/2022-05-Immunisation-Advisory-Committee-Record.pdf</a> (data dostępu: 4.09.2023 r.)
STIKO/ Robert Koch Institute 2023	<a href="https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommendations/04_23_englisch.pdf?blob=publicationFile">https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommendations/04_23_englisch.pdf?blob=publicationFile</a> (data dostępu: 4.09.2023 r.)
ZIN 2021	<a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/06/14/gvs-advies-shingrix">https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/06/14/gvs-advies-shingrix</a> (data dostępu: 4.09.2023 r.)

### Pozostałe publikacje

Bricout 2015	Bricout H, Haugh M, Olatunde O, Prieto RG. Herpes zoster-associated mortality in Europe: a systematic review. <i>BMC Public Health.</i> 2015 May 5;15:466.
Bujnowska-Fedak 2018	Bujnowska-Fedak MM, Węgierek P. Pacjent z półpaścem w praktyce lekarza rodzinnego. <i>Forum Medycyny Rodzinnej</i> 2018, 12(3):107-14.
Carpenter 2019	Carpenter CF, Aljasseem A, Stassinopoulos J, Pisacreta G, Hutton D. A Cost-effectiveness Analysis of an Adjuvanted Subunit Vaccine for the Prevention of herpes Zoster and Post-herpetic Neuralgia. <i>Open Forum Infect Dis.</i> 2019 May 8;6(7):ofz219. doi: 10.1093/ofid/ofz219. eCollection 2019 Jul.
ChPL Shingrix	Charakterystyka Produktu Leczniczego Shingrix (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 19.12.2022 r.)
Curran 2017	Curran D, Van Oorschot D, Varghese L, Oostvogels L, Mrkvan T, et al. Assessment of the potential public health impact of Herpes Zoster vaccination in Germany. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2017 Oct 3;13(10):2213-2221.
Curran 2018	Curran D, Patterson B, Varghese L, Van Oorschot D, Buck P, et al. Cost-effectiveness of an Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in older adults in the United States. <i>Vaccine.</i> 2018 Aug 9;36(33):5037-5045. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.005.
Curran 2019	Curran D, Patterson BJ, Van Oorschot D, Buck PO, Carrico J, et al. Cost-effectiveness of an adjuvanted recombinant zoster vaccine in older adults in the United States who have been previously vaccinated with zoster vaccine live. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2019;15(4):765-771. doi: 10.1080/21645515.2018.1558689. Epub 2019 Feb 20.
Curran 2021	Curran D, Van Oorschot D, Matthews S, Hain J, Salem AE, Schwarz M. Long-term efficacy data for the recombinant zoster vaccine: impact on public health and cost effectiveness in Germany. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2021 Dec 2;17(12):5296-5303. doi: 10.1080/21645515.2021.2002085.
Curran 2022	Curran, D., Callegaro, A., Fahrback, K. et al. Meta-Regression of Herpes Zoster Incidence Worldwide. <i>Infect Dis Ther</i> 2022;11:389–403 (2022). <a href="https://doi.org/10.1007/s40121-021-00567-8">https://doi.org/10.1007/s40121-021-00567-8</a> .

- Giannelos 2023 Giannelos N, Ng C, Curran D. Cost-effectiveness of the recombinant zoster vaccine (RZV) against herpes zoster: An updated critical review, *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2023;19:1. DOI: 10.1080/21645515.2023.2168952
- Hillebrand 2015 Hillebrand K, Bricout H, Schulze-Rath R, Schink T, Garbe E. Incidence of herpes zoster and its complications in Germany, 2005-2009. *J Infect.* 2015 Feb;70(2):178-86
- Horn 2014 Horn J, Damm O, Kretzschmar M, Karch A, Siedler A, Ultsch B, Weidemann F, Greiner W, Mikolaczyk R. Mathematische Modellierung der Effekte des Varizellen-Impfprogramms in Deutschland. 2014. Abschlussbericht, Version 1.2.
- Kawai 2014 Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014;4:e004833. doi:10.1136/bmjopen-2014-004833
- Le 2015 Le P, Rothberg MB. Cost-effectiveness of herpes zoster vaccine for persons aged 50 years. *Ann Intern Med.* 2015;163(7):489-97.
- Młyńczak 2021 Młyńczak, K., Golicki, D. Validity of the EQ-5D-5L questionnaire among the general population of Poland. *Qual Life Res* 2021;30:817-29.
- Morrison 2015 Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, Zhang JH, Looney DJ, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis.* 2015 Mar 15;60(6):900-9.
- Oorschot 2021 van Oorschot D, Vroling H, Bunge E, Diaz-Decaro J, Curran D, Yawn B. A systematic literature review of herpes zoster incidence worldwide, *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2021;17(6):1714-32, DOI: 10.1080/21645515.2020.1847582.
- Pan 2022 Pan CX. Global herpes zoster incidence, burden of disease, and vaccine availability: a narrative review. *Ther Adv Vaccines Immunother.* 2022;10:1-19.
- Risco Risco 2023 Risco Risco C., Herrador Z., Lopez-Perea N., et al. Epidemiology of Herpes,Zoster in the pre-vaccination era: establishing the baseline for vaccination programme's impact in Spain. *Euro Surveill.* 2023;28(8):pii=2200390. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.8.2200390>
- Szenborn 2015 Szenborn L, Kraszewska-Głomba B, Jackowska T, Duszczyk E, Majda-Stanisławska E, Marczyńska M, Ołdak E, Pawłowska M, Służewski W, Wysocki J, Stryczyńska-Kazubska J, Kuchar E. Polish consensus guidelines on the use of acyclovir in the treatment and prevention of VZV and HSV infections. *J Infect Chemother.* 2016 Feb;22(2):65-71.
- Ultsch 2011 Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O. Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. *BMC Infect Dis.* 2011 Jun 16;11:173. doi: 10.1186/1471-2334-11-173.
- WHO/GHO WHO. Global Health Observatory data repository. Mortality and global health estimates. Life tables (2019) <https://apps.who.int/gho/data/view.main.LT62160?lang=en> (data dostępu: 6.09.2023 r.)

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla szczepionki Shingrix w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych, [REDACTED], wersja 2.00, sierpień 2023, Kraków
- Załącznik 2. Analiza kliniczna dla szczepionki Shingrix w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych, [REDACTED], wersja 2.00, sierpień 2023, Kraków
- Załącznik 3. Analiza kliniczna – Aneks dla szczepionki Shingrix w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych, [REDACTED], wersja 2.00, sierpień 2023, Kraków
- Załącznik 4. Analiza ekonomiczna dla szczepionki Shingrix w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych, [REDACTED], wersja 2.00, sierpień 2023, Kraków
- Załącznik 5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla szczepionki Shingrix w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych, [REDACTED], wersja 2.00, sierpień 2023, Kraków
- Załącznik 6. Analiza racjonalizacyjna dla szczepionki Shingrix w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych, [REDACTED], wersja 2.00, sierpień 2023, Kraków
- Załącznik 7. Uzupełnienie do raportu HTA dla szczepionki Shingrix w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych