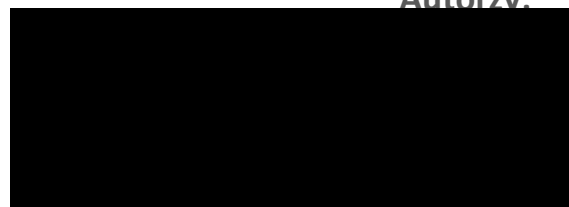


# ANALIZA KLINICZNA

Szczepionka przeciw półpaścowi Shingrix®  
w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej  
u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym  
ryzyku zachorowania na półpasiec

Autorzy:



Wersja 1.0  
Kraków, lipiec 2024 r.



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

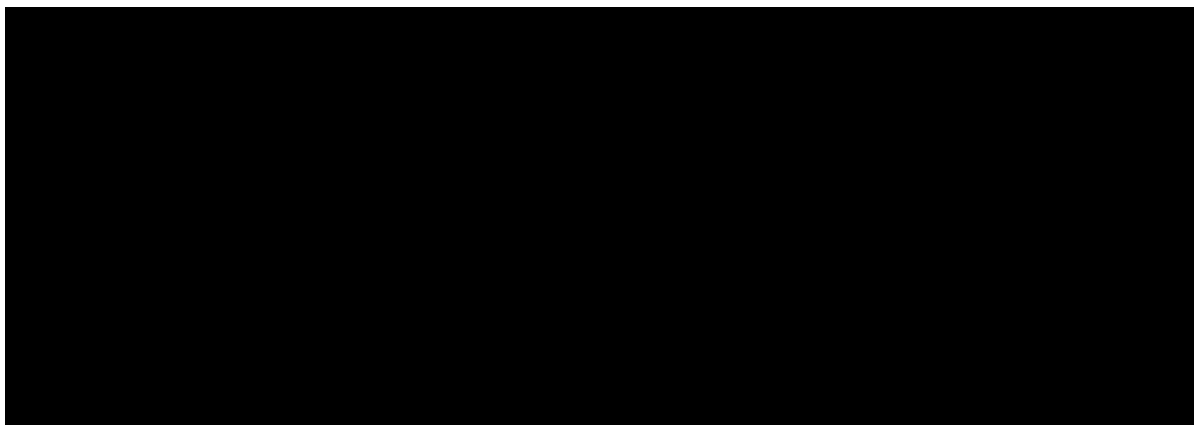
ul. Rusznikarska 12/42

31-261 Kraków

e-mail: [biuro@pracowniaHTA.pl](mailto:biuro@pracowniaHTA.pl)

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

**Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:**



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

**Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:**

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa

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

## Spis treści

Streszczenie .....	8
1. Wstęp .....	15
1.1. Cel analizy .....	15
1.2. Problem decyzyjny .....	15
2. Metodyka analizy klinicznej .....	18
2.1. Etapy analizy klinicznej .....	18
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych .....	18
2.3. Źródła danych .....	22
2.4. Strategia wyszukiwania .....	23
2.5. Selekcja informacji .....	24
2.6. Ocena jakości informacji .....	25
2.7. Ekstrakcja danych .....	26
2.8. Analiza heterogeniczności badań klinicznych .....	27
2.9. Analiza statystyczna .....	28
3. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej .....	30
4. Charakterystyka RCT włączonych do analizy .....	33
4.1. Badania randomizowane włączone do analizy .....	33
4.2. Ocena wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej analizy .....	36
4.3. Szczegółowa charakterystyka i ocena wiarygodności badań randomizowanych .....	40
5. Wyniki RCT w populacji pacjentów z guzami litymi .....	57
5.1. Ocena skuteczności .....	57
5.1.1. Podejrzenie płuca .....	57
5.2. Ocena immunogenności .....	57
5.2.1. Odpowiedź humoralna .....	57
5.2.2. Odpowiedź komórkowa .....	59
5.2.3. Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE .....	60
5.2.4. Średnia częstość występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE .....	61
6. Wyniki RCT w populacji pacjentów z nowotworami hematologicznymi .....	63
6.1. Ocena skuteczności .....	63
6.1.1. Potwierdzony płuca .....	63
6.2. Ocena immunogenności .....	64
6.2.1. Odpowiedź humoralna .....	64
6.2.2. Odpowiedź komórkowa .....	65
6.2.3. Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE .....	66
6.2.4. Średnia częstość występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE .....	67
7. Wyniki RCT w populacji pacjentów po aHSCT .....	69
7.1. Ocena skuteczności .....	69
7.1.1. Potwierdzony płuca .....	69
7.1.2. Powikłania płuca .....	72
7.1.3. Jakość życia .....	74
7.1.4. Nasilenie bólu .....	79
7.1.5. Czas trwania klinicznie istotnego bólu związanego z płuca .....	81
7.2. Ocena immunogenności .....	81
7.2.1. Odpowiedź humoralna .....	81
7.2.2. Odpowiedź komórkowa .....	83
7.2.3. Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE .....	85
7.2.4. Średnia częstość występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE .....	86
8. Wyniki RCT w populacji pacjentów po przeszczepie nerki .....	88
8.1. Ocena skuteczności .....	88
8.1.1. Podejrzenie płuca .....	88
8.2. Ocena immunogenności .....	89
8.2.1. Odpowiedź humoralna .....	89
8.2.2. Odpowiedź komórkowa .....	89
8.2.3. Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE .....	90
8.2.4. Średnia częstość występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE .....	91

9.	Wyniki RCT w populacji pacjentów zakażonych HIV .....	92
9.1.	Ocena skuteczności .....	92
9.1.1.	Półpasiec .....	92
9.2.	Ocena immunogenności .....	92
9.2.1.	Odpowiedź humoralna .....	92
9.2.2.	Odpowiedź komórkowa .....	93
9.2.3.	Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anty-gE.....	94
9.2.4.	Średnia częstość występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE.....	95
10.	Wyniki RCT w populacji pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym .....	97
10.1.	Ocena skuteczności .....	97
10.1.1.	Podjęcie podejrzenia półpaśca .....	97
10.2.	Ocena immunogenności .....	97
10.2.1.	Odpowiedź humoralna .....	97
10.2.2.	Odpowiedź komórkowa .....	98
10.2.3.	Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anty-gE.....	99
10.2.4.	Średnia częstość występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE.....	99
11.	Ocena bezpieczeństwa u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec na podstawie RCT .....	101
11.1.1.	Zgony .....	101
11.1.2.	Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych .....	103
11.1.3.	Nawrót/pogorszenie choroby podstawowej .....	104
11.1.4.	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	105
11.1.5.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ocenione jako związane ze szczepieniem .....	108
11.1.6.	Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym .....	110
11.1.7.	Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym ocenione jako związane ze szczepieniem .....	111
11.1.8.	Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne.....	112
11.1.9.	Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne .....	119
11.1.10.	Niespodziewane zdarzenia niepożądane .....	133
12.	Badania oceniające skuteczność praktyczną szczepionki Shingrix® .....	138
13.	Zestawienie i wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych .....	143
14.	Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa.....	159
14.1.	Informacje dotyczące bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® z ChPL .....	161
14.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron NIZP PZH-PIB oraz URPLWMI PB... ..	166
14.3.	Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron EMA, FDA i WHO oraz bazy VAERS .....	166
14.4.	Wyniki badań oceniających profil bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® w praktyce klinicznej .....	168
15.	Podsumowanie wyników oraz wnioski końcowe .....	175
15.1.	Porównanie bezpośrednio Shingrix® vs brak szczepienia/placebo u osób z guzami litymi na podstawie RCT.....	175
15.2.	Porównanie bezpośrednio Shingrix® vs brak szczepienia/placebo u osób z nowotworami hematologicznymi na podstawie RCT .....	176
15.3.	Porównanie bezpośrednio Shingrix® vs brak szczepienia/placebo u osób po aHSCT na podstawie RCT.....	177
15.4.	Porównanie bezpośrednio Shingrix® vs brak szczepienia/placebo u osób po przeszczepie nerki na podstawie RCT .....	178
15.5.	Porównanie bezpośrednio Shingrix® vs brak szczepienia/placebo u osób zakażonych HIV na podstawie RCT.....	179
15.6.	Porównanie bezpośrednio Shingrix® vs brak szczepienia/placebo u osób z toczeniem rumieniowatym układowym na podstawie RCT .....	180
15.7.	Ocena skuteczności praktycznej na podstawie badań nierandomizowanych .....	181
15.8.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych .....	182
15.9.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	183
15.10.	Wnioski końcowe .....	184
16.	Ograniczenia.....	188
17.	Dyskusja .....	192
18.	Bibliografia .....	198
19.	Spis tabel .....	206

20.	Spis rysunków .....	209
21.	Aneks.....	210
21.1.	Strategie i wyniki wyszukiwania publikacji .....	210
21.2.	Rekomendacje i wytyczne postępowania w ocenianym wskazaniu .....	213
21.3.	Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia.....	213
21.4.	Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych .....	216
21.5.	Klasyfikacja doniesień naukowych dla interwencji terapeutycznych .....	218
21.6.	Charakterystyka skal i kwestionariuszy wykorzystanych do oceny skuteczności wraz z opisem kierunku zmiany oraz progu istotności klinicznej .....	219
21.7.	Formularze do oceny jakości badań klinicznych oraz ekstrakcji danych .....	220
21.8.	Formularz do oceny jakości przeglądów systematycznych.....	224

## Wykaz skrótów i akronimów

aHSCT	Autologiczny przeszczep komórek macierzystych ( <i>Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
AHRQ	Amerykańska Agencja <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
ADL	Aktywności życia codziennego ( <i>Activities of Daily Living</i> )
AE	Zdarzenie/zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse Event(s)</i> )
AMSTAR	Skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz ( <i>A measurement tool to assess systematic reviews and meta-analysis</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji ( <i>Agency for Health Technology Assessment and Tariff System</i> )
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego ( <i>Decision Problem Analysis</i> )
ATP	Analiza zgodna z protokołem ( <i>According-to-protocol</i> )
AUC	Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie ( <i>Area Under The Curve</i> )
bd	Brak danych ( <i>No data available</i> )
CCP	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)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego ( <i>Summary of Product Characteristics</i> )
CI	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
ELISA	Test immunoenzymatyczny lub immunoenzymosorpcyjny ( <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające ( <i>European Public Assessment Report</i> )
EQ-5D	Wystandaryzowana miara jakości życia <i>EuroQol five dimension</i>
EU	Unia Europejska ( <i>The European Union</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
GBS	Zespół Guillain-Barré ( <i>Guillain-Barré Syndrome</i> )
gE	
GKS	Glikokortykosteroidy ( <i>Glucocorticoids</i> )
GMC	Średnie geometryczne stężenie ( <i>Geometric Mean Concentration</i> )
GRADE	Metodyka opracowywania i przedstawiania podsumowań dowodów naukowych ( <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
GVHD	Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi ( <i>Graft-Versus-Host Disease</i> )
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HR	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
HSCT	Przeszczep komórek macierzystych ( <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
HZ	Półpasiec ( <i>Herpes Zoster</i> )
HZV	Wirus półpaśca ( <i>Herpes Zoster Virus</i> )
IBD	Nieswoistym zapaleniem jelit ( <i>Inflammatory Bowel Disease</i> )
LZV	Żywa szczepionka przeciwko półpaścowi ( <i>Live Zoster Vaccine</i> )
MCS	Sumaryczna Komponenta Psychiczna ( <i>Mental Component Summary</i> )
MD	Średnia różnica ( <i>Mean Difference</i> )
MZ	Minister Zdrowia ( <i>Ministry of Health</i> )
N	Liczba osób ogółem
n	Liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy
ND	Nie dotyczy ( <i>Not applicable</i> )
NIZP PZH-PIB	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny-Państwowy Instytut Badawczy

NNH	<i>Number Needed to Harm</i>
NNT	<i>Number Needed to Treat</i>
NOS	<i>The Newcastle-Ottawa Scale</i>
NOP	Niepożądany odczyn poszczepienny
NS	<i>Nieistotny Statystycznie (Not Statistically Significant)</i>
OR	Iloraz szans ( <i>Odds Ratio</i> )
p	Wartość p ( <i>p-value</i> )
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy, łańcuchowa reakcja polimerazy ( <i>Polymerase Chain Reaction</i> )
PCS	Sumaryczna Komponenta Fizyczna ( <i>Physical Component Summary</i> )
PHN	Neuralgia półpaścowa ( <i>Post-Herpetic Neuralgia</i> )
PICO	Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PLC	Placebo ( <i>Placebo</i> )
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
QUOROM	<i>QUality Of Reporting. Of Meta-analyses</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RB	
RD	Bezwzględna różnica ryzyka ( <i>Risk Difference</i> )
RR	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
RT-PCR	łańcuchowa reakcja polimerazy z analizą w czasie rzeczywistym ( <i>Real Time-Polymerase Chain Reaction</i> )
RZV	Rekombinowana szczepionka przeciwko półpaścowi ( <i>Recombinant Zoster Vaccine</i> )
SAE	Ciężkie działanie niepożądane ( <i>Serious Adverse Event</i> )
SD	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
SF-36	Kwestionariusz SF-36 ( <i>Short Form Health Survey-36</i> )
SLE	Toczeń rumieniowaty układowy ( <i>Systemic Lupus Erythematosus</i> )
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy ( <i>Emergency Department</i> )
TVC	Analiza w całej zaszczepionej kohorcie ( <i>Total Vaccinated Cohort</i> )
UE	Unia Europejska ( <i>The European Union</i> )
URPLWMiPB	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAERS	Amerykański system raportowania działań niepożądanych ( <i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i> )
VAS	Wizualna skala analogowa ( <i>Visual Analogue Scale</i> )
VE	Skuteczność szczepionki ( <i>Vaccine Efficacy</i> )
VZV	Wirus ospy wietrznej i półpaśca ( <i>Varicella Zoster Virus</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
ZBPI	Kwestionariusz oceniający ból w przebiegu półpaśca ( <i>Zoster Brief Pain Inventory</i> )
ZBPI - BIS	ZBPI - <i>Burden of Illness Score</i>
ZBPI - SIS	ZBPI - <i>Severity of Illness Score</i>
ZOE / ZOE-50 / ZOE-70	Akronimy badań randomizowanych dla szczepionki Shingrix® vs brak szczepienia w populacji osób w wieku 50+/70+ lat
ZOE HSCT	Akronim badania randomizowanego dla szczepionki Shingrix® vs brak szczepienia u osób po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych
ZVL	Szczepionka przeciw półpaścowi (żywa) ( <i>Zoster Vaccine Live</i> )

# Streszczenie

## Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki przeciw półpaścowi **Shingrix®** względem braku szczepienia w profilaktyce półpaśca (*herpes zoster*, HZ) oraz neuralgii półpaścowej (*post-herpetic neuralgia*, PHN) **u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec** (w tzw. grupach ryzyka), zgodnie z jednym z wskazań do stosowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Shingrix®.

## Metodyka i zakres analizy

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została dokonana na podstawie wszystkich, spełniających kryteria włączenia, randomizowanych badań klinicznych oraz nierandomizowanych badań klinicznych i innych doniesień naukowych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu źródeł informacji medycznej, przeprowadzonego zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji zawartymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Analiza spełnia również minimalne wymagania określone dla analiz klinicznych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku.

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

## Charakterystyka włączonych doniesień naukowych

Łącznie 7 randomizowanych badań klinicznych (opisanych w 8 publikacjach pełnotekstowych i 9 doniesieniach konferencyjnych), 8 przeglądów systematycznych/raportów HTA, a także 5 badań oceniających skuteczność praktyczną, 15 prac oceniających profil bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej (w tym jedno, w którym oceniano zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo w rzeczywistej praktyce klinicznej) oraz 1 komunikat dotyczący bezpieczeństwa spełniało kryteria włączenia do analizy. Zidentyfikowano również 5 badań w toku, które potencjalnie spełniają kryteria włączenia do analizy (badania trwające bez wyników).

**W 7 badaniach z randomizacją porównano skuteczność, immunogenność i/lub bezpieczeństwo szczepionki Shingrix® względem placebo u osób z nowotworami hematologicznymi (ZOSTER-039), guzami litymi (ZOSTER-028), po aHSCT (ZOSTER-001, ZOSTER-002), po przeszczepie nerki (ZOSTER-041), z toczeniem rumieniowatym układowym (Park 2024) oraz u osób zakażonych HIV (ZOSTER-015).** W badaniach uczestniczyło łącznie **3 183 osób**, z tego 1 641 osób włączono do grupy badanej, natomiast do grupy kontrolnej zostało przydzielonych 1 542 osób. Okres obserwacji w tych badaniach wynosił od 1 roku **do 2 lat** (mediana 21 miesięcy) po drugiej dawce szczepionki.



### Wyniki bezpośredniego porównania szczepionki Shingrix® z brakiem szczepienia u osób z guzami litymi na podstawie RCT

Na podstawie jednego badania RCT (ZOSTER-028) w populacji 232 osób w wieku  $\geq 18$  lat z guzami litymi nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka półpaśca (RR=0,49 [CI<sub>95%</sub>: 0,06; 3,71]). Badanie nie zostało jednak zaprojektowane w celu oceny skuteczności, a dane dotyczące liczby osób z półpaścem przedstawiono w badaniu ramach analizy bezpieczeństwa.

**Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść szczepionki Shingrix® w porównaniu brakiem szczepienia w odniesieniu do odsetka osób z odpowiedzią humoralną po miesiącu od 2. dawki szczepienia (RB=163,08 [CI<sub>95%</sub>: 17,71; 1 562,51]) oraz po roku od 2. dawki szczepienia RB=72,04 [CI<sub>95%</sub>: 7,87; 693,35]), jak również w odniesieniu do odsetka osób z odpowiedzią komórkową po miesiącu od 2. dawki szczepienia (RB=28,11 [CI<sub>95%</sub>: 3,21; 273,40]), natomiast po roku od 2. dawki szczepienia różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie (RB=6,60 [CI<sub>95%</sub>: 0,69; 68,76]).**

W badaniu ZOSTER-028 wykazano również, że zastosowanie szczepionki Shingrix® zapewnia silną odpowiedź immunologiczną mierzoną stężeniem przeciwciał anti-gE oraz częstością występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE w okresie do 12 miesięcy od podania 2. dawki szczepionki. Wyższy poziom GMC przeciwciał anti-gE odnotowano u osób zaszczepionych przed rozpoczęciem chemioterapii niż u osób poddanych immunizacji w trakcie chemioterapii.

### Wyniki bezpośredniego porównania szczepionki Shingrix® z brakiem szczepienia u osób z nowotworami hematologicznymi na podstawie RCT

Na podstawie wyników jednego badania RCT (ZOSTER-039) w populacji 562 osób w wieku  $\geq 18$  lat z nowotworami hematologicznymi skuteczność kliniczna szczepionki wyniosła **87,2%** [CI<sub>95%</sub>: 44,3; 98,6] w zapobieganiu zachorowaniom na półpaśiec.

**Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść szczepionki Shingrix® w porównaniu brakiem szczepienia w odniesieniu do odsetka osób z odpowiedzią humoralną po miesiącu od 2. dawki szczepienia (RB=129,57 [CI<sub>95%</sub>: 23,28; 734,77]) oraz po roku od 2. dawki szczepienia (RB=14,59 [CI<sub>95%</sub>: 6,36; 34,33]), jak również w odniesieniu do odsetka osób z odpowiedzią komórkową po miesiącu od 2. dawki szczepienia (RB=12,28 [CI<sub>95%</sub>: 4,54; 35,92]) oraz po roku od 2. dawki szczepienia (RB=10,33 [CI<sub>95%</sub>: 3,12; 37,92]).**

W badaniu ZOSTER-039 wykazano również, że zastosowanie szczepionki Shingrix® zapewnia silną odpowiedź immunologiczną mierzoną stężeniem przeciwciał anti-gE oraz częstością występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE w okresie do 12 miesięcy od podania 2. dawki szczepionki. Wyższy poziom GMC przeciwciał anti-gE odnotowano w podgrupie osób z wyłączeniem pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym z komórek B i przewlekłą białaczką limfocytową.

### Wyniki bezpośredniego porównania szczepionki Shingrix® z brakiem szczepienia u osób po aHSCT na podstawie RCT

Na podstawie wyników jednego badania RCT (ZOSTER-002) w populacji 1 846 osób w wieku  $\geq 18$  lat po przeszczepie komórek macierzystych (aHSCT) wykazano, że skuteczność kliniczna szczepionki wynosi:

- **68,2%** [CI<sub>95%</sub>: 55,6; 77,5] w zapobieganiu zachorowaniom na półpaśiec,
- **89,3%** [CI<sub>95%</sub>: 22,5; 99,8] w profilaktyce neuralgii półpaścowej,
- **77,8%** [CI<sub>95%</sub>: 19,1; 95,9] w profilaktyce innych niż neuralgia półpaścowa powikłań.

Ponadto skuteczność szczepionki Shingrix® u osób w wieku  $\geq 18$  lat po aHSCT w zapobieganiu hospitalizacjom w przebiegu półpaśca wynosi 84,7% [CI<sub>95%</sub>: 32,2; 96,6]. Natomiast skuteczność szczepionki Shingrix® w prewencji bólu o znacznym nasileniu w skali ZBPI (*Zoster Brief Pain Inventory*) wynosi 30,6% [CI<sub>95%</sub>: 6,7; 51,8]. Shingrix® w porównaniu z brakiem szczepienia wpływa na poprawę jakości życia mierzonej za pomocą skali ZBPI u osób, u których wystąpił półpasiec. Oszacowana całkowita skuteczność szczepionki Shingrix® w redukcji obciążenia chorobą mierzonego w skali ZBPI wyniosła 82,5%. Oszacowana ogólna skuteczność szczepienia w zmniejszaniu obciążenia chorobą w zakresie codziennych aktywności (ADL) mierzonego w skali ZBPI wynosiła 82,8%. W przypadku kwestionariusza SF-36 zaobserwowano tendencję do poprawy jakości życia u osób zaszczepionych Shingrix® względem osób w grupie placebo. Po tygodniu od wystąpienia wysypki istotne statystycznie różnice na korzyść Shingrix® ( $p < 0,05$ ) stwierdzono dla następujących obszarów w skali SF-36: dolegliwości bólowe, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego oraz komponent psychiczny.

**Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść szczepionki Shingrix® w porównaniu z brakiem szczepienia w odniesieniu do odsetka osób z odpowiedzią humoralną po miesiącu od 2. dawki szczepienia (RB=102,93 [CI<sub>95%</sub>: 11,25; 987,69]) oraz po 2 latach od 2. dawki szczepienia (RB=3,02 [CI<sub>95%</sub>: 1,25; 7,97]), jak również w odniesieniu do odsetka osób z odpowiedzią komórkową po miesiącu od 2. dawki szczepienia (RB=77,14 [CI<sub>95%</sub>: 8,79; 738,67]) oraz po 2 latach od 2. dawki szczepienia (RB=5,63 [CI<sub>95%</sub>: 1,87; 20,46]).**

W badaniu ZOSTER-002 wykazano również, że zastosowanie szczepionki Shingrix® zapewnia silną odpowiedź immunologiczną mierzoną stężeniem przeciwciał anti-gE oraz częstością występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE w okresie do 24 miesięcy od podania 2. dawki szczepionki.

#### **Wyniki bezpośredniego porównania szczepionki Shingrix® z brakiem szczepienia u osób po przeszczepie nerki na podstawie RCT**

Na podstawie jednego badania RCT (ZOSTER-041) w populacji 264 osób w wieku  $\geq 18$  lat po przeszczepie nerki nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka półpaśca (RR=0,43 [CI<sub>95%</sub>: 0,12; 1,49]). Badanie nie zostało jednak zaprojektowane w celu oceny skuteczności, a dane dotyczące liczby osób z półpaścem przedstawiono w ramach analizy bezpieczeństwa.

**Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść szczepionki Shingrix® w porównaniu z brakiem szczepienia w odniesieniu do odsetka osób z odpowiedzią humoralną po miesiącu od 2. dawki szczepienia (RB=19,08 [CI<sub>95%</sub>: 8,43; 44,52]) oraz po roku od 2. dawki szczepienia (RB=10,38 [CI<sub>95%</sub>: 5,19; 21,42]), jak również w odniesieniu do odsetka osób z odpowiedzią komórkową po miesiącu od 2. dawki szczepienia (RB=41,00 [CI<sub>95%</sub>: 4,80; 394,28]) oraz po roku od 2. dawki szczepienia (RB=31,56 [CI<sub>95%</sub>: 3,67; 304,75]).**

W badaniu ZOSTER-041 wykazano również, że zastosowanie szczepionki Shingrix® zapewnia silną odpowiedź immunologiczną mierzoną stężeniem przeciwciał anti-gE oraz częstością występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE w okresie do 12 miesięcy od podania 2. dawki szczepionki.

### Wyniki bezpośredniego porównania szczepionki Shingrix® z brakiem szczepienia u osób zakażonych HIV na podstawie RCT

Na podstawie jednego badania RCT (ZOSTER-015) w populacji 123 osób w wieku  $\geq 18$  lat zakażonych HIV nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka półpaśca (RR=1,99 [CI<sub>95%</sub>: 0,17; 24,09]). Badanie nie zostało jednak zaprojektowane w celu oceny skuteczności, a dane dotyczące liczby osób z półpaścem przedstawiono w ramach analizy bezpieczeństwa.

**Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść szczepionki Shingrix® w porównaniu brakiem szczepienia w odniesieniu do odsetka osób z odpowiedzią humoralną po miesiącu od 2. dawki szczepienia (RB=36,30 [CI<sub>95%</sub>: 7,09; 205,01]) oraz po roku od 3. dawki szczepienia (RB=68,81 [CI<sub>95%</sub>: 7,92; 658,89]), jak również w odniesieniu do odsetka osób z odpowiedzią komórkową po miesiącu od 2. dawki szczepienia (RB=9,86 [CI<sub>95%</sub>: 3,15; 35,68]) oraz po roku od 3. dawki szczepienia (RB=34,49 [CI<sub>95%</sub>: 4,06; 332,10]).**

W badaniu ZOSTER-015 wykazano również, że zastosowanie szczepionki Shingrix® zapewnia silną odpowiedź immunologiczną mierzoną stężeniem przeciwciał anti-gE oraz częstością występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE w okresie do 12 miesięcy od podania 3. dawki szczepionki.

### Wyniki bezpośredniego porównania szczepionki Shingrix® z brakiem szczepienia u osób z toczniem rumieniowatym układowym na podstawie RCT

Na podstawie jednego badania RCT (Park 2024) w populacji 65 osób w wieku co najmniej 19 lat z toczniem rumieniowatym układowym nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka półpaśca (nie odnotowano żadnego przypadku w obu grupach). Badanie nie zostało jednak zaprojektowane w celu oceny skuteczności, a dane dotyczące liczby osób z półpaścem przedstawiono w ramach analizy bezpieczeństwa.

**Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść szczepionki Shingrix® w odniesieniu do odsetka osób z odpowiedzią humoralną po miesiącu od 2. dawki szczepienia (RB=22,54 [CI<sub>95%</sub>: 3,15; 215,09]), jak również w odniesieniu do odsetka osób z odpowiedzią komórkową po miesiącu od 2. dawki szczepienia (RB=3,70 [CI<sub>95%</sub>: 1,37; 13,26]).**

W badaniu Park 2024 wykazano również, że zastosowanie szczepionki Shingrix® zapewnia silną odpowiedź immunologiczną mierzoną stężeniem przeciwciał anti-gE oraz częstością występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE w okresie do 1 miesiąca od podania 2. dawki szczepionki.

### Wyniki oceny bezpieczeństwa dla bezpośredniego porównania szczepionki Shingrix® z brakiem szczepienia na podstawie badań RCT dotyczących osób z upośledzeniem odporności

W wyniku kumulacji ilościowej wyników 7 badań RCT dla populacji 3 183 osób z upośledzoną odpornością **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka **zgonów** (RR=0,92 [CI<sub>95%</sub>: 0,75; 1,12]), **utruty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych** (RR=0,94 [CI<sub>95%</sub>: 0,76; 1,17]), **nawrotu/pogorszenia choroby podstawowej** (RR=0,91 [CI<sub>95%</sub>: 0,80; 1,05]) ani **ciężkich zdarzeń niepożądanych** (RR=0,99 [CI<sub>95%</sub>: 0,88; 1,11]) oraz **ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem** (RR=0,85 [CI<sub>95%</sub>: 0,29; 2,53]) i **nowozdiagnozowanych chorób o podłożu autoimmunologicznym** (RR=1,52 [CI<sub>95%</sub>: 0,77; 3,00]).

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

### Ocena skuteczności praktycznej

Na podstawie wyników 5 badań obserwacyjnych z grupą kontrolną o wysokiej wiarygodności metodycznej wykazano, że szczepionka Shingrix® cechuje się wysoką skutecznością w warunkach rzeczywistej praktyki w populacji osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

Wskaźniki skuteczności VE u osób z IBD wahały się w zależności od badania i rozpatrywanej grupy wiekowej od 36% do 100% (w starszych grupach wiekowych skuteczność RZV była nieco niższa). RZV pozwala również na zmniejszenie ryzyka HZ u osób stosujących terapię immunosupresyjną lub steroidową.

Skuteczność ochronna RZV u osób z obniżoną odpornością jest istotnie niższa niż ta uzyskana w populacji osób z prawidłową odpornością (HR=1,22 [1,02; 1,46]). VE po podaniu 2 dawek wśród osób z obniżoną odpornością wynosiła 64,1%, podczas gdy wśród osób z prawidłową odpornością wynosiła 70,9%. U osób z chorobami autoimmunologicznymi VE wynosiła 66,5% i nie różniła się istotnie statystycznie od tej uzyskanej u osób z prawidłową odpornością.

U osób po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych, które otrzymały 2 dawki Shingrix®, częstość półpaśca oszacowano na 28,3/1000 osobolat przy medianie okresu obserwacji 281 dni. Nie przeprowadzono porównania z grupą kontrolną w tym zakresie.

### Poszerzona ocena bezpieczeństwa

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

**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. Generalnie, częstość występowania niektórych działań niepożądanych była większa u pacjentów w młodszych grupach wiekowych. Na podstawie badań dotyczących osób w wieku  $\geq 18$  lat z upośledzoną odpornością wskazano, że 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.**

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

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

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

Dane uzyskane po wprowadzeniu szczepionki Shingrix® do obrotu (*real world data*) analizowane w odnalezionych badaniach obserwacyjnych wskazują, że jej profil bezpieczeństwa jest zgodny z profilem obserwowanym wcześniej w ramach badań eksperymentalnych poprzedzających rejestrację szczepionki Shingrix®. Często jednak obserwowano niższe ryzyko niepożądanych odczynów poszczepiennych czy zdarzeń niepożądanych niż w badaniach eksperymentalnych, co wynikało z metodyki zbierania danych w ramach badań obserwacyjnych oraz różnic w definicjach ocenianych punktów końcowych. W badaniach z grupą kontrolną, nie zaobserwowano wzrostu ryzyka zaostrzenia choroby podstawowej po podaniu RZV. Wyższe wskaźniki zaostrzenia choroby podstawowej obserwowano u pacjentów z RZS oraz tych stosujących GKS podczas szczepienia. U osób po przeszczepie nie stwierdzono wzrostu ryzyka GVHD, ani ryzyka odrzucenia przeszczepu po szczepieniu. Nie wykazano również wpływu szczepień na śmiertelność w analizowanych grupach. W odnalezionych pracach odnotowano kilka przypadków niepowodzenia szczepienia i rozwoju półpaśca, aczkolwiek w niektórych przypadkach nastąpiło to przed podaniem 2 dawki szczepienia.

## **Wnioski końcowe**

Związek między upośledzoną odpornością a półpaścem jest znany od ponad pół wieku. Osoby z poważnym obniżeniem odporności z powodu stanów immunosupresyjnych lub terapii chorują na półpaśiec częściej i ciężiej niż ogólna populacja. Wielu pacjentów z upośledzoną odpornością, która zwiększa ryzyko zachorowania na półpaśiec, znajduje się w grupie wiekowej, która dodatkowo to ryzyko potęguje. Dlatego bezpieczna i skuteczna szczepionka przeciwko półpaścowi jest cennym dodatkiem w terapii osób z tzw. "grup ryzyka".

U osób po aHSCT oraz u osób z nowotworami hematologicznymi wykazano, że **szczepionka Shingrix® jest interwencją skuteczną w prewencji półpaśca**. W przypadku pozostałych analizowanych populacji (osoby po przeszczepie nerek, osoby z guzami łitymi, osoby z toczniem rumieniowatym układowym, osoby zakażone HIV) nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność szczepionki Shingrix® w prewencji półpaśca, a jedynie prace badające wpływ tej szczepionki na immunogenność i bezpieczeństwo (dane dotyczące częstości półpaśca przedstawiono w ramach analizy bezpieczeństwa, co przy niskiej liczebności próby uniemożliwiało wykazanie różnic w tym zakresie). W populacji osób po aHSCT dodatkowo wykazano, że **szczepionka Shingrix® pozwala na**

## **zmniejszenie ryzyka neuralgii półpaścowej oraz innych powikłań występujących w przebiegu półpaśca.**

W ramach randomizowanych badań klinicznych skuteczność szczepionki Shingrix® w populacji osób z upośledzoną odpornością została potwierdzona w okresie obserwacji wynoszącym średnio od 11,1 miesiący po zaszczepieniu (populacja osób z nowotworami hematologicznymi) do 25 miesiący po zaszczepieniu (populacja osób po aHSCT).

We wszystkich analizowanych populacjach wykazano, że podanie dwóch dawek szczepionki Shingrix® wywołuje silną odpowiedź immunologiczną specyficzną dla gE. Zastosowanie szczepionki Shingrix® zapewnia wysoki odsetek pacjentów z odpowiedzią humoralną i komórkową oraz wysokie stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE jak i aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE.

Siłę ocenianej interwencji (Shingrix®) w porównaniu do placebo należy uznać za wysoką, a uzyskane wyniki za istotne klinicznie, o czym świadczą bardzo niskie, jak na interwencję profilaktyczną, wartości NNT (*Number Needed to Treat*).

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych wskazują, że szczepionka Shingrix® u osób z upośledzoną odpornością jest skuteczna w warunkach eksperymentalnych, jak również w rutynowej praktyce klinicznej. **Skuteczność praktyczna szczepionki Shingrix® nie różniła się znacznie od jej skuteczności eksperymentalnej i wynosiła ponad 60%.** Na podstawie odnalezionych badań obserwacyjnych skuteczność ochronną RZV potwierdzono w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej m. in. u osób z nieswoistym zapaleniem jelita grubego (w tym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna).

**Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują, że oceniana szczepionka posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa charakterystyczny dla szczepień i nie wpływa na wzrost ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych.** Odnalezione dane potwierdzają immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Shingrix® w różnych populacjach osób z upośledzoną odpornością, w tym u osób po aHSCT, z nowotworami litymi, nowotworami hematologicznymi, HIV, toczeniem rumieniowatym układowym i po przeszczepie nerki.

Szczepionka Shingrix®, tak jak u osób w wieku 50 lat i starszych, zwiększa ryzyko wystąpienia miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych, jak też zdarzeń o charakterze ogólnoustrojowym u osób dorosłych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpaśiec. W przeciwieństwie do grupy osób w wieku 50 lat i starszych w populacji osób z upośledzoną odpornością nie wykazano wpływu szczepionki Shingrix® na wzrost ryzyka niespodziewanych (raportowanych spontanicznie) zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem tych w 3 stopniu ciężkości, które istotnie statystycznie częściej występowały w grupie osób zaszczepionych Shingrix®. Większość raportowanych zdarzeń charakteryzowała się jednak łagodnym bądź umiarkowanym nasileniem i miała charakter przejściowy. Najczęściej występujące zdarzenia to zdarzenia niepożądane o charakterze miejscowym, takie jak ból, obrzęk oraz rumień, natomiast wśród zdarzeń systemowych najczęściej raportowano bóle mięśni i zmęczenie.

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki przeciw półpaścowi Shingrix® względem braku szczepienia w profilaktyce półpaśca (*herpes zoster*, HZ) oraz neuralgii półpaścowej (*post-herpetic neuralgia*, PHN) u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec (w tzw. grupach ryzyka), zgodnie z jednym ze wskazań do stosowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Shingrix® [1].

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2] oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji zawartymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [3] i spełnia wymagania dotyczące analiz klinicznych zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy z dnia 24 października 2023 roku [4].

## 1.2. Problem decyzyjny

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

Tabela 1. Schemat PICOS

<b>Populacja (Population)</b>	<p>Szczepionka Shingrix®, zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL, jest wskazana do profilaktyki półpaśca (<i>herpes zoster</i>, HZ) oraz neuralgii półpaścowej (<i>post-herpetic neuralgia</i>, PHN) u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• osób w wieku 50 lat i starszych,</li> <li>• osób w wieku 18 lat i starszych, o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.</li> </ul> <p>Populację docelową niniejszej analizy stanowią <b>osoby w wieku 18 lat i starsze o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec</b>, które mogą być zaszczepione przeciwko półpaścowi szczepionką Shingrix®.</p> <p>Populacja uwzględniona w analizie obejmuje osoby o upośledzonej odporności w wyniku choroby lub zastosowanej terapii.</p> <p>W ramach analizy wnioskowana populacja została zdefiniowana zgodnie z zaleceniami Programu Szczepień Ochronnych na 2024 r., tj. osoby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, takim jak: immunosupresja jatrogena, zakażenie wirusem HIV, choroba nowotworowa (białaczka, chłoniak, szpiczak mnogi), przeszczepienie narządu mięszkowego lub macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT),</li> <li>• z przewlekłymi chorobami serca,</li> <li>• z przewlekłymi chorobami wątroby,</li> <li>• z przewlekłymi chorobami płuc,</li> <li>• z przewlekłymi chorobami nerek,</li> <li>• z chorobami autoimmunizacyjnymi,</li> <li>• z cukrzycą,</li> <li>• z depresją.</li> </ul> <p>W analizie nie uwzględniano prac dotyczących oceny efektywności klinicznej szczepionki Shingrix® u osób w wieku 50 lat i starszych bez innych, niż wiek, czynników zwiększających ryzyko zachorowania na półpasiec (pierwsze wskazanie rejestracyjne). Tym samym populacja uwzględniona w analizie jest węższa od populacji, w której oceniana technologia może być stosowana.</p> <p>Ocena efektywności klinicznej szczepionki Shingrix® w populacji ogólnej (pacjenci z prawidłową odpornością w wieku 65 lat i starsi) stanowi odrębną analizę kliniczną [21] i została oceniona przez AOTMiT w ramach oddzielnego zlecenia (zlecenie MZ nr 64/2023).</p> <p>Uzasadnienie wyboru populacji docelowej przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD).</p>
<b>Interwencja (Intervention)</b>	<p><b>Shingrix (RZV)</b> – szczepionka przeciwko półpaścowi Shingrix® stosowana w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej.</p> <p>Najważniejsze informacje dotyczące szczepionki przeciwko półpaścowi Shingrix® opracowane na podstawie aktualnej ChPL przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [5].</p>
<b>Komparator (Comparison)</b>	<p><b>Brak szczepienia przeciwko półpaścowi / placebo</b> – brak profilaktyki przeciwko półpaścowi oraz neuralgii półpaścowej</p> <p>W przypadku oceny efektywności praktycznej włączano również badania bez grupy kontrolnej oceniające szczepionkę Shingrix®.</p>



1. skuteczność:
  - występowanie takich zdarzeń jak:
    - potwierdzony półpasiec,
    - podejrzenie półpaśca,
    - powikłania półpaśca, w tym: neuralgia półpaścowa i hospitalizacje z powodu półpaśca,
  - poziom:
    - jakości życia,
    - nasilenia bólu,
- a także:
  - czas trwania klinicznie istotnego bólu związanego z półpaścem,
  - inne dane o skuteczności dostępne we włączonych do analizy badaniach klinicznych,
2. immunogenność (tylko w badaniach randomizowanych):
  - odpowiedź humoralna,
  - odpowiedź komórkowa,
  - średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anty-gE,
  - średnia częstość występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE,
3. bezpieczeństwo:
  - zgony, w tym zgony potencjalnie związane ze szczepieniem,
  - utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych,
  - nawrót lub pogorszenie choroby podstawowej,
  - ciężkie zdarzenia niepożądane,
  - ciężkie zdarzenia niepożądane ocenione jako związane ze szczepieniem,
  - potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym,
  - potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym ocenione jako związane ze szczepieniem,
  - spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne ogółem oraz ogółem w 3 stopniu ciężkości, a także poszczególne miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne,
  - spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne ogółem oraz ogółem w 3 stopniu ciężkości, a także poszczególne systemowe niepożądane odczyny poszczepienne,
  - niespodziewane zdarzenia niepożądane.

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

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia opisano w rozdziale 2.2

## 2. Metodyka analizy klinicznej

### 2.1. Etapy analizy klinicznej

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

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

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

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych

#### Kryteria włączenia:

##### **Populacja:**

Osoby w wieku 18 lat i starsze o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec, które mogą być zaszczepione przeciwko półpaścowi szczepionką Shingrix®.

Populacja uwzględniona w analizie obejmuje osoby o upośledzonej odporności w wyniku choroby lub zastosowanej terapii. W ramach analizy, w ślad za zapisami Programu Szczepień Ochronnych na 2024 rok, populacja ta została zdefiniowana jako osoby dorosłe (w wieku 18 lat i starsze):

- z wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, takim jak: immunosupresja jatrogena, zakażenie wirusem HIV, choroba nowotworowa (białaczka, chłoniak, szpiczak mnogi), przeszczepienie narządu mięszkowego lub macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT),
- z przewlekłymi chorobami serca,
- z przewlekłymi chorobami wątroby,
- z przewlekłymi chorobami płuc,
- z przewlekłymi chorobami nerek,
- z chorobami autoimmunizacyjnymi,
- z cukrzycą,
- z depresją.

Dodatkowo, jeśli w badaniach wyodrębniono wyniki dla osób np. z określonymi nowotworami litymi lub hematologicznymi, przedstawiono je w niniejszej analizie.

W ramach analizy uwzględniono badania kliniczne oceniające szczepionkę Shingrix® w grupach osób w wieku od 18 lat o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec, nie zawężając kryteriów włączenia do wybranych podgrup, niezależnie od diagnozy/stosowanej terapii, ani wieku. Wyniki przedstawiono we wszystkich tych podgrupach dla tych punktów końcowych, dla których takie wyniki były dostępne.

#### **Interwencja:**

- szczepionka przeciwko półpaścowi – Shingrix®

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

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.

W przypadku, gdy dla danej subpopulacji dostępne były jedynie badania randomizowane, w których zastosowano inny schemat szczepienia, zdecydowano się na włączenie takich badań.

### **Komparatory:**

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

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

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

Dodatkowo zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 24 października 2023 r. w ramach analizy należy porównać ocenianą interwencję z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku), a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku) [4].

W obecnej chwili spośród wszystkich zarejestrowanych szczepionek przeciwko półpaścowi tylko szczepionka Shingrix® jest zarejestrowana do stosowania w ocenianym wskazaniu. Inna szczepionka przeciwko półpaścowi, tj. szczepionka Zostavax®, nie może być stosowana u osób w wieku 18 lat i starszych z grup ryzyka. Tym samym brak aktywnej technologii opcjonalnej dla szczepionki Shingrix®, czyli procedury medycznej możliwej do zastosowania w danym stanie klinicznym. Dodatkowo szczepionka Zostavax® nie jest dostępna na rynku w Polsce [6].

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.

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

### **Metodyka doniesień naukowych:**

- randomizowane badania kliniczne, w tym trwające randomizowane badania kliniczne,

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

W analizie, w przypadku badań randomizowanych, zostały uwzględnione zarówno prace opublikowane w postaci pełnego tekstu, jak i doniesienia konferencyjne, natomiast w przypadku badań obserwacyjnych włączano tylko te opublikowane w formie pełnotekstowej.

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

#### **Punkty końcowe:**

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe:

##### 1. skuteczność:

- występowanie takich zdarzeń jak:

- potwierdzony półpasiec,
- podejrzenie półpaśca,
- powikłania półpaśca, w tym: neuralgia półpaścowa i hospitalizacje z powodu półpaśca,

- poziom:

- jakości życia,
- nasilenia bólu,

a także:

- czas trwania klinicznie istotnego bólu związanego z półpaścem,
- inne dane o skuteczności dostępne we włączonych do analizy badaniach klinicznych,

##### 2. immunogenność (tylko w badaniach randomizowanych):

- odpowiedź humoralna,
- odpowiedź komórkowa,
- średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anty-gE,
- średnia częstość występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE,

##### 3. bezpieczeństwo:

- zgony, w tym zgony potencjalnie związane ze szczepieniem,
- utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych,
- nawrót lub pogorszenie choroby podstawowej,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane ocenione jako związane ze szczepieniem,
- potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym,
- potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym ocenione jako związane ze szczepieniem,
- spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne ogółem oraz ogółem w 3 stopniu ciężkości, a także poszczególne miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne,
- spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne ogółem oraz ogółem w 3 stopniu ciężkości, a także poszczególne systemowe niepożądane odczyny poszczepienne,
- niespodziewane zdarzenia niepożądane.

### Kryteria wykluczenia:

Wykluczano badania kliniczne, w których:

- populację stanowiły osoby bez innych, niż wiek, czynników zwiększających ryzyko zachorowania na półpasiec (badania ukierunkowane na ocenę szczepienia w populacji ogólnej),
- populację stanowiły osoby w wieku poniżej 18 lat,
- interwencję badaną stanowiła inna, niż Shingrix<sup>®</sup>, szczepionka przeciwko półpaścowi,
- porównywano w warunkach eksperymentalnych szczepionkę Shingrix<sup>®</sup> z innym szczepieniem i w których brak grupy kontrolnej placebo/brak szczepienia.

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

## 2.3. Źródła danych

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

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

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

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

W analizie klinicznej przy wyszukiwaniu dla badań randomizowanych uwzględniono zarówno prace pełnotekstowe, jak również poszukiwano doniesień naukowych i prac, których wyników nie opublikowano do tej pory w formie publikacji pełnotekstowej (zakończone badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań – rozdział 21.4, a także doniesienia konferencyjne), dzięki temu zmniejszono ryzyko nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu ze względu na błąd publikacji.

## 2.4. Strategia wyszukiwania

W ramach prac nad analizą opracowano strategię wyszukiwania odpowiednią do zdefiniowanego problemu klinicznego. Dla poszczególnych baz informacji medycznej starano się zastosować strategię wyszukiwania o możliwie najwyższej czułości. W żadnej z przeszukanych baz nie zawężano przeszukania do wybranej populacji ani komparatorów. Wyszukiwania danych nie zawężano również odnośnie do punktów końcowych, a zawężenie w odniesieniu do metodyki prac (rodzaju doniesień naukowych – przeglądy systematyczne) zastosowano tylko w bazach Medline i Embase, łącząc jednak uzyskane wyniki z bardziej specyficznym wyszukiwaniem doniesień naukowych dla ocenianej technologii niezależnie od metodyki doniesień naukowych (w bazie The Cochrane Library nie jest

konieczne zawężanie przeszukania poprzez odpowiednią strategię wyszukiwania do przeglądów systematycznych i randomizowanych badań klinicznych, ze względu na konstrukcję i zakres tej bazy).

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

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

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

Wyniki przeszukiwania poszczególnych źródeł informacji medycznej wraz ze szczegółową strategią uwzględniającą użyte operatory logiki Boole'a, słowa kluczowe i deskryptory przedstawiono w aneksie (rozdział 21.1).

Tabela 2. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

Obszar	Słowa kluczowe i deskryptory
Interwencja	<i>"Herpes Zoster"[Mesh], herpes zoster, zoster, shingles, shingl*, VZV, "varicella zoster", varicella-zoster, vaccine, vaccination, vaccines, vaccin*, immunization, immuni*, Shingrix, GSK1437173A, GSK-1437173A, 1437173A, HZV, HZ/su, RZV, "Herpes Zoster Vaccine"[Mesh], herpes zoster vaccine, zoster vaccine, adjuvanted, recombinant, subunit</i>
Metodyka prac	<i>systematic, review, meta-analysis</i> Zawężenie przeszukania do przeglądów systematycznych zastosowano tylko w bazie Pubmed i Embase przy zastosowaniu mniej specyficznej strategii wyszukiwania z użyciem słów kluczowych dla interwencji, łącząc otrzymane wyniki z wynikami na podstawie bardziej specyficznej strategii wyszukania dla ocenianej interwencji.

## 2.5. Selekcja informacji

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

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



## 2.6. Ocena jakości informacji

Analizę efektywności klinicznej oparto głównie na dowodach naukowych o najwyższym dostępnym poziomie wiarygodności zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii zawartą w wytycznych AOTMiT (rozdział 21.5).

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

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT ocenę wiarygodności odnalezionych badań randomizowanych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook* (ocena za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* dla badań z randomizacją) (Tabela 87) [3].

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

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

Za każdą odpowiedź „tak” należy przyznać 1 punkt, natomiast za każdą odpowiedź „nie” – 0 punktów. Dodatkowo należy doliczyć 1 punkt, jeśli opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa, a także w sytuacji, gdy opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa. W przypadku, w którym opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa, a także w sytuacji, gdy opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa, należy odjąć 1 punkt (Tabela 88) [7]. Do analizy włączane były wszystkie badania RCT bez względu na wynik uzyskany w skali Jadad.

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

- prawidłowości doboru grup (0–4 pkt), w ramach której uwagę zwraca się na:
  - reprezentatywność kohorty narażonej,
  - sposób doboru kohorty bez narażenia,

- rodzaj danych pozwalających na stwierdzenie narażenia,
- występowanie ocenianych punktów końcowych na początku badania,
- porównywalności obu grup w odniesieniu do jednego lub więcej czynników (0–2 pkt),
- punktów końcowych i sposobu ich analizy (0–3 pkt).

Badanie może otrzymać maksymalnie jeden punkt za każdy z 4 numerowanych elementów skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać od 0 do 2 punktów. Kwestionariusz NOS przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*) [8].

Do oceny przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR (aktualna wersja AMSTAR-2) (Shea 2017 [9]) (szczegółowy opis narzędzia oceny przedstawiono w rozdziale 21.8; przeglądy spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM [10, 11]).

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

Formularze oceny pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych, w których wykorzystano wskazane powyżej narzędzia oceny wiarygodności doniesień naukowych zamieszczono w aneksie (rozdział 21.7 oraz rozdział 21.8).

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

## 2.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z poszczególnych doniesień naukowych włączonych do analizy została dokonana przez trzech analityków [redacted] przy wykorzystaniu opracowanych wcześniej formularzy (wzory formularzy wraz z rodzajem informacji ekstrahowanych z opracowań przedstawiono w rozdziale 21.7), natomiast jej poprawność (zgodność z danymi źródłowymi) została oceniona dodatkowo przez innego [redacted]

W analizie bezpieczeństwa przyjęto nazewnictwo punktów końcowych za Wytycznymi AOTMiT, zgodnie z którymi zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*) to każde zdarzenie natury medycznej występujące po zastosowaniu u pacjenta lub uczestnika badania klinicznego produktu leczniczego lub badanego produktu leczniczego i wywołujące u niego negatywne skutki, niezależnie od tego,

czy istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem leczniczym lub badanym produktem leczniczym a tym zdarzeniem. Z kolei o działaniu niepożądanym (ang. *adverse drug reaction*) mówi się w odniesieniu do każdego zdarzenia natury medycznej występującego po zastosowaniu u pacjenta produktu leczniczego i wywołującego u niego negatywne skutki (w odniesieniu do działań niepożądanych zachodzą przesłanki pozwalające przypuszczać, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem a tym działaniem).

## 2.8. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

W ramach niniejszej analizy oceniono heterogeniczność odnalezionych badań klinicznych. Włączone do analizy prace były podobne pod względem metodologicznym. Różniły się przede wszystkim populacją, choć w każdym z badań uczestniczyły osoby o zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca, tj. z potwierdzonym lub podejrzewanym obniżeniem lub niedoborem odporności wynikającym z choroby lub terapii. Pozostałe kryteria włączenia do badań, niezwiązane z populacją, były zbliżone.

Dla subpopulacji pacjentów po aHSCT do analizy włączono 2 badania randomizowane, natomiast dla każdej innej subpopulacji osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca, ocenianej w odnalezionych badaniach randomizowanych, odnaleziono pojedyncze badania randomizowane. Dwie prace oceniające szczepienie przeciwko półpaścowi w grupie pacjentów po aHSCT różnią się bardzo w odniesieniu do wielkości próby oraz celu badania. Badanie ZOSTER-001 to badanie o niskiej liczbie próbie (31 osób w grupie Shingrix® oraz 30 osób w grupie placebo), którego celem była ocena immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Shingrix®. W badaniu ZOSTER-001 dwie dawki szczepionki Shingrix® były poprzedzone podaniem roztworu NaCl, w celu utrzymania zaślepienia uczestników badania (w innych grupach stosowano trzydawkowy schemat szczepienia). Z kolei w pracy ZOSTER-002 dokonano oceny skuteczności 2-dawkowego schematu szczepienia wybranego na podstawie wyników badania ZOSTER-001. Badanie ZOSTER-002 to praca o znacznie większej liczbie próbie, w której uczestniczyło ponad 900 osób w każdej z porównywanych grup. Do oceny podejrzanych przypadków półpaśca w badaniu ZOSTER-002 została powołana specjalna komisja, która nie знаła przypisania danej osoby do grupy. Częstość występowania półpaśca jako główny punkt końcowy została szczegółowo zdefiniowana w tym badaniu, natomiast w pracy ZOSTER-001 liczbę przypadków półpaśca przedstawiono jedynie w ramach analizy bezpieczeństwa. W pracy ZOSTER-001 osoby, u których wystąpiły niepokojące objawy wskazujące na półpasiec, miały zgłaszać się do badacza (ramy czasowe od wystąpienia objawów do zgłoszenia nie zostały przedstawione, jak również brak szczegółów w zakresie definicji i metody oceny wystąpienia analizowanego punktu końcowego w publikacji dotyczącej badania ZOSTER-001). Zaobserwowano również znaczącą różnicę w zakresie długości okresu obserwacji dla tego punktu końcowego. W zakresie oceny immunogenności wyniki

przedstawiono dla populacji ATP w badaniu ZOSTER-002 oraz populacji TVC w pracy ZOSTER-001. Z tych względów w ramach niniejszej analizy odstąpiono od metaanalizy wyników obu badań klinicznych w zakresie oceny skuteczności i immunogenności szczepionki.

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

## 2.9. Analiza statystyczna

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

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

Dla punktów końcowych ciągłych, tam gdzie było to możliwe, obliczono wartość MD (*Mean Difference* – średnia różnica) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Wyniki poszczególnych prac w odniesieniu do danego punktu końcowego zestawiono również w formie tabelarycznej.

W ramach analizy przeprowadzono kumulację ilościową (metaanaliza) wyników randomizowanych badań klinicznych w ocenie profilu bezpieczeństwa w przypadku, gdy były dostępne wyniki dla co najmniej 2 badań klinicznych w odniesieniu do danego punktu końcowego. Ze względu na heterogeniczność 2 badań randomizowanych przeprowadzonych w populacji pacjentów po aHSCT

w zakresie pojedynczych punktów końcowych dotyczących immunogenności i skuteczności, dla których potencjalnie byłoby możliwe przeprowadzenie kumulacji ilościowej, odstąpiono od jej przeprowadzenia. W zasadzie kumulacja ilościowa byłaby możliwa jedynie w zakresie oceny częstości występowania półpaśca. Jednak badanie ZOSTER-001 nie miało na celu oceny skuteczności szczepienia przeciwko półpaścowi. Dane dotyczące liczby osób z półpaścem przedstawiono w ramach analizy bezpieczeństwa w tym badaniu. Zaobserwowano również znaczącą różnicę w zakresie długości okresu obserwacji dla tego punktu końcowego. Pewne różnice obserwuje się również w charakterystyce populacji oraz schemacie podawania szczepienia pomiędzy badaniami. W zakresie immunogenności wyniki przedstawiono dla populacji ATP w badaniu ZOSTER-002 oraz populacji TVC w pracy ZOSTER-001. Z tego względu, tak jak wskazano powyżej, odstąpiono od metaanalizy wyników obu badań klinicznych w zakresie oceny skuteczności i immunogenności szczepionki.

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

Przy opracowywaniu wyników korzystano z programu StatsDirect oraz MS Excel.

# 3. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

Wyszukiwanie doniesień naukowych w najważniejszych bazach danych przeprowadzono 7 maja 2024 roku. Przeszukiwano źródła informacji medycznej wymienione w [rozdziale 2.3](#), zarówno najważniejsze bazy informacji medycznej, takie jak Medline, Embase i The Cochrane Library, jak również rejestry badań klinicznych i inne źródła danych. Wyniki przeszukania wszystkich baz przedstawiono w [rozdziale 21.1](#). Strategia nie była zawężona do wybranych typów doniesień naukowych i umożliwiła kwalifikowanie do analizy zarówno badań randomizowanych, jak i badań nierandomizowanych oceniających efektywność praktyczną, a także przeglądów systematycznych ([rozdział 21.1](#)).

Wstępną weryfikację odnalezionych prac przeprowadzono na podstawie tytułów oraz abstraktów, kwalifikując do analizy łącznie 90 doniesień naukowych, które zweryfikowano pod kątem spełniania kryteriów włączenia bądź kryteriów wykluczenia na podstawie pełnych tekstów. Nie odnaleziono dodatkowych prac z przeglądu odniesień bibliograficznych zawartych we wstępnie włączonych publikacjach.

Spośród 90 prac, 54 doniesienia naukowe włączono do analizy:

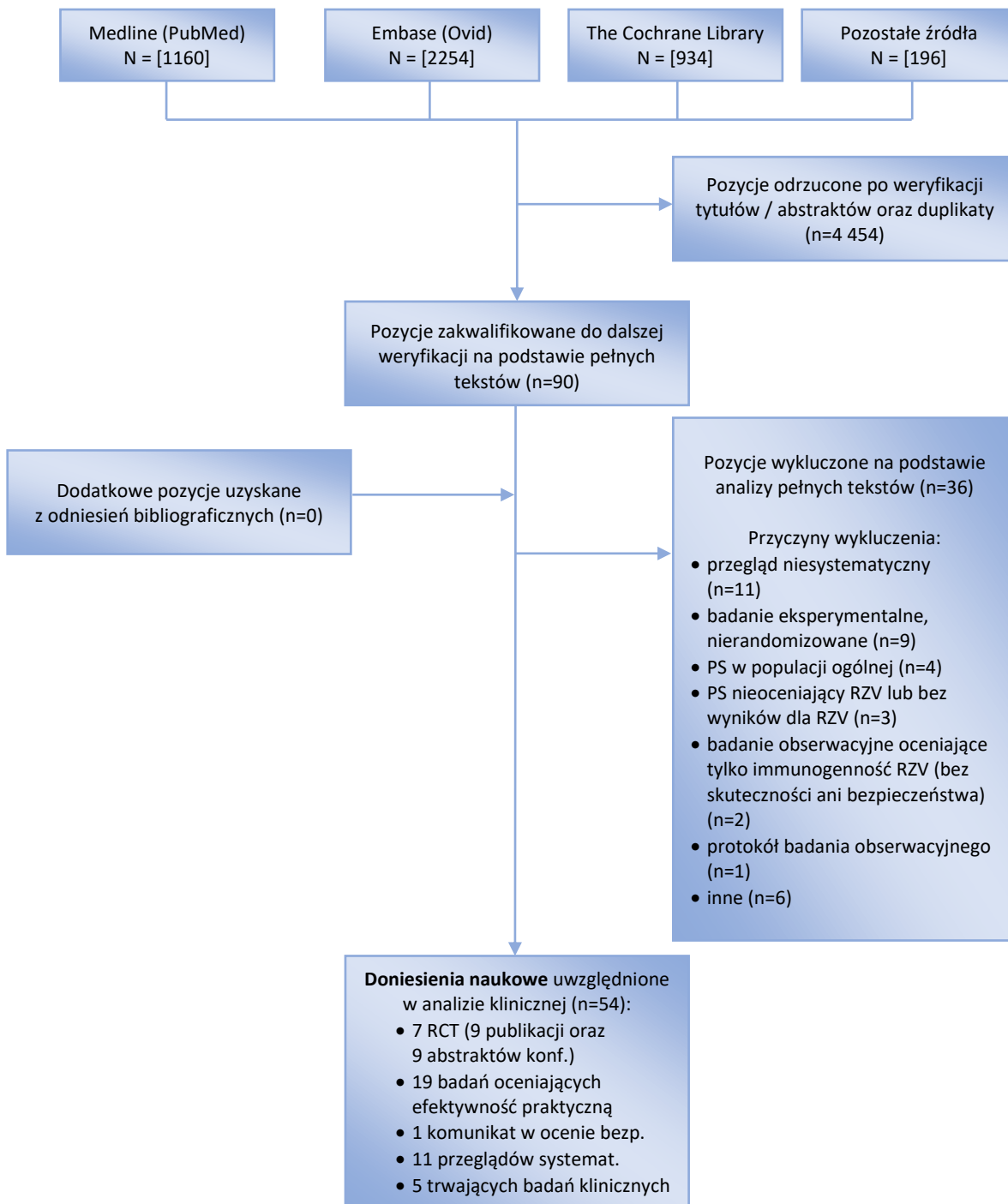
- 7 randomizowanych badań klinicznych, których wyniki opisane zostały w 9 publikacjach pełnotekstowych [41-49] oraz 9 doniesieniach konferencyjnych [50-58],
- 5 badań dotyczących skuteczności praktycznej [59-63] ([rozdział 12](#)) oraz 15 prac oceniających profil bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej [59, 64-77] ([rozdział 14.4](#)) (opisane łącznie w 19 doniesieniach naukowych),
- 11 przeglądów systematycznych i/lub raportów HTA dotyczące oceny skuteczności, immunogenności i/lub bezpieczeństwa szczepionki przeciwko półpaścowi Shingrix® [78-88] ([rozdział 13](#)),
- 1 komunikat instytucji zajmujących się m.in. monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych włączony do poszerzonej oceny bezpieczeństwa [16],
- 5 trwających badań klinicznych (badania w toku bez wyników) ([rozdział 21.4](#)),

natomiast 36 doniesień naukowych [89-124] wykluczono z analizy.

Rysunek poniżej (Rysunek 1) przedstawia proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych wraz z najważniejszymi przyczynami wykluczenia prac na etapie weryfikacji pełnych tekstów. W rozdziale 21.3 przedstawiono natomiast szczegółowo przyczyny wykluczenia wszystkich 36 doniesień naukowych wykluczonych z analizy na etapie weryfikacji w oparciu o pełne teksty. Najczęstszą przyczyną wykluczenia prac w przypadku opracowań wtórnych był brak systematyczności, a także brak wyników dla populacji osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec (przeglądy systematyczne ukierunkowane tylko na ocenę szczepienia w populacji ogólnej) lub dla szczepionki Shingrix®. W przypadku badań pierwotnych przyczyną wykluczenia była najczęściej niezgodność metodyki z kryteriami włączenia (badania eksperymentalne nierandomizowane).

Odnotowano całkowitą zgodność między analitykami ██████████ dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji. Wynika to po części z tego, iż przy włączaniu badań klinicznych do analizy nie stosowano zawężeń w stosunku do m.in. punktów końcowych, jakości badań klinicznych ani okresu obserwacji, a kryteria włączenia odnoszące się do populacji oraz interwencji i komparatora były szerokie (np. włączano wszystkie badania, w których uczestniczyły osoby w wieku od 18 lat o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec niezależnie od rodzaju choroby czy też stosowanego leczenia) i dokładnie specyzowane (np. porównanie szczepionki Shingrix® z brakiem szczepienia w badaniach randomizowanych).

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





# 4. Charakterystyka RCT włączonych do analizy

## 4.1. Badania randomizowane włączone do analizy

W ramach niniejszej analizy odnaleziono 7 randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia określone w rozdziale 2.2, w których oceniano skuteczność, immunogenność i/lub bezpieczeństwo szczepionki Shingrix® względem placebo/braku szczepienia przeciwko półpaścowi w populacji osób dorosłych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpaściec.

Grupa obejmowała łącznie 3 183 osób, z tego 1 641 osób włączono do grupy badanej, natomiast do grupy kontrolnej zostało przydzielonych 1 542 osób. W analizie uwzględniono grupy, w których Shingrix® podawano w zarejestrowanej formule, tym samym w analizie nie uwzględniono wyników dla jednej z czterech grup badania ZOSTER-001 (Stadtmauer 2014), w której zastosowano inny adjuwant (gE/AS01<sub>E</sub>) niż ten obecny w zarejestrowanej formule szczepionki Shingrix® (gE/AS01<sub>B</sub>).

We wszystkich pracach uczestniczyły osoby w wieku 18 lat i starsze, z wyjątkiem pracy Park 2019, do której włączano osoby od 19 roku życia. Tylko w badaniu ZOSTER-002 (ZOE-HSCT) zaprezentowano wyniki przedstawiające skuteczność szczepienia w wyodrębnionych podgrupach wiekowych (podgrupa osób w wieku 18-49 lat oraz podgrupa osób w wieku 50 lat i starszych). W żadnym z badań nie przedstawiono wyników dla poszczególnych roczników.

W badaniach, w których przedstawiono takie dane (ZOSTER-028,-039,-002), od 73,5% do 75,2% osób stanowiły osoby w wieku 50 lat i starsze. W badaniu ZOSTER-001 mediana wieku wynosiła 56,5 lat lub 58,0 lat w zależności od grupy, w badaniu ZOSTER-041 średnia wieku wynosiła 52,3 lat lub 52,4 lat w zależności od grupy, natomiast w badaniu ZOSTER-015 oraz Park 2024 uczestniczyły osoby najmłodsze (średnia wieku 46,6 lat i 45,1 lat w badaniu ZOSTER-015 oraz 47,8 lat i 51,2 lat w badaniu Park 2024 w zależności od grupy).

Badania przeprowadzono w 6 populacjach osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpaściec:

- pacjenci po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (aHSCT) (badanie ZOSTER-002/ZOE-HSCT oraz badanie ZOSTER-001),
- pacjenci zakażeni HIV (badanie ZOSTER-015),

- pacjenci po przeszczepie nerki (badanie ZOSTER-041),
- pacjenci z nowotworami hematologicznymi (badanie ZOSTER-039),
- pacjenci z guzami litymi (badanie ZOSTER-028),
- pacjenci z toczeniem rumieniowatym układowym (SLE) (badanie Park 2024).

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

Najkrótszy okres obserwacji wynosił 1 rok od podania drugiej dawki szczepienia (4 badania: ZOSTER-028, ZOSTER-039, ZOSTER-041, Park 2024). W badaniu ZOSTER-001 okres obserwacji wynosił do 15 miesięcy, a w badaniu ZOSTER-015 wynosił 18 miesięcy. Najdłuższy okres obserwacji wynosił natomiast średnio (mediana) 21 miesięcy (ZOSTER-002).

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

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

Tabela 3. Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Liczba osób (Shingrix vs PLC)	Liczba (%) osób rasy kaukaskiej/białej		Liczba (%) osób w wieku ≥50 lat		Podtyp badania*	Ocena#
				Shingrix®	PLC	Shingrix®	PLC		
Zoster-028	osoby w wieku ≥18 lat z guzem litym	1 rok	117 vs 115	92 (85)	88 (82)	86 (74)	85 (74)	IIA	5/5
Zoster-039	osoby w wieku ≥18 lat z nowotworem hematologicznym	1 rok	283 vs 279	198 (73)	186 (69)	209 (74)	206 (74)	IIA	5/5
Zoster-002 (ZOE-HSCT)	osoby w wieku ≥18 lat po aHSCT	21 miesięcy (mediana)	922 vs 924	715 (78)	712 (77)	692 (75)	695 (75)	IIA	5/5
Zoster-001	osoby w wieku ≥18 lat po aHSCT	do 15 miesięcy	30+31 vs 30	24 (80) 30 (97)	22 (73)	bd	bd	IIA	5/5
Zoster-041	osoby w wieku ≥18 lat po przeszczepie nerki	1 rok	132 vs 132	88 (67)	97 (74)	bd	bd	IIA	5/5
Zoster-015	osoby w wieku ≥18 lat zakażone HIV	18 miesięcy	74 vs 49	66 (89)	42 (86)	bd	bd	IIA	5/5
Park 2024	osoby w wieku ≥19 lat z SLE	12 miesięcy	52 vs 13	0 (0)	0(0)	bd	bd	IIA	5/5

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

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

Rodzaj błędu	Zoster-028	Zoster-039	Zoster-002	Zoster-001	Zoster-041	Zoster-015	Park 2024
<b>błąd selekcji</b> ( <i>selection bias</i> ) wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji ( <i>random sequence generation</i> )	+	+	+	+	+	+	+
<b>błąd selekcji</b> ( <i>selection bias</i> ) wynikający z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup i ukrycie kodu alokacji ( <i>allocation concealment</i> )	+	+	+	+	+	+	+
<b>błąd wykonania</b> ( <i>performance bias</i> ) związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania / zaślepienie pacjentów i personelu medycznego ( <i>Blinding of participants and personnel</i> )	+	+	+	+	+	+	+
<b>błąd detekcji</b> ( <i>detection bias</i> ) związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji / zaślepienie osób przeprowadzających ocenę ( <i>blinding of outcome assessment</i> )	+	+	+	+	+	+	+

Rodzaj błędu	Zoster-028	Zoster-039	Zoster-002	Zoster-001	Zoster-041	Zoster-015	Park 2024
<b>błąd utraty</b> ( <i>attrition bias</i> ) wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (rodzaju) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych ( <i>incomplete outcome data</i> )	+	+	+	+	+	+	+
<b>błąd raportowania</b> ( <i>reporting bias</i> ) związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych ( <i>selective reporting</i> )	+	+	+	+	+	+	+
<b>inny błąd</b> ( <i>other bias</i> )	?	?	?	?	?	?	?

## 4.2. Ocena wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej analizy

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

Celem oceny wiarygodności jest:

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

Wiarygodność każdego badania została oceniona w ramach niniejszej analizy przez dwie osoby, a ewentualne rozbieżności rozstrzygano na drodze konsensusu przy udziale trzeciego analityka. Wiarygodność włączonych badań pierwotnych oceniano przy pomocy formularzy przedstawionych w rozdziale 21.7.

Na podstawie skali Jadad przyjęto następujące kryteria wiarygodności: 5 pkt – wysoka wiarygodność metodyczna (niskie ryzyko błędu systematycznego), 3-4 pkt - umiarkowana wiarygodność metodyczna, >3 pkt – niska wiarygodność metodyczna (wysokie ryzyko błędu systematycznego). Włączone do przeglądu randomizowane badania kliniczne to prace o wysokiej wiarygodności metodycznej (5 punktów w skali Jadad). Szczegółowe wyniki oceny wiarygodności metodycznej przy pomocy skali Jadad i narzędzia *Cochrane Collaboration* przedstawiono w rozdziale poniżej. Uwzględnione w analizie badania eksperymentalne to prace wieloośrodkowe, z wyjątkiem pracy Park 2024, która była badaniem jednoośrodkowym. Odnalezione badania to poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją w układzie grup równoległych, typ IIA według wytycznych AOTMiT. Wszystkie badania eksperymentalne to prace o wysokiej wiarygodności metodycznej. Nie

zidentyfikowano ryzyka wystąpienia podwyższonego błędu systematycznego na podstawie metodyki opisanej w Cochrane Handbook. W 4 pracach zastosowano stratyfikację ze względu na różne czynniki (czas do rozpoczęcia chemioterapii, chorobę podstawową, lokalizację ośrodka badawczego czy stosowaną terapię), co pozwoliło na zapewnienie równowagi czynników zakłócających pomiędzy grupami.

W badaniach testowano hipotezę *superiority* dla porównania szczepionki Shingrix® względem braku szczepienia w kontekście głównego punktu końcowego, czyli zachorowania na półpasiec w przypadku jednego badania (ZOSTER-002) oraz immunogenności i bezpieczeństwa w przypadku pozostałych prac. Wstępna diagnoza półpaśca w badaniu ZOSTER-002 była potwierdzana w badaniu laboratoryjnym w przypadku braku charakterystycznych objawów zakażenia VZV, a więc subiektywność oceny badaczy została wyeliminowana w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego. W pracy ZOSTER-039 ocenę skuteczności Shingrix® w zakresie zapobiegania półpaścowi dokonano *post-hoc*. W badaniu tym podejrzenia zachorowania na półpasiec były potwierdzane obecnością materiału genetycznego wirusa metodą RT-PCR lub zakwalifikowane jako półpasiec przez zaślepioną specjalną komisję (*Herpes Zoster Ascertainment Committee*).

Liczebność próby została skalkulowana na odpowiednim poziomie w celu wykazania skuteczności (ZOSTER-002) i immunogenności (ZOSTER-001, ZOSTER-015, ZOSTER-28, ZOSTER-39, ZOSTER-41, Park 2024). Wielkość próby w badaniach eksperymentalnych pozwoliła na ocenę profilu bezpieczeństwa szczepionki Shingrix®, a profil ten został następnie potwierdzony w badaniach obserwacyjnych i przeglądach systematycznych.

Ocena skuteczności w badaniu ZOSTER-002 została przeprowadzona zarówno dla populacji TVC, która otrzymała przynajmniej jedną dawkę szczepionki/placebo oraz populacji mTVC, która obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały obie dawki szczepionki/placebo oraz u których nie wystąpił półpasiec w okresie 30 dni po drugiej dawce szczepionki/placebo. W badaniu ZOSTER-039 (analiza *post-hoc*) oceny skuteczności dokonano dla populacji mTVC, która obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały obie dawki szczepionki/placebo i u których nie wystąpił półpasiec w okresie 30 dni po drugiej dawce szczepionki/placebo oraz populacji CCP, która 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). W pozostałych pracach epizody półpaśca lub jego podejrzenia analizowano w ramach analizy bezpieczeństwa dla populacji TVC, w której uwzględniono wszystkie zaszczepione osoby lub mTVC (Park 2024).

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w kohorcie pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę szczepionki/placebo lub obie dawki szczepionki (Park 2024). W przypadku włączonych badań, z wyjątkiem pracy Park 2024, wszyscy pacjenci zrandomizowani do poszczególnych grup zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa, a zatem analiza ITT została zachowana. Reaktywność

szczepionki Shingrix® w badaniach RCT oceniono w kohorcie pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę szczepionki/placebo lub obie dawki szczepionki/placebo (Park 2024).

Obserwacyjne badania kohortowe uwzględnione w analizie oceny skuteczności praktycznej poddano ocenie wiarygodności metodycznej z wykorzystaniem skali NOS, która jest dedykowanym narzędziem do oceny tego typu badań. Odnalezione badania obserwacyjne dotyczące skuteczności praktycznej uzyskały od 7 do 9 punktów na 9 możliwych w skali NOS, należy je więc uznać za pracę o wysokiej wiarygodności metodycznej.

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

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

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

Populację docelową w ramach niniejszej analizy stanowią osoby w wieku 18 lat i starsze, o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec (w tzw. grupy ryzyka), zgodnie z jednym ze wskazań do stosowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Shingrix®. Populacja we włączonych badaniach nie odbiega od populacji docelowej oraz populacji określonej we wniosku refundacyjnym. Populacja oceniona w analizie nie obejmuje oczywiście wszystkich możliwych sytuacji (pomijając wiek), które sprawiają, że ryzyko zachorowania na półpasiec jest podwyższone. Ostatecznie skuteczność eksperymentalna została oceniona w grupie pacjentów:

- po przeszczepie allogenicznym komórek macierzystych,
- z nowotworami hematologicznymi,

zaś immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Shingrix® oceniano oprócz powyższych grup pacjentów, także w populacji osób:

- z guzami litymi,
- z HIV,
- po przeszczepie nerki,
- z toczniem rumieniowatym układowym.

Z kolei efektywność praktyczną szczepionki oceniono u osób po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych, u osób z IBD oraz ogólnie u osób z obniżoną odpornością.

Tam, gdzie było to możliwe, przedstawiono wyniki w poszczególnych grupach pacjentów w zależności od rozpoznania czy innych czynników, które według autorów mogły wpływać na uzyskane wyniki. Należy stwierdzić, że szczepionka Shingrix® pozwala zmniejszyć ryzyko półpaśca we wszystkich analizowanych podgrupach, przy czym, w niektórych grupach wyniki nie były znamienne statystycznie, co zapewne wiązało się ze zbyt niską liczebnością próby w tych podgrupach. Podobne obserwacje poczyniono w zakresie odpowiedzi immunologicznej, która jak wykazano poniżej, w niektórych analizowanych podgrupach była mocniejsza. Ocenia się, że populacja uwzględniona w odnalezionych badaniach klinicznych odpowiada populacji wnioskowanej, aczkolwiek część osób we włączonych badaniach była w wieku ( $\geq 50$  lat) uprawniającym do podania Shingrix® bez względu na obecność innych czynników zwiększających ryzyko zachorowania na półpaśca. Charakterystyki populacji uwzględnionych w poszczególnych badaniach włączonych do niniejszej analizy przedstawiono w rozdziale poniżej (rozdział 4.3), a populację docelową opisano także w ramach analizy problemu decyzyjnego [5]. Należy przyjąć, że populacja oceniana we włączonych badaniach klinicznych odpowiada populacji wnioskowanej, choć może jej nie wyczerpuje.

Populacja docelowa w niniejszej analizie została ukierunkowana na osoby z obniżoną odpornością. Wyniki analizy klinicznej w ogólnej populacji osób starszych w wieku  $\geq 65$  lat zostały przedstawione w ramach wcześniejszej analizy [21].

Ponadto należy zauważyć, że grupy pacjentów włączone w badaniach RCT były porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych, a liczebność próby we włączonych badaniach RCT była odpowiednio wysoka. Część populacji we włączonych badaniach RCT stanowili mieszkańcy Europy, a znamienity odsetek we włączonych pracach stanowiły osoby rasy białej, wyjątek stanowiła praca Park 2024, w której uczestniczyli wyłącznie Azjaci. Badania dotyczące skuteczności praktycznej zostały przeprowadzone w USA. Szczegółową charakterystykę populacji wraz z kryteriami włączenia i wykluczenia przedstawiono w rozdziale poniżej.

We włączonych badaniach eksperymentalnych uwzględniono te grupy, w których szczepionka Shingrix® była podawana w schemacie i składzie opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, a

wyniki przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Należy przyjąć, że interwencja medyczna oceniana we włączonych badaniach klinicznych odpowiada interwencji wnioskowanej.

W odnalezionych badaniach klinicznych ocenie poddano skuteczność szczepionki Shingrix® m.in. w zapobieganiu zachorowaniom na półpasiec i jego powikłaniom (ZOSTER-002 i ZOSTER-039), a więc efektu zdrowotnego oczekiwanego w praktyce. Większość włączonych badań eksperymentalnych oceniała immunogenność i bezpieczeństwo, wychodząc z założenia, że uzyskanie odpowiednio silnej odpowiedzi immunologicznej po podaniu Shingrix® (na poziomie zbliżonym do prac, w których wykazano skuteczność szczepionki Shingrix®), zapewni również ochronę przed epizodami półpaśca w analizowanych grupach pacjentów. Badania ZOE-50 i ZOE-70 (przedstawione w poprzedniej analizie [21]) oraz badanie ZOSTER-002/ZOE-HSCT stanowią główne źródło danych na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej, które zostało uzupełnione o wyniki odnalezionych badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej.

#### **4.3. Szczegółowa charakterystyka i ocena wiarygodności badań randomizowanych**

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



Tabela 5. Charakterystyka badania ZOSTER-028 – Vink 2019 (guzy lite)

ZOSTER-028 (Vink 2019) [41]	
Rodzaj badania: RCT 2/3 fazy, RZV vs PLC (badanie <i>superiority</i> )	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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> <li>podpisanie zgody na udział w badaniu</li> <li>w ocenie badacza uczestnik będzie wypełniał wymagania protokołu</li> <li>kobiety niemogące zajść w ciążę (przed pierwszą miesiączką, podwiązanie jajowodów, histerektomia, wycięcie jajników lub stan po menopauzie)</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym, jeśli stosują odpowiednią antykoncepcję przez 30 dni przed szczepieniem, z negatywnym wynikiem testu ciążowego w dniu szczepienia i zgoda na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji do 2 mies. po zakończeniu serii szczepień</li> </ol>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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 podaniem pierwszej dawki szczepienia do wizyty nr 3 (2. miesiąc badania); dozwolone sterydy wziewne, wstrzykiwane dostawowo i miejscowe</li> <li>poprzedni cykl chemioterapii w okresie miesiąca przed pierwszym szczepieniem w ramach badania</li> <li>osoby zakażone HIV</li> <li>ostra choroba i/lub gorączka w czasie szczepienia (ostra choroba zdefiniowana jako obecność umiarkowanej lub ciężkiej choroby z gorączką lub bez, ale z wyłączeniem podstawowej choroby nowotworowej, jak również oczekiwanych objawów związanych z tą chorobą lub jej leczeniem; gorączkę definiowano jako temperaturę <math>\geq 37,5^{\circ}\text{C}/99,5^{\circ}\text{F}</math> przy pomiarze w jamie ustnej, pod pachą lub w uchu środkowym lub <math>\geq 38,0^{\circ}\text{C}/100,4^{\circ}\text{F}</math> przy pomiarze w odbycie; preferowaną metodą pomiaru temperatury był pomiar w jamie ustnej; pacjenci z łagodną chorobą, taką jak łagodna biegunka, łagodna infekcja górnych dróg oddechowych, bez gorączki mogą otrzymać pierwszą dawkę badanej szczepionki/placebo według uznania badacza)</li> <li>szczepienie przeciwko ospie wietrznej lub półpaścowi w okresie 12 miesięcy poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki/placebo</li> <li>planowane podanie podczas badania szczepionki przeciw półpaścowi lub ospie wietrznej (w tym szczepionki eksperymentalnej lub niezarejestrowanej) innej niż szczepionka badana</li> <li>wystąpienie epizodu ospy wietrznej lub półpaśca w wywiadzie w okresie 12 miesięcy poprzedzających podanie pierwszej dawki badanej szczepionki/placebo</li> <li>jakakolwiek reakcja lub nadwrażliwość w wywiadzie, która może zostać zaostrzona przez jakikolwiek składnik szczepionki</li> <li>podanie lub planowane podanie żywej szczepionki w okresie rozpoczynającym się 30 dni przed pierwszą dawką badanej szczepionki/placebo i kończącym się 30 dni po ostatniej dawce badanej szczepionki</li> <li>każdy stan, który w ocenie badacza sprawia, że wstrzyknięcie domięśniowe jest niebezpieczne</li> <li>kobiety w ciąży lub karmiące</li> <li>kobiety planujące zajść w ciążę lub planujące przerwanie stosowania środków antykoncepcyjnych przed 3. miesiącem uczestnictwa w badaniu (tj. 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki badanej szczepionki/placebo)</li> </ol>
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Badanie z randomizacją centralną on-line / przy użyciu narzędzia SBIR, przydziel metodą minimalizacji / stratyfikacja ze względu na czas do rozpoczęcia chemioterapii
Zaślepienie próby	Badanie z zaślepieniem <i>observerblind</i> (uczestnicy, personel medyczny, osoby dokonujące oceny)
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe
Podtyp badania wg Wytucznych AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5
Metoda randomizacji ( <i>selection bias</i> )	<b>Low risk</b> – randomizacja centralna: "... randomized (1:1) using a web-based central randomization system (SBIR, GSK)..."
Utajnienie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	<b>Low risk</b> – "... randomized (1:1) using a web-based central randomization system (SBIR, GSK)... The randomization algorithm used a minimization procedure accounting for age (18-49 years and $\geq 50$ years), study site, country, and sex..."
Zaślepienie próby ( <i>performance bias</i> )	<b>Low risk</b> – <i>observerblind</i> study

ZOSTER-028 (Vink 2019) [41]

<b>Zaślepienie oceny wyników (detection bias)</b>	<b>Low risk</b> – osoby dokonujące oceny były zaślepione co do przydziału pacjentów do grupy			
<b>Niekompletność wyników (attrition bias)</b>	<b>Low risk</b> – jasny diagram przepływu pacjentów			
<b>Kompletność punktów końcowych (reporting bias)</b>	<b>Low risk</b> – wszystkie zaplanowane punkty końcowe zostały poddane ocenie i przedstawiono dla nich odpowiednie wyniki			
<b>Ryzyko innych błędów (other bias)</b>	<b>Unclear risk</b> – nie zidentyfikowano innych			
<b>Analiza wyników</b>	<p><b>Immunogenność</b> (odpowiedź humoralna): ATP – wszystkie osoby z warstw PreChemo i OnChemo, które przestrzegały protokołu badawczego i dla których dostępne były dane</p> <p><b>Immunogenność</b> (odpowiedź komórkowa): ATP – podgrupa kohorty ATP, która objęła losowo wybranych pacjentów z warstwy PreChemo z wybranych ośrodków z dostępem do zwalidowanego przez GSK sprzętu do badania komórek jednojądrzastych uzyskanych z krwi obwodowej</p> <p><b>Bezpieczeństwo</b>: TVC - wszystkie osoby, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki/PLC</p>			
<b>% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem</b>	<p><b>RZV</b>: 23,1% (12 – wycofanie zgody, 1 – utrata z okresu obserwacji, 13 – SAE, 1 - przeprowadzka)</p> <p><b>PLC</b>: 21,7% (9 – wycofanie zgody, 12 – SAE, 1 - utrata z okresu obserwacji, 1 - przeprowadzka, 2 - inne)</p>			
<b>Miejsce badania</b>	Wieloośrodkowe (Kanada, Czechy, Francja, Korea Pd., Hiszpania, UK)			
<b>Źródła finansowania badania</b>	Badanie sfinansowane przez GlaxoSmithKline Biologicals			
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)</b>	<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>			
<b>Charakterystyka populacji</b>				
		<b>RZV</b>	<b>PLC</b>	<b>p</b>
	Liczba osób	117	115	nd
	Liczba (%) mężczyzn	47 (40,2)	46 (40,0)	ns
	Wiek (w latach) – średnia (SD)	57,1 (10,8)	58,5 (11,7)	ns
	Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej	92 (85,2)	88 (82,2)	ns
	Liczba (%) osób ≥50 lat	86 (73,5)	85 (73,9)	ns
	Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	102 (87,2)	107 (93,0)	bd
Liczba (%) osób z diagnozą	rak piersi	53 (45,3)	52 (45,2)	ns
	rak jelita grubego	25 (21,4)	22 (19,1)	ns
	rak płuc	8 (6,8)	13 (11,3)	ns
	rak prostaty	5 (4,3)	4 (3,5)	ns
	rak pęcherza moczowego	1 (0,9)	4 (3,5)	ns
	rak trzustki	1 (0,9)	1 (0,9)	ns
	czerniak	1 (0,9)	0 (0,0)	ns
	inny nowotwór #	23 (15,8)	19 (16,5)	ns
Wynik w skali ECOG performance status - liczba osób (%)	0	95 (83,3)	86 (74,8)	ns
	1	18 (15,8)	28 (24,3)	ns
	2	1 (0,9)	1 (0,9)	ns

ZOSTER-028 (Vink 2019) [41]			
	brak	3 (2,7)	1 (0,9) ns
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia			
Interwencja	RZV (Shingrix®) podawana domięśniowo w schemacie 0., 1-2. mies.		
Komparator	Placebo/brak szczepienia (20 mg liofilizowanej sacharozy rozpuszczonej w 150 mM roztworze NaCl) podawane domięśniowo w schemacie 0., 1-2. mies.		
Okres obserwacji	1 rok od podania drugiej dawki szczepienia (ocena w 13. miesiącu)		
Dodatkowe informacje / uwagi			
Badanie zarejestrowane w rejestrze: NCT01798056			
# - żołądka, endometrium, jajnika, głowy i szyi, krtani, jamy ustnej, zatok, migdałków, tłuszczakomięsaka mieszanego, wątroby, przełyku, nerek, mięsaka, żołądka, raka zarodkowego jąder, tarczycy, języka, szyjki macicy, mięśniakomięsaka urotelialnego i mięśniakomięsaka macicy			

Tabela 6. Charakterystyka badania ZOSTER-039 – Dagnev 2019 (nowotwory hematologiczne)

ZOSTER-039 (Dagnev 2019) [42]	
Rodzaj badania: RCT 3 fazy, RZV vs PLC (badanie <i>superiority</i> )	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat, niezależnie od płci</li> <li>zdiagnozowany co najmniej jeden nowotwór hematologiczny przed szczepieniem</li> <li>oczekiwana długość życia <math>&gt; 12</math> miesięcy</li> <li>w trakcie lub tuż po zakończeniu terapii immunosupresyjnej stosowanej w leczeniu nowotworu</li> <li>podpisanie zgody na udział w badaniu</li> <li>w ocenie badacza uczestnik będzie wypełniał wymagania protokołu</li> <li>kobiety niemogące zająć w ciąży (przed pierwszą miesiączką, podwiązanie jajowodów, histerektomia, wycięcie jajników lub stan po menopauzie)</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym, jeśli zastosują odpowiednią antykoncepcję przez 30 dni przed szczepieniem, negatywny wynik testu ciążowego w dniu szczepienia i zgoda na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji do 2 mies. po zakończeniu serii szczepień</li> </ol>	<p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>osoby z przewlekłą białaczką limfocytową, stosujące doustną terapię przeciwnowotworową (osoby otrzymujące dożylną terapię przeciwnowotworową lub dożylną terapię przeciwnowotworową w połączeniu z terapią doustną mogą zostać włączone do badania)</li> <li>osoby otrzymujące tylko radioterapię w ramach leczenia nowotworu hematologicznego</li> <li>planowany przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (HCT) w okresie badania (jeśli HCT przeprowadzono przed włączeniem do badania, pacjent może otrzymać badaną szczepionkę dopiero po upływie 50 dni po przeszczepie)</li> <li>osoby zakażone HIV</li> <li>zastosowanie jakiegokolwiek produktu badanego lub niezarejestrowanego innego niż badana szczepionka w okresie 30 dni poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki/placebo lub planowanie zastosowania takiego produktu w okresie badania (dozwolone jest jednak eksperymentalne zastosowanie zarejestrowanego produktu do leczenia choroby podstawowej)</li> <li>szczepienie przeciwko ospie wietrznej lub półpaścowi w okresie 12 miesięcy poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki/placebo</li> <li>planowane podanie podczas badania szczepionki przeciw półpaścowi lub ospie wietrznej (w tym szczepionki eksperymentalnej lub niezarejestrowanej) innej niż szczepionka badana</li> <li>wystąpienie epizodu ospy wietrznej lub półpaśca w wywiadzie w okresie 12 miesięcy poprzedzających podanie pierwszej dawki badanej szczepionki/placebo</li> <li>jakakolwiek reakcja lub nadwrażliwość w wywiadzie, która może zostać zaostrzona przez jakikolwiek składnik szczepionki</li> <li>podanie lub planowane podanie żywej szczepionki w okresie rozpoczynającym się 30 dni przed pierwszą dawką badanej szczepionki/placebo i kończącym się 30 dni po ostatniej dawce badanej szczepionki/placebo</li> <li>podanie lub planowane podanie szczepionki niereplikującej się w okresie 8 dni przed lub w okresie 14 dni po dowolnej dawce badanej szczepionki</li> <li>kobiety w ciąży lub karmiące</li> <li>kobiety planujące zająć w ciążę lub planujące przerwanie stosowania środków antykoncepcyjnych przed 3. miesiącem uczestnictwa w badaniu (tj. 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki badanej szczepionki/placebo)</li> </ol>
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Badanie z randomizacją centralną on-line / przydział metodą minimalizacji / stratyfikacja ze względu na chorobę podstawową

ZOSTER-039 (Dagnew 2019) [42]	
Zaślepienie próby	Badanie z zaślepieniem <i>observerblind</i> (uczestnicy, osoby dokonujące oceny, personel laboratoryjny, sponsor)
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5
Metoda randomizacji ( <i>selection bias</i> )	<b>Low risk</b> – randomizacja centralna: "We randomly assigned participants (1:1) using an online centralised randomisation system to receive two doses of the adjuvanted recombinant zoster vaccine or placebo 1–2 months apart."
Utajnienie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	<b>Low risk</b> – "Investigator site staff accessed an online centralised randomisation system and provided the patient age and sex, the underlying disease category, the cancer therapy course, and the identification number for each participant, after which the system generated the treatment number to be used for the first dose. For the second dose, upon provision of the subject identification number to the online centralised randomisation system by study personnel, the system provided a treatment number consistent with the allocated study group."
Zaślepienie próby ( <i>performance bias</i> )	<b>Low risk</b> – "Data were collected in an <i>observerblind</i> manner—study participants, those evaluating study endpoints, laboratory personnel, and the sponsor were all unaware of the treatment administered. Vaccine or placebo preparation and administration were done by unmasked authorised medical personnel who did not participate in the clinical evaluations."
Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	<b>Low risk</b> – "Data were collected in an <i>observerblind</i> manner—study participants, those evaluating study endpoints, laboratory personnel, and the sponsor were all unaware of the treatment administered."
Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	<b>Low risk</b> – jasny diagram przepływu pacjentów
Kompletność punktów końcowych ( <i>reporting bias</i> )	<b>Low risk</b> – wszystkie zaplanowane punkty końcowe zostały poddane ocenie i przedstawiono dla nich odpowiednie wyniki
Ryzyko innych błędów ( <i>other bias</i> )	<b>Unclear risk</b> – nie zidentyfikowano innych
Analiza wyników	<b>Skuteczność:</b> mTVC – wykluczono uczestników, którzy nie otrzymali drugiej dawki szczepionki/placebo lub u których potwierdzono rozpoznanie półpaśca w okresie 1 miesiąca po drugiej dawce <b>Immunogenność:</b> ATP – wszystkie osoby, które otrzymały dwie dawki szczepienia/placebo, nie złamały protokołu i dla których dostępne były wyniki <b>Bezpieczeństwo:</b> TVC - wszystkie osoby, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki/placebo
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	<b>RZV:</b> 17,5% (11 – wycofanie zgody, 1 – utrata podczas kwalifikacji do badania, 29 – AE, 2 - złamanie protokołu, 6 - utrata z okresu obserwacji, 1 – wykluczenie przez badacza z powodu planowanego przeszczepu) <b>PLC:</b> 23,7% (16 – wycofanie zgody, 39 – AE, 1 – złamanie protokołu, 5 - utrata z okresu obserwacji, 3 – przeprowadzka, 2 - inne, 1 - podejrzenie półpaśca)
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (77 ośrodków w Australii, Belgii, Kanadzie, Czechach, Finlandii, Francji, Hong Kongu, Włoszech, Korei Pd., Nowej Zelandii, Pakistanie, Panamie, Polsce, Rosji, Singapurze, Hiszpanii, Szwecji, Tajwanie, Turcji, UK, USA)
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez GlaxoSmithKline Biologicals
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> <li>immunogenność (poziom przeciwciał anty-gE, odsetek osób z odpowiedzią na szczepienie, odpowiedź komórkowa – aktywność komórek T)</li> <li>skuteczność (potwierdzone przypadki półpaśca (analiza <i>post-hoc</i>))</li> <li>bezpieczeństwo (w tym miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym, SAE, zgony, utrata z powodu AE)</li> </ul>
<b>Charakterystyka populacji</b>	

**ZOSTER-039 (Dagnew 2019) [42]**

		<b>RZV</b>	<b>PLC</b>	<b>p</b>
	Liczba osób	283	279	nd
	Liczba (%) mężczyzn	169 (59,7)	165 (59,1)	ns
	Wiek (w latach) – średnia (SD)	56,8 (15,5)	57,8 (19,9)	ns
	Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej	198 (72,8)	186 (69,4)	ns
	Liczba (%) osób ≥50 lat	209 (73,9)	206 (73,8)	ns
	Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	259 (91,5)	257 (92,1)	bd
Liczba (%) osób z diagnozą	przewlekła białaczka limfatyczna	42 (14,8)	41 (14,7)	ns
	chłoniak Hodgkina	49 (17,3)	47 (16,8)	ns
	szpiczak mnogi	67 (23,7)	65 (23,3)	ns
	chłoniak z komórek B	41 (14,5)	39 (14,0)	ns
	chłoniak z komórek T	13 (4,6)	16 (5,7)	ns
	inne nowotwory hematologiczne:	71 (25,1)	71 (25,4)	ns
	- ostra białaczka limfoblastyczna	7 (9,9)	5 (7,0)	
	- ostra białaczka szpikowa	44 (62,0)	37 (52,1)	
	- zespół mielodysplastyczny	12 (16,9)	18 (25,4)	
	- inne	8 (11,3)	11 (15,5)	
Wynik w skali ECOG performance status – liczba osób (%)	0	177 (63,7)	175 (64,3)	ns
	1	94 (33,8)	89 (32,7)	ns
	2	6 (2,2)	7 (2,6)	ns
	3	1 (0,4)	1 (0,4)	ns
	brak	5 (1,8)	7 (2,5)	ns
Czas podania szczepionki – liczba (%) osób	10 dni przed/po chemioterapii	102 (36,0)	106 (38,0)	ns
	10 dni – 6 mies. po zakończeniu terapii przeciwnowotworowej	181 (64,0)	173 (62,0)	ns
	Autologiczny przeszczep komórek macierzystych przed szczepieniem – liczba (%) osób	28 (9,9)	26 (9,3)	ns
	Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych przed szczepieniem – liczba (%) osób	19 (6,7)	21 (7,5)	ns
	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi – liczba (%) osób	3 (15,8)	4 (19,0)	ns
<b>Charakterystyka procedur / schemat szczepienia</b>				
Interwencja	RZV (Shingrix®) podawana domięśniowo w schemacie 0., 1-2. mies.			
Komparator	Placebo/brak szczepienia (NaCl) podawane domięśniowo w schemacie 0., 1-2. mies.			
Okres obserwacji	1 rok			
<b>Dodatkowe informacje / uwagi</b>				
Badanie zarejestrowane w rejestrze: NCT01767467				

Tabela 7. Charakterystyka badania ZOE-HSCT / ZOSTER-002 - Bastidas 2019 (aHSCT)

ZOE-HSCT (Bastidas 2019) [43, 44, 45]	
Rodzaj badania: RCT 3 fazy, RZV vs PLC (badanie <i>superiority</i> )	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat, niezależnie od płci</li> <li>po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych lub przeszczep ten został zaplanowany w okresie 50-70 dni przed pierwszą dawką szczepienia i nie przewiduje się kolejnych przeszczepów</li> <li>podpisanie zgody na udział w badaniu</li> <li>w ocenie badacza uczestnik będzie wypełniał wymagania protokołu</li> <li>kobiety niemogące zajść w ciążę (przed pierwszą miesiączką, podwiązanie jajowodów, histerektomia, wycięcie jajników lub stan po menopauzie)</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym, jeśli zastosują odpowiednią antykoncepcję przez 30 dni przed szczepieniem, negatywny wynik testu ciążowego w dniu szczepienia i zgoda na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji do 12 mies. po zakończeniu serii szczepień</li> </ol>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>zastosowanie jakiegokolwiek badanego lub niezarejestrowanego produktu (leku lub szczepionki) innego niż badana szczepionka w ciągu 30 dni poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki/placebo lub planowane zastosowanie w okresie badania</li> <li>osoby zakażone HIV</li> <li>szczepienie przeciwko ospie wietrznej lub półpaścowi w okresie 12 miesięcy poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki/placebo</li> <li>planowane podanie podczas badania szczepionki przeciw półpaścowi innej niż szczepionka badana</li> <li>wystąpienie epizodu ospy wietrznej lub półpaśca w wywiadzie w okresie 12 miesięcy poprzedzających podanie pierwszej dawki badanej szczepionki/placebo</li> <li>jakakolwiek reakcja lub nadwrażliwość w wywiadzie, która może zostać zastrzona przez jakikolwiek składnik szczepionki, zastosowane materiały czy sprzęt</li> <li>profilaktyczna terapia przeciwwirusowa ukierunkowana przeciwko wirusowi <i>Varicella Zoster</i> (VZV) trwająca dłużej niż 6 miesięcy po przeszczepie</li> <li>podanie lub planowane podanie szczepionki nieprzewidzianej w protokole w okresie od przeszczepu do 30 dni po ostatniej dawce badanej szczepionki/placebo</li> <li>kobiety w ciąży lub karmiące</li> <li>kobiety planujące zajść w ciążę lub planujące przerwanie stosowania środków antykoncepcyjnych przed 13. miesiącem uczestnictwa w badaniu (tj. 12 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki badanej szczepionki/placebo)</li> </ol>
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Badanie z randomizacją centralną on-line / przydział metodą minimalizacji
Zaślepienie próby	Badanie z zaślepieniem <i>observerblind</i> (uczestnicy, personel medyczny, osoby dokonujące oceny)
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5
Metoda randomizacji ( <i>selection bias</i> )	<b>Low risk</b> – randomizacja centralna: <i>“Participants were randomized ... using a centralized randomization system.”</i>
Utajnienie randomizacji ( <i>selection bias</i> )	<b>Low risk</b> – <i>“Participants were randomized ... using a centralized randomization system.”</i>
Zaślepienie próby ( <i>performance bias</i> )	<b>Low risk</b> – <i>observerblind study</i> <i>“To maintain blinding in both study participants and investigators, reconstituted recombinant zoster vaccine, which differed slightly in appearance from placebo, was prepared and administered by study staff who did not participate in any study end-point assessments.”</i>
Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )	<b>Low risk</b> – <i>“To maintain blinding in both study participants and investigators, reconstituted recombinant zoster vaccine, which differed slightly in appearance from placebo, was prepared and administered by study staff who did not participate in any study end-point assessments.”</i>
Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )	<b>Low risk</b> – jasny diagram przepływu pacjentów
Kompletność punktów końcowych ( <i>reporting bias</i> )	<b>Low risk</b> – wszystkie zaplanowane punkty końcowe zostały poddane ocenie i przedstawiono dla nich odpowiednie wyniki

Ryzyko innych błędów ( <i>other bias</i> )	Unclear risk – nie zidentyfikowano innych			
<b>Analiza wyników</b>	<p><b>Skuteczność:</b> mTVC – osoby z grupy TVC z wyjątkiem tych, którym nie podano drugiej dawki szczepienia lub u których podano interwencję nieprzypisaną do danej grupy lub u których rozwinął się potwierdzony półpasiec przed upływem 1 miesiąca po drugiej dawce ATP - wszystkie osoby podlegające ocenie, dla których dostępne są wyniki i uwzględnione w kohorcie mTVC</p> <p><b>Immunogenność:</b> ATP - wszystkie osoby z grupy ATP dla bezpieczeństwa, które spełniły kryteria włączenia, które przestrzegały procedur i interwałów wymaganych w protokole, nie spełniły kryteriów wykluczenia i dla których dostępne były wyniki</p> <p><b>Immunogenność (odpowiedź humoralna):</b> TVC – wszystkie osoby zaszczepione włączone do kohorty <i>Humoral sub-cohort</i>, dla których dostępne były wyniki</p> <p><b>Immunogenność (odpowiedź komórkowa):</b> TVC – wszystkie osoby zaszczepione włączone do kohorty <i>CMI sub-cohort</i>, dla których dostępne były wyniki</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> TVC - wszystkie osoby, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki/PLC ATP - wszystkie osoby spełniające kryteria włączenia, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki/PLC zgodnie z przydziałem do grupy, miejsca podania szczepionki/PLC było znane/odpowiednie, nie otrzymały szczepionki zastrzeżonej w protokole oraz nie złamały kodu randomizacyjnego</p>			
<b>% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem</b>	<p><b>RZV:</b> 5,6% (26 – brak zgłoszenia na 2 wizytę, 8 – podejrzenie HZ, 13 – AE, 1 - złamanie protokołu, 2 - HZ zdiagnozowane do 30 dni po 2 dawce, 2 - inne)</p> <p><b>PLC:</b> 7,9% (39 – brak zgłoszenia na 2 wizytę, 10 – podejrzenie HZ, 11 – AE, 1 - złamanie protokołu, 10 - HZ zdiagnozowane do 30 dni po 2 dawce, 2 - inne)</p>			
<b>Miejsce badania</b>	Wieloośrodkowe (28 krajów)			
<b>Źródła finansowania badania</b>	Badanie sfinansowane przez GlaxoSmithKline Biologicals			
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność (potwierdzony HZ, czas trwania bólu, komplikacje półpaśca, PHN, hospitalizacje)</li> <li>immunogenność (poziom przeciwciał anty-gE, częstości występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE)</li> <li>bezpieczeństwo (w tym miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym, nawrót choroby, SAE)</li> </ul>			
Charakterystyka populacji				
	RZV	PLC	p	
Liczba osób	922	924	nd	
Liczba (%) mężczyzn	580 (62,9)	578 (62,6)	ns	
Wiek (w latach) – średnia (SD)	54,8 (11,7)	55,1 (11,4)	ns	
Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej	715 (77,5)	712 (77,1)	ns	
Liczba (%) osób ≥50 lat	692 (75,1)	695 (75,2)	ns	
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	873 (94,7)	862 (93,3)	bd	
Liczba (%) osób z diagnozą	szpiczak mnogi	490 (53,1)	493 (53,4)	ns
	chłoniak z komórek B	257 (27,9)	273 (29,5)	ns
	chłoniak Hodgkina	82 (8,9)	66 (7,1)	ns
	chłoniak z komórek T	48 (5,2)	45 (4,9)	ns
	ostra białaczka szpikowa	21 (2,3)	20 (2,2)	ns
	inny nowotwór	24 (2,6)	27 (2,9)	ns
Liczba dni od przeszczepu – średnia (SD)	60,7 (6,2)	60,8 (6,3)	ns	

ZOE-HSCT (Bastidas 2019) [43, 44, 45]			
Liczba dni pomiędzy dawkami – średnia (SD)	41,0 (8,9)	40,6 (8,8)	ns
Liczba miesięcy od przeszczepu do półpaśca – średnia (SD)	13,3 (10,3)	11,0 (7,9)	ns
Liczba miesięcy od przeszczepu do PHN – średnia (SD)	15,3 (11,9)	15,5 (8,1)	ns
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia			
Interwencja	RZV (Shingrix®) podawana domięśniowo w schemacie 0., 1-2. mies.		
Komparator	Placebo/brak szczepienia (20 mg liofilizowanej sacharozy rozpuszczonej w 150 mM roztworze NaCl) podawane domięśniowo w schemacie 0., 1-2. mies.		
Okres obserwacji	21 miesięcy (mediana)		
Dodatkowe informacje / uwagi			
Badanie zarejestrowane w rejestrze: NCT01610414			

Tabela 8. Charakterystyka badania ZOSTER-001 - Stadtmauer 2014 (aHSCT)

ZOSTER-001 (Stadtmauer 2014) [46]	
Rodzaj badania: RCT 1/2 fazy, RZV vs PLC (badanie superiority)	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat, niezależnie od płci</li> <li>po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych w ramach terapii chłoniaka Hodgkina, chłoniaka nieziarnicznego (z komórek B lub T), szpiczaka lub ostrej białaczki szpikowej w okresie 50-70 dni przed pierwszą dawką szczepienia i nie przewiduje się kolejnych przeszczepów</li> <li>podpisanie zgody na udział w badaniu</li> <li>w ocenie badacza uczestnik będzie wypełniał wymagania protokołu</li> <li>serologiczne dowody wcześniejszego zakażenia VZV dla wszystkich osób urodzonych w 1980 r. lub później oraz dla osób urodzonych poza USA przed 1980 r. w rejonach tropikalnych lub subtropikalnych</li> <li>kobiety niemogące zajść w ciążę</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym, jeśli stosują odpowiednią antykoncepcję przez 30 dni przed szczepieniem, negatywny wynik testu ciążowego w dniu szczepienia i zgoda na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji do 2 mies. po zakończeniu serii szczepień</li> </ol>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>zastosowanie jakiegokolwiek badanego lub niezarejestrowanego produktu (leku lub szczepionki) innego niż badana szczepionka w ciągu 30 dni poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki lub planowane zastosowanie w okresie badania</li> <li>otrzymanie lub planowane podanie szczepionki nieprzewidziane w protokole badania po przeszczepie</li> <li>przyjmowanie immunoglobulin po przeszczepie</li> <li>szczepienie przeciwko ospie wietrznej lub półpaścowi w wywiadzie</li> <li>wystąpienie półpaśca w okresie ostatnich 12 miesięcy w wywiadzie</li> <li>znana ekspozycja na VZV po przeszczepie</li> <li>dowody czynnej infekcji w momencie rejestracji, w tym temperatura ciała <math>\geq 37,5^{\circ}\text{C}</math> lub jakiegokolwiek poważne powikłania związane z przeszczepem</li> <li>jakiegokolwiek reakcja lub nadwrażliwość w wywiadzie, która może zostać zaostrzona przez jakikolwiek składnik szczepionki</li> <li>nadwrażliwość lub nietolerancja na acyklowir lub walacyklowir</li> <li>kobiety w ciąży lub karmiące</li> </ol>
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Badanie z randomizacją centralną on-line / randomizacja blokowa / stratyfikacja ze względu na miejsce, przydział metodą minimalizacji
Zaślepienie próby	Badanie z zaślepieniem <i>observerblind</i> (uczestnicy, badacze, pozostały personel badawczy)
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe
Podtyp badania wg Wytucznych AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5
Metoda randomizacji (selection bias)	Low risk – randomizacja centralna: "Treatment allocation (1:1:1:1) was determined using a central Internet-based computerized randomization system."



ZOSTER-001 (Stadtmauer 2014) [46]					
Utajnienie randomizacji (selection bias)	Low risk – “Treatment allocation (1:1:1:1) was determined using a central Internet-based computerized randomization system.”				
Zaślepienie próby (performance bias)	Low risk – observerblind study “Subjects, investigators, and study team members were blinded to treatment allocation until the last patient completed the active study phase(month4), and subjects remained blinded thereafter.”				
Zaślepienie oceny wyników (detection bias)	Low risk – “Subjects, investigators, and study team members were blinded to treatment allocation until the last patient completed the active study phase(month4), and subjects remained blinded thereafter.”				
Niekompletność wyników (attrition bias)	Low risk – jasny diagram przepływu pacjentów				
Kompletność punktów końcowych (reporting bias)	Low risk – wszystkie zaplanowane punkty końcowe zostały poddane ocenie i przedstawiono dla nich odpowiednie wyniki				
Ryzyko innych błędów (other bias)	Unclear risk – nie zidentyfikowano innych				
Analiza wyników	<b>Immunogenność:</b> TVC - wszystkie osoby, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki/PLC mTVC - wszystkie osoby, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki/PLC z wykluczeniem tych, u których potwierdzono półpasiec <b>Bezpieczeństwo:</b> TVC - wszystkie osoby, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki/PLC				
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	<b>RZV (3 dawki):</b> 6,7% (2 – SAE) <b>RZV (2 dawki):</b> 25,8% (2 – SAE, 2 - nawrót choroby, 1 - wycofanie zgody, 1 - przeprowadzka, 1 - stan niepozwalający na wizytę, 1 - inne) <b>PLC:</b> 23,3% (1 – SAE, 3 - utrata z okresu obserwacji, 3 - nawrót choroby)				
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (USA)				
Źródła finansowania badania	Badanie wspierane przez GlaxoSmithKline Vaccines				
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> <li>immunogenność (poziom przeciwciał anti-gE, częstości występowania limfocytów T CD4[2+] oraz CD8+ swoistych dla gE i VZV)</li> <li>bezpieczeństwo (w tym miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym, nawrót choroby, SAE)</li> </ul>				
Charakterystyka populacji					
	RZV (3 dawki)	RZV (2 dawki)	PLC	p	
Liczba osób	30	31	30	nd	
Liczba (%) mężczyzn	18 (60,0)	21 (67,7)	19 (63,3)	ns	
Wiek (w latach) – mediana (zakres)	56,5 (20-70)	58,0 (42-68)	59,5 (30-70)	ns	
Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej	24 (80,0)	30 (96,8)	22 (73,3)	ns	
Liczba (%) osób ≥50 lat	bd	bd	bd	bd	
Liczba (%) osób, które otrzymały wszystkie dawki szczepionki/PLC	bd	bd	bd	bd	
Liczba (%) osób z diagnozą	szpiczak	18 (60,0)	20 (64,5)	19 (63,3)	ns
	chłoniak z komórek B	8 (26,7)	7 (22,6)	6 (20,0)	ns
	chłoniak Hodgkina	4 (13,3)	2 (6,5)	1 (3,3)	ns
	chłoniak z komórek T	0 (0,0)	1 (3,2)	4 (13,3)	ns
	ostra białaczka szpikowa	0 (0,0)	1 (3,2)	0 (0,0)	ns
Liczba (%) pacjentów z mieloablacją przed przeszczepem	28 (93,3)	28 (90,3)	28 (93,3)	ns	
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia					

ZOSTER-001 (Stadtmauer 2014) [46]	
Interwencja	RZV (Shingrix®) podawana domięśniowo w schemacie 3-dawkowym 0., 1. i 3. mies. (w jednej z grup 1 dawkę zastąpiono placebo)
Komparator	Placebo/brak szczepienia (roztwór soli fizjologicznej) podawane domięśniowo w schemacie 0., 1. i 3. mies.
Okres obserwacji	do 15 miesięcy
Dodatkowe informacje / uwagi	
Badanie zarejestrowane w rejestrze: NCT00920218 W niniejszej analizie nie uwzględniono wyników dla grupy, w której zastosowano inny adjuwant (gE/AS01 <sub>E</sub> ) niż ten obecny w zarejestrowanej formule szczepionki.	

Tabela 9. Charakterystyka badania ZOSTER-041 (Vink 2020) (przeszczep nerki)

ZOSTER-041 (Vink 2020) [47]	
Rodzaj badania: RCT 3 fazy, RZV vs PLC (badanie <i>superiority</i> )	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat, niezależnie od płci</li> <li>po przeszczepie nerki zgodnym z układem ABO</li> <li>podpisanie zgody na udział w badaniu</li> <li>w ocenie badacza uczestnik będzie wypełniał wymagania protokołu</li> <li>otrzymanie terapii immunosupresyjnej w celu zapobiegania odrzuceniu allop przeszczepu przez co najmniej jeden miesiąc (30 dni) przed 1. dawką szczepienia</li> <li>brak epizodu odrzucenia allop przeszczepu w okresie ostatnich 3 miesięcy (90 dni) przed 1. dawką szczepienia</li> <li>stabilne funkcje nerek (mniejsza niż 20% zmienność między dwoma ostatnimi pomiarami kreatyniny lub GFR / w opinii badacza po przejrzeniu więcej niż dwóch ostatnich pomiarów kreatyniny lub GFR)</li> <li>okres nie krótszy niż 4 miesiące i nie dłuższy niż 18 miesięcy od przeszczepienia nerki do 1 dawki szczepienia/placebo</li> <li>wiele możliwości dializy (otrzewnowej i/lub więcej niż jeden dostęp naczyniowy dla hemodializy) w przypadku konieczności ostrej lub przewlekłej dializy</li> <li>kobiety niemogące zajść w ciążę</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym, jeśli stosują odpowiednią antykoncepcję przez 30 dni przed szczepieniem, negatywny wynik testu ciążowego w dniu</li> </ol>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>jakakolwiek pierwotna choroba nerek z dużą częstością nawrotów</li> <li>dowody nawracającej pierwotnej choroby nerek po obecnym allop przeszczepie</li> <li>wcześniejsza utrata allop przeszczepu w wyniku nawrotu pierwotnej choroby nerek</li> <li>przeszczep więcej niż jednego organu</li> <li>historia choroby, która w opinii badacza może narazić pacjenta na zwiększone ryzyko przewlekłej dysfunkcji allop przeszczepu (np. powikłania okołoperacyjne)</li> <li>raporty histologiczne o przewlekłym uszkodzeniu allop przeszczepu (np. glomerulopatia przeszczepu, arteriopatia, odkładanie C4d)</li> <li>dowody na znaczny białkomocz w opinii badacza</li> <li>nieznany panel przeciwciał (PRA lub cPRA) w momencie przeszczepu</li> <li>jakakolwiek choroba autoimmunologiczna lub potencjalnie o podłożu immunologicznym, w tym pierwotna choroba nerek</li> <li>stosowanie przeciwciał monoklonalnych przeciwko CD20 lub innym komórkom B (np. rytuksymabu) jako terapii indukcyjnej, podtrzymującej i/lub terapeutycznej immunosupresyjnej w celu zapobiegania odrzuceniu allop przeszczepu w okresie 9 miesięcy od pierwszej dawki badanej szczepionki/placebo</li> <li>zastosowanie jakiegokolwiek badanego lub niezarejestrowanego produktu (leku lub szczepionki) innego niż badana szczepionka w ciągu 30 dni poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki/placebo lub planowane zastosowanie w okresie badania</li> <li>jednoczesny lub planowany udział w innym badaniu klinicznym, w dowolnym momencie trwania badania, w którym uczestnik był lub będzie narażony na działanie badanego lub niezarejestrowanego produktu</li> <li>podanie lub planowane podanie żywej szczepionki w okresie od 30 dni przed pierwszą dawką badanej szczepionki do 30 dni po ostatniej dawce badanej szczepionki lub podanie lub planowane podanie szczepionki niereplikującej się w okresie 8 dni przed lub w ciągu 14 dni po którejkolwiek dawce badanej szczepionki/placebo</li> <li>planowane podanie podczas badania szczepionki przeciw ospie lub półpaścowi innej niż szczepionka badana</li> <li>szczepienie przeciwko ospie wietrznej lub półpaścowi w okresie 12 miesięcy poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki/placebo</li> <li>wystąpienie ospy wietrznej lub półpaśca w wywiadzie w okresie 12 miesięcy poprzedzających podanie pierwszej dawki badanej szczepionki/placebo</li> <li>niewypełnienie w całości 7-dniowego dzienniczka rozdawanego podczas wizyty przed szczepieniem</li> <li>dowody lub wysokie podejrzenie, w opinii badacza, braku współpracy lub nieprzestrzegania stosowania immunosupresyjnych terapii indukcyjnych i/lub podtrzymujących</li> <li>potwierdzone lub podejrzone zakażenie HIV, pierwotny niedobór odporności, rozsiany lub nieleczony nowotwór złośliwy lub zakażenie ogólnoustrojowe</li> <li>jakakolwiek reakcja lub nadwrażliwość w wywiadzie, która może zostać zastrzona przez jakikolwiek składnik szczepionki, zastosowane materiały lub sprzęt</li> </ol>

ZOSTER-041 (Vink 2020) [47]

szczepienia i zgoda na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji do 12 mies. po zakończeniu serii szczepień	21. każdy stan, który w ocenie badacza sprawia, że wstrzyknięcie domięśniowe nie jest bezpieczne 22. ostra choroba lub gorączka $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ w pomiarze w jamie ustnej 23. kobiety w ciąży lub karmiące 24. kobiety planujące zajść w ciążę lub planujące przerwanie stosowania środków antykoncepcyjnych przed 3. miesiącem uczestnictwa w badaniu
---	---

**Metodyka badania**

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

**Charakterystyka populacji**

	<b>RZV</b>	<b>PLC</b>	<b>p</b>
Liczba osób	132	132	nd
Liczba (%) mężczyzn	94 (71,2)	91 (68,9)	ns

<b>ZOSTER-041 (Vink 2020) [47]</b>				
Wiek (w latach) – średnia (SD)	52,3 (12,5)	52,4 (12,8)	ns	
Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej	88 (66,7)	97 (73,5)	ns	
Liczba (%) osób ≥50 lat	bd	bd	bd	
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	125 (94,7)	128 (96,7)	bd	
Terapia immunosupresyjna – liczba (%) osób	inhibitor kalcyneuryny lub sirolimus + kortykosteroidy + związki mykofenolanu	100 (75,8)	102 (77,3)	ns
	inhibitor kalcyneuryny lub sirolimus + związki mykofenolanu	23 (17,4)	22 (16,7)	ns
	inhibitor kalcyneuryny lub sirolimus + kortykosteroidy	7 (5,3)	8 (6,1)	ns
	inne kombinacje	2 (1,5)	0 (0,0)	ns
PRA/cPRA score – liczba (%) osób	0-19%	117 (88,6)	117 (88,6)	ns
	20-79%	13 (9,8)	12 (9,1)	ns
	80-100%	2 (1,5)	3 (2,3)	ns
<b>Charakterystyka procedur / schemat szczepienia</b>				
Interwencja	RZV (Shingrix®) podawana domięśniowo w schemacie 0., 1-2. mies.			
Komparator	Placebo/brak szczepienia (20 mg liofilizowanej sacharozy rozpuszczonej w 150 mM roztworze NaCl) podawane domięśniowo w schemacie 0., 1-2. mies.			
Okres obserwacji	do 12 mies. po 2. dawce (ocena w 13. miesiącu)			
<b>Dodatkowe informacje / uwagi</b>				
Badanie zarejestrowane w rejestrze: NCT02058589				

**Tabela 10. Charakterystyka badania ZOSTER-015 – Berkowitz 2015 (HIV)**

<b>ZOSTER-015 (Berkowitz 2015) [48]</b>	
<b>Rodzaj badania: RCT 1/2 fazy, RZV vs PLC (badanie superiority)</b>	
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
<b>Kryteria włączenia:</b>	<b>Kryteria wykluczenia:</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥18 lat, niezależnie od płci</li> <li>zdiagnozowane zakażenie HIV ≥1 rok przed włączeniem do badania</li> <li>w grupie leczonej terapią antyretrowirusową (ART) pacjenci musieli otrzymywać stabilny schemat ART ≥1 rok przed włączeniem do badania, liczba limfocytów T CD4+ ≥50 komórek/mm<sup>3</sup> i miano HIV RNA &lt;40 kopii/ml podczas badania przesiewowego</li> <li>w grupie nieleczonej ART pacjenci nie mogli otrzymać ART ani nie mogli rozpocząć ART w okresie następnym 7 miesięcy, liczba limfocytów T CD4+ wynosiła ≥500 komórek/mm<sup>3</sup>, a miano HIV wynosiło ≥1000 i ≤100 000 kopii/ml podczas badań przesiewowych</li> <li>osoby urodzone przed 1985 r., które nie pochodzą z regionu tropikalnego; osoby urodzone w 1985 r. lub później</li> </ol>	<ol 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> <li>trwające leczenie zakażenia HIV inhibitorami fuzji, inhibitorami CCR5 lub interleukiną 2/interleukiną 7/interferonem gamma</li> <li>nieprawidłowe biochemiczne i hematologiczne wartości badań laboratoryjnych podczas badania przesiewowego</li> <li>zmiana schematu leków w okresie 12 tygodni przed szczepieniem (dotyczy pacjentów leczonych ART)</li> <li>jakakolwiek reakcja lub nadwrażliwość w wywiadzie, która może zostać zaostrzona przez jakikolwiek składnik szczepionki</li> <li>zastosowanie jakiegokolwiek badanego lub niezarejestrowanego produktu (leku lub szczepionki) innego niż badana szczepionka w ciągu 30 dni poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki lub planowane zastosowanie w okresie badania</li> <li>otrzymanie immunoglobulin lub jakichkolwiek produktów krwiopochodnych w okresie 90 dni poprzedzających pierwszą dawkę badanej szczepionki lub planowane podanie w okresie trwania badania</li> </ol>

ZOSTER-015 (Berkowitz 2015) [48]

<p>oraz osoby urodzone przed 1985 r. w regionach tropikalnych z historią zakażenia VZV lub serologiczne dowody wcześniejszego zakażenia VZV</p> <p>6. kobiety niemogące zająć w ciąży (przed pierwszą miesiączką, podwiązanie jajowodów, histerektomia, wycięcie jajników lub stan po menopauzie)</p> <p>7. kobiety w wieku rozrodczym, jeśli zastosują odpowiednią antykoncepcję przez 30 dni przed szczepieniem, negatywny wynik testu ciążyowego w dniu szczepienia i zgoda na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji do 2 mies. po zakończeniu serii szczepień</p> <p>8. podpisanie zgody na udział w badaniu</p> <p>9. w ocenie badacza uczestnik będzie wypełniał wymagania protokołu</p>	<p>11. przewlekłe otrzymywanie (<math>\geq 15</math> kolejnych dni) leków immunosupresyjnych lub innych leków modyfikujących odporność w okresie 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki szczepionki; w przypadku kortykosteroidów oznaczało to, że dozwolony był prednizon w dawce <math>&lt; 20</math> mg/dobę lub odpowiednik; dozwolone były sterydy wziewne i miejscowe</p> <p>12. otrzymanie lub planowane podanie szczepionki nieprzewidziane w protokole badania w okresie 30 dni przed lub po jakiegokolwiek dawce</p> <p>13. równoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym, w jakimkolwiek momencie okresu badania, w którym uczestnik był lub miał być narażony na produkt badany lub niebędący przedmiotem badania (produkt farmaceutyczny lub wyrób medyczny)</p> <p>14. ostra choroba i/lub gorączka w czasie szczepienia (ostra choroba zdefiniowana jako obecność umiarkowanej lub ciężkiej choroby z gorączką lub bez)</p> <p>15. jakiegokolwiek przeciwwskazania do przyjmowania zastrzyków domięśniowych</p> <p>16. jakiegokolwiek stan lub choroba, która mogłaby zakłócić ocenę bezpieczeństwa lub immunogenności szczepionki</p> <p>17. czynne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (WZW B) lub aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (WZW C)</p> <p>18. kobiety w ciąży lub karmiące</p> <p>19. kobiety planujące zająć w ciąży lub planujące przerwanie stosowania środków antykoncepcyjnych (jeśli są w wieku rozrodczym)</p>
--	---

**Metodyka badania**

<b>Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja</b>	Badanie z randomizacją centralną on-line / listy randomizacyjne generowane komputerowo przy pomocy programu SAS® wersja 9.2 / stratyfikacja ze względu na terapię antyretrowirusową, przydział metodą minimalizacji
<b>Zaślepienie próby</b>	Badanie z zaślepieniem <i>observerblind</i> (uczestnicy, osoby dokonujące oceny, personel laboratoryjny, sponsor)
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	prawidłowe
<b>Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT</b>	IIA
<b>Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)</b>	5
<b>Metoda randomizacji (selection bias)</b>	<b>Low risk</b> – randomizacja centralna: "A randomization list was generated at GSK Vaccines using SAS® version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC) using a stratification procedure accounting for ART strata and a minimization procedure accounting for country and CD4+ T-cell counts"
<b>Utajnienie randomizacji (selection bias)</b>	<b>Low risk</b> – "Treatment allocation at the investigator site was done using a web-based central randomization system."
<b>Zaślepienie próby (performance bias)</b>	<b>Low risk</b> – "observer-masked"
<b>Zaślepienie oceny wyników (detection bias)</b>	<b>Low risk</b> – "Preparation and administration of vaccines was done by authorized medical personnel who did not participate in any clinical evaluation of the subjects. The subjects and the personnel responsible for the evaluation of any study end point were unaware of whether vaccine or placebo had been administered."
<b>Niekompletność wyników (attrition bias)</b>	<b>Low risk</b> – jasny diagram przepływu pacjentów
<b>Kompletność punktów końcowych (reporting bias)</b>	<b>Low risk</b> – wszystkie zaplanowane punkty końcowe zostały poddane ocenie i przedstawiono dla nich odpowiednie wyniki
<b>Ryzyko innych błędów (other bias)</b>	<b>Unclear risk</b> – nie zidentyfikowano innych
<b>Analiza wyników</b>	<b>Immunogenność:</b> ATP – wszystkie osoby, które otrzymały dwie dawki szczepienia/PLC, nie złamały protokołu i dla których dostępne były wyniki <b>Bezpieczeństwo:</b> TVC - wszystkie osoby, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki/PLC

ZOSTER-015 (Berkowitz 2015) [48]				
<b>% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem</b>	<b>RZV:</b> 9,5% (2 – wycofanie zgody, 1 – SAE, 2 - utrata z okresu obserwacji, 2 - przeprowadzka) <b>PLC:</b> 8,2% (2 – wycofanie zgody, 1 – przeprowadzka, 1 - inne)			
<b>Miejsce badania</b>	Wieloośrodkowe (15 ośrodków w Niemczech, UK, USA)			
<b>Źródła finansowania badania</b>	Badanie sfinansowane przez GlaxoSmithKline Biologicals			
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniene punkty końcowe)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>immunogenność (poziom przeciwciał anty-gE, częstości występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE, odpowiedź immunologiczna wobec gE, odpowiedź komórek T CD4[2+] swoista dla gE)</li> <li>bezpieczeństwo (w tym miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE, potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym, SAE, zgony, utrata z powodu AE, nieprawidłowe wartości testów laboratoryjnych, konieczność zmian terapii ART., AIDS, wiremia HIV, liczba komórek T CD4, potwierdzone przypadki półpaśca)</li> </ul>			
Charakterystyka populacji				
	RZV	PLC	p	
Liczba osób	74	49	nd	
Liczba (%) mężczyzn	69 (93,2)	47 (95,9)	bd	
Wiek (w latach) – średnia (SD)	46,6 (10,7)	45,1 (11,4)	bd	
Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej	66 (89,2)	42 (85,7)	bd	
Liczba (%) osób ≥50 lat	bd	bd	bd	
Liczba komórek T CD4+ (SD)	594,3 (273,6)	653,9 (283,2)	bd	
Liczba (%) osób, które otrzymały 3 dawki szczepionki/PLC	53 (71,6)	38 (77,6)	bd	
Liczba (%) osób stosujących ART	nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy	27 (36,5)	16 (32,7)	bd
	inhibitory proteaz	30 (40,5)	15 (30,6)	bd
	inne	14 (18,9)	13 (26,5)	bd
	brak informacji	4 (5,4)	3 (6,1)	bd
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia				
Interwencja	RZV (Shingrix®) podawana domięśniowo w schemacie 0., 2. i 6. mies.			
Komparator	Placebo/brak szczepienia (NaCl) podawane domięśniowo w schemacie 0., 2. i 6. mies.			
Okres obserwacji	18 miesięcy			
Dodatkowe informacje / uwagi				
Badanie zarejestrowane w rejestrze: NCT01165203				

Tabela 11. Charakterystyka badania Park 2024 (SLE)

Park 2024 [49]	
<b>Rodzaj badania: RCT 3 fazy, RZV vs PLC (badanie <i>superiority</i>)</b>	
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
<u>Kryteria włączenia:</u>	<u>Kryteria wykluczenia:</u>
1. wiek ≥19 lat, niezależnie od płci 2. SLE stabilny klinicznie 3. stała dawka jednego lub więcej leków immunosupresyjnych przez 4 tygodnie lub dłużej 4. SLE rozpoznawano na podstawie kryteriów American College of Rheumatology (ACR) z 1997 r. lub kryteriów Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) z 2012 r.	1. kobiety w ciąży bądź karmiące, 2. wcześniejsza reakcja anafilaktyczna na jakikolwiek składnik szczepionki lub jajka, 3. ostra infekcja z temperaturą wyższą niż 38°C w momencie szczepienia, 4. zespół Guillain-Barré lub zespoły demielinizacyjne w wywiadzie

5. Stosowanie kortykosteroidów dawce $\geq 5$ mg/dobę odpowiednika prednizolonu	5. każdy stan, w tym nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, który naraża pacjenta na niedopuszczalne ryzyko
6. świadome podpisanie zgody na udział w badaniu oraz zgody na przetwarzanie danych osobowych	

Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Badanie z randomizacją centralną on-line / tabela randomizacyjna opracowana przez Centrum Współpracy ds. Badań Medycznych w Szpitalu Uniwersyteckim w Seulu / bd		
Zaślepienie próby	Badanie z podwójnym zaślepieniem (uczestnicy, personel badawczy)		
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe		
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA		
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	5		
Metoda randomizacji (selection bias)	Low risk – randomizacja centralna: "central interactive web response system according to the randomisation table, which was created by The Medical Research Collaborating Center at Seoul National University Hospital"		
Utajnienie randomizacji (selection bias)	Low risk – "central interactive web response system according to the randomisation table, which was created by The Medical Research Collaborating Center at Seoul National University Hospital"		
Zaślepienie próby (performance bias)	Low risk – "Investigators who performed the vaccine response assay were masked to treatment allocation. The study participants were masked to the intervention by taping up the syringe to conceal the liquid inside."		
Zaślepienie oceny wyników (detection bias)	Low risk – " Investigators who performed the vaccine response assay were masked to treatment allocation"		
Niekompletność wyników (attrition bias)	Low risk – jasny diagram przepływu pacjentów		
Kompletność punktów końcowych (reporting bias)	Low risk – wszystkie zaplanowane punkty końcowe zostały poddane ocenie i przedstawiono dla nich odpowiednie wyniki		
Ryzyko innych błędów (other bias)	Unclear risk – nie zidentyfikowano innych		
Analiza wyników	<b>Immunogenność:</b> mTVC – wszystkie osoby, które otrzymały dwie dawki szczepienia/PLC i dla których dostępne były wyniki <b>Bezpieczeństwo:</b> mTVC - wszystkie osoby, które przyjęły obie dawki szczepionki/PLC		
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	<b>RZV:</b> 5,8% (3 – wycofanie zgody, 1 – SAE, 2 - utrata z okresu obserwacji, 2 - przeprowadzka) <b>PLC:</b> 15,4% (1 – wycofanie zgody, 1 – naruszenie protokołu)		
Miejsce badania	Jednośrodkowe (Korea Pd.)		
Źródła finansowania badania	Badanie sfinansowane przez <i>Ministry of Science and ICT, The Government of the Republic of Korea</i>		
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniające punkty końcowe)	<ul style="list-style-type: none"> <li>immunogenność (poziom przeciwciał anty-gE, częstości występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE, odpowiedź immunologiczna wobec gE, odpowiedź komórek T CD4[2+] swoista dla gE)</li> <li>częstość zaostrzeń SLE</li> <li>częstość półpaśca</li> <li>bezpieczeństwo (w tym miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE)</li> </ul>		
Charakterystyka populacji			
	RZV	PLC	p
Liczba osób	52	13	nd
Liczba (%) mężczyzn	3 (6)	1 (9)	bd
Wiek (w latach) – średnia (SD)	47,8 (11,6)	51,2 (10,6)	bd

Park 2024 [49]				
Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej	0 (0)	0 (0)	bd	
Liczba (%) osób ≥50 lat	bd	bd	bd	
Liczba komórek T CD4+ (mediana (IQR))	43,3 (0; 222,4)	33,3 (0; 86,4)	bd	
Liczba (%) osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki/PLC	51 (98,1)	12 (92,3)	bd	
Liczba (%) osób stosujących:	glukokortykostroidy	37 (76)	7 (64)	bd
	ekwiwalent prednizolonu (mg/d) – mediana (IQR)	5,0 (1,2; 5,0)	5,0 (0,0; 5,0)	bd
	hydroksychlorochina	30 (61)	9 (82)	bd
	azatiopryna	5 (10)	0 (0)	bd
	mykofenolan	10 (20)	3 (27)	bd
	takrolimus	10 (20)	2 (18)	bd
	cyklosporyna A	0 (0)	1 (9)	bd
Czas trwania SLE	14,3 (7,1)	20,2 (8,6)	bd	
Liczba (%) osób z cukrzycą	3 (6)	0 (0)	bd	
Liczba (%) osób z nadciśnieniem	10 (20)	2 (18)	bd	
Liczba (%) osób z przewlekłą chorobą nerek	1 (2)	0 (0)	bd	
Liczba (%) osób z płuścem w wywiadzie	27 (55)	5 (45)	bd	
Średnia (SD) SLEDAI-2K score	4,2 (4,1)	2,5 (2,7)	bd	
Liczba (%) osób z BILAG-2004 ≥1A lub ≥2B	5 (10)	1 (9)	bd	
Mediana (IQR) PGA score (0–3)	0,5 (0,0; 1,0)	1,0 (0,5; 1,0)	bd	
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia				
Interwencja	RZV (Shingrix®) podawana domięśniowo w schemacie 0., 8 tyg.			
Komparator	Placebo (NaCl) podawane domięśniowo w schemacie 0., 8 tyg.			
Okres obserwacji	18 miesięcy			
Dodatkowe informacje / uwagi				
Badanie zarejestrowane w rejestrze: NCT06001606				



# 5. Wyniki RCT w populacji pacjentów z guzami litymi

## 5.1. Ocena skuteczności

### 5.1.1. Podejrzenie półpaśca

W badaniu ZOSTER-028 włączonym do analizy dla porównania Shingrix® z placebo u pacjentów z guzami litymi analizowano dane dotyczące liczby osób, u których odnotowano podejrzenie półpaśca. W grupie Shingrix® odnotowano jeden przypadek niepotwierdzonego półpaśca w 1. miesiącu badania, natomiast u osób zaszczepionych dwoma dawkami szczepionki Shingrix® nie odnotowano epizodu półpaśca. W grupie placebo odnotowano natomiast dwa przypadki podejrzenia półpaśca.

**Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia podejrzenia półpaśca (RR=0,49 [CI<sub>95%</sub>: 0,06; 3,71]) (Tabela 12).**

Tabela 12. Podejrzenie półpaśca dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z guzami litymi

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

## 5.2. Ocena immunogenności

### 5.2.1. Odpowiedź humoralna

W pracy ZOSTER-028 odpowiedź humoralną na szczepienie u pacjentów seronegatywnych przed szczepieniem definiowano jako stężenie przeciwciał w 2. miesiącu badania (1 miesiąc po 2. dawce) na poziomie  $\geq 4$ -krotności wartości odcięcia dla anty-gE (4 x 97 mIU/ml), a u osób początkowo seropozytywnych jako stężenie przeciwciał anty-gE na poziomie  $\geq 4$ -krotnej wartości wyjściowej (przed szczepieniem). Poziom przeciwciał anty-gE oznaczano przy użyciu testu immunoenzymatycznego

(ELISA). Analizę przeprowadzono u osób, które przestrzegały procedur określonych w protokole i dla których dostępne były wyniki dotyczące immunogenności (analiza zgodna z protokołem - ATP).

Po 1. miesiącu od podania ostatniej dawki szczepienia/placebo odsetek osób z odpowiedzią humoralną w grupie zaszczepionych szczepionką Shingrix® wynosił 86,2%, podczas gdy w grupie placebo żaden z pacjentów nie uzyskał odpowiedzi na szczepienie. W 13. miesiącu badania odsetek ten w grupie Shingrix® wynosił 51,5%, a w grupie placebo żaden z pacjentów nie spełnił kryteriów odpowiedzi humoralnej. **W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi humoralnej jest istotnie statystycznie wyższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo w 2. miesiącu badania (RB=163,08 [CI<sub>95%</sub>: 17,71; 1 562,51]), jak i w 13. miesiącu badania (RB=72,04 [CI<sub>95%</sub>: 7,87; 693,35]) (Tabela 13).**

**Tabela 13. Odpowiedź humoralna na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z guzami litymi (ATP)**

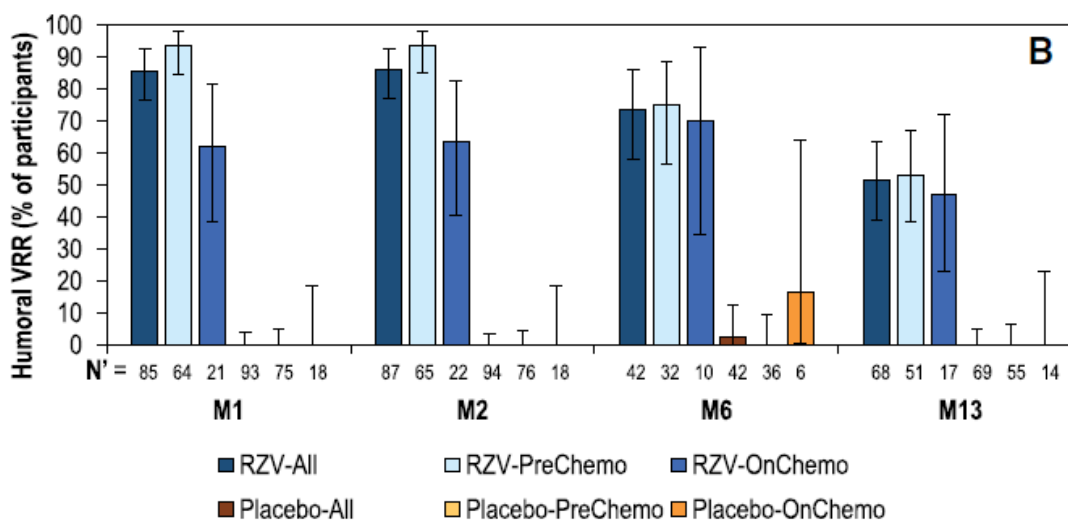
Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-028	2. mies.	75/87*	86,2	0/94*	0,0	163,08 [17,71; 1 562,51]	0,86 [0,78; 0,92]	2 [2; 2]	wysoki
	13. mies.	35/68*	51,5	0/69*	0,0	72,04 [7,87; 693,35]	0,51 [0,41; 0,64]	2 [2; 3]	wysoki

Poziom przeciwciał anty-gE mierzony za pomocą testu immunoenzymatycznego dla anty-gE

\* - dane z rejestru Clinicaltrials.gov

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi humoralnej oceniono w badaniu również w podgrupach pacjentów podzielonych ze względu na status chemioterapii w momencie rozpoczęcia szczepień. Autorzy badania wskazali, że w 2. miesiącu badania wskaźnik odpowiedzi humoralnej na podanie szczepionki Shingrix® był wyższy w grupie PreChemo (uczestnicy rozpoczęli chemioterapię 8-30 dni po szczepieniu) niż w grupie OnChemo (uczestnicy rozpoczęli chemioterapię i szczepienie w tym samym czasie). W badaniu nie przedstawiono jednak szczegółowych danych liczbowych, a wyniki przedstawiono na wykresie (rysunek poniżej).

Rysunek 2. Odpowiedź humoralna na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z guzami litymi (podgrupy PreChemo i OnChemo)



### 5.2.2. Odpowiedź komórkowa

W pracy ZOSTER-028 w celu oceny odpowiedzi komórkowej analizie poddano częstość występowania limfocytów T CD4 wykazujących ekspresję co najmniej dwóch markerów aktywacji (limfocytów T CD4[2+]) na  $10^6$  CD4 T. Szczepienie uważa się za skuteczne, jeśli u wcześniej zaszczepionych pacjentów następuje  $\geq 2$ -krotny wzrost częstości występowania limfocytów T CD4[2+] w porównaniu z częstością przed szczepieniem (dla uczestników z częstością limfocytów T CD4[2+] przed szczepieniem powyżej wartości odcięcia 320 komórek dodatnich na  $10^6$  komórek T CD4) lub  $\geq 2$ -krotny wzrost powyżej wartości odcięcia (dla uczestników z częstością przed szczepieniem poniżej wartości odcięcia). Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzono w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin. Analizę przeprowadzono w wybranej do oceny odpowiedzi komórkowej grupie osób stanowiących subkohortę populacji ATP.

Po 1. miesiącu od podania ostatniej dawki szczepienia/placebo odsetek osób z odpowiedzią komórkową w grupie zaszczepionych szczepionką Shingrix® wynosił 50%, podczas gdy w grupie placebo żaden z pacjentów nie uzyskał odpowiedzi komórkowej na szczepienie. W 13. miesiącu badania odsetek ten w grupie Shingrix® wynosił 17,6%, natomiast w grupie placebo żaden z pacjentów nie spełnił kryteriów odpowiedzi komórkowej. **W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi komórkowej jest istotnie statystycznie wyższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo w 2. miesiącu badania (RB=28,11 [CI<sub>95%</sub>: 3,21; 273,40]). W 13. miesiącu badania nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie parametrów względnych (RB=6,60 [CI<sub>95%</sub>: 0,69; 68,76]) (brak**

odpowiedzi komórkowej u każdej osoby w grupie placebo, natomiast w grupie osób zaszczepionych szczepionką Shingrix® odpowiedź komórkowa utrzymywała się u 17,6% osób) (Tabela 14).

**Tabela 14. Odpowiedź komórkowa na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z guzami litymi (ATP sub-cohort)**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-028	2. mies.	11/22*	50,0	0/27*	0,0	28,11 [3,21; 273,40]	0,49 [0,34; 0,73]	3 [2; 3]	wysoki
	13. mies.	3/17*	17,6	0/16*	0,0	6,60 [0,69; 68,76]	0,17 [0,003; 0,46]	6 [3; 312]	wysoki

Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzona w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin

\* - dane z rejestru Clinicaltrials.gov

### 5.2.3. Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE

Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE oznaczano we krwi przy użyciu testu immunoenzymatycznego (ELISA). Analizę przeprowadzono u osób, które przestrzegały procedur określonych w protokole i dla których dostępne były wyniki dotyczące immunogenności (analiza zgodna z protokołem - ATP).

W badaniu ZOSTER-028 po jednym miesiącu od drugiej dawki szczepienia (2. miesiąc badania) średnia geometryczna stężenia przeciwciał anti-gE w grupie Shingrix® wynosiła 18 291,7 mIU/ml i była znacznie wyższa niż w grupie placebo, gdzie wynosiła 1 060,5 mIU/ml. **Zaobserwowane różnice były znamienne statystycznie na korzyść Shingrix® względem placebo (MD=17 231,20 [CI<sub>95%</sub>: 12 937,13; 21 525,27]).** Po 12 miesiącach od 2 dawki zaobserwowano spadek poziomu GMC przeciwciał anti-gE w grupie Shingrix®, aczkolwiek poziom ten nadal utrzymywał się na znacznie wyższym poziomie niż w grupie placebo (MD=3 412,60 [CI<sub>95%</sub>: 2 293,43; 4 531,77]).

Dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono również wyniki dla podgrupy osób, które rozpoczęły szczepienie w okresie od 8 do 30 dni przed 1. dawką chemioterapii (na ogół w ramach pierwszego cyklu) (PreChemo). W analizowanej podgrupie średnie geometryczne stężenia przeciwciał anti-gE utrzymywały się na znacznie wyższym poziomie w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo, a **zaobserwowane różnice były znamienne statystycznie na korzyść grupy Shingrix®.** Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 15).

Tabela 15. Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z guzami litymi (ATP)

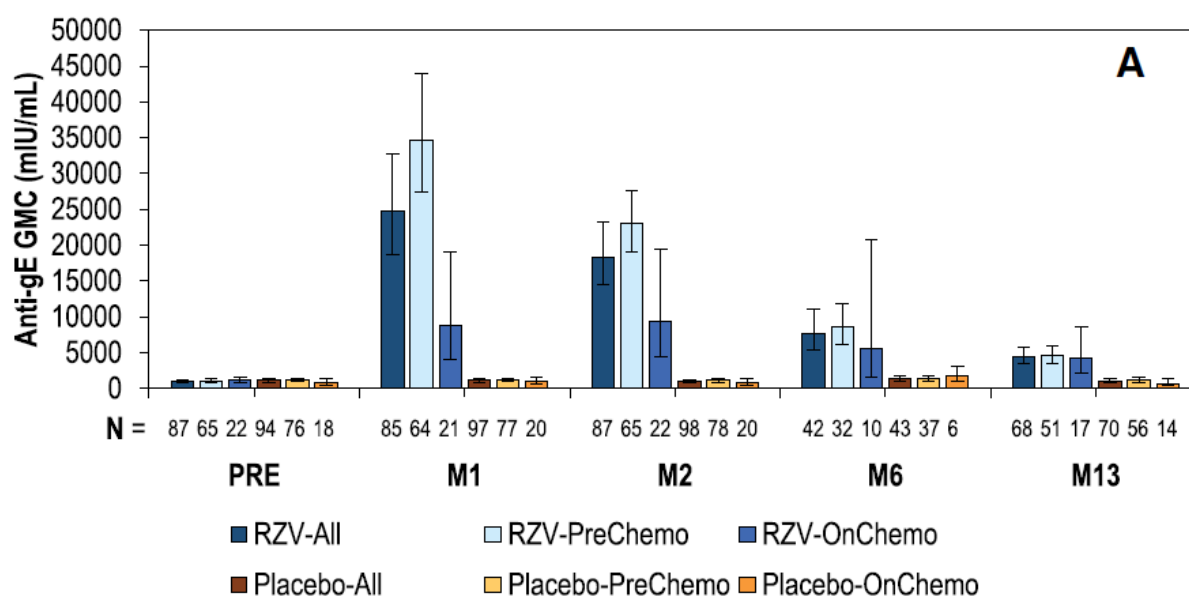
Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		MD [95% CI]	GRADE
		N	Średnia [SD]	N	Średnia [SD]		
<b>GMC przeciwciał anti-gE – analiza główna</b>							
Zoster-028	2. mies.	87	18 291,7 (20 412,43)*	98	1 060,5 (1 025,22)*	17 231,20 [12 937,13; 21 525,27]*	wysoki
	13. mies.	68	4 477,3 (4 662,47)*	70	1 064,7 (1 028,88)*	3 412,60 [2 293,43; 4 531,77]*	wysoki
<b>GMC przeciwciał anti-gE – podgrupa przed rozpoczęciem chemioterapii</b>							
Zoster-028	2. mies.	65	24 501,57 (24 944,22)*	76	1 056,77 (298,33)*	23 444,80 [17 839,70; 29 049,90]*	wysoki

Poziom przeciwciał anti-gE mierzono za pomocą testu immunoenzymatycznego

\* - dane z rejestru Clinicaltrials.gov

W podgrupie, która rozpoczynała szczepienie wraz z chemioterapią (OnChemo) stężenia przeciwciał anti-gE były znacznie niższe niż w podgrupie PreChemo (w publikacji nie przedstawiono szczegółowych danych liczbowych i wyniki przedstawiono tylko na wykresie (rysunek poniżej)).

Rysunek 3. Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z guzami litymi (podgrupy PreChemo i OnChemo)



#### 5.2.4. Średnia częstość występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE

W pracy ZOSTER-028 w celu oceny odpowiedzi komórkowej analizie poddano częstość występowania limfocytów T CD4 wykazujących ekspresję co najmniej dwóch markerów aktywacji (limfocytów T CD4[2+]) na  $10^6$  CD4 T. Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzono w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin. Analizę przeprowadzono w wybranej do oceny odpowiedzi komórkowej grupie osób stanowiących subkohortę populacji ATP.

W badaniu ZOSTER-028 po jednym miesiącu od drugiej dawki szczepienia/placebo średnia częstość komórek T CD4[2+] swoistych dla gE w grupie Shingrix® wynosiła 1187,06 na 10<sup>6</sup> CD4 T i była znacznie wyższa niż w grupie placebo, gdzie wynosiła 140,25 na 10<sup>6</sup> CD4 T. **Zaobserwowane różnice były znamienne statystycznie na korzyść Shingrix® względem placebo (MD=1 046,81 [CI<sub>95%</sub>: 567,54; 1 526,08]).** Po 12 miesiącach od 2 dawki zaobserwowano spadek średniej częstości komórek T CD4[2+] swoistych dla gE w grupie Shingrix®, aczkolwiek nadal utrzymywał się na znacznie wyższym poziomie niż w grupie placebo (MD=398,05 [CI<sub>95%</sub>: 103,11; 692,99]) (Tabela 16).

**Tabela 16. Częstość występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z guzami litymi (ATP)**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		MD [95% CI]	GRADE
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Zoster-028	2. mies.	22	1187,06 (1292,07)*	29	140,25 (238,68)*	1 046,81 [567,54; 1 526,08]	wysoki
	13. mies.	18	523,83 (632,83)*	19	125,78 (169,65)*	398,05 [103,11; 692,99]	wysoki

Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzona w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin

\* - dane z rejestru Clinicaltrials.gov

# 6. Wyniki RCT w populacji pacjentów z nowotworami hematologicznymi

## 6.1. Ocena skuteczności

### 6.1.1. Potwierdzony półpasiec

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

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

Analizę przeprowadzono dla populacji mTVC, która obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały obie dawki szczepionki/placebo oraz u których nie wystąpił półpasiec w okresie 30 dni po 2 dawce szczepionki/placebo. Mediana okresu obserwacji wynosiła 11,1 miesiąca, począwszy od 30 dnia po 2. dawce szczepionki/placebo do końca trwania badania (zakres: od 0 do 15,6 miesiąca). Szacowana przez autorów badania skuteczność szczepienia w prewencji epizodów półpaśca wynosiła 87,2% ([CI<sub>95%</sub>: 44,3; 98,6]; p=0,0021).

W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że **ryzyko wystąpienia półpaśca jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,14 [CI<sub>95%</sub>: 0,04; 0,55])**. NNT wynosi 22, co oznacza, że stosując u 22 osób Shingrix® zamiast braku szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia półpaśca w okresie średnio 11,1 miesięcy (mediana okresu obserwacji) (Tabela 17).

Analizę przeprowadzono również w grupie osób, które otrzymały 2 dawki szczepionki lub placebo z wykluczeniem tych pacjentów, u których potwierdzono epizod półpaśca przed pobraniem 2. próbki

krwi (2. miesiąc badania). Dla tak zdefiniowanej populacji również wykazano, że ryzyko wystąpienia półpaśca jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,16 [CI<sub>95%</sub>: 0,04; 0,64]). NNT wynosi 26, co oznacza, że stosując u 26 osób Shingrix® zamiast braku szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia półpaśca w okresie średnio 11,1 miesięcy (Tabela 17).

Tabela 17. Potwierdzony półpasiec dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z nowotworami hematologicznymi

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

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

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

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

## 6.2. Ocena immunogenności

### 6.2.1. Odpowiedź humoralna

W pracy ZOSTER-039 odpowiedź humoralną na szczepienie u pacjentów seronegatywnych przed szczepieniem definiowano jako stężenie przeciwciał w 2. miesiącu badania (1 miesiąc po 2. dawce) na poziomie  $\geq 4$ -krotności wartości odcięcia dla anty-gE (4 x 97 mIU/ml), a u osób początkowo seropozytywnych jako stężenie przeciwciał anty-gE  $\geq 4$ -krotnej wartości wyjściowej (przed szczepieniem). Poziom przeciwciał anty-gE oznaczano przy użyciu testu immunoenzymatycznego (ELISA). Analizę przeprowadzono u osób, które spełniały wszystkie kryteria kwalifikacyjne, otrzymały pełny cykl szczepienia, postępowały zgodnie z protokołem i dla których były dostępne wyniki dotyczące immunogenności do końcowej wizyty w 13. miesiącu (analiza zgodna z protokołem - ATP).

Po 1. miesiącu od podania ostatniej dawki szczepienia odsetek osób z odpowiedzią humoralną był znacznie wyższy w grupie zaszczepionych szczepionką Shingrix® w porównaniu do grupy placebo i wynosił odpowiednio 65,4% oraz 0,5%. W 13. miesiącu badania odsetki te w grupie Shingrix® i grupie placebo wynosiły odpowiednio 52,1 % i 3,6%. W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że **prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi humoralnej jest istotnie statystycznie wyższe w grupie**



**Shingrix® w porównaniu do grupy placebo w 2. miesiącu badania (RB=129,57 [CI<sub>95%</sub>: 23,28; 734,77]), jak i w 13. miesiącu badania (RB=14,59 [CI<sub>95%</sub>: 6,36; 34,33]).**

Dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono również wyniki dla podgrup osób z wyłączeniem pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym z komórek B oraz wyłączeniem zarówno pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym z komórek B, jak i z przewlekłą białaczką limfocytową. **Przeprowadzone obliczenia dla obu analizowanych podgrup również wskazują na istotną statystycznie przewagę w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo.** W obu analizowanych podgrupach odsetki osób z odpowiedzią humoralną po szczepieniu Shingrix® były nieco wyższe niż w analizie głównej (Tabela 18).

**Tabela 18. Odpowiedź humoralna na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z nowotworami hematologicznymi (ATP)**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Odsetek pacjentów z odpowiedzią humoralną – analiza główna</b>									
Zoster-039	2. mies.	142/217	65,4	1/198	0,5	129,57 [23,28; 734,77]	0,65 [0,58; 0,71]	2 [2; 2]	wysoki
	13. mies.	86/165	52,1	5/140	3,6	14,59 [6,36; 34,33]	0,49 [0,40; 0,57]	3 [2; 3]	wysoki
<b>Odsetek pacjentów z odpowiedzią humoralną – z wykluczeniem pacjentów z NHBCL i CLL</b>									
Zoster-039	2. mies.	119/148	80,4	1/130	0,8	104,53 [18,99; 592,25]	0,80 [0,72; 0,85]	2 [2; 2]	wysoki
	13. mies.	74/111*	66,7	5/90*	5,6	12,00 [5,34; 28,07]	0,61 [0,50; 0,70]	2 [2; 2]	wysoki
<b>Odsetek pacjentów z odpowiedzią humoralną – z wykluczeniem pacjentów z NHBCL</b>									
Zoster-039	2. mies.	127/184	69,0	1/165	0,6	113,89 [20,55; 645,77]	0,68 [0,61; 0,75]	2 [2; 2]	wysoki

Poziom przeciwciał anty-gE mierzony za pomocą testu immunoenzymatycznego dla anty-gE

NHBCL - chłoniak nieziarniczy z komórek B; CLL - przewlekła białaczka limfocytowa

\* - dane z rejestru GSK (GSK study raport)

### 6.2.2. Odpowiedź komórkowa

W pracy ZOSTER-039 w celu oceny odpowiedzi komórkowej analizie poddano częstość występowania limfocytów T CD4 wykazujących ekspresję co najmniej dwóch markerów aktywacji (limfocytów T CD4[2+]) na 10<sup>6</sup> CD4 T. Szczepienie uważa się za skuteczne, jeśli u wcześniej zaszczepionych pacjentów następuje ≥2-krotny wzrost częstości występowania limfocytów T CD4[2+] w porównaniu z częstością przed szczepieniem (dla uczestników z częstością limfocytów T CD4[2+] przed szczepieniem powyżej wartości odcięcia 320 komórek dodatnich na 10<sup>6</sup> komórek T CD4) lub ≥2-krotny wzrost powyżej wartości odcięcia (dla uczestników z częstością przed szczepieniem poniżej wartości odcięcia). Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzona była w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin. Analizę przeprowadzono w wybranej do oceny odpowiedzi komórkowej grupie osób stanowiących subkohortę populacji ATP.

Po 1. miesiącu od podania ostatniej dawki szczepienia odsetek osób z odpowiedzią komórkową był znacznie wyższy w grupie zaszczepionych szczepionką Shingrix® w porównaniu do grupy placebo i wynosił odpowiednio w tych grupach 83,7% oraz 6,8%. W 13. miesiącu badania odsetki te w grupie Shingrix® i grupie placebo wynosiły odpowiednio 66,7% i 6,5%. W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że **prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi komórkowej jest istotnie statystycznie wyższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo w 2. miesiącu badania (RB=12,28 [CI<sub>95%</sub>: 4,54; 35,92]), jak i w 13. miesiącu badania (RB=10,33 [CI<sub>95%</sub>: 3,12; 37,92])**. Wartość NNT wynosi 2, co oznacza, iż podając 2 osobom szczepionkę Shingrix® zamiast braku szczepienia u jednej z nich możemy uzyskać odpowiedź komórkową na szczepienie zarówno w okresie 1. miesiąca, jak i po roku od zaszczepienia (Tabela 19).

Wyniki dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono również dla podgrupy osób z wyłączeniem pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym z komórek B i przewlekłą białaczką limfocytową. Przeprowadzone obliczenia również wskazują na **istotną statystycznie przewagę w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo w odniesieniu do odsetka osób, u których uzyskano odpowiedź komórkową**. W analizowanej podgrupie odsetek osób z odpowiedzią komórkową po szczepieniu Shingrix® był nieco niższy niż w analizie głównej (Tabela 19).

**Tabela 19. Odpowiedź komórkowa na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z nowotworami hematologicznymi (ATP sub-cohort)**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Odsetek pacjentów z odpowiedzią komórkowa – analiza główna</b>									
Zoster-039	2. mies.	36/43	83,7	3/44	6,8	12,28 [4,54; 35,92]	0,77 [0,60; 0,87]	2 [2; 2]	wysoki
	13. mies.	22/33	66,7	2/31	6,5	10,33 [3,12; 37,92]	0,60 [0,39; 0,76]	2 [2; 3]	wysoki
<b>Odsetek pacjentów z odpowiedzią komórkowa – z wykluczeniem pacjentów z NHBCL i CLL</b>									
Zoster-039	2. mies.	14/19	73,7	1/22	4,5	16,21 [3,27; 92,47]	0,69 [0,43; 0,85]	2 [2; 3]	wysoki
	13. mies.	7/13	53,8	1/14	7,1	7,54 [1,50; 44,17]	0,47 [0,13; 0,72]	3 [2; 8]	wysoki

Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzona w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin  
 NHBCL - chłoniak nieziarniczy z komórek B; CLL - Przewlekła białaczka limfocytowa

### 6.2.3. Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anty-gE

Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anty-gE oznaczano we krwi przy użyciu testu immunoenzymatycznego (ELISA). Analizę przeprowadzono u osób, które spełniały wszystkie kryteria kwalifikacyjne, otrzymały pełny cykl szczepienia, postępowały zgodnie z protokołem i dla których były

dostępne wyniki dotyczące immunogenności do końcowej wizyty w 13. miesiącu (analiza zgodna z protokołem - ATP).

W badaniu ZOSTER-039 po 1. miesiącu od podania drugiej dawki szczepienia średnia geometryczna stężenia przeciwciał anti-gE w grupie Shingrix® wynosiła 13 445,6 mIU/ml i była znacznie wyższa niż w grupie placebo, gdzie wynosiła 832,0 mIU/ml. **Zaobserwowane różnice były znamienne statystycznie na korzyść Shingrix® względem braku szczepienia (MD=12 613,6 [CI<sub>95%</sub>: 8 792,6; 16 434,6]).** Po 12 miesiącach od podania 2 dawki zaobserwowano spadek poziomu GMC przeciwciał anti-gE w grupie Shingrix®, aczkolwiek poziom ten nadal utrzymywał się na znacznie wyższym poziomie niż w grupie placebo (MD=4 307,3 [CI<sub>95%</sub>: 3 011,0; 5 603,6]).

Dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono również wyniki dla podgrup osób z wyłączeniem pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym z komórek B oraz zarówno pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym z komórek B, jak i przewlekłą białaczką limfocytową. **W obu analizowanych podgrupach średnie geometryczne stężenia przeciwciał anti-gE utrzymywały się na znacznie wyższym poziomie w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo i zaobserwowane różnice były znamienne statystycznie na korzyść grupy Shingrix® (Tabela 20).**

Tabela 20. Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z nowotworami hematologicznymi (ATP)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		MD [95% CI]	GRADE
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]		
<b>GMC przeciwciał anti-gE – analiza główna</b>							
Zoster-039	2. mies.	217	13 445,6 [10 158,9; 17 795,6]	198	832,0 [701,1; 987,3]	12 613,6 [8 792,6; 16 434,6]	wysoki
	13. mies.	167	5 202,7 [4 074,8; 6 642,8]	142	895,4 [734,5; 1 091,5]	4 307,3 [3 011,0; 5 603,6]	wysoki
<b>GMC przeciwciał anti-gE - z wykluczeniem pacjentów z NHBL i CLL</b>							
Zoster-039	2. mies.	148	23 132,9 [16 642,8; 32 153,9]	130	777,6 [702,8; 860,3]	22 355,3 [14 599,5; 30 111,1]	wysoki
	13. mies.	113	7 127,9 5 361,2; 9 476,7]*	92	858,7 [656,2; 1123,7]*	6 269,2 [4 198,7; 8 339,7]	wysoki
<b>GMC przeciwciał anti-gE - z wykluczeniem pacjentów z NHBL</b>							
Zoster-039	2. mies.	184	7 722,0 [5 355,6; 11 133,9]	165	856,0 [775,7; 944,5]	6 866,0 [3 975,7; 9 756,3]	wysoki

Poziom przeciwciał anti-gE mierzono za pomocą testu immunoenzymatycznego

\* - dane z rejestru GSK (GSK study raport)

#### 6.2.4. Średnia częstość występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE

W pracy ZOSTER-039 w celu oceny odpowiedzi komórkowej analizie poddano częstość występowania limfocytów T CD4 wykazujących ekspresję co najmniej dwóch markerów aktywacji (limfocytów T CD4[2+]) na 10<sup>6</sup> CD4 T. Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzono w teście

wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin. Analizę przeprowadzono w wybranej do oceny odpowiedzi komórkowej grupie osób stanowiących subkohortę populacji ATP.

W badaniu ZOSTER-039 po 1. miesiącu od podania drugiej dawki szczepienia średnia częstość występowania komórek T CD4[2+] swoistych dla gE w grupie Shingrix® wynosiła 6 083,98 na 10<sup>6</sup> CD4 T i była znacznie wyższa niż w grupie placebo, gdzie wynosiła 318,20 na 10<sup>6</sup> CD4 T. **Zaobserwowane różnice były znamienne statystycznie na korzyść Shingrix® (MD=5 765,78 [CI<sub>95%</sub>: 2 851,08; 8 680,48]).** Po 12 miesiącach od podania 2 dawki zaobserwowano spadek średniej częstości występowania komórek T CD4[2+] swoistych dla gE w grupie Shingrix®, aczkolwiek nadal utrzymywała się ona na znacznie wyższym poziomie niż w grupie placebo (MD=3 445,64 [CI<sub>95%</sub>: 905,82; 5 985,46]).

Dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono również wyniki dla podgrupy osób z wyłączeniem pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym z komórek B i przewlekłą białaczką limfocytową. **Przeprowadzone obliczenia wskazują na istotną statystycznie przewagę w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo w 2 . miesiącu badania, natomiast różnice zaobserwowane 12 miesięcy po 2. dawce były nieistotne statystycznie,** choć częstość występowania komórek T CD4[2+] swoistych dla gE była wielokrotnie wyższa w grupie Shingrix® względem placebo (Tabela 21).

**Tabela 21. Częstości występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z nowotworami hematologicznymi (ATP)**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		MD [95% CI]	GRADE
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
<b>Częstości występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE – analiza główna</b>							
Zoster-039	2. mies.	53	6 083,98 (10 467,57)*	50	318,20 (1 000,90)*	5 765,78 [2 851,08; 8 680,48]	wysoki
	13. mies.	44	3 626,87 (7 758,18)*	36	181,23 (387,90)*	3 445,64 [905,82; 5 985,46]	wysoki
<b>Częstości występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE - z wyłączeniem pacjentów z NHBL i CLL</b>							
Zoster-039	2. mies.	25	4 972,60 (6 177,81)^	24	236,77 (342,89)^	4 735,83 [2 259,54; 7 212,12]	wysoki
	13. mies.	18	4 729,57 (9 586,67)^	15	197,41 (433,53)^	4 532,16 [-336,39; 9 400,71]	wysoki

Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzona w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin

\* - dane z rejestru Clinicaltrials.gov

^ - dane z rejestru GSK (GSK study raport)

# 7. Wyniki RCT w populacji pacjentów po aHSCT

## 7.1. Ocena skuteczności

### 7.1.1. Potwierdzony półpasiec

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

W badaniu ZOSTER-002 obecność materiału genetycznego wirusa została potwierdzona metodą RT-PCR lub przypadek był zakwalifikowany jako półpasiec przez zaślepioną specjalną Komisję (*Herpes Zoster Ascertainment Committee*). W badaniu ZOSTER-001 podejrzenie półpaśca potwierdzano metodą PCR i/lub na podstawie oceny klinicznej przez badaczy.

Analizę dla populacji mTVC, która obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały obie dawki szczepionki/placebo oraz u których nie wystąpił półpasiec w okresie 30 dni po 2 dawce szczepionki/placebo przedstawiono jedynie w pracy ZOSTER-002. Mediana okresu obserwacji wynosiła 21 miesięcy, począwszy od 30 dnia po 2. dawce szczepionki/placebo. Stwierdzono łącznie 49 przypadków półpaśca u osób zaszczepionych szczepionką Shingrix® oraz 135 przypadków półpaśca u osób w grupie placebo. Szacowana przez autorów skuteczność szczepienia w prewencji epizodów półpaśca wynosiła 68,2% ([CI<sub>95%</sub>: 55,6; 77,5]; p<0,001).

W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że **ryzyko wystąpienia półpaśca jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,36 [CI<sub>95%</sub>: 0,26; 0,48]). Skuteczność szczepienia wynosi tym samym 64% [CI<sub>95%</sub>: 52%; 74%]) w okresie do 21 miesięcy od 2. dawki szczepienia**. NNT wynosi 10, co oznacza, że stosując u 10 osób Shingrix® zamiast braku szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia półpaśca w okresie do 21 miesięcy od 2. dawki szczepienia (Tabela 22). Wykazana w badaniu ZOSTER-002 skuteczność szczepienia w pierwszym roku od szczepienia wynosi natomiast 72,53% [CI<sub>95%</sub>: 58,33%; 82,37%].

Analizę w podgrupach podzielonych ze względu na wiek, płeć i diagnozę przeprowadzono w kohorcie mTVC i jej wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. **Dla każdej z rozpatrywanych podgrup wykazano,**

że szczepionka Shingrix® w porównaniu z placebo zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko półpaśca potwierdzonego metodą RT-PCR, z wyjątkiem podgrup osób z chłoniakiem niezziarnicznym T-komórkowym, chłoniakiem zziarnicznym oraz nowotworami litymi i chorobami autoimmunologicznymi. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami we wskazanych wyżej podgrupach wynika prawdopodobnie ze zbyt niskiej liczebności próby w tych kohortach (Tabela 22).

Tabela 22. Półpasiec (populacja mTVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT

Badanie	Okres obserwacji (mediana)	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	Wartość p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
<b>Główna analiza</b>										
Zoster-002	21 mies.	49/870	5,6	135/851	15,9	0,36 [0,26; 0,48]	-0,10 [-0,13; -0,07]	10 [8; 14]	<0,001	wysoki
<b>Analiza w grupie wiekowej 18-49 lat</b>										
Zoster-002	21 mies.	9/213	4,2	29/212	13,7	0,31 [0,15; 0,62]	-0,09 [-0,15; -0,04]	11 [7; 24]	<0,001	wysoki
<b>Analiza w grupie wiekowej ≥50 lat</b>										
Zoster-002	21 mies.	40/657	6,1	106/639	16,6	0,37 [0,26; 0,52]	-0,11 [-0,14; -0,07]	10 [8; 15]	<0,001	wysoki
<b>Analiza w grupie pacjentów ze szpiczakiem mnogim</b>										
Zoster-002	21 mies.	22/472	4,7	69/465	14,8	0,31 [0,20; 0,50]	-0,10 [-0,14; -0,07]	10 [8; 16]	<0,001	wysoki
<b>Analiza w grupie pacjentów z inną diagnozą niż szpiczak mnogi</b>										
Zoster-002	21 mies.	27/398	6,8	66/386	17,1	0,40 [0,26; 0,60]	-0,10 [-0,15; -0,06]	10 [7; 17,03]	<0,001	wysoki
<b>Analiza w grupie pacjentów z chłoniakiem niezziarnicznym z komórek B</b>										
Zoster-002	21 mies.	19/237	8,0	45/244	18,4	0,43 [0,26; 0,71]	-0,10 [-0,17; -0,04]	10 [7; 23]	0,0006	wysoki
<b>Analiza w grupie pacjentów z chłoniakiem niezziarnicznym T-komórkowym</b>										
Zoster-002	21 mies.	1/43	2,3	5/40	12,5	0,19 [0,03; 1,14]	-0,10 [-0,24; 0,01]	NS	0,1633	wysoki
<b>Analiza w grupie pacjentów z chłoniakiem zziarnicznym</b>										
Zoster-002	21 mies.	5/74	6,8	7/60	11,7	0,58 [0,20; 1,65]	-0,05 [-0,16; 0,05]	NS	0,5028	wysoki
<b>Analiza w grupie pacjentów z ostrą białaczką szpiczkową</b>										
Zoster-002	21 mies.	0/20	0,0	3/16	18,8	0,11 [0,01; 1,12]	-0,19 [-0,50; -0,06]	6 [3; 16]	0,1105	wysoki
<b>Analiza w grupie pacjentów z nowotworami litymi i chorobami autoimmunologicznymi</b>										
Zoster-002	21 mies.	2/24	8,3	6/26	23,1	0,36 [0,09; 1,40]	-0,15 [-0,36; 0,07]	NS	0,2253	wysoki
<b>Analiza w grupie kobiet</b>										
Zoster-002	21 mies.	16/323	5,0	61/317	19,2	0,26 [0,15; 0,43]	-0,14 [-0,19; -0,09]	7 [6; 11]	<0,001	wysoki
<b>Analiza w grupie mężczyzn</b>										
Zoster-002	21 mies.	33/547	6,0	74/534	13,9	0,44 [0,29; 0,64]	-0,08 [-0,11; -0,04]	13 [9; 24]	<0,001	wysoki

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

W obu badaniach włączonych do analizy (ZOSTER-001 i ZOSTER-002) wyniki dotyczące wystąpienia półpaśca potwierdzonego metodą RT-PCR lub na podstawie oceny klinicznej badaczy analizowano

w kohorcie osób, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki/placebo (populacja TVC). W pracy ZOSTER-002 mediana okresu obserwacji wynosiła 25 miesięcy począwszy od podania 1. dawki szczepionki/placebo. Okres obserwacji w badaniu ZOSTER-001 wynosił natomiast 15 miesięcy (14 miesięcy od podania 1. dawki szczepionki/placebo).

W badaniu ZOSTER-001 w okresie 15 miesięcy potwierdzono łącznie 2 przypadki półpaśca u osób w grupie placebo, natomiast u osób zaszczepionych 2 dawkami Shingrix® nie odnotowano przypadków półpaśca. **Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego (RR=0,19 [CI<sub>95%</sub>: 0,02; 2,05]),** aczkolwiek badanie to nie miało na celu oceny skuteczności szczepionki Shingrix® w tym obszarze, stąd zbyt mała próba, aby móc wykazać różnice w tym zakresie (Tabela 23).

W badaniu ZOSTER-002 stwierdzono łącznie 70 przypadków półpaśca u osób zaszczepionych szczepionką Shingrix® oraz 172 przypadki półpaśca u osób w grupie placebo. W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, **że ryzyko wystąpienia półpaśca jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,41 [CI<sub>95%</sub>: 0,31; 0,53]).** NNT wynosi 10, co oznacza, że stosując u 10 osób Shingrix® zamiast braku szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia półpaśca w okresie do 25 miesięcy od podania 1. dawki szczepionki (Tabela 23).

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

Dodatkowo w pracy ZOSTER-002 przeprowadzono analizę w podgrupach podzielonych ze względu na wiek, płeć i diagnozę w kohorcie TVC. **Dla każdej z rozpatrywanych podgrup wykazano, że szczepionka Shingrix® w porównaniu z placebo zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko półpaśca potwierdzonego metodą RT-PCR (Tabela 23).**

Tabela 23. Półpasiec (populacja TVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	Wartość p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
<b>Główna analiza</b>										
Zoster-001	15 mies.	0/31	0,0	2/30	6,7	0,19 [0,02; 2,05]	-0,07 [-0,21; 0,05]	NS	bd	wysoki
Zoster-002	25 mies.	70/922	7,6	172/924	18,6	0,41 [0,31; 0,53]	-0,11 [-0,14; -0,08]	10 [8; 13]	<0,001	wysoki
<b>Analiza w grupie wiekowej 18-49 lat</b>										
Zoster-002	25 mies.	13/230	5,7	39/229	17,0	0,33 [0,18; 0,60]	-0,11 [-0,17; -0,06]	9 [6; 18]	<0,001	wysoki
<b>Analiza w grupie wiekowej ≥50 lat</b>										
Zoster-002	25 mies.	57/692	8,2	133/695	19,1	0,43 [0,32; 0,58]	-0,11 [-0,15; -0,07]	10 [7; 14]	<0,001	wysoki

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR	RD	NNT	Wartość p	GRADE
		n/N	%	n/N	%	[95% CI]	[95% CI]	[95% CI]		
<b>Analiza w grupie pacjentów ze szpiczakiem mnogim</b>										
Zoster-002	25 mies.	32/490	6,5	87/493	17,6	0,37 [0,25; 0,54]	-0,11 [-0,15; -0,07]	9 [7; 14]	<0,001	wysoki
<b>Analiza w grupie pacjentów z inną diagnozą niż szpiczak mnogi</b>										
Zoster-002	25 mies.	38/432	8,8	85/431	19,7	0,45 [0,31; 0,64]	-0,11 [-0,16; -0,06]	10 [7; 16]	<0,001	wysoki
<b>Analiza w grupie kobiet</b>										
Zoster-002	25 mies.	24/342	7,0	80/346	23,1	0,30 [0,20; 0,46]	-0,16 [-0,21; -0,11]	7 [5; 10]	<0,001	wysoki
<b>Analiza w grupie mężczyzn</b>										
Zoster-002	25 mies.	46/580	7,9	92/578	15,9	0,50 [0,36; 0,69]	-0,08 [-0,12; -0,04]	13 [9; 24]	<0,001	wysoki

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

### 7.1.2. Powikłania półpaśca

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

W badaniu ZOSTER-002 nie odnotowano zgonów w przebiegu półpaśca i jego powikłań w żadnej z grup. Analizę powikłań półpaśca w badaniu ZOSTER-002 przeprowadzono dla populacji mTVC, która obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały obie dawki szczepionki/placebo oraz u których nie wystąpił półpasiec w okresie 30 dni po podaniu 2. dawki szczepionki/placebo. Mediana okresu obserwacji wynosiła 21 miesięcy począwszy od 30 dnia po podaniu 2. dawki szczepionki/placebo.

Powikłania półpaśca z wykluczeniem PHN stwierdzono u 3 osób (wszystkie przypadki - półpasiec rozsiany) zaszczepionych Shingrix® oraz u 13 osób (półpasiec rozsiany - 13 przypadków, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych - 1 przypadek) w grupie placebo. W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że **ryzyko wystąpienia powikłań półpaśca innych niż PHN jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,23 [CI<sub>95%</sub>: 0,07; 0,73])**. NNT wynosi 85, co oznacza, że stosując u 85 osób Shingrix® zamiast braku szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia powikłania półpaśca innego niż PHN w okresie do 21 miesięcy od podania 2. dawki szczepionki (Tabela 24). Oszacowany przez autorów poziom skuteczności szczepienia w profilaktyce innych niż neuralgia półpaścowa powikłań wynosi 77,8% [CI<sub>95%</sub>: 19,1; 95,9].

Neuralgia półpaścowa (PHN) wystąpiła u jednej osoby zaszczepionej Shingrix® oraz 9 osób w grupie placebo. Wykazano, że **ryzyko wystąpienia neuralgii półpaścowej jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,11 [CI<sub>95%</sub>: 0,02; 0,66])**. NNT wynosi 107, co oznacza, że stosując u 107 osób Shingrix® zamiast braku szczepienia, dodatkowo u jednej z nich



można uniknąć wystąpienia neuralgii półpaścowej w okresie do 21 miesięcy od podania 2. dawki szczepionki (Tabela 24). Oszacowany przez autorów poziom skuteczności szczepienia w profilaktyce neuralgii półpaścowej wynosi 89,3% [CI<sub>95%</sub>: 22,5; 99,8] w okresie do 21 miesięcy od podania 2. dawki szczepionki. Wykazana w badaniu ZOSTER-002 skuteczność szczepienia w pierwszym roku od szczepienia wynosi natomiast 94,82% [CI<sub>95%</sub>: 58,33%; 100,00%].

W grupie 870 osób zaszczepionych szczepionką Shingrix® 2 osoby wymagały hospitalizacji z powodu półpaśca, a w grupie placebo hospitalizacji wymagało 13 z 851 osób. Wykazano, że **ryzyko hospitalizacji z powodu półpaśca jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,15 [CI<sub>95%</sub>: 0,04; 0,59])**. NNT wynosi 78, co oznacza, że stosując u 78 osób Shingrix® zamiast braku szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć hospitalizacji z powodu półpaśca w okresie do 21 miesięcy od podania 2. dawki szczepionki (Tabela 24). Oszacowany przez autorów poziom skuteczności szczepienia w zapobieganiu hospitalizacjom w przebiegu półpaśca wynosi 84,7% [CI<sub>95%</sub>: 32,2; 96,6].

Tabela 24. Powikłania półpaśca (populacja mTVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT

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

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

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

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

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

W grupie 922 osób zaszczepionych Shingrix® 4 osoby wymagały hospitalizacji z powodu półpaśca, a w grupie placebo hospitalizacji wymagało 20 z 924 osób. Wykazano, że **ryzyko hospitalizacji z powodu półpaśca jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,20 [CI<sub>95%</sub>: 0,07; 0,56])**. NNT wynosi 58, co oznacza, że stosując u 58 osób Shingrix® zamiast braku szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć hospitalizacji z powodu półpaśca w okresie do 25 miesięcy (Tabela 25).

Tabela 25. Powikłania półpaśca (populacja TVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT

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

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

### 7.1.3. Jakość życia

W badaniu ZOSTER-002 oceny jakości życia dokonano za pomocą skal *Zoster Brief Pain Inventory* (ZBPI), EQ-5D oraz SF-36.

Osoby z podejrzeniem półpaśca były proszone o uczestniczenie w wizytach kontrolnych i wypełnianie kwestionariusza *Zoster Brief Pain Inventory* codziennie przez 28 dni po wystąpieniu wysypki, a następnie co tydzień aż do momentu, gdy chory nie odczuwał bólu przez 4 kolejne tygodnie lub gdy upłynęło 90 dni od wystąpienia wysypki (w zależności od tego, co nastąpi później). Kwestionariusz ZBPI ocenia ból w czterech kategoriach (najmniejszy, najgorszy, średni w okresie ostatnich 24 godzin oraz aktualny) w 11-punktowej skali Likerta (0–10, gdzie 10 oznacza ból najgorszy możliwy do wyobrażenia, natomiast 0 – brak bólu). Kwestionariusz ZBPI ocenia również, w jakim stopniu ból w przebiegu półpaśca wpływa na 7 kategorii aktywności życia codziennego chorego: ogólną aktywność, nastrój, zdolność do poruszania się, pracę, relacje z innymi, sen i radość z życia. Wszystkie kategorie ocenia się również w 11-punktowej skali typu Likerta, gdzie 0 oznacza „nie przeszkadza”, natomiast

10 - „całkowicie przeszkadza”. Zbiorczy wynik ADL (*Activities of Daily Living*) jest obliczany przez uśrednienie wyników dla 7 kategorii.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny przeprowadzonej za pomocą kwestionariusza ZBPI w kategorii „najgorszy ból”. W okresie do 182 dni od wystąpienia wysypki oszacowana całkowita skuteczność szczepionki Shingrix® w redukcji obciążenia chorobą mierzonego w skali ZBPI wyniosła 82,5% (Tabela 26).

**Tabela 26. Ocena jakości życia według ZBPI „najgorszy ból” dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSC**

Badanie	Grupa wiekowa	Shingrix®				PLC				Wartość p	VE [CI 95%]
		n	N	ZBPI - SIS	ZBPI - BIS	n	N	ZBPI - SIS	ZBPI - BIS		
Zoster-002	18-49 lat	9	213	3,779	1,911	29	212	20,769	11,544	bd	83,4 [63,4; 100,0]
	≥50 lat	37	654	6,155	3,326	104	637	31,348	18,857	bd	82,4 [72,5; 92,3]
	ogółem	46	867	5,572	2,960	133	849	28,706	16,921	bd	82,5 [73,6; 91,4]

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

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki kwestionariusza ZBPI w części oceniającej aktywności życia codziennego (ADL, *Activities of Daily Living*). Oszacowana ogólna skuteczność szczepienia w zmniejszaniu obciążenia chorobą w zakresie codziennych aktywności (ADL) mierzona w skali ZBPI wyniosła 82,8% w badaniu ZOSTER-002 (Tabela 27).

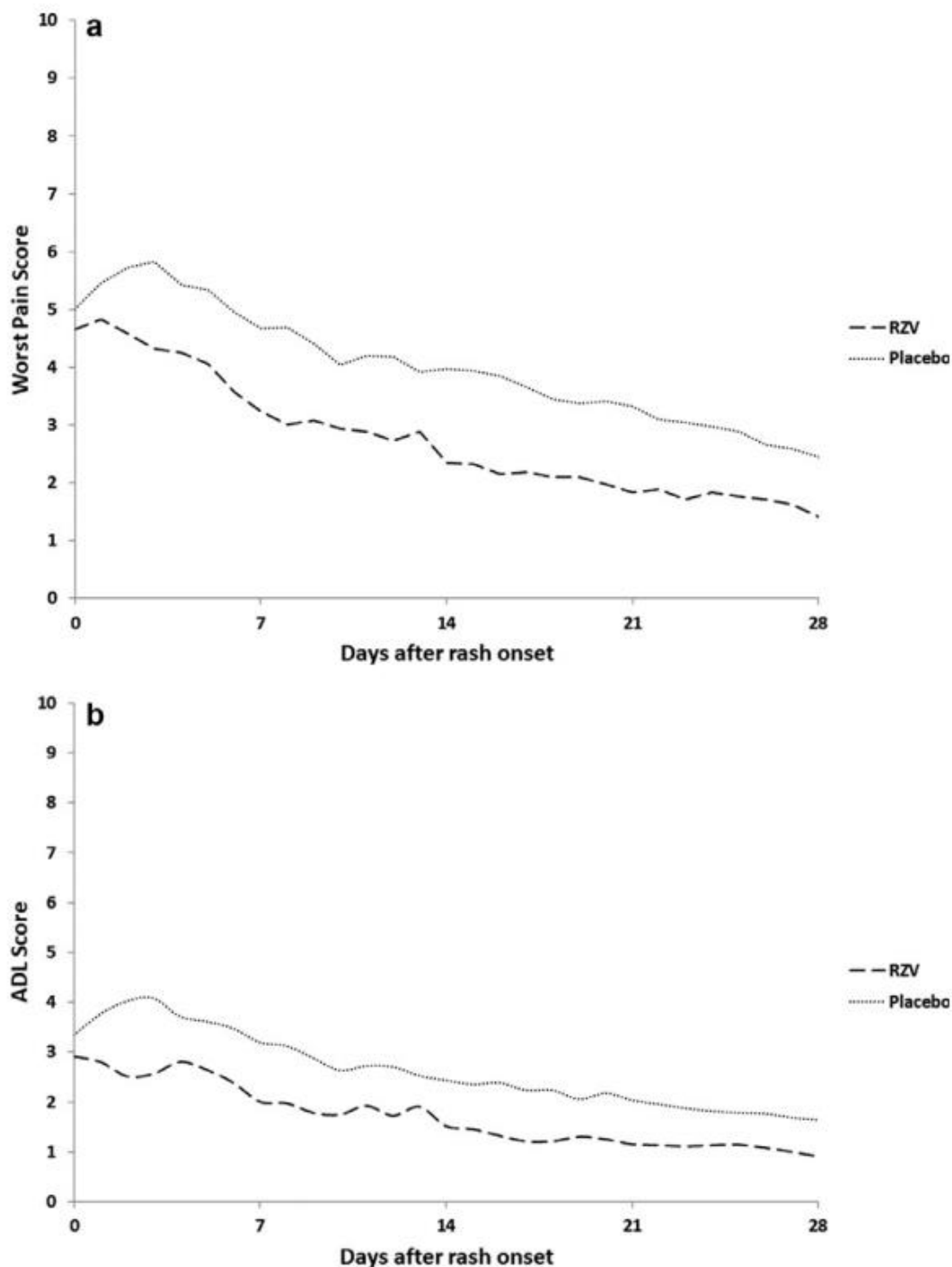
**Tabela 27. Ocena jakości życia według ZBPI „ADL Summary Scores” dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSC**

Badanie	Grupa wiekowa	Shingrix®				PLC				Wartość p	VE [CI 95%]
		n	N	ZBPI - SIS	ZBPI - BIS	n	N	ZBPI - SIS	ZBPI - BIS		
Zoster-002	18-49 lat	9	213	3,371	1,704	29	212	15,011	8,343	bd	79,6 [51,3; 100,0]
	≥50 lat	37	654	3,908	2,112	104	637	21,355	12,846	bd	83,6 [73,9; 93,3]
	ogółem	46	867	3,776	2,007	133	849	19,770	11,654	bd	82,8 [73,3; 92,3]

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

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

Rysunek 4. Średni wynik w skali ZBPI „najgorszy ból” (A) oraz ZBPI „aktywności życia codziennego”(B) w okresie 28 dni po wystąpieniu wysypki (populacja mTVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT



W tabeli poniżej (Tabela 28) przedstawiono dodatkowo dane dotyczące średniego wyniku w kwestionariuszu ZBPI w częściach dotyczących „najgorszego bólu” i „średniego bólu w okresie ostatnich 24 godzin”. Średni wynik w części oceniającej „najgorszy ból” oraz „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin” był istotnie statystycznie niższy w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio MD=-1,30 [CI<sub>95%</sub>: -2,22; -0,38] oraz MD=-1,00 [CI<sub>95%</sub>: -1,86; -0,14]).

Tabela 28. Średni wynik w skali ZBPI mierzony liczbą punktów dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT

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

W tabeli poniżej (Tabela 29) przedstawiono dodatkowo dane dotyczące średniego wyniku w kwestionariuszu ZBPI w częściach dotyczących „najgorszego bólu” i „aktywności życia codziennego” mierzonego powierzchnią obszaru pod krzywą. Niezależnie od momentu przeprowadzenia pomiaru **średni wynik mierzony obszarem pod krzywą w części oceniającej „najgorszy ból” oraz „aktywności dnia codziennego” był istotnie statystycznie niższy w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio p=0004 oraz p=0,014).**

Tabela 29. Średni wynik w skali ZBPI mierzony obszarem pod krzywą (AUC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT

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

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

Kwestionariusz SF-36 ocenia następujące obszary: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, dolegliwości bólowe, ogólne postrzeganie stanu zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne i poczucie zdrowia psychicznego. Każdy obszar jest oceniany w skali od 0 do 100, gdzie 100 oznacza optymalne funkcjonowanie. Obliczono również sumaryczne wyniki dla komponentu fizycznego (PCS) oraz komponentu psychicznego (MCS). Kwestionariusz SF-36 wypełniano na początku badania oraz u osób, u których wystąpił półpasiec, co tydzień przez cały okres wypełniania kwestionariuszy ZBPI. Porównanie poszczególnych obszarów mierzonych za pomocą SF-36 między

grupami Shingrix® i placebo wskazuje na tendencję do lepszej jakości życia w grupie stosującej szczepionkę Shingrix® niż w grupie placebo. Po tygodniu od wystąpienia wysypki, w czasie gdy obserwowano największe różnice, istotne statystycznie różnice na korzyść Shingrix® ( $p < 0,05$ ) stwierdzono dla następujących obszarów w skali SF-36: dolegliwości bólowe, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego oraz komponent psychiczny.

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

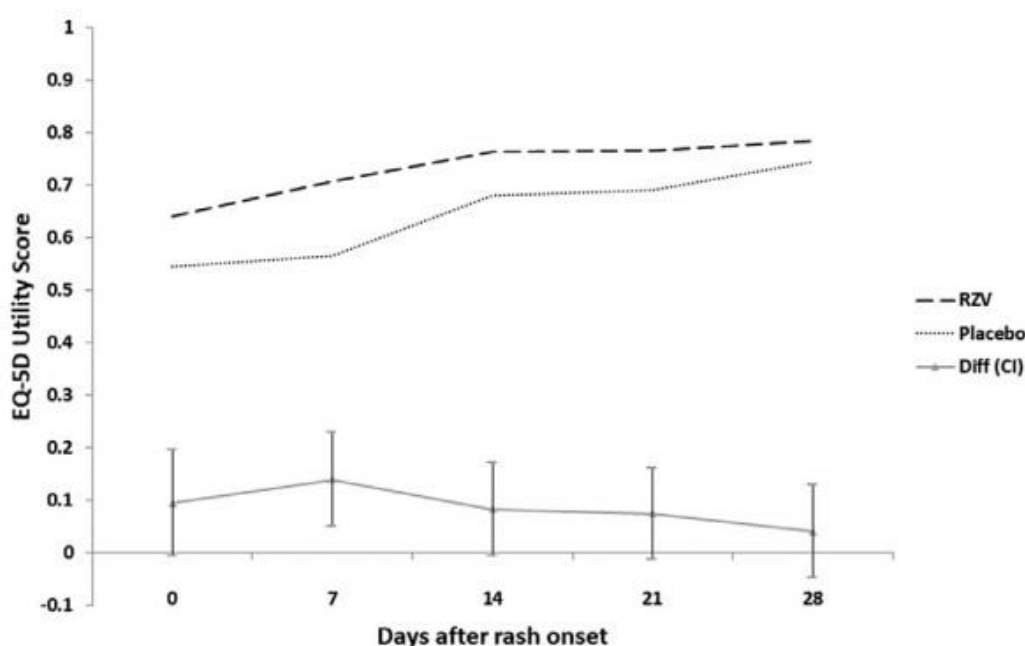
Szacunkowa utrata użyteczności mierzona w skali EQ-5D w okresie pierwszych 28 dni od wystąpienia wysypki była najwyższa w dniu 0. i zmniejszała się w czasie wraz z poprawą stanu zdrowia chorych, ale negatywny wpływ półpaśca na jakość życia utrzymywał się do końca 4. tygodnia. Szacunkowe różnice w średnich wynikach użyteczności w skali EQ-5D między grupami Shingrix® i placebo były największe w 7. dniu ( $MD=0,14$ ) i zmniejszały się wraz ze zdrowieniem chorych (Tabela 30). **W 1. tygodniu wynik użyteczności EQ-5D był istotnie statystycznie wyższy w grupie osób zaszczepionych Shingrix® w porównaniu z placebo ( $p=0,0021$ ).**

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>		
Physical functioning	1 tydz.	ZOSTER-002	49	64,21	135	60,41	0,4122	3,80 [-5,29; 12,89]
Physical role	1 tydz.	ZOSTER-002	49	58,45	135	49,32	0,0790	9,13 [-1,06; 19,32]
Bodily pain	1 tydz.	ZOSTER-002	49	53,18	135	39,85	0,0035	13,33 [4,38; 22,28]
General health	1 tydz.	ZOSTER-002	49	47,05	135	48,22	0,7350	1,17 [-7,94; 5,60]
Vitality	1 tydz.	ZOSTER-002	49	49,76	135	43,92	0,1566	5,84 [-2,24; 13,91]
Social functioning	1 tydz.	ZOSTER-002	49	68,81	135	55,88	0,0046	12,93 [3,99; 21,87]
Role emotional	1 tydz.	ZOSTER-002	49	77,62	135	67,13	0,0304	10,49 [0,99; 19,98]
Mental health	1 tydz.	ZOSTER-002	49	74,44	135	66,69	0,0339	7,75 [0,59; 14,91]
PCS	1 tydz.	ZOSTER-002	49	41,14	135	39,62	0,3252	1,52 [-1,51; 4,56]
MCS	1 tydz.	ZOSTER-002	49	49,08	135	44,10	0,0095	4,97 [1,22; 8,73]
EQ-5D utility score	1 tydz.	ZOSTER-002	49	0,7075	135	0,5670	0,0021	0,14 [0,05; 0,23]
EQ-5D VAS score	1 tydz.	ZOSTER-002	49	67,7	135	63,5	0,1944	4,2 [-2,2; 10,6]

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

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



#### 7.1.4. Nasilenie bólu

W tabeli poniżej (Tabela 31) przedstawiono dane dotyczące liczby osób ze znacznym nasileniem bólu związanym z pódpaścem i ocenianym za pomocą kwestionariusza ZBPI. Za ból o znacznym nasileniu uznawano ból, którego objawy oceniono na minimum 7 punktów w skali ZBPI w częściach „najgorszy ból” i „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin”. Należy podkreślić, że ocena tego punktu końcowego dotyczy wyłącznie podgrupy osób, u których wystąpił pódpasiec, dlatego grupa osób zaszczepionych Shingrix®, u których oceniano nasilenie bólu jest dużo mniejsza niż grupa kontrolna.

W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że **ryzyko wystąpienia bólu o znacznym nasileniu (wynik  $\geq 7$  w skali ZBPI „najgorszy ból”) jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo w badaniu ZOSTER-002 (RR=0,69 [CI<sub>95%</sub>: 0,48; 0,93]).** NNT wynosi 5, co oznacza, że stosując u 5 osób Shingrix® zamiast braku szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia bólu o znacznym nasileniu ocenianym w skali ZBPI „najgorszy ból” w okresie 14 dni od wystąpienia wysypki (Tabela 31).

W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że **ryzyko wystąpienia bólu o znacznym nasileniu (wynik  $\geq 7$  w skali ZBPI „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin”) jest istotnie statystycznie niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=0,52 [CI<sub>95%</sub>: 0,28; 0,88]) w badaniu ZOSTER-002.** Wartość NNT wyniosła 5, co oznacza, że stosując u 5 osób Shingrix® zamiast braku szczepienia, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia bólu o znacznym nasileniu ocenianym w skali ZBPI „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin” w okresie 14 dni od wystąpienia

wysypki wskazującej na rozwój półpaśca (Tabela 31). Oszacowana w badaniu skuteczność szczepionki Shingrix® w prewencji bólu o znacznym nasileniu w skali ZBPI (*Zoster Brief Pain Inventory*) wynosi 30,6% [CI<sub>95%</sub>: 6,7; 51,8].

**Tabela 31. Ból o znacznym nasileniu oceniany w skali ZBPI (populacja mTVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT**

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

Poniżej przedstawiono dodatkowo dane dotyczące liczby osób z klinicznie istotnym bólem związanym z półpaścem ocenianym za pomocą kwestionariusza ZBPI. Za ból istotny klinicznie uznawano ból, którego objawy oceniono na co najmniej 3 punkty w skali ZBPI w części „najgorszy ból” i „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin”. Tutaj również należy zaznaczyć, że ocena tego punktu końcowego dotyczy wyłącznie podgrupy osób, u których wystąpił półpaśiec, dlatego grupa osób zaszczepionych Shingrix®, u których oceniano wystąpienie klinicznie istotnego bólu jest dużo mniejsza niż grupa kontrolna otrzymująca placebo.

W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że **ryzyko wystąpienia istotnego klinicznie bólu (wynik ≥3 w skali ZBPI „najgorszy ból”) jest niższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo, aczkolwiek zaobserwowane różnice nie są istotne statystycznie**. Podobne wyniki uzyskano w przypadku istotnego klinicznie bólu mierzonego za pomocą kwestionariusza ZBPI „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin” (Tabela 32).

**Tabela 32. Klinicznie istotny ból (populacja mTVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT**

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



### 7.1.5. Czas trwania klinicznie istotnego bólu związanego z półpaścem

W tabeli poniżej (Tabela 33) przedstawiono dane dotyczące czasu trwania klinicznie istotnego bólu (wynik  $\geq 3$  w skali ZBPI „najgorszy ból”) u osób z potwierdzonym półpaścem w badaniu ZOSTER-002 dla populacji ogólnej.

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

Tabela 33. Czas trwania klinicznie istotnego bólu (wynik  $\geq 3$  w skali ZBPI „najgorszy ból”) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT

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

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

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

## 7.2. Ocena immunogenności

### 7.2.1. Odpowiedź humoralna

W pracy ZOSTER-002 odpowiedź humoralną na szczepienie u pacjentów seronegatywnych przed szczepieniem definiowano jako stężenie przeciwciał w 2. miesiącu badania (1. miesiąc po 2. dawce) na poziomie  $\geq 4$ -krotności wartości odcięcia dla anty-gE (4 x 97 mIU/ml), a u osób początkowo seropozytywnych jako stężenie przeciwciał anty-gE  $\geq 4$ -krotnej wartości wyjściowej (przed szczepieniem). Poziom przeciwciał anty-gE oznaczano przy użyciu testu immunoenzymatycznego (ELISA). Analizę przeprowadzono w podgrupie osób, które spełniały wszystkie kryteria kwalifikacyjne, otrzymały pełny cykl szczepienia, postępowały zgodnie z protokołem i dla których dostępne były wyniki dotyczące immunogenności (analiza zgodna z protokołem - ATP). Po 1. miesiącu od podania ostatniej dawki szczepienia odsetek osób z odpowiedzią humoralną był znacznie wyższy w grupie zaszczepionych szczepionką Shingrix® w porównaniu do grupy placebo i wynosił w tych grupach odpowiednio 67,1% oraz 0,0%. W 25. miesiącu badania odsetki te w grupie Shingrix® i grupie placebo wynosiły

odpowiednio 44,7% oraz 14,8%. Wykazano, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi humoralnej jest istotnie statystycznie wyższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo, zarówno w 2. miesiącu badania (RB=102,93 [CI<sub>95%</sub>: 11,25; 987,69]), jak i w 25. miesiącu badania (RB=3,02 [CI<sub>95%</sub>: 1,25; 7,97]) (Tabela 34).

Tabela 34. Odpowiedź humoralna na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Analiza w populacji zgodnej z protokołem - ATP</b>									
Zoster-002	2. mies.	55/82	67,1	0/76	0,0	102,93 [11,25; 987,69]	0,67 [0,58; 0,77]	2 [2; 2]	wysoki
	25. mies.	17/38	44,7	4/27	14,8	3,02 [1,25; 7,97]	0,30 [0,07; 0,49]	4 [3; 15]	wysoki
<b>Analiza w populacji osób zaszczepionych co najmniej jedną dawką - TVC</b>									
Zoster-001	4. mies.*	bd	76,9	bd	0,0	-	-	-	wysoki
	15. mies.*	bd	54,5	bd	bd	-	-	-	wysoki

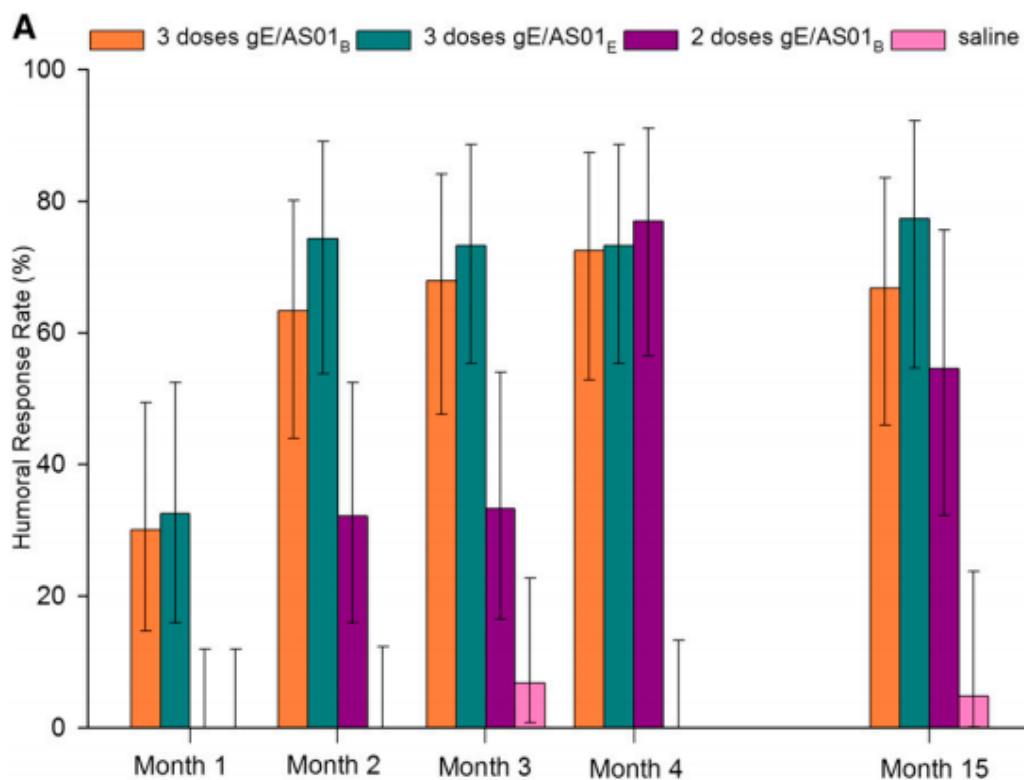
Poziom przeciwciał anti-gE, mierzony za pomocą testu immunoenzymatycznego dla anti-gE

\* - dawkowanie w schemacie 0., 1. i 3. miesiąc, przy czym 1. dawka w grupie Shingrix® zawierała sól fizjologiczną (placebo)

W pracy ZOSTER-001 odpowiedź humoralną na szczepienie u pacjentów seronegatywnych przed szczepieniem definiowano jako stężenie przeciwciał w 2. miesiącu badania (1. miesiąc po 2. dawce) na poziomie  $\geq 4$ -krotności wartości odcięcia dla anti-gE (4 x 18 mIU/ml), a u osób początkowo seropozytywnych jako stężenie przeciwciał anti-gE  $\geq 4$ -krotnej wartości wyjściowej (przed szczepieniem). Poziom przeciwciał anti-gE oznaczano przy użyciu testu immunoenzymatycznego (ELISA). Analizę przeprowadzono u wszystkich zaszczepionych osób (TVC), z wyjątkiem oceny w 15. miesiącu badania, gdzie nie uwzględniono osób z potwierdzonym pólpaścem.

Wyniki uzyskane w pracy ZOSTER-001 przedstawiono na wykresie, nie podając szczegółowych danych liczbowych. Wyniki tego małego badania są jednak zbieżne z wynikami uzyskanymi w dużym badaniu ZOSTER-002. Zarówno w 4. miesiącu, jak i w 15. miesiącu badania odsetek pacjentów z odpowiedzią humoralną był znacznie wyższy w grupie, w której zastosowano dwie dawki Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (Rysunek 6).

Rysunek 6. Odpowiedź humoralna na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSC



### 7.2.2. Odpowiedź komórkowa

W pracy ZOSTER-002 w celu oceny odpowiedzi komórkowej analizie poddano częstość występowania limfocytów T CD4 wykazujących ekspresję co najmniej dwóch markerów aktywacji (limfocytów T CD4[2+]) na  $10^6$  CD4 T. Szczepienie uważa się za skuteczne, jeśli u wcześniej zaszczepionych pacjentów następuje  $\geq 2$ -krotny wzrost częstości występowania limfocytów T CD4[2+] w porównaniu z częstością przed szczepieniem (dla uczestników z częstością limfocytów T CD4[2+] przed szczepieniem powyżej wartości odcięcia 320 komórek dodatnich na  $10^6$  komórek T CD4) lub  $\geq 2$ -krotny wzrost powyżej wartości odcięcia (dla uczestników z częstością przed szczepieniem poniżej wartości odcięcia). Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzona była w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin. Analizę przeprowadzono w podgrupie osób, które spełniały wszystkie kryteria kwalifikacyjne, otrzymały pełny cykl szczepienia, postępowali zgodnie z protokołem i dla których dostępne były wyniki dotyczące immunogenności (analiza zgodna z protokołem - ATP). Po 1. miesiącu od podania ostatniej dawki szczepienia odsetek osób z odpowiedzią komórkową był znacznie wyższy w grupie zaszczepionych szczepionką Shingrix® w porównaniu do grupy placebo i wynosił w tych grupach odpowiednio 92,9% oraz 0,0%. W 25. miesiącu badania odsetki te w grupie Shingrix® i grupie placebo wynosiły 70,8% i 12,5% odpowiednio. Wykazano, że **prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi komórkowej jest istotnie statystycznie wyższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo w 2. miesiącu badania (RB=77,14 [CI<sub>95%</sub>: 8,79; 738,67]), jak i w 25. miesiącu badania**

(**RB=5,67 [CI<sub>95%</sub>: 1,87; 20,63]**). Wartość NNT wynosi 2, co oznacza, iż podając 2 osobom szczepionkę Shingrix® zamiast braku szczepienia u jednej z nich możemy uzyskać odpowiedź komórkową na szczepienie, zarówno w okresie 1. miesiąca, jak i po 2 latach od zaszczepienia (Tabela 35).

**Tabela 35. Odpowiedź komórkowa na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHST**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Analiza w populacji zgodnej z protokołem - ATP</b>									
Zoster-002	2. mies.	39/42	92,9	0/41	0,0	77,14 [8,79; 738,67]	0,92 [0,84; 0,99]	2 [2; 2]	wysoki
	25. mies.	17/24	70,8	2/16	12,5	5,67 [1,87; 20,63]	0,58 [0,28; 0,77]	2 [2; 4]	wysoki
<b>Analiza w populacji osób zaszczepionych co najmniej jedną dawką- TVC</b>									
Zoster-001	4. mies.*	bd	75	bd	bd	-	-	-	wysoki
	15. mies.*	bd	bd	bd	bd	-	-	-	wysoki

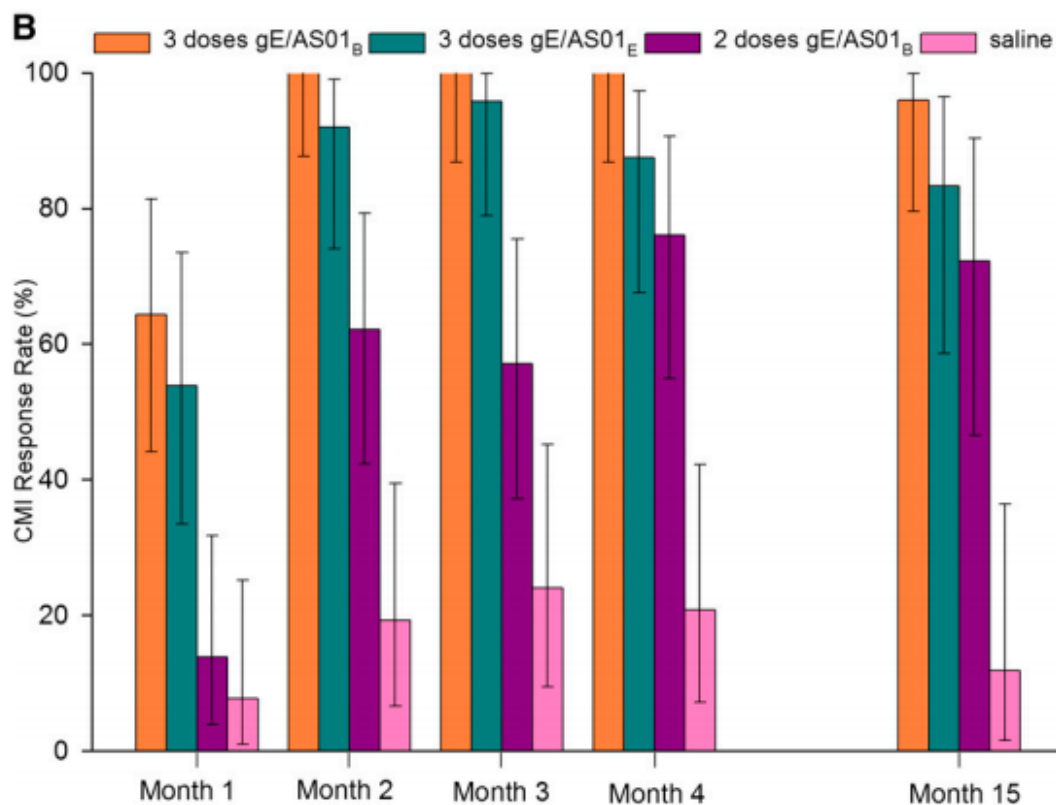
Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzona w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin

\* - dawkowanie w schemacie 0., 1. i 3. miesiąc, przy czym 1. dawka w grupie Shingrix® zawierała sól fizjologiczną (placebo)

W pracy ZOSTER-001 odpowiedź komórkową na szczepienie definiowano jako co najmniej 2-krotny wzrost częstości występowania limfocytów T CD4[2+] w porównaniu z częstością przed szczepieniem. Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzona była w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin. Analizę przeprowadzono u wszystkich zaszczepionych osób (TVC), z wyjątkiem oceny w 15. miesiącu badania, gdzie nie uwzględniono osób z potwierdzonym półpaścem.

Wyniki uzyskane w pracy ZOSTER-001 przedstawiono na wykresie, nie podając szczegółowych danych liczbowych. Wyniki tego małego badania są jednak zbieżne z wynikami uzyskanymi w dużym badaniu ZOSTER-002. Zarówno w 4. miesiącu, jak i w 15. miesiącu badania odsetek osób z odpowiedzią komórkową był znacznie wyższy w grupie, w której zastosowano dwie dawki Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (Rysunek 7).

Rysunek 7. Odpowiedź komórkowa na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT



### 7.2.3. Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE

Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE oznaczano we krwi przy użyciu testu immunoenzymatycznego (ELISA). W pracy ZOSTER-002 analizę przeprowadzono w podgrupie osób, które spełniały wszystkie kryteria kwalifikacyjne, otrzymały pełny cykl szczepienia, postępowali zgodnie z protokołem i dla których dostępne były wyniki dotyczące immunogenności (analiza zgodna z protokołem - ATP). W badaniu ZOSTER-001 analizę przeprowadzono u wszystkich zaszczepionych osób (TVC), z wyjątkiem oceny w 15. miesiącu badania, gdzie nie uwzględniono osób z potwierdzonym pótpaścem.

W badaniu ZOSTER-002 po 1. miesiącu od podania drugiej dawki szczepienia średnia geometryczna stężenia przeciwciał anti-gE w grupie Shingrix® wynosiła 12 753,2 mIU/ml i była znacznie wyższa niż w grupie placebo, gdzie wynosiła 443,8 mIU/ml. **Zaobserwowane różnice były znamienne statystycznie na korzyść Shingrix® (MD=12 309,40 [CI<sub>95%</sub>: 5 988,19; 18 630,61]).** Po 24 miesiącach od podania 2 dawki szczepienia zaobserwowano spadek poziomu GMC przeciwciał anti-gE w grupie Shingrix®, aczkolwiek nadal utrzymywał się on na wyższym poziomie niż w grupie placebo (MD=2 292,00 [CI<sub>95%</sub>: -179,32; 4 763,32]).

Wyniki badania ZOSTER-001 są zbliżone z wynikami uzyskanymi w pracy ZOSTER-002. **Zarówno w 4 miesiącu, jak i w 15. miesiącu badania średnia geometryczna stężenia przeciwciał anti-gE w grupie Shingrix® była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie placebo** ( $p < 0,0001$  – na podstawie obliczeń autorów badania) (Tabela 36).

**Tabela 36. Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT (ATP)**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		MD [95% CI]	GRADE
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]		
<b>Analiza w populacji zgodnej z protokołem - ATP</b>							
Zoster-002	2. mies.	82	12 753,2 [7 973,0; 20 399,4]	76	443,8 [330,8; 595,4]	12 309,40 [5 988,19; 18 630,61]	wysoki
	25. mies.	39	2 819,0 [1 387,1; 5 729,1]	28	527,0 [274,3; 1 012,6]	2 292,00 [-179,32; 4 763,32]	wysoki
<b>Analiza w populacji osób zaszczepionych co najmniej jedną dawką- TVC</b>							
Zoster-001	4. mies.*	27	11 064,6 [4 361,2; 28 071,8]	26	406,0 [244,2; 674,9]	10 658,60 [-651,35; 21 968,55]	wysoki
	15. mies.*	23	2 968,0 [1 184,7; 7 436,1]	21	362,3 [170,7; 768,7]	2 605,70 [-432,25; 5 643,65]	wysoki

Poziom przeciwciał anti-gE mierzono za pomocą testu immunoenzymatycznego

\* - dawkowanie w schemacie 0., 1. i 3. miesiąc, przy czym 1. dawka w grupie Shingrix® zawierała sól fizjologiczną (placebo)

#### 7.2.4. Średnia częstość występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE

W pracach ZOSTER-001 oraz ZOSTER-002 w celu oceny odpowiedzi komórkowej analizie poddano częstość występowania limfocytów T CD4 wykazujących ekspresję co najmniej dwóch markerów aktywacji (limfocytów T CD4[2+]) na  $10^6$  CD4 T. Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzono w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin. W pracy ZOSTER-002 analizę przeprowadzono w podgrupie osób, które spełniały wszystkie kryteria kwalifikacyjne, otrzymały pełny cykl szczepienia, postępowały zgodnie z protokołem i dla których dostępne były wyniki dotyczące immunogenności (analiza zgodna z protokołem - ATP). W badaniu ZOSTER-001 analizę przeprowadzono u wszystkich zaszczepionych osób (TVC), z wyjątkiem oceny w 15. miesiącu badania, gdzie nie uwzględniono osób z potwierdzonym półpaścem.

W badaniu ZOSTER-002 po 1. miesiącu od podania drugiej dawki szczepienia średnia częstość komórek T CD4[2+] swoistych dla gE w grupie Shingrix® wynosiła 11 206,14 na  $10^6$  CD4 T i była znacznie wyższa niż w grupie placebo, gdzie wynosiła 112,77 na  $10^6$  CD4 T. **Zaobserwowane różnice były znamienne statystycznie na korzyść Shingrix® (MD=11 093,37 [CI<sub>95%</sub>: 6 703,80; 15 482,94]).** Po 24 miesiącach od podania 2 dawki szczepienia zaobserwowano spadek średniej częstości komórek T CD4[2+] swoistych dla gE w grupie Shingrix®, aczkolwiek nadal utrzymywał się on na znacznie wyższym poziomie niż w grupie placebo (MD=4 280,52 [CI<sub>95%</sub>: 1 275,86; 7 285,18]).

Wyniki badania ZOSTER-001 są zbliżone z wynikami uzyskanymi w pracy ZOSTER-002. **Zarówno w 4. miesiącu, jak i w 15. miesiącu badania średnia częstość komórek T CD4[2+] swoistych dla gE w grupie Shingrix® była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie placebo** ( $p < 0,0001$  – na podstawie obliczeń autorów badania) (Tabela 37).

**Tabela 37. Częstości występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		MD [95% CI]	GRADE
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
<b>Analiza w populacji zgodnej z protokołem - ATP</b>							
Zoster-002	2. mies.	51	11 206,14 (15 511,29) ^	48	112,77 (133,20) ^	11 093,37 [6 703,80; 15 482,94]	wysoki
	25. mies.	30	4 472,28 (6 472,65) ^	18	191,76 (269,87) ^	4 280,52 [1 275,86; 7 285,18]	wysoki
<b>Analiza w populacji osób zaszczepionych co najmniej jedną dawką - TVC</b>							
Zoster-001	4. mies.*	22	2 220,09 (2 192,21)#	22	233,39 (227,55)#	1 986,70 [1 065,73; 2 907,67]	wysoki
	15. mies.*	18	1 363,51 (1 184,21)#	17	270,97 (236,94)#	1 092,54 518,62; 1 666,46]	wysoki

Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzona w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin

^ - dane z rejestru GSK (GSK study raport)

\* - dawkowanie w schemacie 0., 1. i 3. miesiąc, przy czym 1. dawka w grupie Shingrix® zawierała sól fizjologiczną (placebo)

# - wartość SD – obliczenia własne na podstawie wartości przedziałów ufności

# 8. Wyniki RCT w populacji pacjentów po przeszczepie nerki

## 8.1. Ocena skuteczności

### 8.1.1. Podejrzenie półpaśca

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

Analizę przeprowadzono dla populacji TVC, która obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki/placebo. Do 13. miesiąca badania w grupie Shingrix® odnotowano 3 przypadki podejrzenia półpaśca (jeden z nich wystąpił u osoby, która nie otrzymała jeszcze 2 dawek szczepienia), natomiast w grupie placebo stwierdzono 7 takich przypadków (dane te w badaniu przedstawiono w ramach analizy bezpieczeństwa). W wyniku przeprowadzonych obliczeń **nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia podejrzenia półpaśca (RR=0,43 [CI<sub>95%</sub>: 0,12; 1,49])**. Badanie ZOSTER-041 nie miało na celu oceny skuteczności szczepionki Shingrix®, stąd zbyt niska próba, aby wykazać istotne statystycznie różnice w tym zakresie (Tabela 38).

Tabela 38. Podejrzenie półpaśca dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po przeszczepie nerki (TVC)

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

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



## 8.2. Ocena immunogenności

### 8.2.1. Odpowiedź humoralna

W pracy ZOSTER-041 odpowiedź humoralną na szczepienie u pacjentów seronegatywnych przed szczepieniem definiowano jako stężenie przeciwciał na poziomie  $\geq 4$ -krotności wartości odcięcia dla anti-gE (4 x 97 mIU/ml), natomiast u osób początkowo seropozytywnych jako stężenie przeciwciał anti-gE  $\geq 4$ -krotnej wartości wyjściowej (przed szczepieniem). Poziom przeciwciał anti-gE oznaczano przy użyciu testu immunoenzymatycznego (ELISA). Analizę przeprowadzono u osób, które spełniały wszystkie kryteria kwalifikacyjne, otrzymały pełny cykl szczepienia, postępowały zgodnie z protokołem i dla których były dostępne wyniki dotyczące immunogenności (analiza zgodna z protokołem - ATP).

Po 1. miesiącu od podania ostatniej dawki szczepienia odsetek osób z odpowiedzią humoralną był znacznie wyższy w grupie zaszczepionych szczepionką Shingrix® w porównaniu do grupy placebo i wynosił odpowiednio w tych grupach 80,2% oraz 4,2%. W 13. miesiącu badania (1 rok po 2. dawce szczepienia) odsetki te w grupie Shingrix® i grupie placebo wynosiły odpowiednio 66,7% i 6,4%. W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że **prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi humoralnej jest istotnie statystycznie wyższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo w 2. miesiącu badania (RB=19,08 [CI<sub>95%</sub>: 8,43; 44,52]), jak i w 13. miesiącu badania (RB=10,38 [5,19; 21,42])**. Wartość NNT wynosi 2, co oznacza, iż podając 2 osobom szczepionkę Shingrix® zamiast braku szczepienia u jednej z nich możemy uzyskać odpowiedź humoralną na szczepienie, zarówno w okresie 1. miesiąca, jak i po 12 miesiącach od otrzymania 2. dawki szczepienia (Tabela 39).

Tabela 39. Odpowiedź humoralna na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po przeszczepie nerki (ATP)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-041	2. mies.	97/121	80,2	5/119	4,2	19,08 [8,43; 44,52]	0,76 [0,67; 0,83]	2 [2; 2]	wysoki
	13. mies.	74/111	66,7	7/109	6,4	10,38 [5,19; 21,42]	0,60 [0,50; 0,69]	2 [2; 3]	wysoki

Poziom przeciwciał anti-gE, mierzony za pomocą testu immunoenzymatycznego dla anti-gE

### 8.2.2. Odpowiedź komórkowa

W pracy ZOSTER-041 w celu oceny odpowiedzi komórkowej analizie poddano częstość występowania limfocytów T CD4 wykazujących ekspresję co najmniej dwóch markerów aktywacji (limfocytów T CD4[2+]) na  $10^6$  CD4 T. Szczepienie uważa się za skuteczne, jeśli u wcześniej zaszczepionych pacjentów następuje  $\geq 2$ -krotny wzrost częstości występowania limfocytów T CD4[2+] w porównaniu z częstością przed szczepieniem (dla uczestników z częstością limfocytów T CD4[2+] przed szczepieniem powyżej wartości odcięcia 320 komórek dodatnich na  $10^6$  komórek T CD4) lub  $\geq 2$ -krotny wzrost powyżej

wartości odcięcia (dla uczestników z częstością przed szczepieniem poniżej wartości odcięcia). Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzona była w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin. Analizę przeprowadzono w wybranej do oceny odpowiedzi komórkowej grupie osób stanowiących subkohortę populacji ATP.

Po 1. miesiącu od podania ostatniej dawki szczepienia odsetek osób z odpowiedzią komórkową był znacznie wyższy w grupie zaszczepionych szczepionką Shingrix® w porównaniu do grupy placebo i wynosił w tych grupach odpowiednio 71,4% oraz 0,0%. W 13. miesiącu badania odsetki te w grupie Shingrix® i grupie placebo wynosiły odpowiednio 56,7% i 0,0%. W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że **prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi komórkowej jest istotnie statystycznie wyższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo w 2. miesiącu badania (RB=41,00 [CI<sub>95%</sub>: 4,80; 394,28]), jak i w 13. miesiącu badania (RB=31,56 [CI<sub>95%</sub>: 3,67; 304,75])**. Wartość NNT wynosi 2, co oznacza, iż podając 2 osobom szczepionkę Shingrix® zamiast braku szczepienia u jednej z nich możemy uzyskać odpowiedź komórkową na szczepienie, zarówno w okresie 1. miesiąca jak i po roku od zaszczepienia (Tabela 40).

**Tabela 40. Odpowiedź komórkowa na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po przeszczepie nerki (ATP sub-cohort)**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-041	2. mies.	20/28	71,4	0/28	0,0	41,00 [4,80; 394,28]	0,70 [0,53; 0,85]	2 [2; 2]	wysoki
	13. mies.	17/30	56,7	0/27	0,0	31,56 [3,67; 304,75]	0,56 [0,42; 0,76]	2 [2; 3]	wysoki

Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzona w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin

### 8.2.3. Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anty-gE

Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anty-gE oznaczano we krwi przy użyciu testu immunoenzymatycznego (ELISA). Analizę przeprowadzono u osób, które spełniały wszystkie kryteria kwalifikacyjne, otrzymały pełny cykl szczepienia, postępowały zgodnie z protokołem i dla których były dostępne wyniki dotyczące immunogenności (analiza zgodna z protokołem - ATP).

W badaniu ZOSTER-041 po jednym miesiącu od podania drugiej dawki szczepienia średnia geometryczna stężenia przeciwciał anty-gE w grupie Shingrix® wynosiła 19 163,8 mIU/ml i była znacznie wyższa niż w grupie placebo, gdzie wynosiła 1 489,4 mIU/ml. **Zaobserwowane różnice były znamienne statystycznie na korzyść Shingrix® (MD=17 674,40 [CI<sub>95%</sub>: 12 938,22; 22 410,58])**. Po 12 miesiącach od podania drugiej dawki zaobserwowano spadek poziomu GMC przeciwciał anty-gE w grupie Shingrix®, aczkolwiek nadal utrzymywał się on na znacznie wyższym poziomie niż w grupie placebo (MD=6 972,40 [CI<sub>95%</sub>: 4 915,37; 9 029,43]) (Tabela 41).

Tabela 41. Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po przeszczepie nerki (ATP)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		MD [95% CI]	GRADE
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]		
Zoster-039	2. mies.	121	19 163,8 [15 041,5; 24 416,0]	119	1 489,4 [1 215,8; 1 824,7]	17 674,40 [12 938,22; 22 410,58]	wysoki
	13. mies.	111	8 545,1 [6 753,7; 10 811,5]	111	1 572,7 [1 269,6; 1 948,1]	6 972,40 [4 915,37; 9 029,43]	wysoki

Poziom przeciwciał anti-gE mierzono za pomocą testu immunoenzymatycznego

#### 8.2.4. Średnia częstość występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE

W pracy ZOSTER-041 w celu oceny odpowiedzi komórkowej analizie poddano częstość występowania limfocytów T CD4 wykazujących ekspresję co najmniej dwóch markerów aktywacji (limfocytów T CD4[2+]) na  $10^6$  CD4 T. Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzono w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin. Analizę przeprowadzono w wybranej do oceny odpowiedzi komórkowej grupie osób stanowiących subkohortę populacji ATP.

W badaniu ZOSTER-041 po 1. miesiącu od podania drugiej dawki szczepienia średnia częstość komórek T CD4[2+] swoistych dla gE w grupie Shingrix® wynosiła 2 433,07 na  $10^6$  CD4 T i była znacznie wyższa niż w grupie placebo, gdzie wynosiła 156,98 na  $10^6$  CD4 T. **Zaobserwowane różnice były znamienne statystycznie na korzyść Shingrix® (MD=2 276,09 [CI<sub>95%</sub>: 1 529,76; 3 022,42]).** Po 12 miesiącach od podania 2 dawki szczepienia zaobserwowano spadek średniej częstości komórek T CD4[2+] swoistych dla gE w grupie Shingrix®, aczkolwiek nadal utrzymywał się on na znacznie wyższym poziomie niż w grupie placebo (MD=1 191,51 [CI<sub>95%</sub>: 545,70; 1 837,32]) (Tabela 42).

Tabela 42. Częstości występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po przeszczepie nerki (ATP)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		MD [95% CI]	GRADE
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Zoster-041	2. mies.	32	2 433,07 (2 102,29)	31	156,98 (274,81)	2 276,09 [1 529,76; 3 022,42]	wysoki
	13. mies.	33	1 320,92 (1 823,64)	31	129,41 (197,92)	1 191,51 [545,70; 1 837,32]	wysoki

Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzona w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin

# 9. Wyniki RCT w populacji pacjentów zakażonych HIV

## 9.1. Ocena skuteczności

### 9.1.1. Półpasiec

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

Analizę przeprowadzono dla populacji TVC, która obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepionki/placebo. W okresie 18 miesięcy odnotowano tylko jeden przypadek półpaśca, który wystąpił po 83 dniach od podania pierwszej (i jedynej) dawki szczepionki Shingrix®. Rozpoznanie nie zostało potwierdzone w badaniu PCR. Dane te w badaniu przedstawiono w ramach analizy bezpieczeństwa. W wyniku przeprowadzonych obliczeń **nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia półpaśca (RR=1,99 [CI<sub>95%</sub>: 0,17; 24,09])**. Badanie ZOSTER-015 nie było ukierunkowane na ocenę skuteczności szczepionki Shingrix®, stąd zbyt niska próba, aby wykazać różnice w tym zakresie (Tabela 43).

Tabela 43. Półpasiec dla porównania Shingrix® vs PLC u osób zakażonych HIV (TVC)

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

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

## 9.2. Ocena immunogenności

### 9.2.1. Odpowiedź humoralna

W pracy ZOSTER-015 odpowiedź humoralną na szczepienie u pacjentów seronegatywnych przed szczepieniem definiowano jako stężenie przeciwciał na poziomie  $\geq 4$ -krotności wartości odcięcia dla anty-gE (4 x 97 mIU/ml), a u osób początkowo seropozytywnych jako stężenie przeciwciał anty-gE

≥4krotnej wartości wyjściowej (przed szczepieniem). Poziom przeciwciał anty-gE oznaczano przy użyciu testu immunoenzymatycznego (ELISA). Analizę przeprowadzono u osób, które spełniały wszystkie kryteria kwalifikacyjne, otrzymały pełny cykl szczepienia, postępowały zgodnie z protokołem i dla których były dostępne wyniki dotyczące immunogenności (analiza zgodna z protokołem - ATP).

Po jednym miesiącu od podania drugiej dawki szczepienia (3. miesiąc badania) odsetek osób z odpowiedzią humoralną był znacznie wyższy w grupie osób zaszczepionych szczepionką Shingrix® w porównaniu do grupy placebo i wynosił w tych grupach odpowiednio 98,1% oraz 2,7%. Jeden miesiąc po podaniu 3 dawki (7. miesiąc badania) odsetek osób z odpowiedzią humoralną był zbliżony do tego uzyskanego po 2 dawkach szczepienia. W 18. miesiącu badania (rok po podaniu 3. dawki) odsetki te w grupie Shingrix® oraz grupie placebo wynosiły odpowiednio 91,7% oraz 0,0%. W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że **prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi humoralnej jest istotnie statystycznie wyższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo w 3. miesiącu badania (RB=36,30 [CI<sub>95%</sub>: 7,09; 205,01]), jak i w 7. miesiącu badania (RB=34,64 [CI<sub>95%</sub>: 6,78; 195,67]) oraz w 18. miesiącu badania (RB=68,81 [CI<sub>95%</sub>: 7,92; 658,89])**. Wartość NNT wynosi 2, co oznacza, iż podając 2 osobom szczepionkę Shingrix® zamiast braku szczepienia u jednej z nich możemy uzyskać odpowiedź humoralną na szczepienie, zarówno w okresie 1. miesiąca po 2 dawce szczepienia, jak i do roku od otrzymania 3. dawki szczepienia (Tabela 44).

Tabela 44. Odpowiedź humoralna na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób zakażonych HIV (ATP)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-015	3. mies.	52/53	98,1	1/37	2,7	36,30 [7,09; 205,01]	0,95 [0,83; 0,99]	2 [2; 2]	wysoki
	7. mies.	51/53	96,2	1/36	2,8	34,64 [6,78; 195,67]	0,93 [0,81; 0,98]	2 [2; 2]	wysoki
	18. mies.	44/48	91,7	0/37	0,0	68,81 [7,92; 658,89]	0,90 [0,80; 0,97]	2 [2; 2]	wysoki

Poziom przeciwciał anty-gE, mierzony za pomocą testu immunoenzymatycznego dla anty-gE

### 9.2.2. Odpowiedź komórkowa

W pracy ZOSTER-015 w celu oceny odpowiedzi komórkowej analizie poddano częstość występowania limfocytów T CD4 wykazujących ekspresję co najmniej dwóch markerów aktywacji (limfocytów T CD4[2+]) na 10<sup>6</sup> CD4 T. Szczepienie uważa się za skuteczne, jeśli następuje ≥2-krotny wzrost częstości występowania limfocytów T CD4[2+] w porównaniu z częstością przed szczepieniem. Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzona była w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin. Analizę przeprowadzono u osób, które spełniały wszystkie kryteria kwalifikacyjne, otrzymały pełny cykl szczepienia, postępowały zgodnie z protokołem i dla których były dostępne wyniki dotyczące immunogenności (analiza zgodna z protokołem - ATP).

Po miesiącu od podania drugiej dawki szczepienia (3. miesiąc badania) odsetek osób z odpowiedzią komórkową był znacznie wyższy w grupie zaszczepionych szczepionką Shingrix® w porównaniu do grupy placebo i wynosił w tych grupach odpowiednio 85,7% oraz 7,7%. Miesiąc po podaniu 3. dawki odsetek osób z odpowiedzią komórkową był o 4,3 punktu procentowego wyższy do tego uzyskanego po dwóch dawkach szczepienia. W 18. miesiącu badania (1 rok po podaniu 3. dawki) odsetki osób z odpowiedzią komórkową w grupie Shingrix® oraz grupie placebo wynosiły odpowiednio 64,5% oraz 0,0%. W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że **prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi komórkowej jest istotnie statystycznie wyższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo w 3. miesiącu badania (RB=9,86 [CI<sub>95%</sub>: 3,15; 35,68]), jak i w 7. miesiącu badania (RR=5,40 [CI<sub>95%</sub>: 2,24; 15,54]) i w 18. miesiącu badania (RB=34,49 [CI<sub>95%</sub>: 4,06; 332,10])**. Wartość NNT wynosi 2, co oznacza, iż podając 2 osobom szczepionkę Shingrix® zamiast braku szczepienia u jednej z nich możemy uzyskać odpowiedź komórkową na szczepienie, zarówno w okresie 1 .miesiąca po 2. dawce szczepienia, jak i do roku od otrzymania 3. dawki szczepienia (Tabela 45).

**Tabela 45. Odpowiedź komórkowa na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób zakażonych HIV (ATP)**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-015	3. mies.	24/28	85,7	2/23	8,7	9,86 [3,15; 35,68]	0,77 [0,54; 0,89]	2 [2; 2]	wysoki
	7. mies.	18/20	90,0	3/18	16,7	5,40 [2,24; 15,54]	0,73 [0,45; 0,88]	2 [2; 3]	wysoki
	18. mies.	20/31	64,5	0/26	0,0	34,49 [4,06; 332,10]	0,63 [0,45; 0,77]	2 [2; 3]	wysoki

Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzona w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin

### 9.2.3. Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE

Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE oznaczano we krwi przy użyciu testu immunoenzymatycznego (ELISA). Analizę przeprowadzono u osób, które spełniały wszystkie kryteria kwalifikacyjne, otrzymały pełny cykl szczepienia, postępowały zgodnie z protokołem i dla których były dostępne wyniki dotyczące immunogenności (analiza zgodna z protokołem - ATP).

W badaniu ZOSTER-015 po 1. miesiącu od podania drugiej dawki szczepienia (3. miesiąc badania) średnia geometryczna stężenia przeciwciał anti-gE w grupie Shingrix® wynosiła 50 443 mIU/ml i była znacznie wyższa niż w grupie placebo, gdzie wynosiła 992,9 mIU/ml. **Zaobserwowane różnice były znamienne statystycznie na korzyść Shingrix® (MD=49 450,10 [CI<sub>95%</sub>: 36 959,94; 61 940,26])**. Po 12 miesiącach od podania 3 dawki (18. miesiąc badania) zaobserwowano spadek poziomu GMC przeciwciał anti-gE w grupie Shingrix®, aczkolwiek nadal utrzymywał się on na znacznie wyższym poziomie niż w grupie placebo (MD=24 324,20 [CI<sub>95%</sub>: 17 167,02; 31 481,38]) (Tabela 46).

Tabela 46. Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób zakażonych HIV (ATP)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		MD [95% CI]	GRADE
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]		
Zoster-015	3. mies.	54	50 443 [40 899,6; 62 213,2]	37	992,9 [647,4; 1 522,6]	49 450,10 [36 959,94; 61 940,26]	wysoki
	7. mies.	54	63 812,6 [51 183,6; 79 557,7]	36	1 028,4 [658,9; 1 605,0]	62 784,20 [45 927,42; 79 640,98]	wysoki
	18. mies.	49	25 242,2 [19 618,9; 32 477,3]	37	918,0 [588; 1 433,1]	24 324,20 [17 167,02; 31 481,38]	wysoki

Poziom przeciwciał anti-gE mierzono za pomocą testu immunoenzymatycznego

#### 9.2.4. Średnia częstość występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE

W pracy ZOSTER-015 w celu oceny odpowiedzi komórkowej analizie poddano częstość występowania limfocytów T CD4 wykazujących ekspresję co najmniej dwóch markerów aktywacji (limfocytów T CD4[2+]) na  $10^6$  CD4 T. Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzono w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin. Analizę przeprowadzono u osób, które spełniały wszystkie kryteria kwalifikacyjne, otrzymały pełny cykl szczepienia, postępowały zgodnie z protokołem i dla których były dostępne wyniki dotyczące immunogenności (analiza zgodna z protokołem - ATP).

W badaniu ZOSTER-015 po 1. miesiącu od podania drugiej dawki szczepienia (3. miesiąc badania) średnia częstość komórek T CD4[2+] swoistych dla gE w grupie Shingrix® wynosiła 3 503,69 na  $10^6$  CD4 T i była znacznie wyższa niż w grupie placebo, gdzie wynosiła 160,10 na  $10^6$  CD4 T. **Zaobserwowane różnice były znamienne statystycznie na korzyść Shingrix® (MD=3 343,59 [CI<sub>95%</sub>: 2 238,22; 4 448,96]).** Po 12 miesiącach od podania 3. dawki (18. miesiąc badania) zaobserwowano spadek średniej częstości komórek T CD4[2+] swoistych dla gE w grupie Shingrix®, aczkolwiek nadal utrzymywał się on na znacznie wyższym poziomie niż w grupie placebo (MD=1 789,80 [CI<sub>95%</sub>: 1 254,12; 2 325,48]) (Tabela 47).

Tabela 47. Częstości występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób zakażonych HIV (ATP)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		MD [95% CI]	GRADE
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Zoster-015	3. mies.	41	3 503,69 (2 971,74)	28	160,10 (220,32)	3 343,59 [2 238,22; 4 448,96]	wysoki
	7. mies.	30	4 684,50 (5 376,83)	20	158,64 (151,15)	4 525,86 [2 160,62; 6 891,10]	wysoki
	18. mies.	49	1 929,30 (1 603,50)	35	139,50 (219,57)	1 789,80 [1 254,12; 2 325,48]	wysoki

Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE mierzona w teście wewnątrzkomórkowego barwienia cytokin





# 10. Wyniki RCT w populacji pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym

## 10.1. Ocena skuteczności

### 10.1.1. Podejrzenie półpaśca

W badaniu Park 2024 włączonym do analizy dla porównania Shingrix® z placebo u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym analizowano dane dotyczące liczby przypadków półpaśca. Przyjęto definicję kliniczną półpaśca jako nowy jednostronny pęcherzykowy wykwit skórny na rumieniowej podstawie wzdłuż dermatomu, któremu towarzyszy ból, w przypadku braku alternatywnej diagnozy.

Analizę przeprowadzono dla populacji mTVC, która obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały dwie dawki szczepionki/placebo. Do 12. tygodnia badania nie odnotowano półpaśca w żadnej z analizowanych grup. Badanie Park 2024 nie miało na celu oceny skuteczności szczepionki Shingrix®, stąd zbyt niska próba oraz zbyt krótki okres obserwacji dla tego punktu końcowego, aby wykazać istotne statystycznie różnice w tym zakresie (Tabela 48).

Tabela 48. Przypadki półpaśca dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z toczniem rumieniowatym układowym (mTVC)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	Wartość p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
Park 2024	12 tyg.	0/49	0	0/11	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	bd	wysoki

Populacja mTVC - uwzględnia osoby, które otrzymały 2 dawki szczepionki lub placebo

## 10.2. Ocena immunogenności

### 10.2.1. Odpowiedź humoralna

W pracy Park 2024 odpowiedź humoralną na szczepienie u pacjentów seronegatywnych przed szczepieniem definiowano jako stężenie przeciwciał na poziomie  $\geq 4$ -krotności wartości odcięcia dla anty-gE (4 x 97 mIU/ml), natomiast u osób początkowo seropozytywnych jako stężenie przeciwciał anty-gE  $\geq 4$ -krotnej wartości wyjściowej (przed szczepieniem). Poziom przeciwciał anty-gE oznaczano

przy użyciu testu immunoenzymatycznego (ELISA). Analizę przeprowadzono u osób, które spełniały wszystkie kryteria kwalifikacyjne, otrzymały pełny cykl szczepienia i dla których były dostępne wyniki dotyczące immunogenności (analiza zgodna z protokołem - ATP).

Po 4. tygodniach od podania ostatniej dawki szczepienia odsetek osób z odpowiedzią humoralną był znacznie wyższy w grupie zaszczepionych szczepionką Shingrix® w porównaniu do grupy placebo i wynosił odpowiednio w tych grupach 98,0% oraz 0,0%. W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że **prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi humoralnej jest istotnie statystycznie wyższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo w 12. tygodniu badania (RB=22,54 [CI<sub>95%</sub>: 3,15; 215,09])**. Wartość NNT wynosi 2, co oznacza, iż podając 2 osobom szczepionkę Shingrix® zamiast braku szczepienia u jednej z nich możemy uzyskać odpowiedź humoralną na szczepienie, w okresie 4. tygodni od otrzymania 2. dawki szczepienia (Tabela 49).

**Tabela 49. Odpowiedź humoralna na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z toczniem rumieniowatym układowym**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Park 2024	12 tyg.	48/49	98,0	0/11	0,0	22,54 [3,15; 215,09]	0,94 [0,71; 0,99]	2 [2; 2]	wysoki

Poziom przeciwciał anty-gE, mierzony za pomocą testu immunoenzymatycznego dla anty-gE

### 10.2.2. Odpowiedź komórkowa

W pracy Park 2024 w celu oceny odpowiedzi komórkowej analizie poddano częstość występowania limfocytów T CD4 wykazujących ekspresję co najmniej dwóch markerów aktywacji (limfocytów T CD4[2+]) na 10<sup>6</sup> CD4 T. Szczepienie uważa się za skuteczne, jeśli u wcześniej zaszczepionych pacjentów następuje  $\geq 2$ -krotny wzrost częstości występowania limfocytów T CD4[2+] w porównaniu z częstością przed szczepieniem (dla uczestników z częstością limfocytów T CD4[2+] przed szczepieniem powyżej wartości odcięcia 320 komórek dodatnich na 10<sup>6</sup> komórek T CD4) lub  $\geq 2$ -krotny wzrost powyżej wartości odcięcia (dla uczestników z częstością przed szczepieniem poniżej wartości odcięcia). Odpowiedź komórkową mierzono przy pomocy cytometrii przepływowej. Analizę przeprowadzono u osób, które spełniały wszystkie kryteria kwalifikacyjne, otrzymały pełny cykl szczepienia i dla których były dostępne wyniki dotyczące immunogenności (analiza zgodna z protokołem - ATP).

Po 4. tygodniach od podania ostatniej dawki szczepienia odsetek osób z odpowiedzią komórkową był znacznie wyższy w grupie zaszczepionych szczepionką Shingrix® w porównaniu do grupy placebo i wynosił w tych grupach odpowiednio 67,3% oraz 18,2%. W wyniku przeprowadzonych obliczeń wykazano, że **prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi komórkowej jest istotnie statystycznie wyższe w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo w 12. tygodniu badania (RB=3,70 [CI<sub>95%</sub>: 1,37; 13,26])**. Wartość NNT wynosi 3, co oznacza, iż podając 3 osobom szczepionkę Shingrix®

zamiast braku szczepienia u jednej z nich możemy uzyskać odpowiedź komórkową na szczepienie, w okresie 1. miesiąca od zaszczepienia (Tabela 50).

**Tabela 50. Odpowiedź komórkowa na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z toczeniem rumieniowatym układowym (ATP)**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Park 2024	12 tyg.	33/49	67,3	2/11	18,2	3,70 [1,37; 13,26]	0,49 [0,16; 0,68]	3 [2; 7]	wysoki

Odpowiedź komórkowa mierzona była przy pomocy cytometrii przepływowej

### 10.2.3. Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE

Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE oznaczano we krwi przy użyciu testu immunoenzymatycznego (ELISA). Analizę przeprowadzono u osób, które spełniały wszystkie kryteria kwalifikacyjne, otrzymały pełny cykl szczepienia i dla których były dostępne wyniki dotyczące immunogenności (analiza zgodna z protokołem - ATP).

W badaniu Park 2024 po 4 tygodniach od podania drugiej dawki szczepienia średnia geometryczna stężenia przeciwciał anti-gE w grupie Shingrix® wynosiła 3672 mIU/ml i była znacznie wyższa niż w grupie placebo, gdzie wynosiła 35 mIU/ml. **Zaobserwowane różnice były znamienne statystycznie na korzyść Shingrix® (p<0,0001) (Tabela 51).**

**Tabela 51. Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z toczeniem rumieniowatym układowym (ATP)**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		Wartość p	GRADE
		N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]		
Park 2024	12 tyg.	49	3672 [918; 14683]	11	35 [9; 140]	<0,0001	wysoki

Poziom przeciwciał anti-gE mierzono za pomocą testu immunoenzymatycznego

### 10.2.4. Średnia częstość występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE

W pracy Park 2024 w celu oceny odpowiedzi komórkowej analizie poddano częstość występowania limfocytów T CD4 wykazujących ekspresję co najmniej dwóch markerów aktywacji (limfocytów T CD4[2+]) na 10<sup>6</sup> CD4 T. Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE oznaczono ilościowo za pomocą analizy cytometrii przepływowej. Analizę przeprowadzono u osób, które spełniały wszystkie kryteria kwalifikacyjne, otrzymały pełny cykl szczepienia i dla których były dostępne wyniki dotyczące immunogenności (analiza zgodna z protokołem - ATP).

W badaniu Park 2024 po 4 tygodniach od podania drugiej dawki szczepienia (12 tydzień badania) mediana częstości komórek T CD4[2+] swoistych dla gE w grupie Shingrix® wynosiła 1098,2 na 10<sup>6</sup> CD4

T i była znacznie wyższa niż w grupie placebo, gdzie wynosiła 125 na 106 CD4 T. **Zaobserwowane różnice były znamienne statystycznie na korzyść Shingrix® (p<0,0001) (Tabela 52).**

**Tabela 52. Częstości występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z toczniem rumieniowatym układowym (ATP)**

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		Wartość p	GRADE
		N	mediana [IQR]	N	mediana [IQR]		
Park 2024	12 tyg.	49	1098,2 [460,0; 1775,8]	11	125,0 [0,7; 301,8]	<0,0001	wysoki

Aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE oznaczono ilościowo za pomocą analizy cytometrii przepływowej

# 11. Ocena bezpieczeństwa u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec na podstawie RCT

## 11.1.1. Zgony

W 6 randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Shingrix® z placebo u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca podano informację o liczbie zgonów. W jednym z badań (ZOSTER-015) nie wystąpił żaden zgon w okresie obserwacji. Kumulacja wyników 5 pozostałych badań nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo w zakresie ryzyka zgonu (RR=0,92 [CI<sub>95%</sub>: 0,75; 1,12]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 53, Rysunek 8).

W żadnym z badań nie stwierdzono związku przyczynowego pomiędzy raportowanymi zgonami a otrzymanym szczepieniem, z wyjątkiem jednego zgonu w badaniu ZOSTER-039, który zakwalifikowano jako potencjalnie związany ze szczepieniem. W pracy tej odnotowano zgon noworodka, którego matka otrzymała ostatnią dawkę szczepionki około 34 dni przed ostatnią miesiączką. Dziecko urodziło się w 36. tygodniu ciąży bez widocznych wad wrodzonych i zmarło kilka minut po urodzeniu z powodu trudności w oddychaniu. Brak szczegółów dotyczących przebiegu porodu i nie przeprowadzono również sekcji zwłok (Tabela 53).

Rysunek 8. Zgony

Relative risk meta-analysis plot (fixed effects)

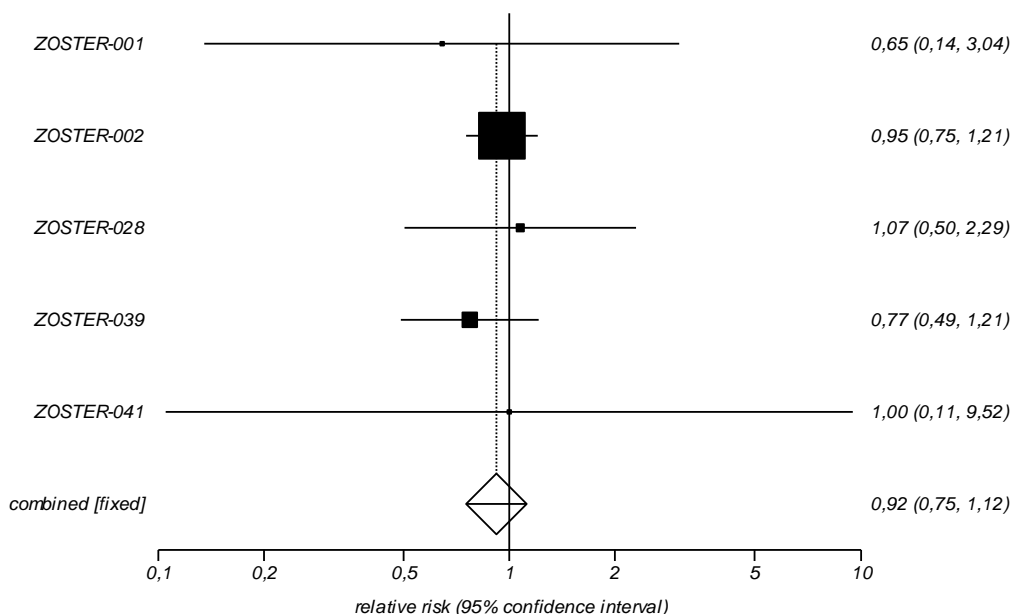


Tabela 53. Zgony

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

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

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

We wszystkich 7 randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Shingrix® z placebo u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca analizowano dane dotyczące liczby osób utraconych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W żadnej z prac nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego w okresie obserwacji wynoszącym maksymalnie do 18 miesięcy (w pracy Park 2024 nie odnotowano żadnych przypadków utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych).

Na podstawie kumulacji wyników 6 badań nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo (RR=0,94 [CI<sub>95%</sub>: 0,76; 1,17]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 54, Rysunek 9).

Rysunek 9. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

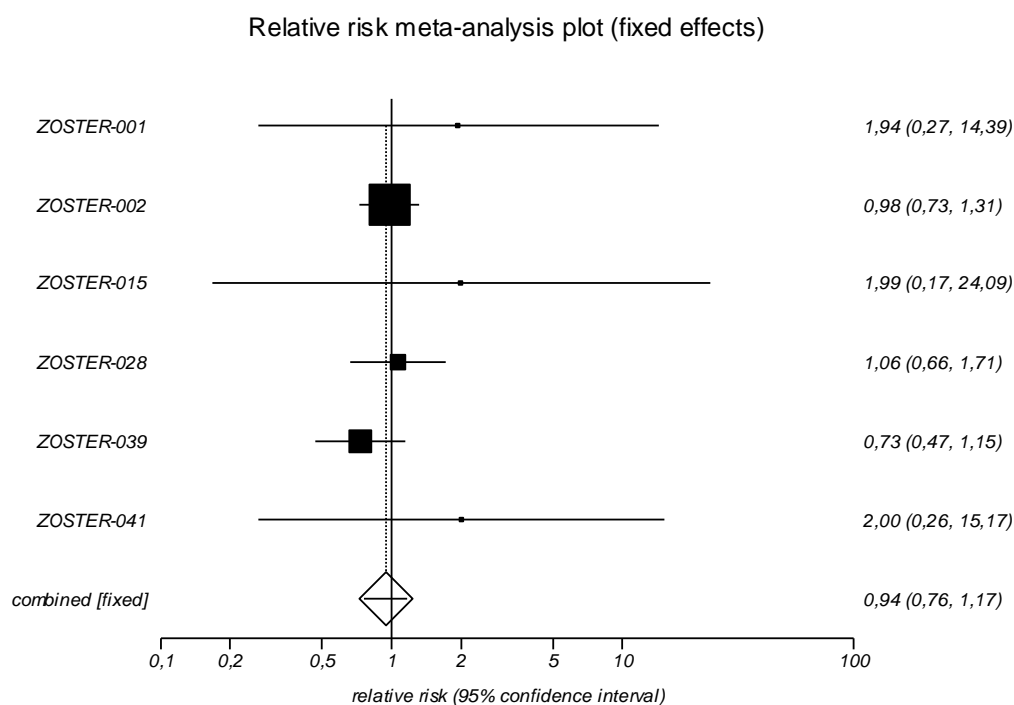


Tabela 54. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-001	do 15 mies.	2/31	6,5	1/30	3,3	1,94 [0,27; 14,39]	0,03 [-0,11; 0,18]	NS	wysoki
Zoster-002	do 13 mies.	79/922	8,6	81/924	8,8	0,98 [0,73; 1,31]	-0,002 [-0,03; 0,02]	NS	wysoki
Zoster-015	do 18 mies.	1/74	1,4	0/49	0,0	1,99 [0,17; 24,09]	0,01 [-0,05; 0,09]	NS	wysoki
Zoster-028	do 13 mies.	27/117	23,1	25/115	21,7	1,06 [0,66; 1,71]	0,01 [-0,09; 0,12]	NS	wysoki

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR	RD	NNH/NNT	GRADE
		n/N	%	n/N	%	[95% CI]	[95% CI]	[95% CI]	
Zoster-039	do 13 mies.	29/283	10,2	39/279	14,0	0,73 [0,47; 1,15]	-0,04 [-0,09; 0,02]	NS	wysoki
Zoster-041	do 13 mies.	2/132	1,5	1/132	0,8	2,00 [0,26; 15,17]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS	wysoki
Park 2024	12 tyg.	0/49	0,0	0/11	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>do 18 mies.</b>	<b>140/1559</b>	<b>9,0</b>	<b>147/1529</b>	<b>9,6</b>	<b>0,94</b> <b>[0,76; 1,17]</b>	<b>-0,01</b> <b>[-0,03; 0,01]</b>	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,440846 (df = 5) P = 0,7854									

### 11.1.3. Nawrót/pogorszenie choroby podstawowej

Wyniki dotyczące liczby osób, u których stwierdzono nawrót lub pogorszenie choroby podstawowej lub odrzut przeszczepu podano w 6 spośród 7 włączonych do analizy prac.

W żadnej z prac nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego w okresie obserwacji wynoszącym maksymalnie do 29 miesięcy, z wyjątkiem badania Park 2024, gdzie wyższe ryzyko zaostrzenia choroby podstawowej stwierdzono w grupie placebo (stwierdzono jeden przypadek zaostrzenia choroby podstawowej w grupie placebo i brak takich przypadków w grupie osób zaszczepionych przeciwko półpaścowi).

Na podstawie kumulacji wyników 6 badań nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego (RR=0,91 [CI<sub>95%</sub>: 0,80; 1,05]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 55).



Rysunek 10. Nawrót/pogorszenie choroby podstawowej

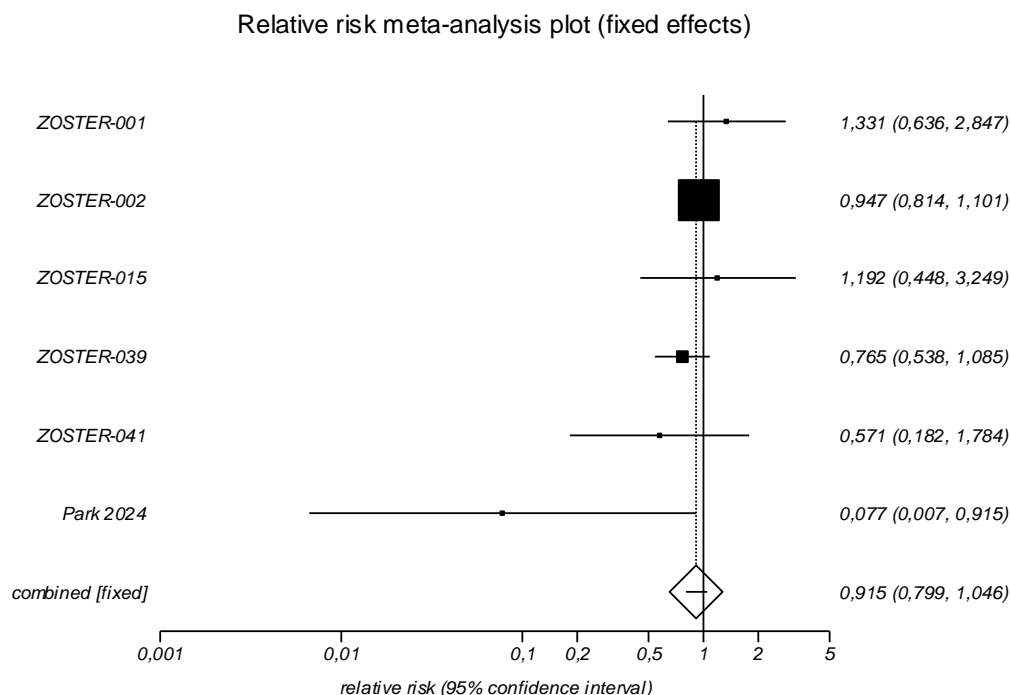


Tabela 55. Nawrót lub pogorszenie choroby podstawowej

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-001	do 15 mies.	11/31	35,5	8/30	26,7	1,33 [0,64; 2,85]	0,09 [-0,15; 0,31]	NS	wysoki
Zoster-002	do 29 mies.	239/922	25,9	253/924	27,4	0,95 [0,81; 1,10]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS	wysoki
Zoster-015	do 18 mies.	9/74	12,2	5/49	10,2	1,19 [0,45; 3,25]	0,02 [-0,11; 0,13]	NS	wysoki
Zoster-039	do 13 mies.	45/283	15,9	58/279	20,8	0,76 [0,54; 1,09]	-0,05 [-0,11; 0,02]	NS	wysoki
Zoster-041	do 13 mies.	4/132	3,0	7/132	5,3	0,57 [0,18; 1,78]	-0,02 [-0,08; 0,03]	NS	wysoki
Park 2024	12 tyg.	0/49	0,0	1/11	9,1	0,08 [0,01; 0,92]	-0,12 [-0,45; -0,05]	9 [3; 22]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>do 29 mies.</b>	<b>308/1491</b>	<b>20,7</b>	<b>332/1425</b>	<b>23,3</b>	<b>0,91 [0,80; 1,05]</b>	<b>-0,02 [-0,05; 0,01]</b>	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>

Test heterogeniczności: Cochran Q = 5,342952 (df = 5) P = 0,3755

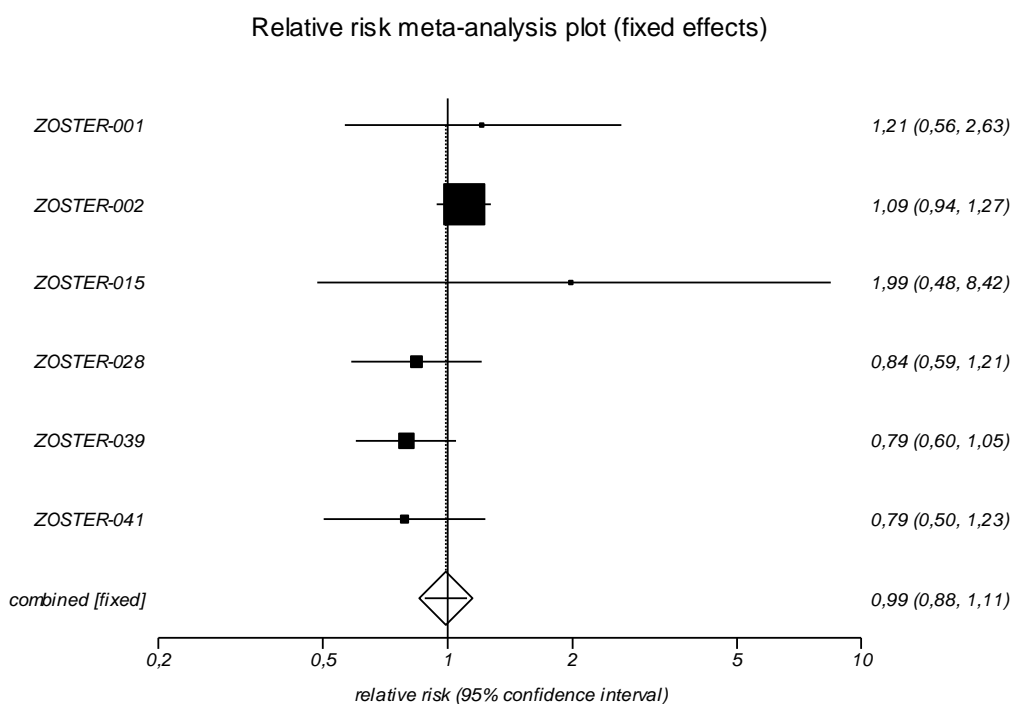
#### 11.1.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W 6 randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Shingrix® z placebo u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca analizowano wyniki dotyczące liczby osób, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. W żadnej z prac uwzględnionych w analizie nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą Shingrix® a placebo w

odniesieniu do ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych. Kumulacja wyników 6 badań nie wykazała znamiennej statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo w odniesieniu do tego punktu końcowego w okresie obserwacji wynoszącym do 18 miesięcy (RR=0,99 [CI<sub>95%</sub>: 0,88; 1,11]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 56, Rysunek 11).

Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądane analizowanych w okresie 30 dni po szczepieniu (RR=0,93 [CI<sub>95%</sub>: 0,73; 1,19]) (Tabela 56).

Rysunek 11. Ciężkie zdarzenia niepożądane



Rysunek 12. Ciężkie zdarzenia niepożądane w okresie obserwacji do 30 dni po szczepieniu

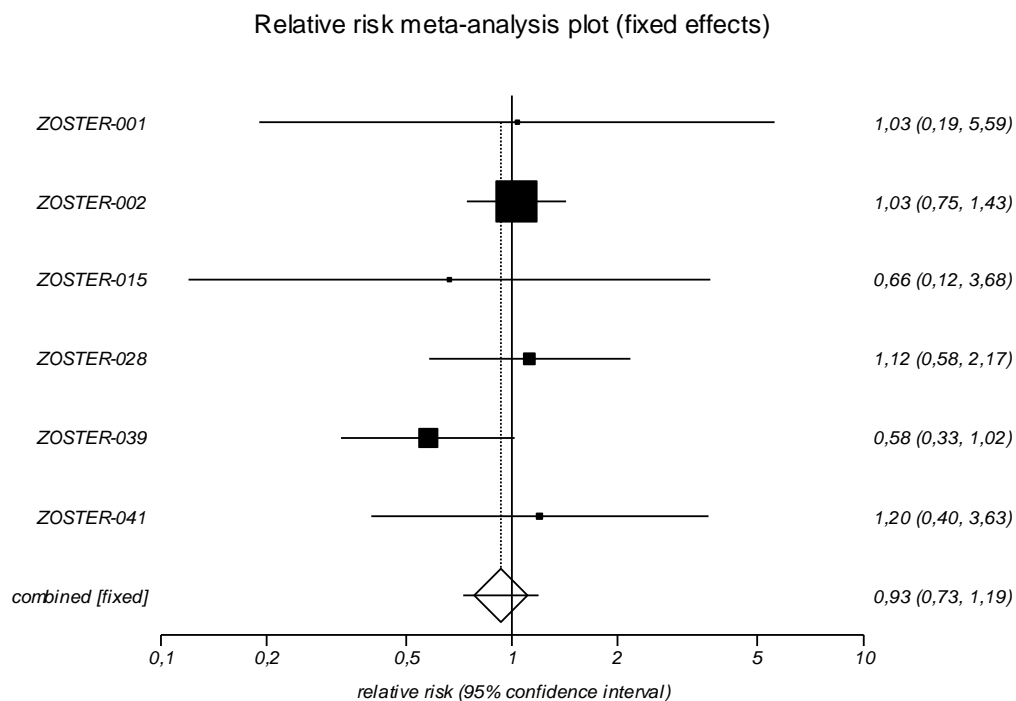


Tabela 56. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NTT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Główna analiza</b>									
Zoster-001	do 15 mies.	10/31	32,3	8/30	26,7	1,21 [0,56; 2,63]	0,06 [-0,18; 0,28]	NS	wysoki
Zoster-002	do 13 mies.	263/922	28,5	241/924	26,1	1,09 [0,94; 1,27]	0,02 [-0,02; 0,07]	NS	wysoki
Zoster-015	do 18 mies.	6/74	8,1	2/49	4,1	1,99 [0,48; 8,42]	0,04 [-0,07; 0,13]	NS	wysoki
Zoster-028	do 13 mies.	36/117	30,8	42/115	36,5	0,84 [0,59; 1,21]	-0,06 [-0,18; 0,06]	NS	wysoki
Zoster-039	do 13 mies.	66/283	23,3	82/279	29,4	0,79 [0,60; 1,05]	-0,06 [-0,13; 0,01]	NS	wysoki
Zoster-041	do 13 mies.	26/132	19,7	33/132	25,0	0,79 [0,50; 1,23]	-0,05 [-0,15; 0,05]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>do 18 mies.</b>	<b>407/1559</b>	<b>26,1</b>	<b>408/1529</b>	<b>26,7</b>	<b>0,99 [0,88; 1,11]</b>	<b>-0,003 [-0,03; 0,03]</b>	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 6,882908 (df = 5) P = 0,2295									
<b>Analiza w okresie 30 dni po szczepieniu</b>									
Zoster-001	30 dni	2/29	6,9	2/30	6,7	1,03 [0,19; 5,59]	0,002 [-0,16; 0,17]	NS	wysoki
Zoster-002	30 dni	68/922	7,4	66/924	7,1	1,03 [0,75; 1,43]	0,002 [-0,02; 0,03]	NS	wysoki

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

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

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

W wyniku kumulacji danych z 4 badań klinicznych, w których wystąpiły przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo w odniesieniu do tego punktu końcowego (RR=0,85 [CI<sub>95%</sub>: 0,29; 2,53]) (Tabela 57, Rysunek 13).

W żadnym z badań nie stwierdzono ciężkich zdarzeń niepożądanych ocenionych jako związane ze szczepieniem, które wystąpiły w okresie 30 dni od szczepienia, z wyjątkiem pracy ZOSTER-002. W badaniu ZOSTER-002, w którym uczestniczyły osoby po aHSCT, ciężkie zdarzenia niepożądane ocenione jako związane ze szczepieniem odnotowano u 0,1% osób w grupie Shingrix® (1 przypadek) oraz u 0,3% osób w grupie placebo (3 przypadki). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo w odniesieniu do częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych ocenionych jako związane ze szczepieniem w okresie 30 dni po szczepieniu (RR=0,33 [CI<sub>95%</sub>: 0,05; 2,33]) (Tabela 57).

Rysunek 13. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem

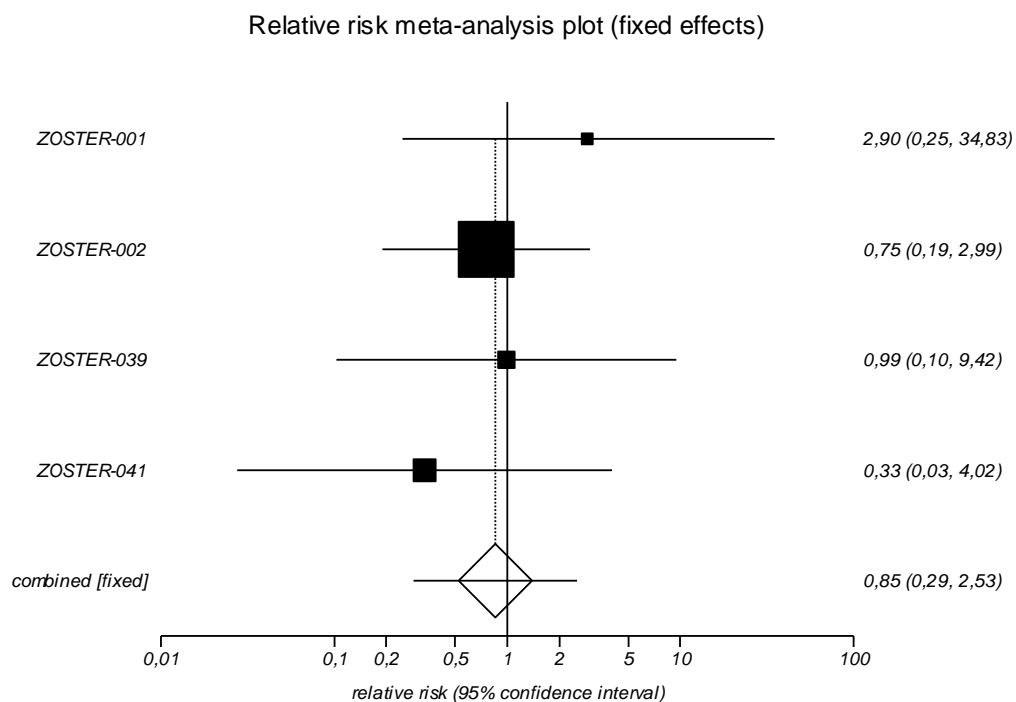


Tabela 57. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem

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

### 11.1.6. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym

W 6 randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Shingrix® z placebo u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca analizowano dane o liczbie potencjalnych chorób autoimmunologicznych raportowanych po szczepieniu. W pracy ZOSTER-001 oraz ZOSTER-015 nie odnotowano takich chorób w żadnej z grup, dlatego wyniki tych badań nie zostały włączone do metaanalizy. Kumulacja wyników 4 pozostałych badań nie wykazała znamiennej statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo (RR=1,52 [CI<sub>95%</sub>: 0,77; 3,00]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Tabela 58).

W okresie 30 dni po szczepieniu nie odnotowano potencjalnych chorób autoimmunologicznych w żadnym z badań klinicznych włączonych do analizy, z wyjątkiem pracy ZOSTER-039, w której odnotowano jeden przypadek potencjalnej choroby o podłożu autoimmunologicznym w grupie zaszczepionej Shingrix®. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości potencjalnych chorób autoimmunologicznych w okresie do 30 dni po szczepieniu (RR=2,96 [0,24; 35,91]). (Tabela 58).

Rysunek 14. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym

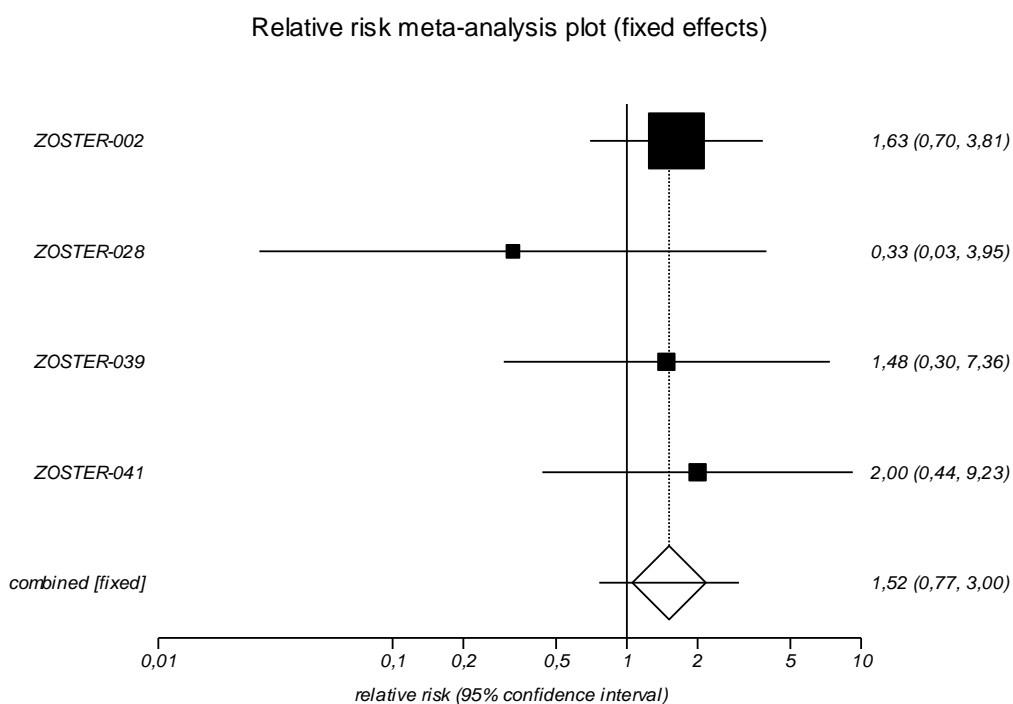


Tabela 58. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym

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

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

W 3 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania szczepionki Shingrix® z placebo analizowano także dane o liczbie potencjalnych chorób autoimmunologicznych raportowanych po szczepieniu i ocenionych jako związane ze szczepieniem. W pracy ZOSTER-001 i ZOSTER-015 nie odnotowano takich zdarzeń w żadnej z grup, stąd wyników tych badań nie włączono do metaanalizy. W pracy ZOSTER-002 nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a placebo w odniesieniu do ryzyka chorób autoimmunologicznych związanych ze szczepieniem (RR=7,02 [CI<sub>95%</sub>: 0,66; 74,93] (Tabela 59).

Tabela 59. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym związane ze szczepieniem

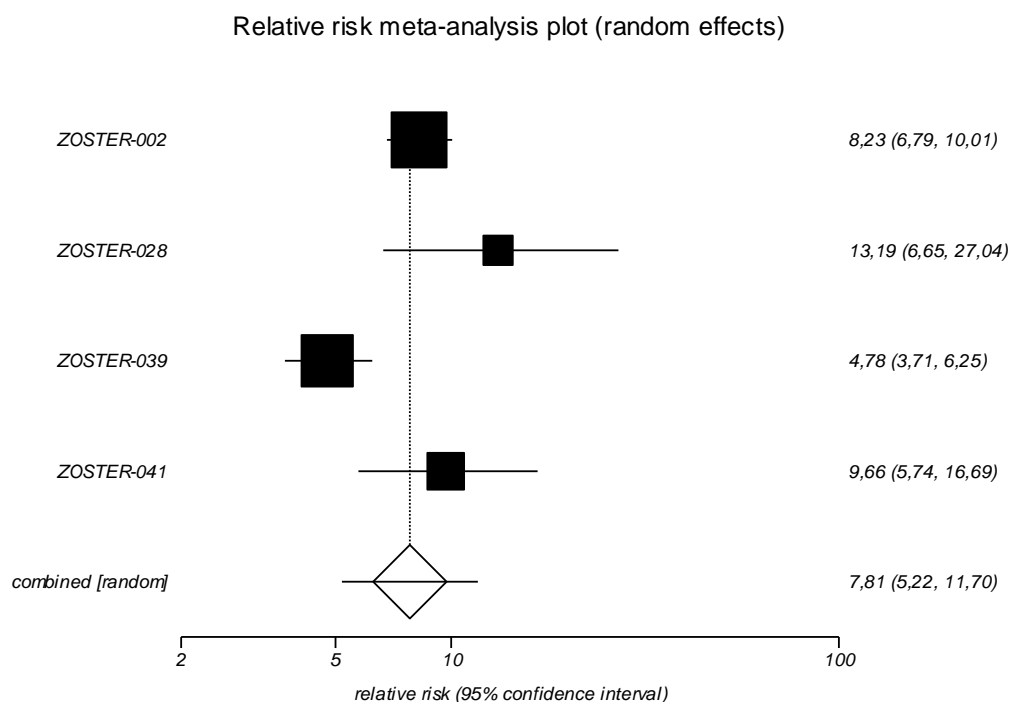
Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-001	do 15 mies.	0/31	0,0	0/30	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-002	do 13 mies.	3/922	0,3	0/924	0,0	7,02 [0,66; 74,93]	0,003 [<0,001; 0,01]	NNH=307 [90; 5 347]	wysoki
Zoster-015	do 18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

### 11.1.8. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

We wszystkich 7 randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy analizowano dane dotyczące liczby osób, u których wystąpiły poszczególne spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (NOP), takie jak: ból, obrzęk oraz rumień w miejscu wkłucia. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne raportowano we włączonych badaniach w okresie do 7 dni po podaniu każdej dawki szczepionki lub placebo, z wyjątkiem pracy Park 2024, w której okres obserwacji wynosił 14 dni po każdej z dawek osobno (po 2. dawce odsetki niepożądanych odczynów poszczepiennych były wyższe niż po 1. dawce i te wyniki zostały uwzględnione w analizie).

W 4 pracach (ZOSTER-002, ZOSTER-028, ZOSTER-039 i ZOSTER-041) podano dane dotyczące odsetka osób, u których wystąpiły spodziewane miejscowe NOP ogółem. We wszystkich 4 pracach wykazano, że szczepionka Shingrix® w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych. Kumulacja ilościowa wyników tych badań wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia miejscowych NOP ogółem w grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo (RR=7,81 [CI<sub>95%</sub>: 5,22; 11,70]) dla okresu obserwacji wynoszącego 7 dni po szczepieniu (Rysunek 15, Tabela 60).

Rysunek 15. Miejscowe NOP ogółem

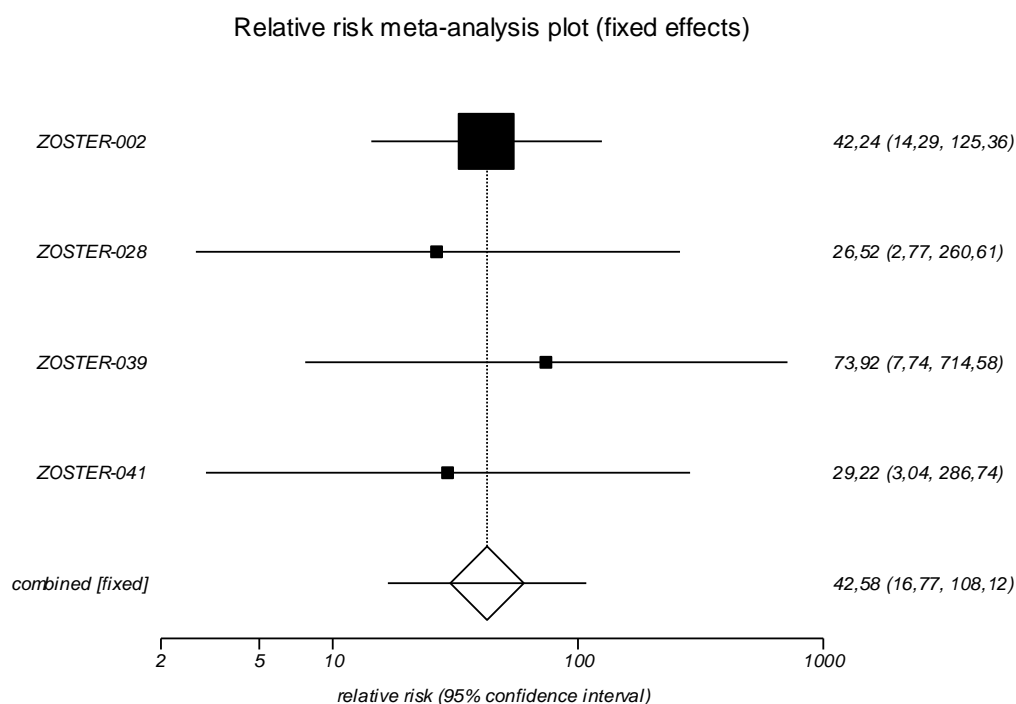


W 4 pracach (ZOSTER-002, ZOSTER-028, ZOSTER-039 i ZOSTER-041) przedstawiono także dane dotyczące spodziewanych miejscowych NOP ogółem w 3 stopniu ciężkości. Kumulacja ilościowa wyników tych 4 badań wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia miejscowych NOP



ogółem w 3 stopniu ciężkości w grupie Shingrix® w porównaniu z placebo (RR=42,58 [CI<sub>95%</sub>: 16,77; 108,12]) dla okresu obserwacji wynoszącego 7 dni po szczepieniu (Rysunek 16, Tabela 60).

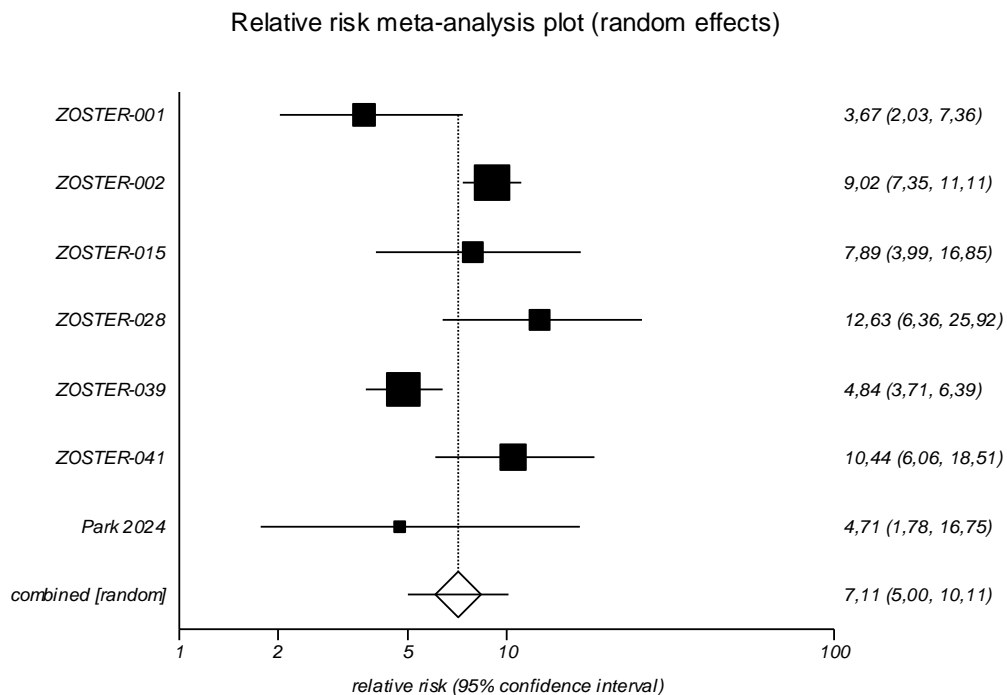
Rysunek 16. Miejscowe NOP ogółem w 3 stopniu ciężkości



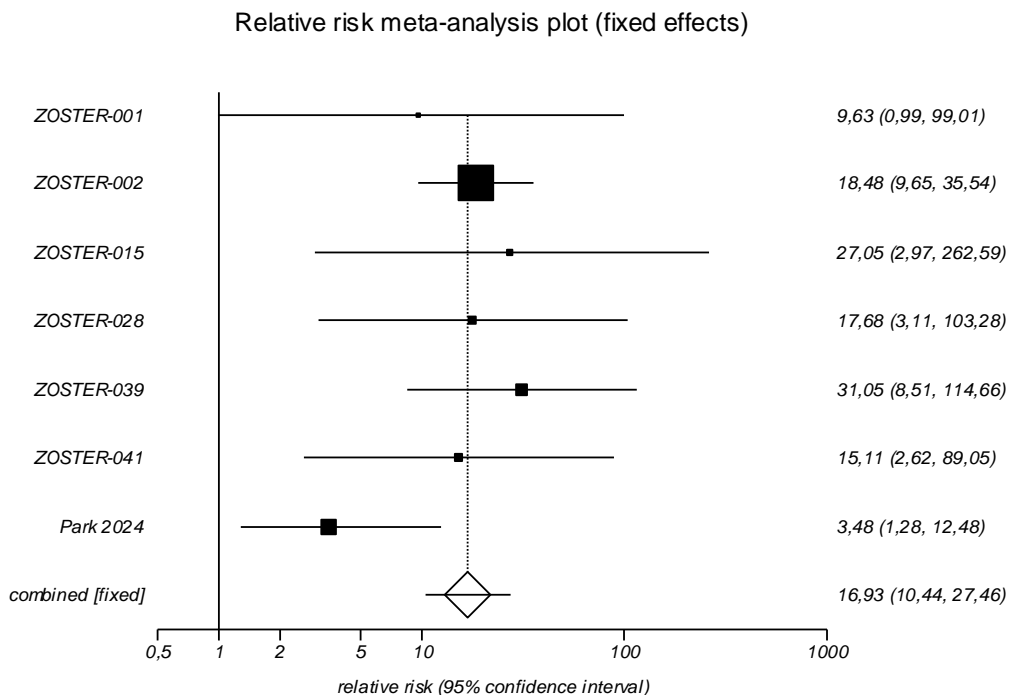
Na podstawie wyników przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że w grupie osób zaszczepionych szczepionką Shingrix® w porównaniu z grupą placebo ryzyko wystąpienia bólu, obrzęku oraz rumienia w miejscu wkłucia w okresie do 14 dni po podaniu interwencji jest istotnie statystycznie wyższe. Szczepienie szczepionką Shingrix® wiąże się również z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia bólu, obrzęku oraz rumienia w 3 stopniu ciężkości (Tabela 60, Rysunek 17-Rysunek 22).

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

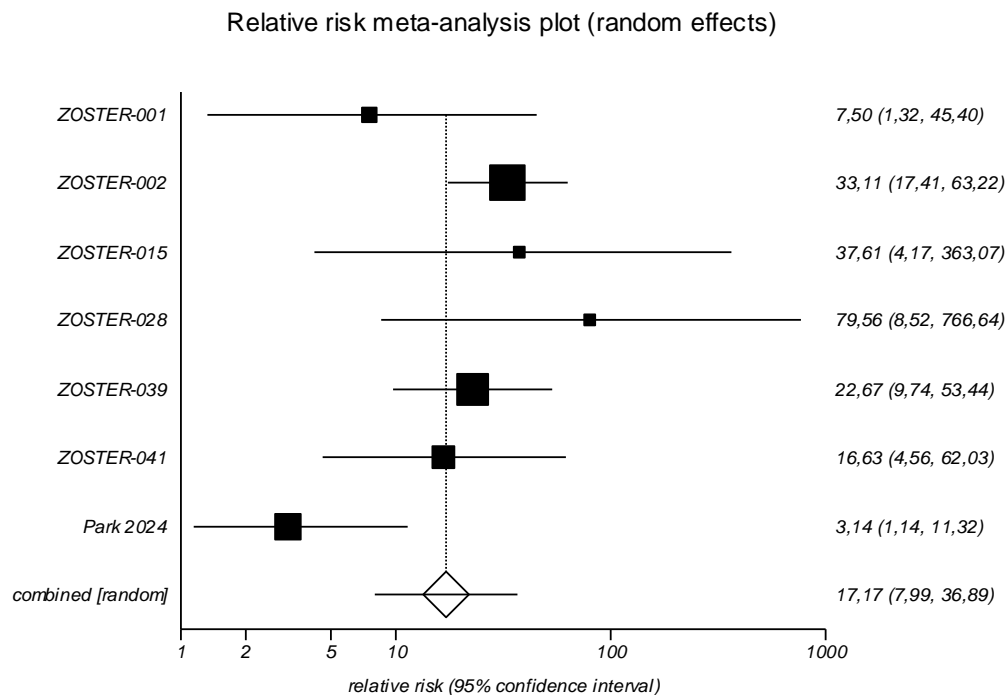
Rysunek 17. Ból w miejscu wkłucia



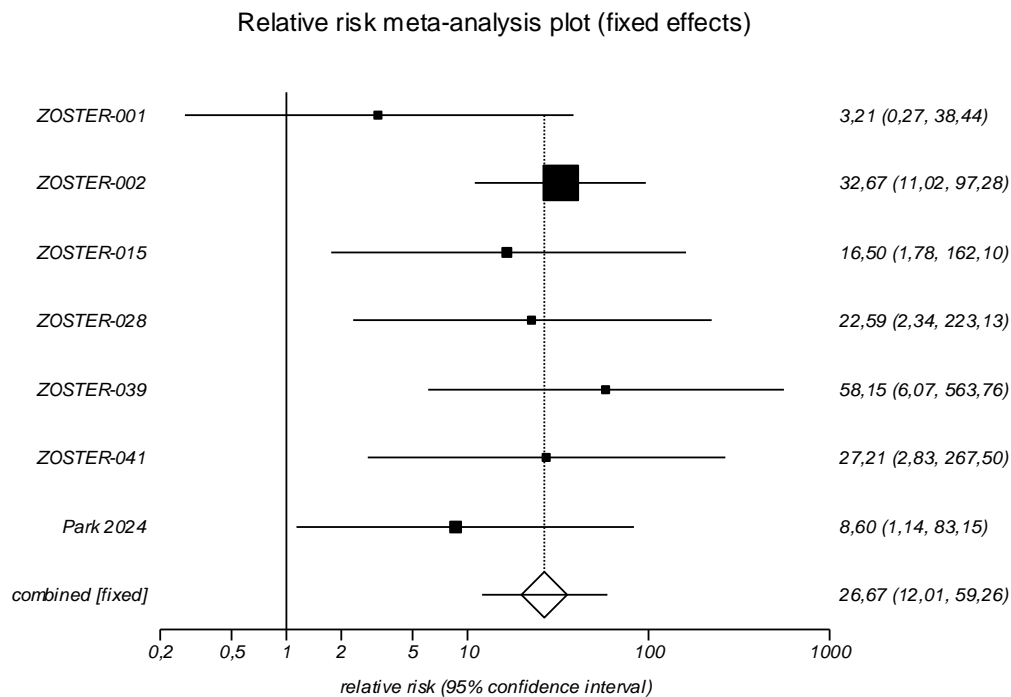
Rysunek 18. Obrzęk w miejscu wkłucia



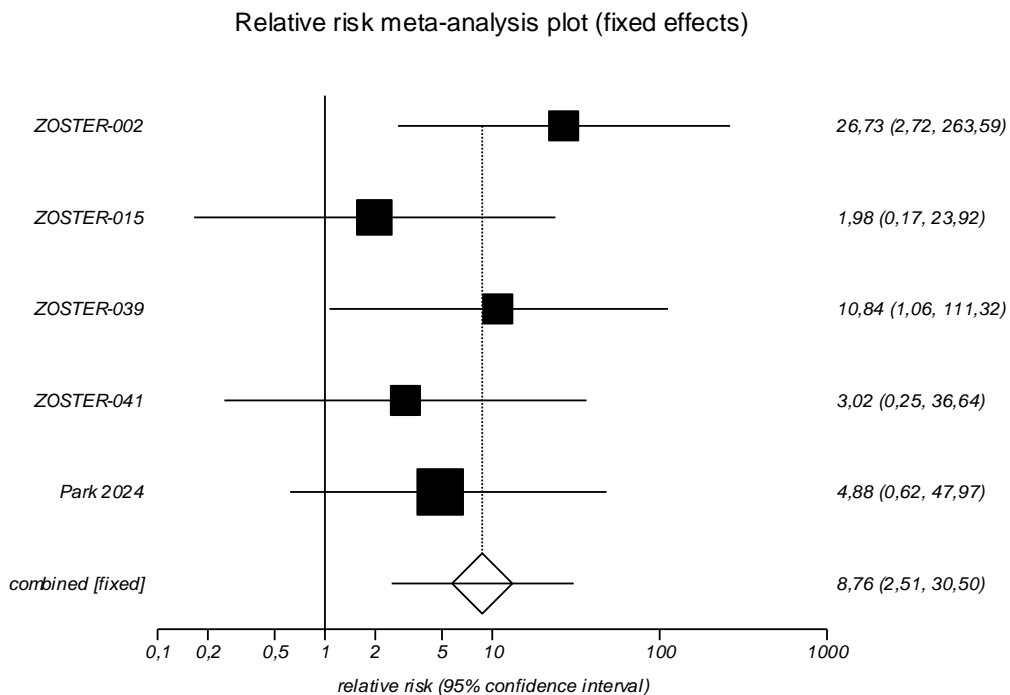
Rysunek 19. Rumień w miejscu wklucia



Rysunek 20. Ból w miejscu wklucia w 3 stopniu ciężkości



Rysunek 21. Obrzęk w miejscu wkłucia w 3 stopniu ciężkości



Rysunek 22. Rumień w miejscu wkłucia w 3 stopniu ciężkości

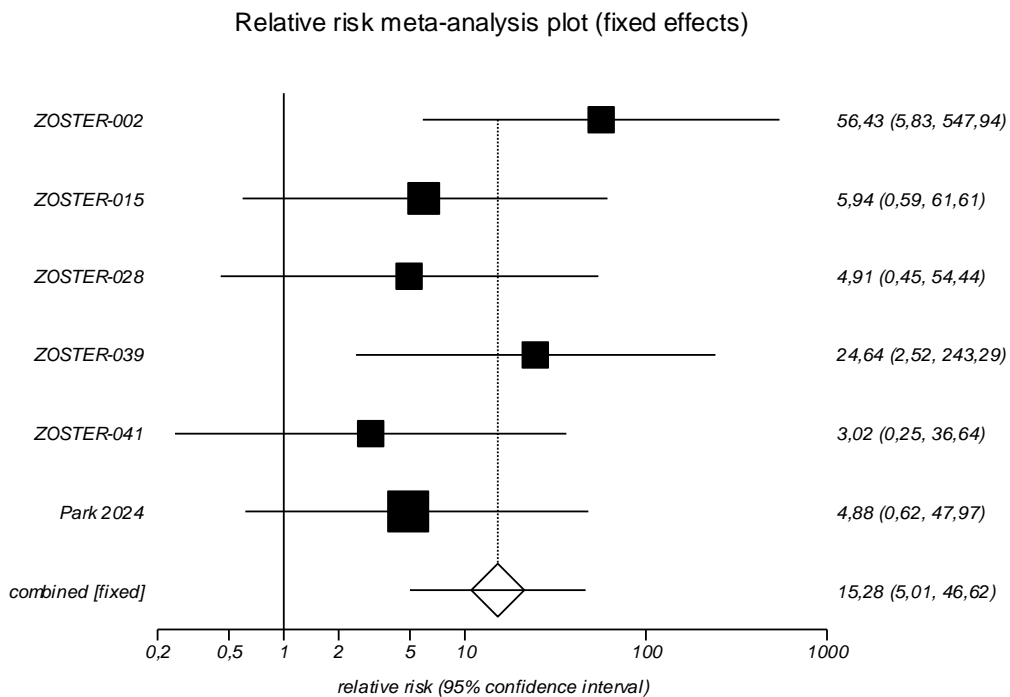


Tabela 60. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczipienne

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Ogółem</b>									
Zoster-002	7 dni	773/901	85,8	93/892	10,4	8,23 [6,79; 10,01]	0,75 [0,72; 0,78]	1,33 [1,28; 1,39]	wysoki
Zoster-028	7 dni	94/112	83,9	7/110	6,4	13,19 [6,65; 27,04]	0,78 [0,68; 0,85]	1,29 [1,18; 1,47]	wysoki
Zoster-039	7 dni	233/278	83,8	48/274	17,5	4,78 [3,71; 6,25]	0,66 [0,60; 0,72]	1,51 [1,39; 1,68]	wysoki
Zoster-041	7 dni	115/131	87,8	12/132	9,1	9,66 [5,74; 16,69]	0,79 [0,70; 0,85]	1,27 [1,18; 1,43]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>1215/1422</b>	<b>85,4</b>	<b>160/1408</b>	<b>11,4</b>	<b>7,81</b> <b>[5,22; 11,70]</b>	<b>0,74</b> <b>[0,69; 0,79]</b>	<b>1,35</b> <b>[1,26; 1,45]</b>	<b>średni</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 15,402682 (df = 3) P = 0,0015									
<b>Ogółem 3 stopnia ciężkości</b>									
Zoster-002	7 dni	128/901	14,2	3/892	0,3	42,24 [14,29; 125,36]	0,14 [0,12; 0,16]	7,21 [6,13; 8,55]	wysoki
Zoster-028	7 dni	13/112	11,6	0/110	0,0	26,52 [2,77; 260,61]	0,12 [0,08; 0,20]	8,66 [5,02; 13,18]	wysoki
Zoster-039	7 dni	37/278	13,3	0/274	0,0	73,92 [7,74; 714,58]	0,13 [0,10; 0,18]	7,53 [5,49; 9,88]	wysoki
Zoster-041	7 dni	14/131	10,7	0/132	0,0	29,22 [3,04; 286,74]	0,11 [0,06; 0,17]	9,39 [5,87; 15,58]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>192/1422</b>	<b>13,5</b>	<b>3/1408</b>	<b>0,2</b>	<b>42,58</b> <b>[16,77; 108,12]</b>	<b>0,13</b> <b>[0,11; 0,15]</b>	<b>7,53</b> <b>[6,63; 8,72]</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,328942 (df = 3) P = 0,9545									
<b>Ból</b>									
Zoster-001	7 dni	24/28	85,7	7/30	23,3	3,67 [2,03; 7,36]	0,62 [0,39; 0,78]	1,60 [1,28; 2,59]	wysoki
Zoster-002	7 dni	756/901	83,9	83/892	9,3	9,02 [7,35; 11,11]	0,75 [0,71; 0,78]	1,34 [1,29; 1,40]	wysoki
Zoster-015	7 dni	72/73	98,6	6/48	12,5	7,89 [3,99; 16,85]	0,86 [0,73; 0,93]	1,16 [1,07; 1,36]	wysoki
Zoster-028	7 dni	90/112	80,4	7/110	6,4	12,63 [6,36; 25,92]	0,74 [0,64; 0,82]	1,35 [1,23; 1,56]	wysoki
Zoster-039	7 dni	221/278	79,5	45/274	16,4	4,84 [3,71; 6,39]	0,63 [0,56; 0,69]	1,59 [1,45; 1,78]	wysoki
Zoster-041	7 dni	114/131	87,0	11/132	8,3	10,44 [6,06; 18,51]	0,79 [0,70; 0,85]	1,27 [1,18; 1,43]	wysoki
Park 2024	14 dni	42/49	85,7	2/11	18,2	4,71 [1,78; 16,75]	0,68 [0,36; 0,84]	1,48 [1,19; 2,78]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7-14 dni</b>	<b>1319/1572</b>	<b>83,9</b>	<b>161/1497</b>	<b>10,8</b>	<b>7,11</b> <b>[5,00; 10,11]</b>	<b>0,74</b> <b>[0,68; 0,79]</b>	<b>1,36</b> <b>[1,26; 1,47]</b>	<b>średni</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 21,677762 (df = 6) P = 0,0014									
<b>Rumień</b>									
Zoster-001	7 dni	7/28	25,0	1/30	3,3	7,50 [1,32; 45,40]	0,22 [0,04; 0,41]	4,62 [2,45; 22,53]	wysoki
Zoster-002	7 dni	301/901	33,4	9/892	1,0	33,11 [17,41; 63,22]	0,32 [0,29; 0,36]	3,09 [2,81; 3,41]	wysoki

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zoster-015	7 dni	28/73	38,4	0/48	0,0	37,61 [4,17; 363,07]	0,38 [0,28; 0,49]	2,65 [2,03; 3,62]	wysoki
Zoster-028	7 dni	40/112	35,7	0/110	0,0	79,56 [8,52; 766,64]	0,36 [0,27; 0,45]	2,81 [2,22; 3,65]	wysoki
Zoster-039	7 dni	115/278	41,4	5/274	1,8	22,67 [9,74; 53,44]	0,40 [0,34; 0,46]	2,53 [2,19; 2,97]	wysoki
Zoster-041	7 dni	33/131	25,2	2/132	1,5	16,63 [4,56; 62,03]	0,24 [0,16; 0,32]	4,22 [3,13; 6,08]	wysoki
Park 2024	14 dni	28/49	57,1	2/11	18,2	3,14 [1,14; 11,32]	0,39 [0,06; 0,59]	2,57 [1,69; 16,32]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7-14 dni</b>	<b>552/1572</b>	<b>35,1</b>	<b>19/1497</b>	<b>1,3</b>	<b>17,17</b> <b>[7,99; 36,89]</b>	<b>0,33</b> <b>[0,28; 0,38]</b>	<b>3,03</b> <b>[2,65; 3,53]</b>	<b>średni</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 13,18904 (df = 6) P = 0,0401									
<b>Obrzęk</b>									
Zoster-001	7 dni	4/28	14,3	0/30	0,0	9,63 [0,99; 99,01]	0,14 [0,02; 0,32]	7,07 [3,16; 52,22]	wysoki
Zoster-002	7 dni	168/901	18,6	9/892	1,0	18,48 [9,65; 35,54]	0,18 [0,15; 0,20]	5,67 [4,91; 6,61]	wysoki
Zoster-015	7 dni	20/73	27,4	0/48	0,0	27,05 [2,97; 262,59]	0,27 [0,18; 0,38]	3,72 [2,62; 5,49]	wysoki
Zoster-028	7 dni	18/112	16,1	1/110	0,9	17,68 [3,11; 103,28]	0,15 [0,09; 0,23]	6,60 [4,31; 11,32]	wysoki
Zoster-039	7 dni	63/278	22,7	2/274	0,7	31,05 [8,51; 114,66]	0,22 [0,17; 0,27]	4,56 [3,67; 5,80]	wysoki
Zoster-041	7 dni	15/131	11,5	1/132	0,8	15,11 [2,62; 89,05]	0,11 [0,06; 0,17]	9,35 [5,75; 17,66]	wysoki
Park 2024	14 dni	31/49	63,3	2/11	18,2	3,48 [1,28; 12,48]	0,45 [0,12; 0,65]	2,22 [1,54; 8,12]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7-14 dni</b>	<b>319/1572</b>	<b>20,3</b>	<b>15/1497</b>	<b>1,0</b>	<b>16,93</b> <b>[10,44; 27,46]</b>	<b>0,18</b> <b>[0,16; 0,20]</b>	<b>5,48</b> <b>[4,93; 6,16]</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 7,008017 (df = 6) P = 0,3201									
<b>Ból 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)</b>									
Zoster-001	7 dni	1/28	3,6	0/30	0,0	3,21 [0,27; 38,44]	0,04 [-0,05; 0,23]	NS	wysoki
Zoster-002	7 dni	99/901	11,0	3/892	0,3	32,67 [11,02; 97,28]	0,11 [0,09; 0,13]	9,39 [7,76; 11,47]	wysoki
Zoster-015	7 dni	12/73	16,4	0/48	0,0	16,50 [1,78; 162,10]	0,16 [0,08; 0,26]	6,26 [3,80; 12,05]	wysoki
Zoster-028	7 dni	11/112	9,8	0/110	0,0	22,59 [2,34; 223,13]	0,10 [0,06; 0,18]	10,24 [5,61; 16,06]	wysoki
Zoster-039	7 dni	29/278	10,4	0/274	0,0	58,15 [6,07; 563,76]	0,10 [0,08; 0,15]	9,61 [6,67; 13,05]	wysoki
Zoster-041	7 dni	13/131	9,9	0/132	0,0	27,21 [2,83; 267,50]	0,10 [0,06; 0,17]	10,11 [5,87; 15,58]	wysoki
Park 2024	14 dni	18/49	36,7	0/11	0,0	8,60 [1,14; 83,15]	0,33 [0,10; 0,50]	3,03 [2,00; 10,09]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7-14 dni</b>	<b>183/1572</b>	<b>11,6</b>	<b>3/1497</b>	<b>0,2</b>	<b>26,67</b> <b>[12,01; 59,26]</b>	<b>0,11</b> <b>[0,09; 0,12]</b>	<b>9,24</b> <b>[8,06; 10,83]</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,930246 (df = 6) P = 0,8175									

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Rumień 3 stopnia ciężkości (reakcja &gt;100 mm)</b>									
Zoster-001	7 dni	0/28	0,0	0/30	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-002	7 dni	28/901	3,1	0/892	0,0	56,43 [5,83; 547,94]	0,03 [0,02; 0,04]	32,20 [22,47; 46,38]	wysoki
Zoster-015	7 dni	4/73	5,5	0/48	0,0	5,94 [0,59; 61,61]	0,05 [-0,02; 0,13]	NS	wysoki
Zoster-028	7 dni	2/112	1,8	0/110	0,0	4,91 [0,45; 54,44]	0,02 [-0,02; 0,06]	NS	wysoki
Zoster-039	7 dni	12/278	4,3	0/274	0,0	24,64 [2,52; 243,29]	0,04 [0,02; 0,07]	23,22 [13,52; 40,24]	wysoki
Zoster-041	7 dni	1/131	0,8	0/132	0,0	3,02 [0,25; 36,64]	0,01 [-0,01; 0,05]	NS	wysoki
Park 2024	14 dni	10/49	20,4	0/11	0,0	4,88 [0,62; 47,97]	0,17 [-0,06; 0,33]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7-14 dni</b>	<b>57/1544</b>	<b>3,7</b>	<b>0/1467</b>	<b>0,0</b>	<b>15,28</b> <b>[5,01; 46,62]</b>	<b>0,03</b> <b>[0,02; 0,04]</b>	<b>30,58</b> <b>[[23,78; 42,82]</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 3,544107 (df = 5) P = 0,6167									
<b>Obrzęk 3 stopnia ciężkości (reakcja &gt;100 mm)</b>									
Zoster-001	7 dni	0/28	0,0	0/30	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-002	7 dni	13/901	1,4	0/892	0,0	26,73 [2,72; 263,59]	0,01 [0,01; 0,03]	69,37 [38,63; 107,92]	wysoki
Zoster-015	7 dni	1/73	1,4	0/48	0,0	1,98 [0,17; 23,92]	0,01 [-0,05; 0,09]	NS	wysoki
Zoster-028	7 dni	0/112	0,0	0/110	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-039	7 dni	5/278	1,8	0/274	0,0	10,84 [1,06; 111,32]	0,02 [0,01; 0,05]	55,78 [21,59; 131,86]	wysoki
Zoster-041	7 dni	1/131	0,8	0/132	0,0	3,02 [0,25; 36,64]	0,01 [-0,01; 0,05]	NS	wysoki
Park 2024	14 dni	10/49	20,4	0/11	0,0	4,88 [0,62; 47,97]	0,17 [-0,06; 0,33]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7-14 dni</b>	<b>30/1432</b>	<b>2,1</b>	<b>0/1357</b>	<b>0,0</b>	<b>8,76</b> <b>[2,51; 30,50]</b>	<b>0,02</b> <b>[0,01; 0,02]</b>	<b>61,09</b> <b>[42,49; 108,67]</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,060566 (df = 4) P = 0,7246									

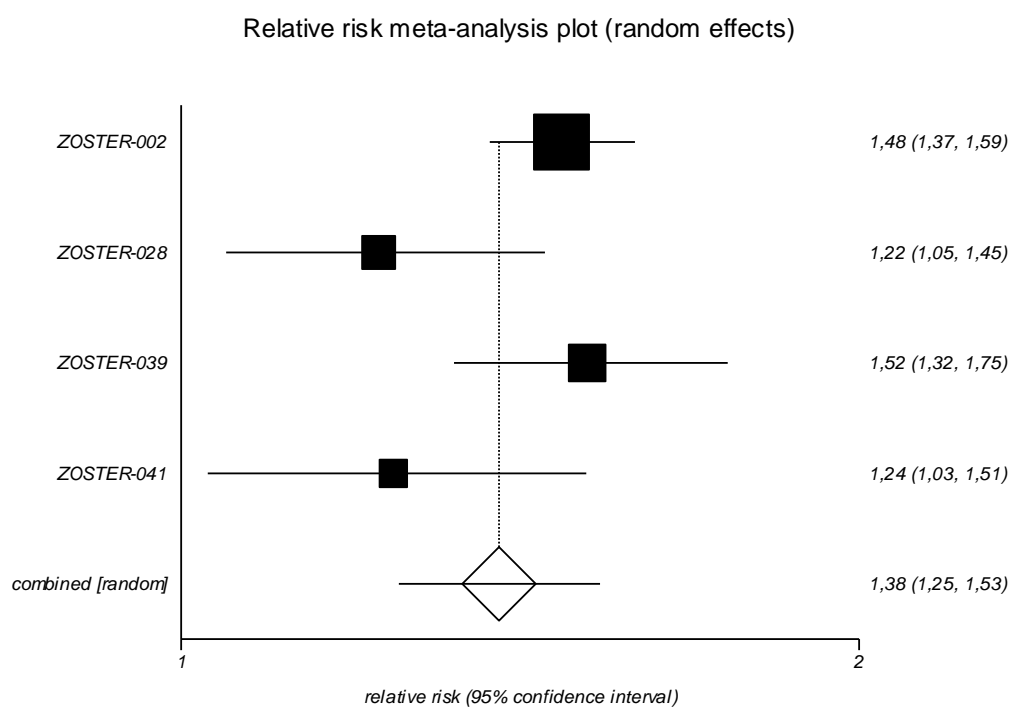
### 11.1.9. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne

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

pracy Park 2024, w której okres obserwacji wynosił 14 dni po każdej z dawek osobno (po 2. dawce odsetki NOP były wyższe niż po 1. dawce i te wyniki zostały uwzględnione w analizie).

We wszystkich 4 pracach wykazano, że szczepionka Shingrix® w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem. Kumulacja ilościowa wyników tych badań wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia systemowych NOP w grupie Shingrix® w porównaniu do placebo (RR=1,38 [CI<sub>95%</sub>: 1,25; 1,53]) dla okresu obserwacji 7 dni po szczepieniu (Rysunek 23, Tabela 61).

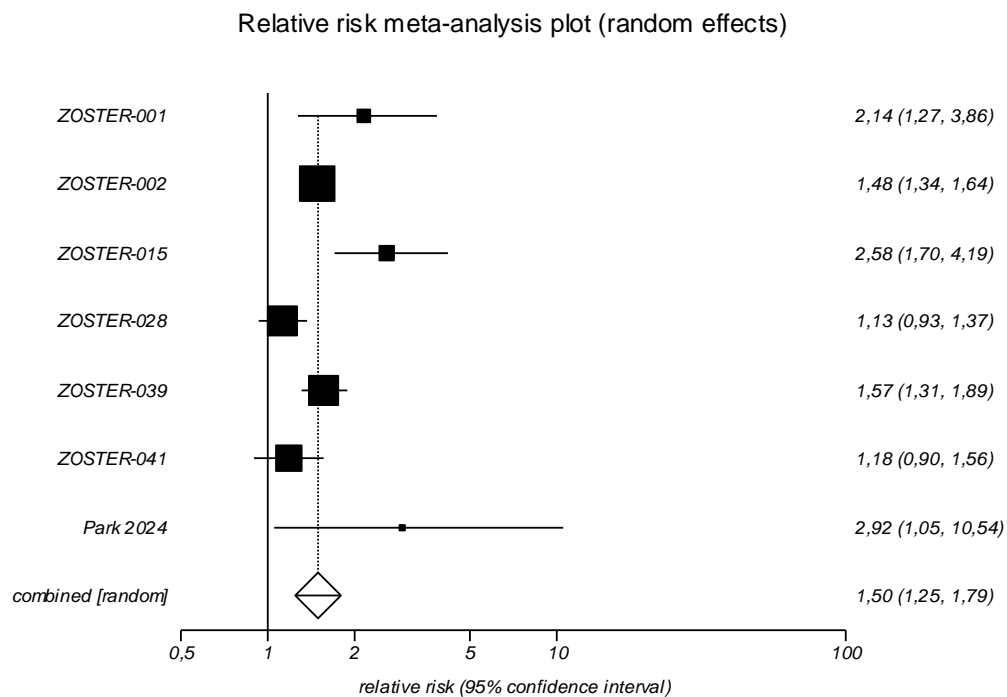
Rysunek 23. Systemowe NOP ogółem



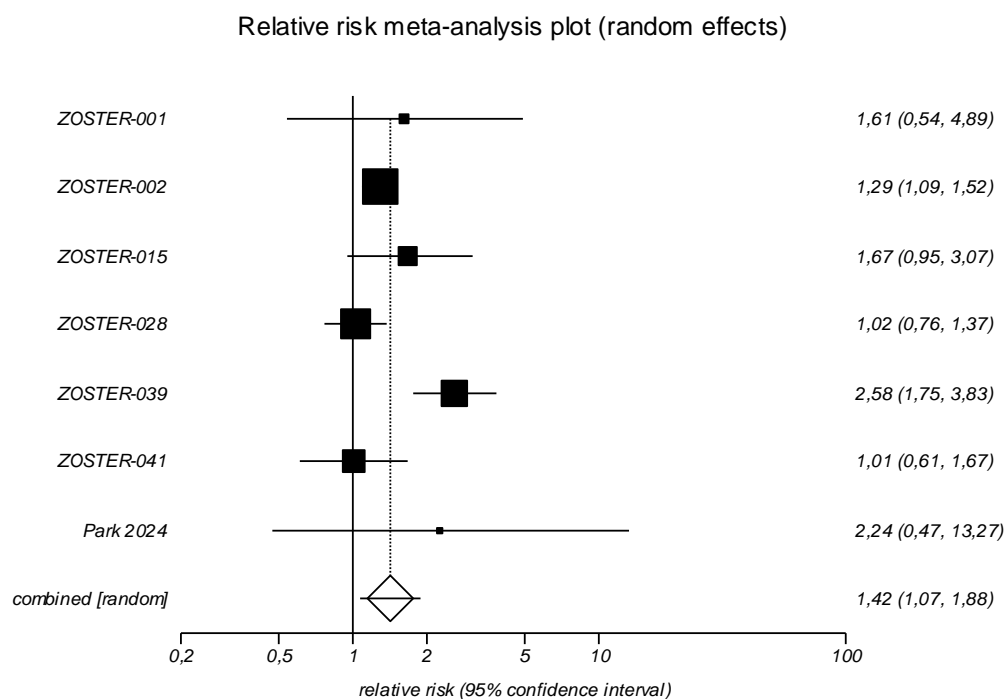
Na podstawie wyników przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że w grupie szczepionki Shingrix® w porównaniu do grupy placebo ryzyko wszystkich ocenianych spodziewanych systemowych NOP takich jak zmęczenie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ból głowy, dreszcze, gorączka oraz ból mięśni w okresie 7-14dni po szczepieniu jest istotnie statystycznie wyższe (Rysunek 24-Rysunek 29, Tabela 61). W badaniu Park 2024 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wysypki i bólu stawów.



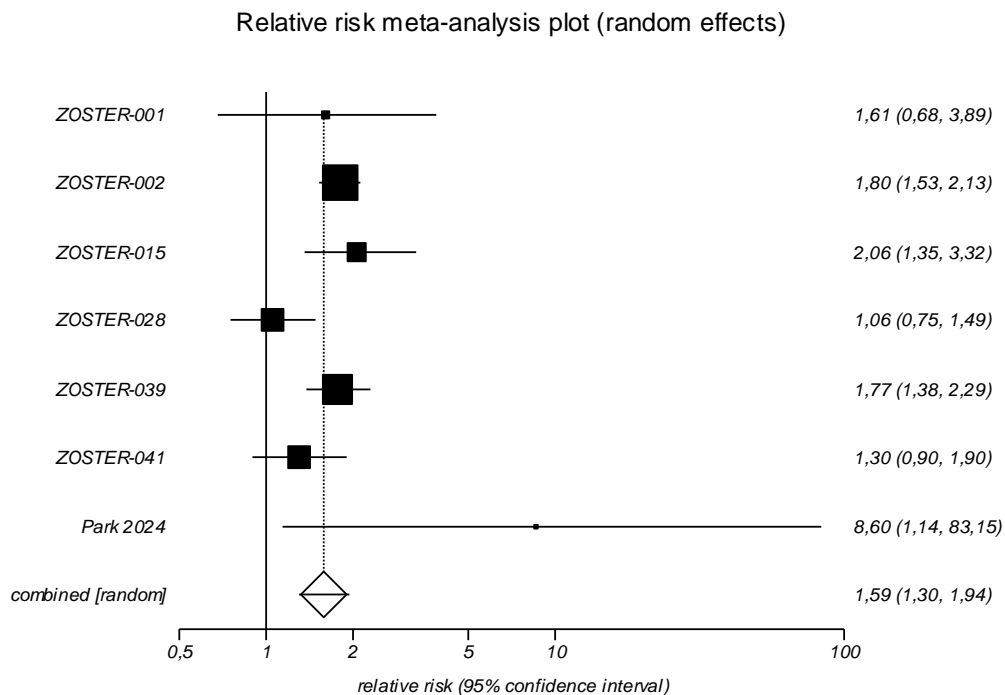
Rysunek 24. Zmęczenie



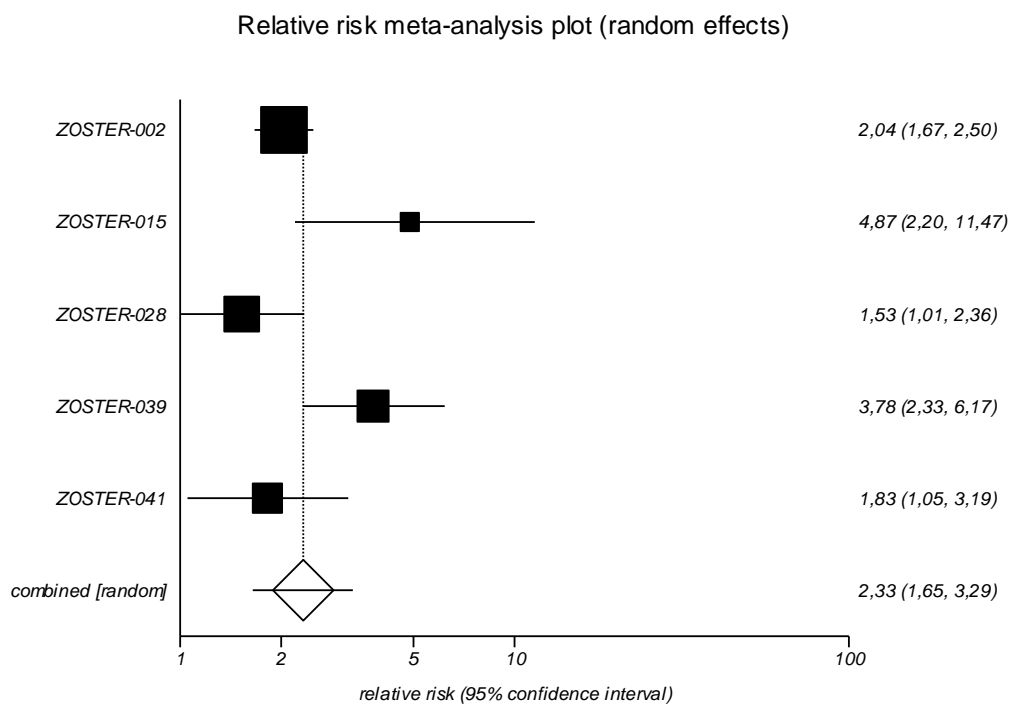
Rysunek 25. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe



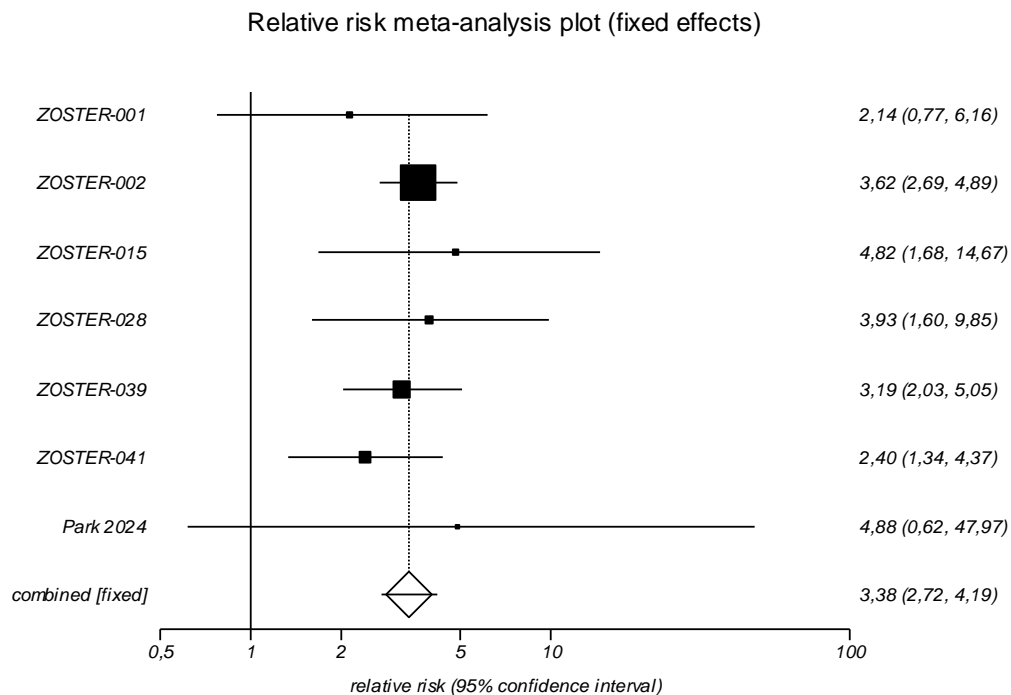
Rysunek 26. Ból głowy



Rysunek 27. Dreszcze



Rysunek 28. Gorączka



Rysunek 29. Ból mięśni

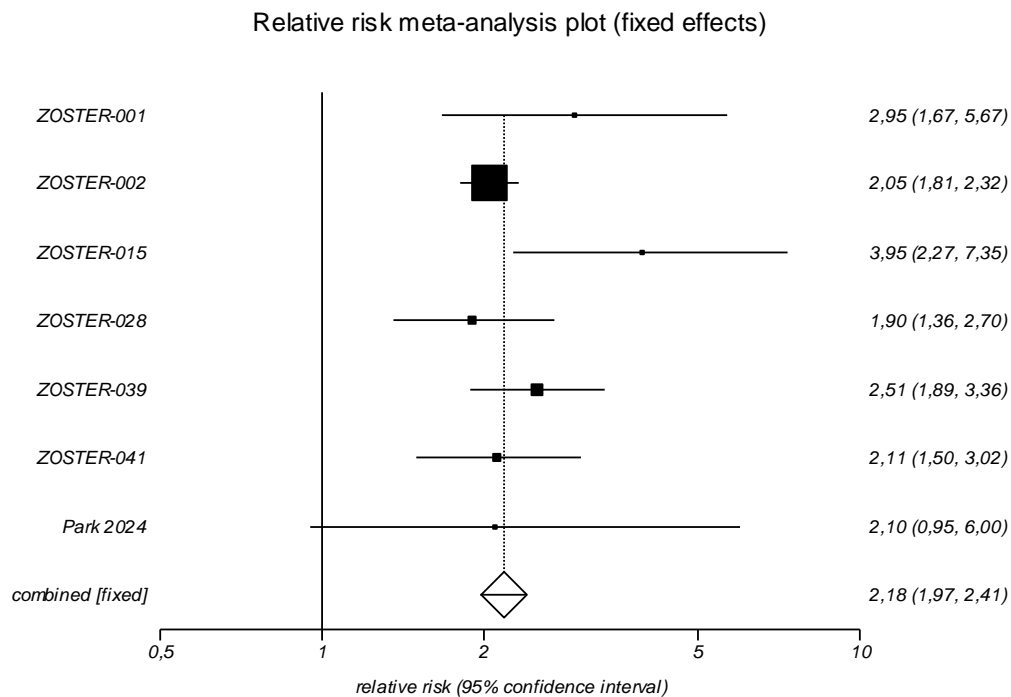


Tabela 61. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Ogółem</b>									
Zoster-002	7 dni	678/901	75,2	455/892	51,0	1,48 [1,37; 1,59]	0,24 [0,20; 0,29]	4,13 [3,51; 5,03]	wysoki
Zoster-028	7 dni	91/112	81,3	73/110	66,4	1,22 [1,05; 1,45]	0,15 [0,03; 0,26]	6,72 [3,81; 29,93]	wysoki
Zoster-039	7 dni	206/278	74,1	134/274	48,9	1,52 [1,32; 1,75]	0,25 [0,17; 0,33]	3,97 [3,04; 5,81]	wysoki
Zoster-041	7 dni	90/131	68,7	73/132	55,3	1,24 [1,03; 1,51]	0,13 [0,02; 0,25]	7,46 [4,03; 60,68]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>1065/1422</b>	<b>74,9</b>	<b>735/1408</b>	<b>52,2</b>	<b>1,38</b> <b>[1,25; 1,53]</b>	<b>0,21</b> <b>[0,16; 0,27]</b>	<b>4,68</b> <b>[3,76; 6,22]</b>	<b>średni</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 7,055295 (df = 3) P = 0,0702									
<b>Ból mięśni</b>									
Zoster-001	7 dni	22/28	78,6	8/30	26,7	2,95 [1,67; 5,67]	0,52 [0,27; 0,70]	1,93 [1,42; 3,71]	wysoki
Zoster-002	7 dni	484/901	53,7	234/892	26,2	2,05 [1,81; 2,32]	0,27 [0,23; 0,32]	3,64 [3,15; 4,33]	wysoki
Zoster-015	7 dni	54/73	74,0	9/48	18,8	3,95 [2,27; 7,35]	0,55 [0,38; 0,68]	1,81 [1,47; 2,60]	wysoki
Zoster-028	7 dni	60/112	53,6	31/110	28,2	1,90 [1,36; 2,70]	0,25 [0,13; 0,37]	3,94 [2,67; 7,97]	wysoki
Zoster-039	7 dni	122/278	43,9	48/274	17,5	2,51 [1,89; 3,36]	0,26 [0,19; 0,34]	3,79 [2,97; 5,30]	wysoki
Zoster-041	7 dni	65/131	49,6	31/132	23,5	2,11 [1,50; 3,02]	0,26 [0,15; 0,37]	3,83 [2,70; 6,83]	wysoki
Park 2024	14 dni	28/49	57,1	3/11	27,3	2,10 [0,95; 6,00]	0,30 [-0,03; 0,53]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7-14 dni</b>	<b>835/1572</b>	<b>53,1</b>	<b>364/1497</b>	<b>24,3</b>	<b>2,18</b> <b>[1,97; 2,41]</b>	<b>0,29</b> <b>[0,25; 0,32]</b>	<b>3,50</b> <b>[3,14; 3,96]</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 7,06096 (df = 6) P = 0,3152									
<b>Zmęczenie</b>									
Zoster-001	7 dni	20/28	71,4	10/30	33,3	2,14 [1,27; 3,86]	0,38 [0,12; 0,59]	2,63 [1,69; 8,10]	wysoki
Zoster-002	7 dni	508/901	56,4	340/892	38,1	1,48 [1,34; 1,64]	0,18 [0,14; 0,23]	5,47 [4,39; 7,31]	wysoki
Zoster-015	7 dni	55/73	75,3	14/48	29,2	2,58 [1,70; 4,19]	0,46 [0,29; 0,61]	2,17 [1,65; 3,49]	wysoki
Zoster-028	7 dni	78/112	69,6	68/110	61,8	1,13 [0,93; 1,37]	0,08 [-0,05; 0,20]	NS	wysoki
Zoster-039	7 dni	162/278	58,3	102/274	37,2	1,57 [1,31; 1,89]	0,21 [0,13; 0,29]	4,75 [3,44; 7,83]	wysoki
Zoster-041	7 dni	62/131	47,3	53/132	40,2	1,18 [0,90; 1,56]	0,07 [-0,05; 0,19]	NS	wysoki
Park 2024	14 dni	26/49	53,1	2/11	18,2	2,92 [1,05; 10,54]	0,35 [0,02; 0,55]	2,87 [1,81; 48,65]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7-14 dni</b>	<b>911/1572</b>	<b>58,0</b>	<b>589/1497</b>	<b>39,3</b>	<b>1,50</b> <b>[1,25; 1,79]</b>	<b>0,22</b> <b>[0,13; 0,30]</b>	<b>4,61</b> <b>[3,32; 7,54]</b>	<b>średni</b>

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Test heterogeniczności: Cochran Q = 19,139116 (df = 6) P = 0,0039									
<b>Ból głowy</b>									
Zoster-001	7 dni	9/28	32,1	6/30	20,0	1,61 [0,68; 3,89]	0,12 [-0,11; 0,34]	NS	wysoki
Zoster-002	7 dni	302/901	33,5	166/892	18,6	1,80 [1,53; 2,13]	0,15 [0,11; 0,19]	6,71 [5,29; 9,18]	wysoki
Zoster-015	7 dni	47/73	64,4	15/48	31,3	2,06 [1,35; 3,32]	0,33 [0,15; 0,49]	3,02 [2,04; 6,64]	wysoki
Zoster-028	7 dni	43/112	38,4	40/110	36,4	1,06 [0,75; 1,49]	0,02 [-0,11; 0,15]	NS	wysoki
Zoster-039	7 dni	115/278	41,4	64/274	23,4	1,77 [1,38; 2,29]	0,18 [0,10; 0,26]	5,55 [3,91; 9,74]	wysoki
Zoster-041	7 dni	44/131	33,6	34/132	25,8	1,30 [0,90; 1,90]	0,08 [-0,03; 0,19]	NS	wysoki
Park 2024	14 dni	18/49	36,7	0/11	0,0	8,60 [1,14; 83,15]	0,33 [0,10; 0,50]	3,03 [2,00; 10,09]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7-14 dni</b>	<b>578/1572</b>	<b>36,8</b>	<b>325/1497</b>	<b>21,7</b>	<b>1,59</b> <b>[1,30; 1,94]</b>	<b>0,16</b> <b>[0,09; 0,22]</b>	<b>6,31</b> <b>[4,50; 10,58]</b>	<b>średni</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 11,880413 (df = 6) P = 0,0647									
<b>Dreszcze</b>									
Zoster-002	7 dni	237/901	26,3	115/892	12,9	2,04 [1,67; 2,50]	0,13 [0,10; 0,17]	7,46 [5,87; 10,21]	wysoki
Zoster-015	7 dni	37/73	50,7	5/48	10,4	4,87 [2,20; 11,47]	0,40 [0,25; 0,54]	2,48 [1,87; 4,08]	wysoki
Zoster-028	7 dni	39/112	34,8	25/110	22,7	1,53 [1,01; 2,36]	0,12 [0,002; 0,24]	8,27 [4,21; 661,81]	wysoki
Zoster-039	7 dni	69/278	24,8	18/274	6,6	3,78 [2,33; 6,17]	0,18 [0,12; 0,24]	5,48 [4,12; 8,04]	wysoki
Zoster-041	7 dni	29/131	22,1	16/132	12,1	1,83 [1,05; 3,19]	0,10 [0,01; 0,19]	9,98 [5,20; 109,11]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>411/1495</b>	<b>27,5</b>	<b>179/1456</b>	<b>12,3</b>	<b>2,33</b> <b>[1,65; 3,29]</b>	<b>0,17</b> <b>[0,10; 0,24]</b>	<b>5,84</b> <b>[4,20; 9,57]</b>	<b>średni</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 11,716773 (df = 4) P = 0,0196									
<b>Gorączka</b>									
Zoster-001	7 dni	8/28	28,6	4/30	13,3	2,14 [0,77; 6,16]	0,15 [-0,06; 0,36]	NS	wysoki
Zoster-002	7 dni	183/901	20,3	50/892	5,6	3,62 [2,69; 4,89]	0,15 [0,12; 0,18]	6,80 [5,62; 8,54]	wysoki
Zoster-015	7 dni	22/73	30,1	3/48	6,3	4,82 [1,68; 14,67]	0,24 [0,10; 0,36]	4,19 [2,74; 9,73]	wysoki
Zoster-028	7 dni	20/112	17,9	5/110	4,5	3,93 [1,60; 9,85]	0,13 [0,05; 0,22]	7,51 [4,54; 18,76]	wysoki
Zoster-039	7 dni	68/278	24,5	21/274	7,7	3,19 [2,03; 5,05]	0,17 [0,11; 0,23]	5,95 [4,37; 9,19]	wysoki
Zoster-041	7 dni	31/131	23,7	13/132	9,8	2,40 [1,34; 4,37]	0,14 [0,05; 0,23]	7,24 [4,36; 20,36]	wysoki
Park 2024	14 dni	10/49	20,4	0/11	0,0	4,88 [0,62; 47,97]	0,17 [-0,06; 0,33]	NS	wysoki

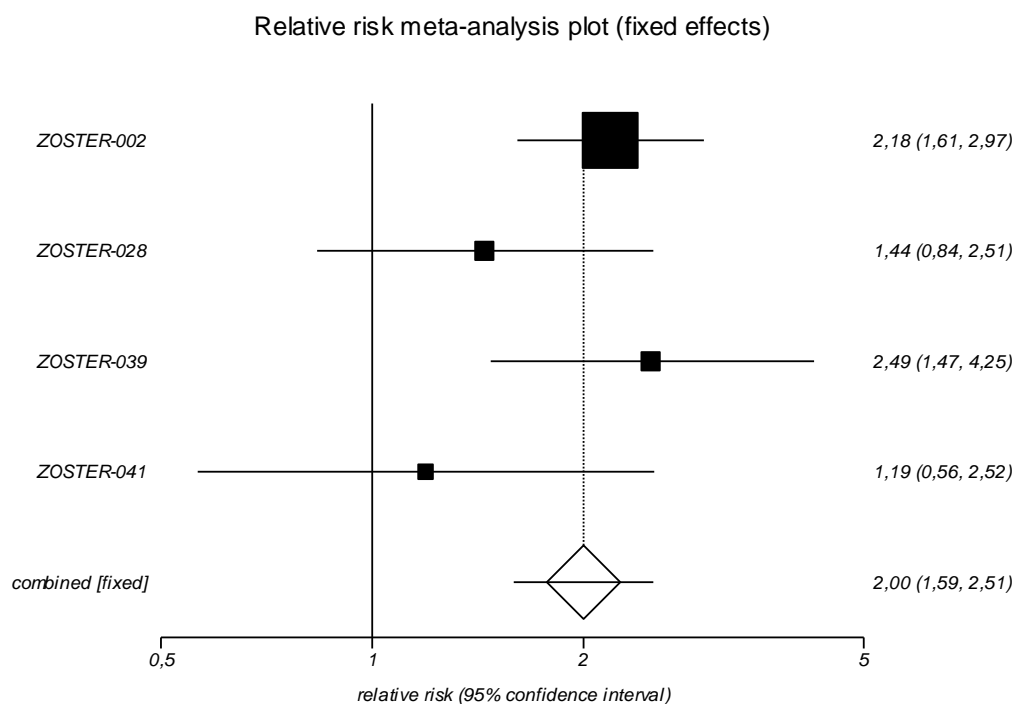
Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7-14 dni</b>	342/1572	21,8	96/1497	6,4	3,38 [2,72; 4,19]	0,15 [0,13; 0,18]	6,54 [5,65; 7,75]	<b>wysoki</b>
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,718003 (df = 6) P = 0,8433							
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>									
Zoster-001	7 dni	6/28	21,4	4/30	13,3	1,61 [0,54; 4,89]	0,08 [-0,12; 0,29]	NS	wysoki
Zoster-002	7 dni	238/901	26,4	183/892	20,5	1,29 [1,09; 1,52]	0,06 [0,02; 0,10]	16,95 [10,19; 50,52]	wysoki
Zoster-015	7 dni	28/73	38,4	11/48	22,9	1,67 [0,95; 3,07]	0,15 [-0,02; 0,31]	NS	wysoki
Zoster-028	7 dni	51/112	45,5	49/110	44,5	1,02 [0,76; 1,37]	0,01 [-0,12; 0,14]	NS	wysoki
Zoster-039	7 dni	76/278	27,3	29/274	10,6	2,58 [1,75; 3,83]	0,17 [0,10; 0,23]	5,97 [4,31; 9,65]	wysoki
Zoster-041	7 dni	24/131	18,3	24/132	18,2	1,01 [0,61; 1,67]	0,001 [-0,09; 0,10]	NS	wysoki
Park 2024	14 dni	10/49	20,4	1/11	9,1	2,24 [0,47; 13,27]	0,11 [-0,19; 0,28]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7-14 dni</b>	<b>433/1572</b>	<b>27,5</b>	<b>301/1497</b>	<b>20,1</b>	<b>1,42</b> <b>[1,07; 1,88]</b>	<b>0,08</b> <b>[0,02; 0,14]</b>	<b>12,35</b> <b>[7,30; 40,02]</b>	<b>średni</b>
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 16,540494 (df = 6) P = 0,0111							
<b>Ból stawów</b>									
Park 2024	14 dni	11/49	22,4	1/11	9,1	2,47 [0,52; 14,51]	0,13 [-0,17; 0,30]	NS	wysoki
<b>Wysypka</b>									
Park 2024	14 dni	5/49	10,2	0/11	0,0	2,56 [0,30; 25,98]	0,07 [-0,13; 0,24]	NS	wysoki

W 6 badaniach włączonych do analizy analizowano dane dotyczące liczby osób, u których wystąpiły poszczególne spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne (NOP) w 3 stopniu ciężkości, takie jak: ból mięśni, zmęczenie, ból głowy, dreszcze, gorączka i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. W 4 pracach podano informacje dotyczące odsetka osób, u których wystąpiły spodziewane systemowe NOP ogółem w 3 stopniu ciężkości. Systemowe NOP ogółem i poszczególne systemowe NOP w 3 stopniu ciężkości raportowano w badaniach w okresie do 7 dni po podaniu każdej dawki szczepionki lub placebo, z wyjątkiem pracy Park 2024, w której okres obserwacji wynosił 14 dni po każdej z dawek osobno (po 2. dawce odsetki NOP były wyższe niż po 1. dawce i te wyniki zostały uwzględnione w analizie).

W 2 z 4 włączonych badań (badania ZOSTER-002 i ZOSTER-039) wykazano, że szczepionka Shingrix® w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa ryzyko systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych w 3 stopniu ciężkości. Kumulacja ilościowa wyników 4 badań klinicznych wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia systemowych NOP w 3 stopniu ciężkości

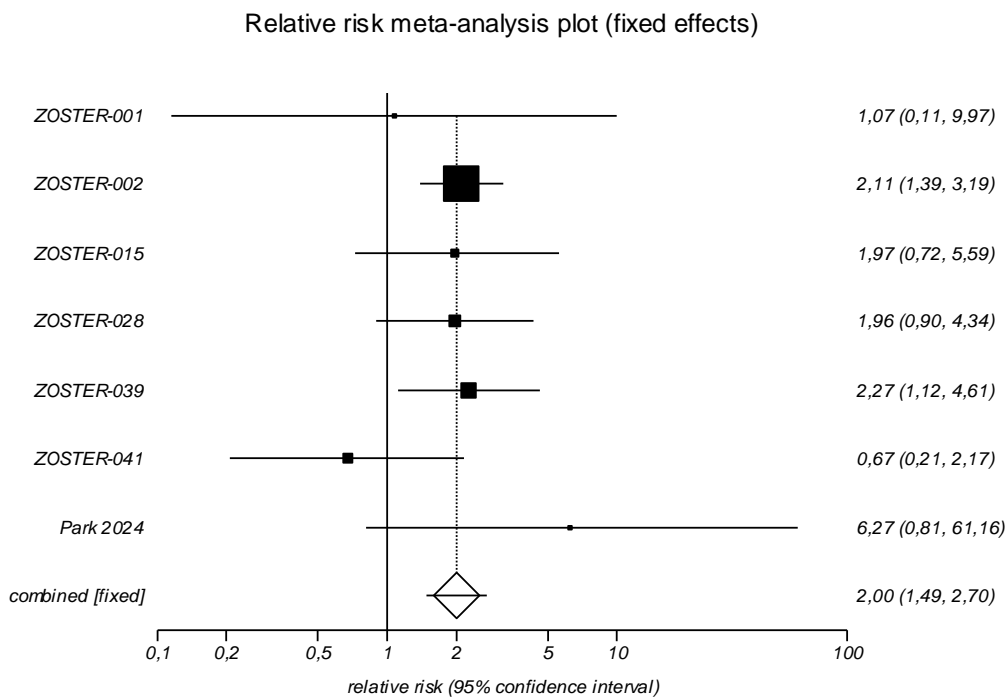
w grupie Shingrix® w porównaniu do placebo (RR=2,00 [CI<sub>95%</sub>: 1,59; 2,51]) dla okresu obserwacji wynoszącego 7 dni po szczepieniu (Rysunek 30, Tabela 62).

Rysunek 30. Systemowe NOP ogółem w 3 stopniu ciężkości

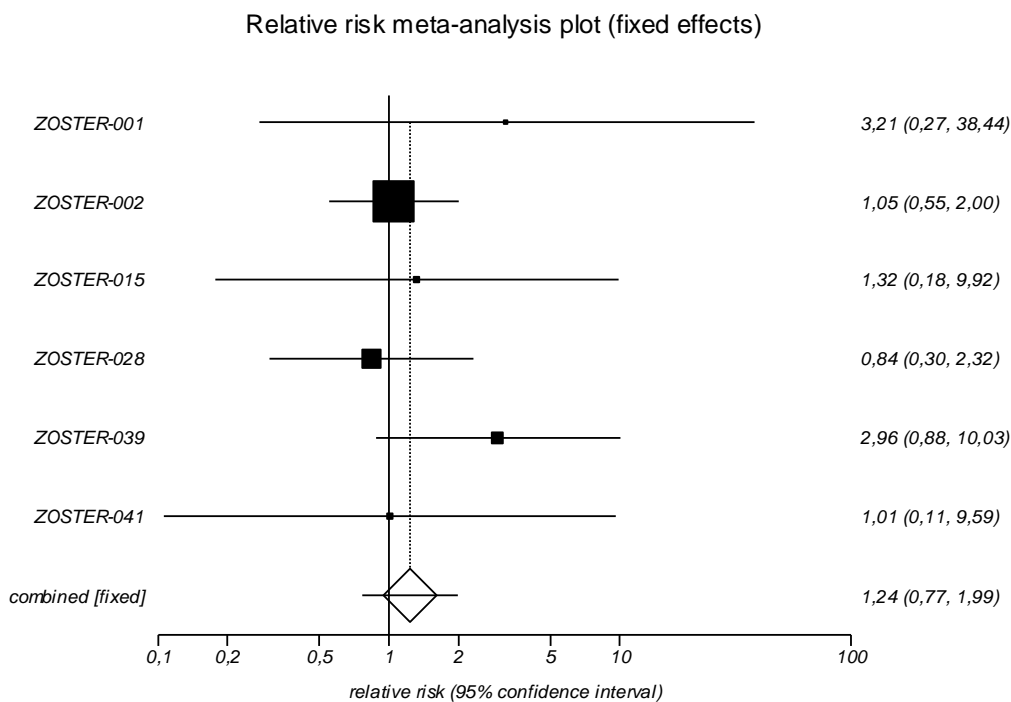


Na podstawie wyników przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że w grupie szczepionki Shingrix® ryzyko spodziewanych systemowych NOP w 3 stopniu ciężkości, takich jak ból mięśni, zmęczenie, dreszcze oraz ból głowy w okresie 7-14 dni po szczepieniu jest istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do grupy placebo. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych i gorączki w 3 stopniu ciężkości (Rysunek 31-Rysunek 36, Tabela 62). W badaniu Park 2024 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wysypki i bólu stawów w 3 stopniu ciężkości (Tabela 62).

Rysunek 31. Zmęczenie w 3 stopniu ciężkości

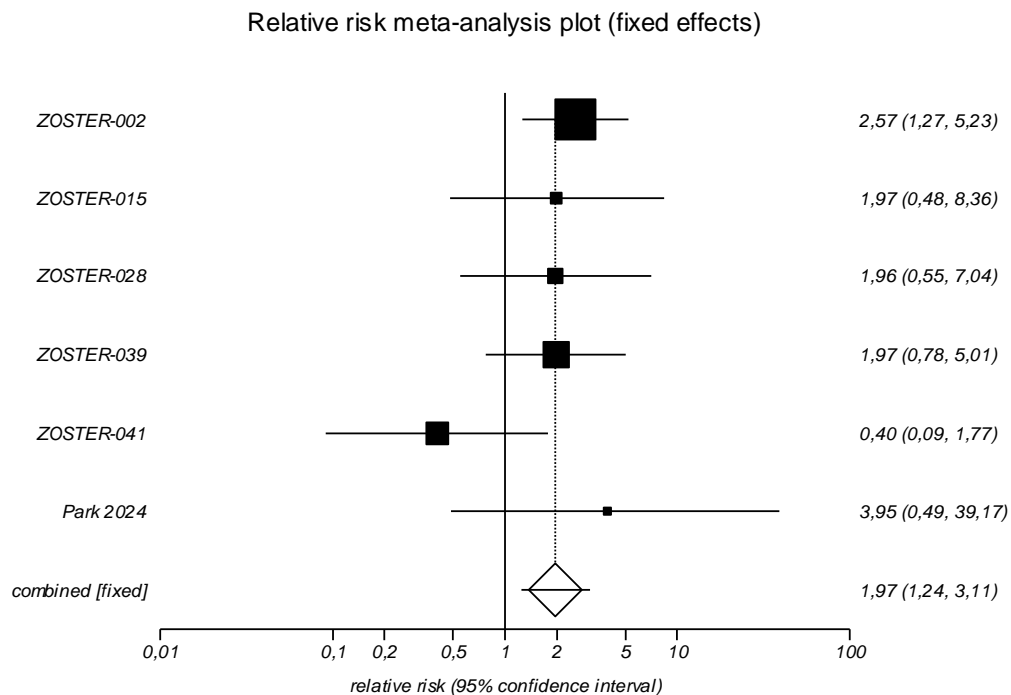


Rysunek 32. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe w 3 stopniu ciężkości

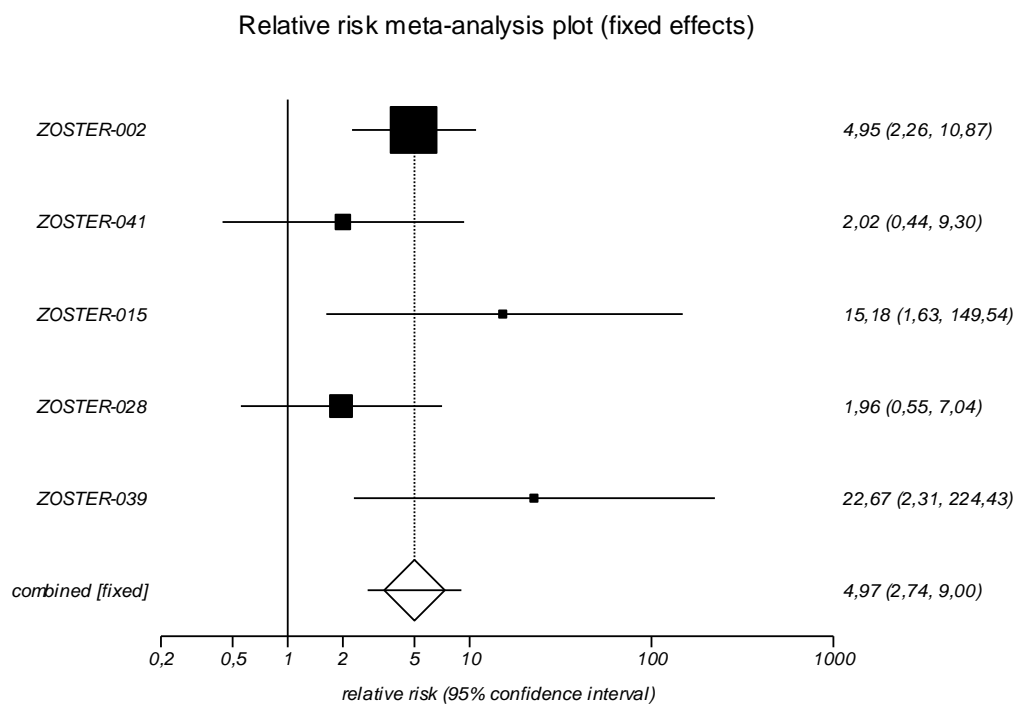




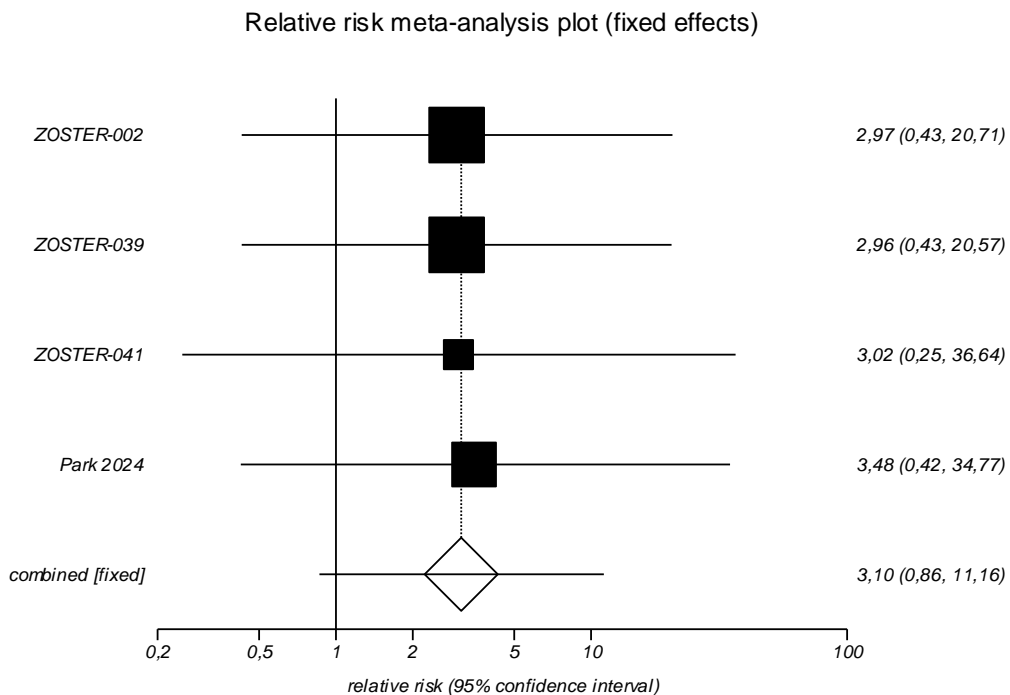
Rysunek 33. Ból głowy w 3 stopniu ciężkości



Rysunek 34. Dreszcze w 3 stopniu ciężkości



Rysunek 35. Gorączka w 3 stopniu ciężkości



Rysunek 36. Ból mięśni w 3 stopniu ciężkości

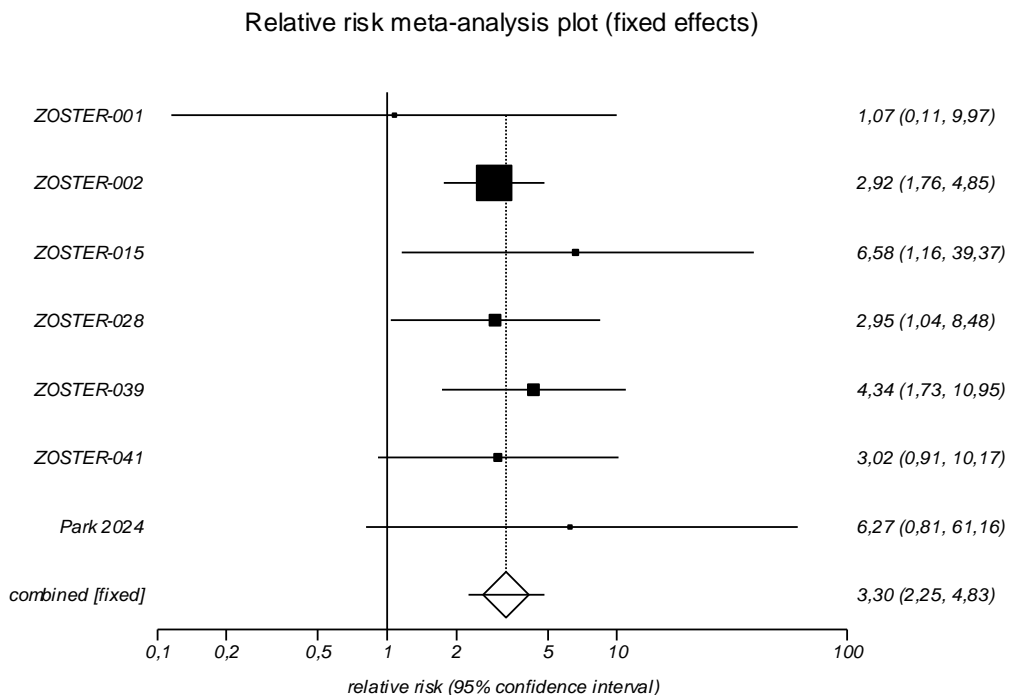


Tabela 62. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne w 3 stopniu ciężkości

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Ogółem 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)</b>									
Zoster-002	ZOSTER-002	119/901	13,2	54/892	6,1	2,18 [1,61; 2,97]	0,07 [0,04; 0,10]	13,98 [10,08; 22,38]	wysoki
Zoster-028	ZOSTER-028	25/112	22,3	17/110	15,5	1,44 [0,84; 2,51]	0,07 [-0,04; 0,17]	NS	wysoki
Zoster-039	ZOSTER-039	43/278	15,5	17/274	6,2	2,49 [1,47; 4,25]	0,09 [0,04; 0,15]	10,80 [6,85; 23,92]	wysoki
Zoster-041	ZOSTER-041	13/131	9,9	11/132	8,3	1,19 [0,56; 2,52]	0,02 [-0,06; 0,09]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>200/1422</b>	<b>14,1</b>	<b>99/1408</b>	<b>7,0</b>	<b>2,00</b> <b>[1,59; 2,51]</b>	<b>0,07</b> <b>[0,05; 0,09]</b>	<b>14,23</b> <b>[10,80; 20,89]</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,026758 (df = 3) P = 0,2586									
<b>Ból mięśni 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)</b>									
Zoster-001	7 dni	1/28	3,6	1/30	3,3	1,07 [0,11; 9,97]	0,002 [-0,14; 0,15]	NS	wysoki
Zoster-002	7 dni	56/901	6,2	19/892	2,1	2,92 [1,76; 4,85]	0,04 [0,02; 0,06]	24,48 [16,57; 43,64]	wysoki
Zoster-015	7 dni	10/73	13,7	1/48	2,1	6,58 [1,16; 39,37]	0,12 [0,01; 0,22]	8,61 [4,59; 67,88]	wysoki
Zoster-028	7 dni	12/112	10,7	4/110	3,6	2,95 [1,04; 8,48]	0,07 [0,003; 0,15]	14,13 [6,82; 347,83]	wysoki
Zoster-039	7 dni	22/278	7,9	5/274	1,8	4,34 [1,73; 10,95]	0,06 [0,03; 0,10]	16,42 [9,93; 37,29]	wysoki
Zoster-041	7 dni	9/131	6,9	3/132	2,3	3,02 [0,91; 10,17]	0,05 [-0,01; 0,11]	NS	wysoki
Park 2024	14 dni	13/49	26,5	0/11	0,0	6,27 [0,81; 61,16]	0,23 [0,02; 0,42]	4,36 [2,39; 46,52]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7-14 dni</b>	<b>123/1572</b>	<b>7,8</b>	<b>33/1497</b>	<b>2,2</b>	<b>3,30</b> <b>[2,25; 4,83]</b>	<b>0,05</b> <b>[0,04; 0,07]</b>	<b>19,39</b> <b>[15,05; 27,25]</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 1,903254 (df = 6) P = 0,9284									
<b>Zmęczenie 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiające codzienną aktywność)</b>									
Zoster-001	7 dni	1/28	3,6	1/30	3,3	1,07 [0,11; 9,97]	0,002 [-0,14; 0,15]	NS	wysoki
Zoster-002	7 dni	66/901	7,3	31/892	3,5	2,11 [1,39; 3,19]	0,04 [0,02; 0,06]	25,97 [16,63; 55,89]	wysoki
Zoster-015	7 dni	12/73	16,4	4/48	8,3	1,97 [0,72; 5,59]	0,08 [-0,05; 0,20]	NS	wysoki
Zoster-028	7 dni	16/112	14,3	8/110	7,3	1,96 [0,90; 4,34]	0,07 [-0,01; 0,16]	NS	wysoki
Zoster-039	7 dni	23/278	8,3	10/274	3,6	2,27 [1,12; 4,61]	0,05 [0,01; 0,09]	21,63 [11,28; 142,69]	wysoki
Zoster-041	7 dni	4/131	3,1	6/132	4,5	0,67 [0,21; 2,17]	-0,01 [-0,07; 0,04]	NS	wysoki
Park 2024	14 dni	13/49	26,5	0/11	0,0	6,27 [0,81; 61,16]	0,23 [0,02; 0,42]	4,36 [2,39; 46,52]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7-14 dni</b>	<b>135/1572</b>	<b>8,6</b>	<b>60/1497</b>	<b>4,0</b>	<b>2,00</b> <b>[1,49; 2,70]</b>	<b>0,04</b> <b>[0,02; 0,06]</b>	<b>24,47</b> <b>[17,37; 41,41]</b>	<b>wysoki</b>

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,012067 (df = 6) P = 0,675									
<b>Ból głowy 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)</b>									
Zoster-001	7 dni	0/28	0,0	0/30	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-002	7 dni	26/901	2,9	10/892	1,1	2,57 [1,27; 5,23]	0,02 [0,005; 0,03]	56,67 [31,37; 203,13]	wysoki
Zoster-015	7 dni	6/73	8,2	2/48	4,2	1,97 [0,48; 8,36]	0,04 [-0,07; 0,13]	NS	wysoki
Zoster-028	7 dni	6/112	5,4	3/110	2,7	1,96 [0,55; 7,04]	0,03 [-0,03; 0,09]	NS	wysoki
Zoster-039	7 dni	12/278	4,3	6/274	2,2	1,97 [0,78; 5,01]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS	wysoki
Zoster-041	7 dni	2/131	1,5	5/132	3,8	0,40 [0,09; 1,77]	-0,02 [-0,07; 0,02]	NS	wysoki
Park 2024	14 dni	8/49	16,3	0/11	0,0	3,95 [0,49; 39,17]	0,13 [-0,09; 0,29]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7-14 dni</b>	<b>60/1544</b>	<b>3,9</b>	<b>26/1467</b>	<b>1,8</b>	<b>1,97</b> <b>[1,24; 3,11]</b>	<b>0,02</b> <b>[0,01; 0,03]</b>	<b>56,55</b> <b>[34,31; 160,72]</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,4423 (df = 5) P = 0,4876									
<b>Dreszcze 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)</b>									
Zoster-002	7 dni	35/901	3,9	7/892	0,8	4,95 [2,26; 10,87]	0,03 [0,02; 0,05]	32,26 [21,53; 55,88]	wysoki
Zoster-015	7 dni	4/131	3,1	2/132	1,5	2,02 [0,44; 9,30]	0,02 [-0,03; 0,06]	NS	wysoki
Zoster-028	7 dni	11/73	15,1	0/48	0,0	15,18 [1,63; 149,54]	0,15 [0,08; 0,26]	6,84 [3,80; 12,05]	wysoki
Zoster-039	7 dni	6/112	5,4	3/110	2,7	1,96 [0,55; 7,04]	0,03 [-0,03; 0,09]	NS	wysoki
Zoster-041	7 dni	11/278	4,0	0/274	0,0	22,67 [2,31; 224,43]	0,04 [0,02; 0,07]	25,34 [13,52; 40,24]	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>67/1495</b>	<b>4,5</b>	<b>12/1456</b>	<b>0,8</b>	<b>4,97</b> <b>[2,74; 9,00]</b>	<b>0,04</b> <b>[0,02; 0,05]</b>	<b>28,24</b> <b>[21,38; 41,58]</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,607776 (df = 4) P = 0,33									
<b>Gorączka 3 stopnia ciężkości (&gt;39°C)</b>									
Zoster-001	7 dni	0/28	0,0	0/30	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-002	7 dni	3/901	0,3	1/892	0,1	2,97 [0,43; 20,71]	0,002 [-0,003; 0,01]	NS	wysoki
Zoster-015	7 dni	0/73	0,0	0/48	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-028	7 dni	0/112	0,0	0/110	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
Zoster-039	7 dni	3/278	1,1	1/274	0,4	2,96 [0,43; 20,57]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	wysoki
Zoster-041	7 dni	1/131	0,8	0/132	0,0	3,02 [0,25; 36,64]	0,01 [-0,01; 0,05]	NS	wysoki
Park 2024	14 dni	7/49	14,3	0/11	0,0	3,48 [0,42; 34,77]	0,11 [-0,09; 0,29]	NS	wysoki

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Wynik metaanalizy	7-14 dni	14/1359	1,0	2/1309	0,2	3,10 [0,86; 11,16]	0,01 [0,00; 0,01]	189,68 [96,02; 7 812,50]	wysoki
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,010059 (df = 3) P = 0,9997							
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)</b>									
Zoster-001	7 dni	1/28	3,6	0/30	0,0	3,21 [0,27; 38,44]	0,04 [-0,05; 0,23]	NS	wysoki
Zoster-002	7 dni	18/901	2,0	17/892	1,9	1,05 [0,55; 2,00]	0,001 [-0,01; 0,01]	NS	wysoki
Zoster-015	7 dni	2/73	2,7	1/48	2,1	1,32 [0,18; 9,92]	0,01 [-0,08; 0,08]	NS	wysoki
Zoster-028	7 dni	6/112	5,4	7/110	6,4	0,84 [0,30; 2,32]	-0,01 [-0,08; 0,06]	NS	wysoki
Zoster-039	7 dni	9/278	3,2	3/274	1,1	2,96 [0,88; 10,03]	0,02 [-0,003; 0,05]	NS	wysoki
Zoster-041	7 dni	1/131	0,8	1/132	0,8	1,01 [0,11; 9,59]	0,00 [-0,03; 0,04]	NS	wysoki
Park 2024	14 dni	0/49	0,0	0/11	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki
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	wysoki
		Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,863264 (df = 5) P = 0,7211							
<b>Ból stawów 3 stopnia ciężkości</b>									
Park 2024	14 dni	5/49	10,2	0/11	0,0	2,56 [0,30; 25,98]	0,07 [-0,13; 0,24]	NS	wysoki
<b>Wysypka 3 stopnia ciężkości</b>									
Park 2024	14 dni	2/49	4,1	0/11	0,0	1,16 [0,12; 12,78]	0,01 [-0,21; 0,14]	NS	wysoki

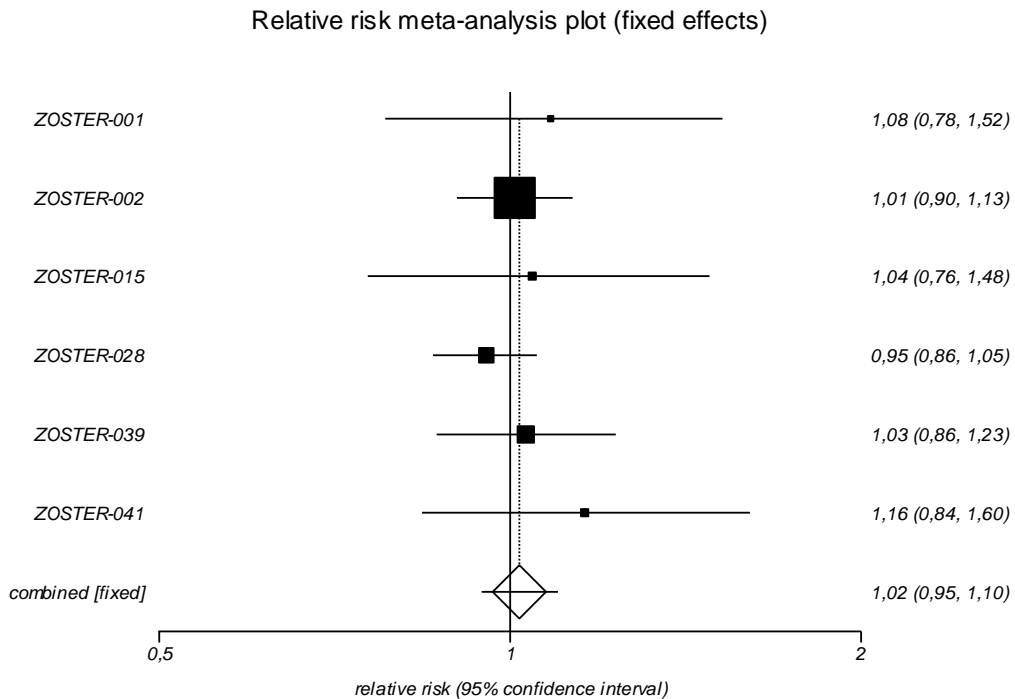
### 11.1.10. Niespodziewane zdarzenia niepożądane

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

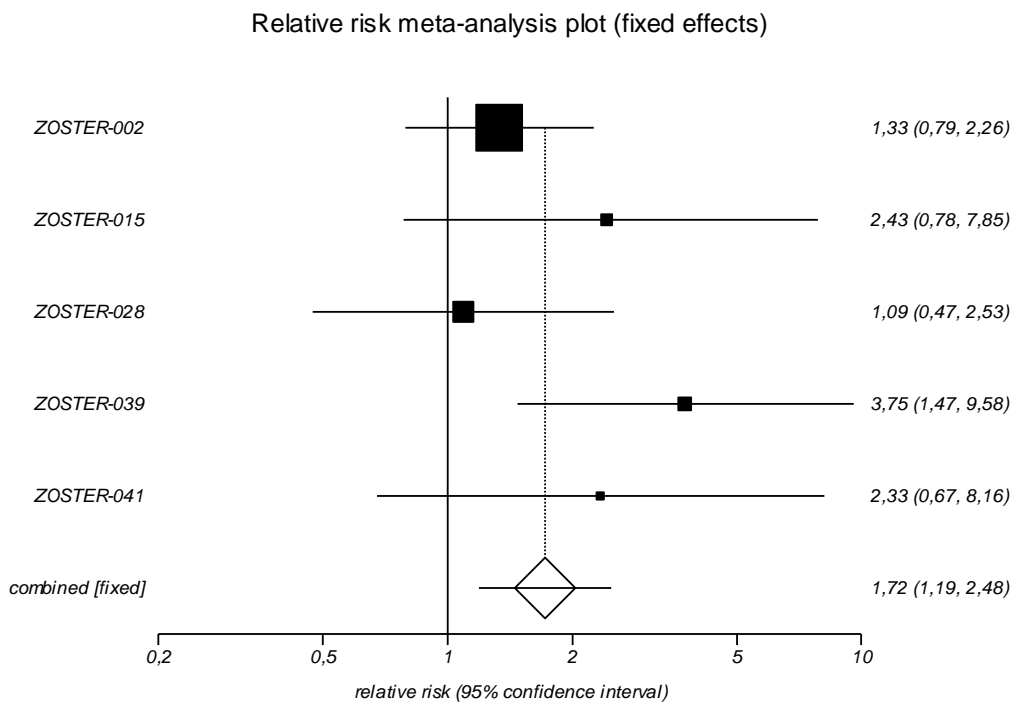
Kumulacja ilościowa wyników badań klinicznych włączonych do metaanalizy nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami Shingrix® i placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=1,02 [CI<sub>95%</sub>: 0,95; 1,10]). Szczepionka Shingrix® względem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

ze szczepieniem (RR= 1,13 [CI<sub>95%</sub>: 0,88; 1,46]), w tym tych w 3 stopniu ciężkości (RR=2,14 [CI<sub>95%</sub>: 0,82; 5,62]) (Tabela 63, Rysunek 37 - Rysunek 39).

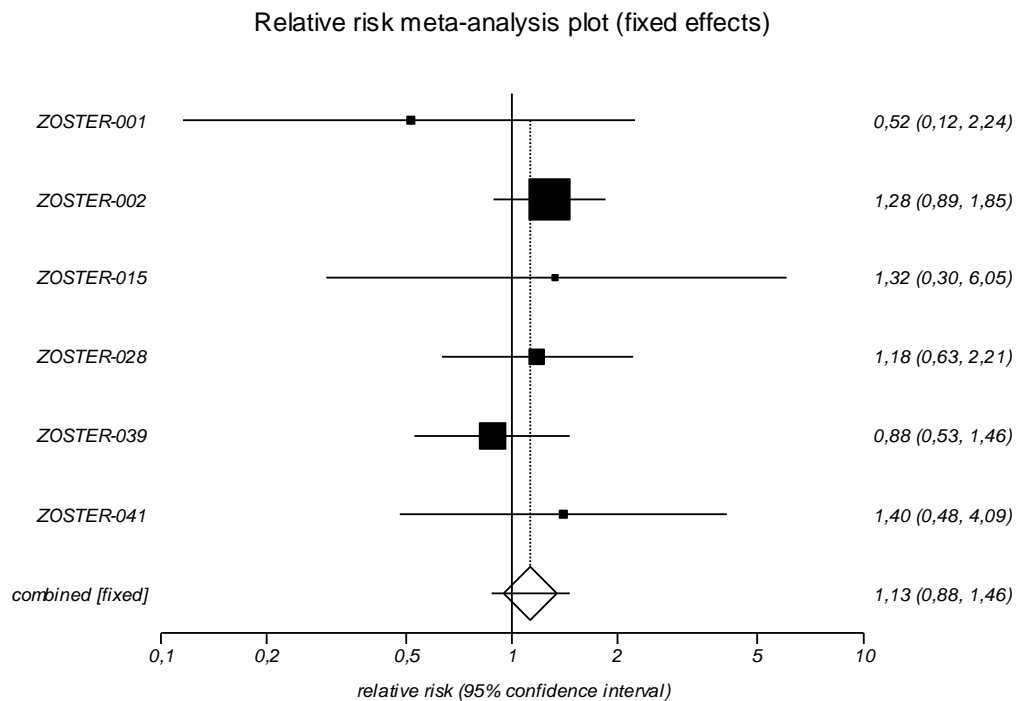
**Rysunek 37. Niespodziewane zdarzenia niepożądane ogółem**



**Rysunek 38. Niespodziewane zdarzenia niepożądane w 3 stopniu ciężkości**



Rysunek 39. Niebezpieczne zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem



Rysunek 40. Niebezpieczne zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w 3 stopniu ciężkości

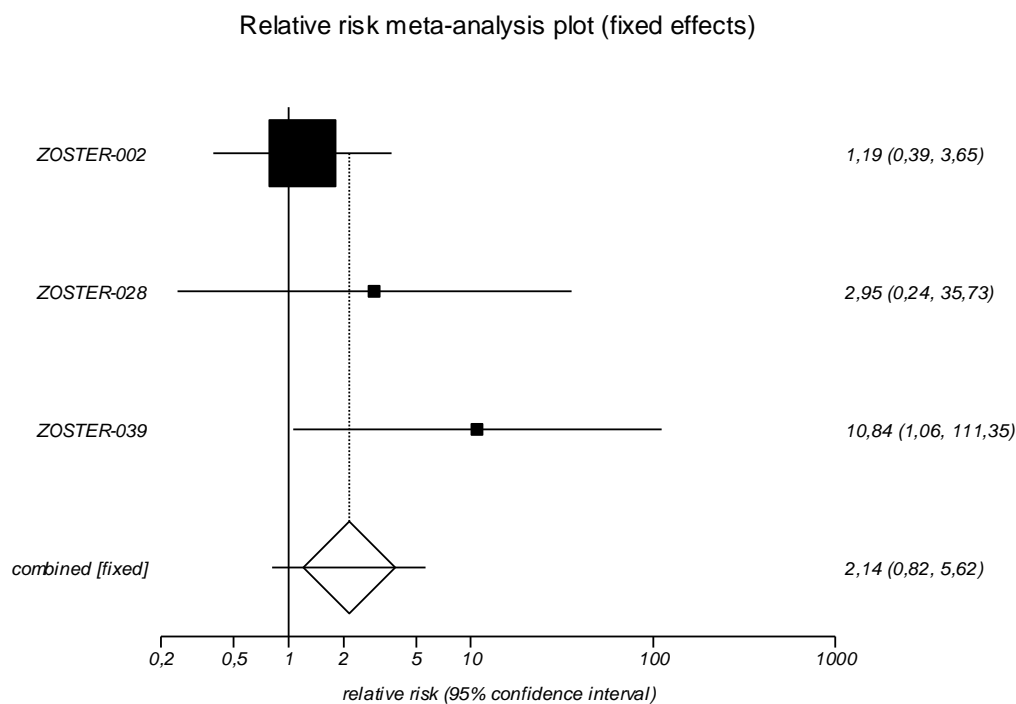


Tabela 63. Niespodziewane zdarzenia niepożądane

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
<b>Ogółem</b>									
Zoster-001	30 dni	22/29	75,9	21/30	70,0	1,08 [0,78; 1,52]	0,06 [-0,17; 0,28]	NS	wysoki
Zoster-002	30 dni	360/901	40,0	353/892	39,6	1,01 [0,90; 1,13]	0,004 [-0,04; 0,05]	NS	wysoki
Zoster-015	30 dni	41/74	55,4	26/49	53,1	1,04 [0,76; 1,48]	0,02 [-0,15; 0,20]	NS	wysoki
Zoster-028	30 dni	100/117	85,5	103/115	89,6	0,95 [0,86; 1,05]	-0,04 [-0,13; 0,05]	NS	wysoki
Zoster-039	30 dni	134/283	47,3	128/279	45,9	1,03 [0,86; 1,23]	0,01 [-0,07; 0,10]	NS	wysoki
Zoster-041	30 dni	51/132	38,6	44/132	33,3	1,16 [0,84; 1,60]	0,05 [-0,06; 0,17]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>30 dni</b>	<b>708/1536</b>	<b>46,1</b>	<b>675/1497</b>	<b>45,1</b>	<b>1,02</b> <b>[0,95; 1,10]</b>	<b>0,01</b> <b>[-0,03; 0,04]</b>	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,568647 (df = 5) P = 0,7661									
<b>Ogółem w 3 stopniu ciężkości</b>									
Zoster-002	30 dni	31/901	3,4	23/892	2,6	1,33 [0,79; 2,26]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	wysoki
Zoster-015	30 dni	11/74	14,9	3/49	6,1	2,43 [0,78; 7,85]	0,09 [-0,03; 0,20]	NS	wysoki
Zoster-028	30 dni	10/117	8,5	9/115	7,8	1,09 [0,47; 2,53]	0,01 [-0,07; 0,08]	NS	wysoki
Zoster-039	30 dni	19/283	6,7	5/279	1,8	3,75 [1,47; 9,58]	0,05 [0,02; 0,09]	20,32 [11,54; 58,40]	wysoki
Zoster-041	30 dni	7/132	5,3	3/132	2,3	2,33 [0,67; 8,16]	0,03 [-0,02; 0,09]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>78/1507</b>	<b>5,2</b>	<b>43/1467</b>	<b>2,9</b>	<b>1,72</b> <b>[1,19; 2,48]</b>	<b>0,02</b> <b>[0,01; 0,04]</b>	<b>47,05</b> <b>[28,40; 137,04]</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 4,914873 (df = 4) P = 0,2961									
<b>Ocenione jako związane ze szczepieniem</b>									
Zoster-001	30 dni	2/29	6,9	4/30	13,3	0,52 [0,12; 2,24]	-0,06 [-0,24; 0,11]	NS	wysoki
Zoster-002	30 dni	60/922	6,5	47/924	5,1	1,28 [0,89; 1,85]	0,01 [-0,01; 0,04]	NS	wysoki
Zoster-015	30 dni	4/74	5,4	2/49	4,1	1,32 [0,30; 6,05]	0,01 [-0,09; 0,10]	NS	wysoki
Zoster-028	30 dni	18/117	15,4	15/115	13,0	1,18 [0,63; 2,21]	0,02 [-0,07; 0,12]	NS	wysoki
Zoster-039	30 dni	25/283	8,8	28/279	10,0	0,88 [0,53; 1,46]	-0,01 [-0,06; 0,04]	NS	wysoki
Zoster-041	30 dni	7/132	5,3	5/132	3,8	1,40 [0,48; 4,09]	0,02 [-0,04; 0,07]	NS	wysoki
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>7 dni</b>	<b>116/1557</b>	<b>7,5</b>	<b>101/1529</b>	<b>6,6</b>	<b>1,13</b> <b>[0,88; 1,46]</b>	<b>0,01</b> <b>[-0,01; 0,03]</b>	<b>NS</b>	<b>wysoki</b>
Test heterogeniczności: Cochran Q = 2,428406 (df = 5) P = 0,7872									



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

## 12. Badania oceniające skuteczność praktyczną szczepionki Shingrix®

Odnaleziono 5 nierandomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność praktyczną szczepionki Shingrix® w populacji osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec (Baumrin 2021 [59], Desai 2024 [60], Izurieta 2021 [61], Khan 2022 [62], Kochhar 2021 [63]).

Wszystkie prace to badania obserwacyjne z grupą kontrolną, w których oceniano szczepionkę Shingrix® w grupie osób zaszczepionych w porównaniu do grupy osób niezaszczepionych. W pracy Baumrin 2021 oceny skuteczności dokonano jedynie w grupie osób zaszczepionych. Odnalezione badania pod względem metodologicznym stanowią prospektywne (2 prace) i retrospektywne (3 prace) badania kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.

We włączonych pracach uczestniczyło od 117 do 978 348 osób zaszczepionych dwoma dawkami szczepionki Shingrix®. W dwóch pracach większy odsetek stanowiły kobiety (50,5% i 57,2%), w dwóch natomiast mężczyźni (58% i 92,9%). W trzech pracach uwzględniono osoby w wieku co najmniej 50 lat, w jednej co najmniej 65 lat, natomiast w pracy Baumrin 2021 do badania włączono osoby w wieku od 19 do 76 lat (średnia wieku wynosiła 55 lat). Informacje dotyczące okresu obserwacji przedstawiono w 4 pracach, gdzie okres ten wynosił od 7,1 miesiąca (Izurieta 2021) do 900 dni (Desai 2024) po zaszczepieniu. Żadne z badań nie dotyczy populacji ogólnej, z wyjątkiem pracy Izurieta 2021, w której wyodrębniono podgrupę z obniżoną odpornością. W trzech badaniach (Desai 2024, Khan 2022, Kochhar 2021) uczestniczyły osoby z nieswoistym zapaleniem jelit (IBD), w jednej osoby po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych (alloHCT) (Baumrin 2021), natomiast w pracy Izurieta 2021 uwzględniono podgrupę pacjentów z obniżoną odpornością ogółem.

Odnalezione badania to prace przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, opierające się na danych z jednego ośrodka badawczego (Baumrin 2021), albo z bazy *the Veterans Affair Healthcare System* (Khan 2022), danych uzyskanych z elektronicznego przeszukania bazy rekordów medycznych przy wykorzystaniu oprogramowania *Explorys* (Kochhar 2021), danych z wieloośrodkowej sieci badawczej *TriNetX* (Desai 2024) lub danych *Medicare* (Izurieta 2021).

Odnalezione doniesienia naukowe poddano ocenie wiarygodności z wykorzystaniem skali NOS dla badań kohortowych, w której uzyskały 7-9 punktów na 9 możliwych, należy więc je uznać za prace o wysokiej wiarygodności metodycznej.

W tabelach poniżej zestawiono najważniejsze dane dotyczące charakterystyki badań klinicznych (Tabela 64) oraz szczegółową ocenę ich jakości oraz wiarygodności (Tabela 65).

**Tabela 64. Charakterystyka badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix® u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec**

Badanie	Miejsce badania	Rodzaj / podtyp badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczba osób uwzględniona w analizie	% kobiet w badaniu	Wiek uczestników badania	Ocena w skali NOS
Baumrin 2021 [59]	USA	kohortowe prospektywne / IIIC	zaszczepieni w okresie XII.2018 – VI.2020	Osoby po przeszczepie allogenicznym HCT w wieku ≥18 lat	Zaszczepieni 9-12 miesięcy po aHCT: <b>117</b> (74%) Zaszczepieni 12-24 miesięcy po aHCT: <b>51</b> (26%)	42%	średnia: 55 lat zakres: 19-76 lat	9
Desai 2024 [60]	USA	kohortowe retrospektywne / IIID	średnio 900,9 dni	Osoby z nieswoistym zapaleniem jelit	Zaszczepieni: <b>5489</b> ( <b>5,7%</b> ) Niezaszczepieni: <b>95 628</b>	57,2%	średnia: 63,2	9
Izurieta 2021 [61]	USA	kohortowe prospektywne / IIIB	2 lata (1.XI.2017 – 20.X.2019) mediana: 2,9/7,1 mies. po szczepieniu 1/2 dawką	Osoby immunokompetentne i z upośledzeniem odporności	Niezaszczepieni: <b>10 355 683</b> Zaszczepieni 1 dawką: <b>463 805</b> (4,5%) Zaszczepieni 2 dawką: <b>978 348</b> (9,4%)	brak danych	≥65 lat	9
Khan 2022 [62]	USA	kohortowe retrospektywne / IIID	zaszczepieni w okresie 3.I.2018 – 31.X.2019. średnia 1,13 lat po szczepieniu	Osoby z nieswoistym zapaleniem jelit	Niezaszczepieni: <b>26 549</b> Zaszczepieni 1 dawką: <b>1 876</b> Zaszczepieni 2 dawką: <b>4 875</b>	7,1%	≥50 lat	9
Kochhar 2021 [63]	USA	kohortowe retrospektywne / IIID	zaszczepieni w okresie X.2017 – VI.2019 minimum: 9 mies. po szczepieniu	Osoby z nieswoistym zapaleniem jelit	Niezaszczepieni: <b>94 540</b> Zaszczepieni 2 dawką: <b>1 180</b>	50,5%	≥50 lat	7

Tabela 65. Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix® u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec

Część/ obszar oceny	Pytanie	Baumrin 2021 [59]	Desai 2024 [60]	Izurieta 2021 [61]	Khan 2022 [62]	Kochhar 2021 [63]
<b>Dobór pacjentów</b>	Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik?	*	*	*	*	*
	Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik?	*	*	*	*	*
	W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	*	*	*	*	*
	Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania?	*	*	*	*	*
<b>Czynniki zakłócające</b>	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	**	**	**	**	-
<b>Ocena efektów zdrowotnych</b>	Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	*	*	*	*	*
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	*	*	*	*	*
	Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	*	*	*	*	*
<b>SUMA</b>		<b>9</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>7</b>

W tabeli poniżej (Tabela 66) przedstawiono wyniki badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix® m. in. w zakresie ochrony przed półpasiec.

U osób po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych, które otrzymały 2 dawki Shingrix®, częstość półpaśca oszacowano na 28,3/1 000 osobolat przy medianie okresu obserwacji 281 dni. U osób z IBD (w tym u osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub chorobą Crohna) z zastosowaniem Shingrix® (obie dawki) pozwala istotnie statystycznie zmniejszyć ryzyko półpaśca (w tym w podgrupach wiekowych 50-60 lat i >60 lat) w stosunku do osób niezaszczepionych, jednak ryzyko to jest nadal na wyższym poziomie niż w populacji ogólnej (OR=3,06 [1,87; 5,02]). Wykazano, że podanie RZV u osób z IBD w trakcie terapii immunosupresyjnej czy steroidowej również jest skuteczne w zakresie ochrony przed HZ. U osób z IBD nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą zaszczepioną RZV i kohort niezaszczepioną w odniesieniu do ryzyka półpaśca o ciężkim przebiegu, ryzyka neuralgii popółpaścowej, ani ryzyka wizyty na oddziale ratunkowym.

W pracy Izurieta 2021 wykazano, że podanie 2 dawek RZV u osób z chorobami autoimmunologicznymi nie wpływa istotnie statystycznie na skuteczność szczepionki. Wskaźniki skuteczności były niższe niż te uzyskane w innych badaniach klinicznych, co prawdopodobnie wynikało z różnic w definicji punktu końcowego.

Tabela 66. Wyniki badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix® u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpaśca

Badanie	Liczba / częstość przypadków półpaśca	Wyniki dotyczące skuteczności	Wnioski autorów badania
Baumrin 2021 [59]	<p>W okresie obserwacji półpaśca wystąpił u 4 (2,5%) ze 157 osób po 10 do 115 dni po szczepieniu (od 383 do 911 dni po przeszczepie i od 9 do 206 dni po przerwaniu profilaktyki przeciwwirusowej).</p> <p>Czas między dawkami szczepienia wahał się od 49 do 140 dni. Jeden przypadek (0,6%) zakończył się zgonem, objawiając się 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# i 28,3/1 000 osobołat przy medianie okresu obserwacji 281 dni dla populacji mTVC##.</p>	<p>Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń</p>	<p>Konieczne są dalsze badania kliniczne w celu określenia skuteczności RZV w tej populacji.</p>
Desai 2024 [60]	<p>Średni okres obserwacji w grupie RZV i grupie kontrolnej wynosił 900,9 i 846,3 dni odpowiednio. Po procedurze dopasowania u 52 pacjentów [1,09%] z grupie zaszczepionej RZV i 123 pacjentów [2,4%] w grupie kontrolnej rozwinął się HZ.</p> <p>Współczynnik zapadalności na HZ w kohorcie RZV wynosił 10,9 na 1000 osobołat, a w kohorcie kontrolnej 24,2 na 1000 osobołat.</p>	<p>Wykazano niższe ryzyko HZ u zaszczepionych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (OR=0,41, [0,27; 0,63]) i chorobą Crohna (OR=0,44 [0,26; 0,74]) w porównaniu z kohortą kontrolną. Ryzyko HZ u pacjentów z IBD było również niższe u pacjentów w grupach wiekowych 50–65 lat (OR=0,41 [0,25; 0,68]) i &gt;65 lat (OR=0,64 [0,42; 0,96]) w kohorcie RZV w porównaniu z kohortą kontrolną. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do: ryzyka półpaśca o ciężkim przebiegu, ryzyka neuralgii popółpaścowej, ryzyka wizyty na oddziale ratunkowym.</p> <p>RZV wpływa na zmniejszenie ryzyka HZ u osób stosujących terapię immunosupresyjną lub steroidową.</p>	<p>RZV wiąże się z niższym długoterminowym ryzykiem HZ u pacjentów w wieku ≥50 lat z IBD. Biorąc pod uwagę powszechną dostępność i bezpieczeństwo RZV, potrzebne są skuteczniejsze strategie zwiększające wyszczepialność w tej populacji wysokiego ryzyka.</p>
Izurieta 2021 [61]	<p>Brak danych w populacji osób z obniżoną odpornością.</p>	<p>U osób z obniżoną odpornością stwierdzono istotnie niższą VE po podaniu 2 dawek w porównaniu z osobami z prawidłową odpornością (HR = 1,22 [1,02; 1,46]). VE po podaniu 2 dawek wśród osób z obniżoną odpornością wynosiło 64,1% [57,2;69,8], podczas gdy wśród osób z prawidłową odpornością wynosiło 70,9% [69,3; 72,4].</p> <p>U osób z chorobami autoimmunologicznymi VE wynosiła 66,5%</p>	<p>Podanie 2 dawki u osób z chorobami autoimmunologicznymi zapewnia skuteczność na poziomie uzyskanym w populacji ogólnej. Uzyskane szacunki skuteczności były niższe niż szacunki z innych badań klinicznych, prawdopodobnie z powodu różnic w definicji punktu końcowego.</p>

Badanie	Liczba / częstość przypadków półpaśca	Wyniki dotyczące skuteczności	Wnioski autorów badania
Khan 2022 [62]	<p><u>Grupa niezaszczepionych:</u> grupa wiekowa 50-60 lat: 69 przypadków HZ na 5 995 osób włączonych / IR=3,93 na 1 tys. osobolat grupa wiekowa &gt;60 lat: 268 przypadków HZ na 20 554 osób włączonych / IR=4,57 na 1 tys. osobolat</p> <p><u>Grupa zaszczepionych (1 dawka):</u> grupa wiekowa 50-60 lat: 1 przypadek HZ na 358 osób włączonych / IR=1,79 na 1 tys. osobolat grupa wiekowa &gt;60 lat: 7 przypadków HZ na 1 518 osób włączonych / IR=2,48 na 1 tys. osobolat</p> <p><u>Grupa zaszczepionych (2 dawki):</u> grupa wiekowa 50-60 lat: 0 przypadków HZ na 655 osób włączonych / IR=0,0 na 1 tys. osobolat grupa wiekowa &gt;60 lat: 8 przypadków HZ na 4 220 osób włączonych / IR=1,8 na 1 tys. osobolat</p>	<p>Szczepienie RZV (dwie dawki) wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem zakażenia HZ zarówno w grupie wiekowej 50-60 lat (HR=0,0 [0-0]; p&lt;0,001), jak i &gt;60 lat (HR=0,39 [0,19; 0,80; p=0,01).</p> <p>W przypadku zastosowania tylko 1 dawki szczepionki nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do grupy niezaszczepionej, zarówno w grupie wiekowej 50-60 lat (HR=0,44 [0,06-3,17]; p=0,415), jak i &gt;60 lat (HR=0,52 [0,24; 1,10]; p=0,088).</p>	<p>Pełne szczepienie RZV wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem zakażenia HZ zarówno w grupie wiekowej 50-60 lat, jak i &gt;60 lat.</p> <p>Należy dołożyć większych starań, aby zaszczepić RZV wszystkich pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit.</p>
	Kochhar 2021 [63]	Brak danych	<p>Pacjenci z IBD, którzy otrzymali 2 dawki RZV, mieli istotnie mniejsze prawdopodobieństwo rozwoju półpaśca w porównaniu z osobami niezaszczepionymi (OR=0,36 [0,23; 0,56]).</p> <p>Szczepionka RZV była skuteczna w zdrowej populacji ogólnej, otrzymując 2 dawki RZV w porównaniu do osób niezaszczepionych (OR=0,74 [0,59; 0,92]). Pomimo porównywalnej skuteczności szczepionki RZV w zapobieganiu rozwojowi półpaśca u pacjentów z IBD i w ogólnej populacji, pacjenci z IBD nadal byli narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju półpaśca (oszacowano 3-krotnie większe ryzyko półpaśca u zaszczepionych pacjentów z IBD niż w populacji ogólnej poddanej szczepieniu (OR=3,06 [1,87; 5,02]). Podobnie pacjenci z IBD, którzy nie otrzymali szczepionki RZV, również byli narażeni na zwiększone ryzyko półpaśca (OR=6,21 [6,02; 6,41]) w porównaniu z populacją ogólną, która nie otrzymała szczepionki.</p>

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

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

# 13. Zestawienie i wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych

W ramach systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 11 przeglądów systematycznych i raportów HTA dotyczących zastosowania szczepionki Shingrix® przeciwko półpaścowi u osób w wieku  $\geq 18$  lat o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec lub w populacji ogólnej, w której uwzględniono również pacjentów o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

Do analizy włączano przeglądy systematyczne niezależnie od wyniku oceny w skali AMSTAR-2. Odnalezione przeglądy to prace od krytycznie niskiej (1 przegląd) do umiarkowanej wiarygodności. Z analizy wykluczono prace ukierunkowane tylko na ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepień przeciwko półpaścowi w populacji ogólnej w wieku od 50 lat. Z analizy wykluczano również prace ukierunkowane na ocenę innych szczepionek niż Shingrix® albo doniesienia oceniające szeroko szczepienia przeciwko półpaścowi bez wyodrębnienia wyników dla szczepionki Shingrix®.

W [Tabela 67](#) przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski z 11 odnalezionych przeglądów systematycznych.

W pracy Gidengil 2021 oraz Jia 2023 dokonano jedynie oceny bezpieczeństwa szczepionki Shingrix®, w dwóch innych pracach (Senderovich 2019, Mbinta 2022) przedstawiono dane dotyczące tylko skuteczności szczepionek przeciwko półpaścowi, a w pozostałych 7 przeglądach oceniono zarówno bezpieczeństwo, jak również skuteczność i/lub immunogenność szczepionek przeciwko półpaścowi. Trzy z odnalezionych przeglądów systematycznych (Racine 2020, Parikh 2023, Zeevaert 2023) ukierunkowane były wyłącznie na ocenę szczepionki Shingrix®, pozostałe zaś oceniały zarówno szczepionkę Shingrix®, jak i Zostavax®. Celem dwóch prac było porównanie dwóch dostępnych szczepionek przeciwko półpaścowi [78, 81]. W odnalezionych pracach, oprócz badań RCT, uwzględniano również badania obserwacyjne. We wszystkich pracach, z wyjątkiem czterech [82, 83, 87, 88] wyniki włączonych badań klinicznych poddano kumulacji ilościowej (metaanaliza). W dwóch przeglądach (Gidengil 2021, Tricco 2018) włączano również badania, w których uczestniczyły osoby z obniżoną odpornością, jednak nie przeprowadzono analiz ograniczonych do tej subpopulacji.

Na podstawie dostępnych doniesień naukowych można stwierdzić, że szczepionka Shingrix® jest skuteczna w zapobieganiu półpaśca i neuralgii półpaścowej u osób o zwiększonym ryzyku

zachorowania na półpasiec, a jej profil bezpieczeństwa należy uznać za akceptowalny. U osób ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na półpasiec wykazano, że szczepionka Shingrix® jest bardziej skuteczna niż Zostavax®. Nie odnotowano różnicy w skuteczności między Zostavax® a placebo u osób z wybranymi stanami chorobowymi wpływającymi na upośledzenie odporności [78]. W jednym z odnalezionych przeglądów [79], na podstawie dwóch badań kohortowych, skuteczność szczepionki Zostavax® u osób z obniżoną odpornością została oszacowana na poziomie 45,1%. Jednakże w praktyce żywe szczepionki u osób z upośledzoną odpornością nie są stosowane z uwagi na możliwość replikacji wirusa szczepionkowego.

Autorzy odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują, że obie dostępne szczepionki są ogólnie dobrze tolerowane. Szczepionka RZV zwiększa ryzyko wystąpienia miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych, jak też zdarzeń o charakterze ogólnoustrojowym. Większość raportowanych zdarzeń charakteryzowała się jednak łagodnym bądź umiarkowanym nasileniem i miała charakter przejściowy. RZV w porównaniu do placebo nie zwiększa ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych [78, 81]. Ból w miejscu wstrzyknięcia jest najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem szczepionki. Nie odnotowano różnicy w częstości występowania działań niepożądanych między grupami z i bez upośledzenia odporności [78]. W pracy Zeevaert 2023 nie odnotowano żadnych niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa ani w RCT z udziałem osób dorosłych z prawidłową lub obniżoną odpornością, ani w badaniach obserwacyjnych, jak również z danych pochodzących z nadzoru po wprowadzeniu szczepionki do obrotu. Zwiększona reaktogenność po szczepieniu RZV, ograniczona pod względem zakresu i czasu trwania, nie wpłynęła na znaczący spadek wyszczepialności drugą dawką.

Główne badania rejestracyjne dla szczepionek przeciwko półpaścowi obejmują okres obserwacji wynoszący około 3 lat. Na chwilę obecną nie ma dowodów wskazujących na to, aby potrzebne było podanie dawki przypominającej po szczepieniu podstawowym, aczkolwiek w pracy Senderovich 2019 [82] wskazuje się, że podanie dawki przypominającej u osób przebywających w zakładach opieki długoterminowej wpływa na poprawę immunogenności i jest bezpieczne.

W pracy Senderovich 2019 dokonano oceny szczepień u pacjentów przebywających w domach opieki. Wykazano, że szczepienia przeciwko półpaścowi są skuteczne u osób przebywających w zakładach opieki długoterminowej i powinny być stosowane tak jak w populacji ogólnej. Postuluje się natomiast rozszerzenie przedziału wiekowego dla osób przebywających w domach opieki, który uprawniałby do otrzymania szczepienia. Zachęta i ułatwienie szczepień dla takich osób jest szczególnie istotne, gdyż z uwagi na wiek i wielochorobowość są one bardziej podatne na zachorowanie na półpasiec.

W przeglądzie Xia 2022 uwzględniono 17 badań RCT i 19 badań kohortowych. Wśród włączonych badań uwzględniono również prace, w których uczestniczyły osoby z guzami litymi, nowotworami hematologicznymi, czy po przeszczepach szpiku. Nie przeprowadzono jednak analiz w podgrupach



podzielonych ze względu na rodzaj problemu zdrowotnego będącego powodem upośledzenia odporności. Na podstawie 6 badań RCT (3 284 osób z potwierdzonym półpaścem) wykazano, że Shingrix® jest skuteczniejszy niż placebo (VE=60% [CI<sub>95%</sub>: 49%; 69%]), natomiast w przypadku szczepionki Zostavax® nie wykazano różnicy w skuteczności w porównaniu do grupy placebo u pacjentów w niektórych stanach o niskim nasileniu upośledzenia odporności. W pracy Racine 2020 skuteczność szczepionki Shingrix® u osób z nowotworami hematologicznymi wskazano na poziomie 87,2% [CI<sub>95%</sub>: 44,3%; 98,6%] do 13 miesięcy po szczepieniu, a u osób po przeszczepach komórek krwiotwórczych 72% [CI<sub>95%</sub>: 39%; 88%] i 67% [CI<sub>95%</sub>: 53%; 78%] w grupie wiekowej 18-49 lat i ≥50 lat odpowiednio (mediana okresu obserwacji wynosiła 21 miesięcy).

W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, na podstawie danych z 8 badań kohortowych w przeglądzie Xia 2022, wykazano, że Shingrix® jest bardziej skuteczny niż brak szczepienia (VE=65% [CI<sub>95%</sub>: 57%; 72%]) i Zostavax® (rVE=45% [CI<sub>95%</sub>: 30%; 59%]). Szczepienie Zostavax® u osób w niektórych stanach o niskim nasileniu upośledzenia odporności było statystycznie bardziej skuteczne niż brak szczepienia (VE=37% [CI<sub>95%</sub>: 29%; 43%]). W pracy Mbinta 2022 [79] skuteczność praktyczna dwóch dawek szczepionki Shingrix® w zakresie ochrony przed półpaścem u dorosłych z obniżoną odpornością wynosiła 64,1% [CI<sub>95%</sub>: 57,2%; 69,8%], a w przypadku szczepionki Zostavax® skuteczność szczepionki przeciwko półpaścowi wyniosła 45,1% [CI<sub>95%</sub>: 31,0%; 56,3%]. W pracy nie wskazano jednak, co było przyczyną obniżenia odporności wśród uwzględnionych w badaniach osób. W pracy Parikh 2023 skuteczność praktyczną RZV oceniono jako wysoką, a badania w warunkach rzeczywistych potwierdzają korzystny stosunek korzyści do ryzyka. Badania obserwacyjne odnalezione w pracy Zeevaert 2023 również wskazują na wysoką skuteczność szczepionki, aczkolwiek niższą niż w badaniach RCT. Ze względu na większą częstość występowania półpaśca i powikłań u dorosłych z obniżoną odpornością, w tym po HSCT, wartości NNV były znacznie niższe niż w populacji ogólnej.

W pracy Jia 2023 [85] wykazano, że u osób zaszczepionych przeciwko półpaścowi ryzyko udaru mózgu po półpaścu jest niższe niż u osób niezaszczepionych (OR=0,78 [0,68; 0,90], p=0,001).

Na podstawie zebranych danych w pracy Racine 2020 ustalono, że wśród miejscowych NOP osoby z obniżoną odpornością po podaniu Shingrix® najczęściej raportowały ból w miejscu wkłucia (od 79,5% do 98,6%), natomiast wśród systemowych działań niepożądanych zmęczenie (od 47,3% do 75,3%). Odsetek pacjentów zgłaszających poważne zdarzenia niepożądane wahał się od 8,1% do 30,8% w grupie Shingrix® i od 4,1% do 36,5% w grupie placebo. Poważne zdarzenia niepożądane uznane za związane ze szczepieniem zgłoszono u <1% pacjentów, zarówno w grupie Shingrix®, jak również w grupie placebo. W żadnym badaniu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami Shingrix® i placebo w odniesieniu do ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych. Wśród poważnych zdarzeń niepożądanych uznanych za związane ze szczepieniem odnotowano zapalenie płuc, gorączkę neutropeniczną, immunologiczną plamicę małopłytkową, zapalenie naczyń skóry, bóle

stawów, migotanie przedsionków, zapalenie błon śluzowych, chłoniak Burkitta i zgon. Jeden zgon został sklasyfikowany przez badaczy jako „prawdopodobnie związany ze szczepieniem” (śmierć nastąpiła u noworodka w wyniku trudności w oddychaniu kilka minut po urodzeniu; matka otrzymała ostatnią dawkę Shingrix® 34 dni przed ostatnią miesiączką). Odsetek pacjentów, u których wystąpiły istotne klinicznie zdarzenia związane z chorobą, wynosił od 0,0% do 20,0% w grupie RZV i od 0,0% do 26,7% w grupie placebo.

Ponadto w pracy Xia 2022 wykazano, że ryzyko NOP w miejscu podania szczepionki, systemowych AE, poważnych działań niepożądanych po podaniu Shingrix® oraz Zostavax® było podobne u pacjentów immunokompetentnych, jak i u pacjentów z obniżoną odpornością.

Do odnalezionych przeglądów systematycznych nie włączono innych randomizowanych badań klinicznych ani badań ukierunkowanych na efektywność praktyczną niż te uwzględnione w niniejszej analizie. Wyniki opisanych przeglądów są zbieżne z wynikami niniejszej analizy, która jest opracowaniem najbardziej aktualnym i uwzględnia również doniesienia naukowe opublikowane w ostatnich miesiącach (przegląd systematyczny Xia 2022 [78], który jest najnowszym spośród odnalezionych prac oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo szczepienia, uwzględnia wyszukanie baz danych do stycznia 2022 roku, natomiast przegląd Jia 2023 [85], który ukierunkowany jest tylko na ocenę ryzyka udaru, uwzględnia wyszukanie baz danych do 16 stycznia 2023 r., a przeszukanie odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa RZV w praktyce rzeczywistej obejmowało okres do sierpnia 2023 r).

Tabela 67. Odnalezione przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepienia przeciwko półpaścowi u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpaśiec

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
Xia 2022 [78]	Ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności praktycznej i eksperymentalnej szczepionek przeciwko półpaścowi (RZV i LZV) u osób immunokompetentnych oraz z niedoborami odporności	<p><b>Przeszukane bazy:</b> Web of Science, PubMed, Embase i Cochrane Library (do stycznia 2022 r.)</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p><u>Metodyka badań:</u> RCT, badania obserwacyjne prospektywne i retrospektywne</p> <p><u>Populacja:</u> osoby dorosłe zdrowe i z niedoborami odporności</p> <p><u>Interwencja:</u> RZV</p> <p><u>Komparator:</u> LZV, placebo, brak interwencji</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> częstość półpaśca, częstość neuralgii popółpaścowej, niepożądane odczyny poszczepienne, SAE, zgony, systemowe AE</p> <p><b>Synteza wyników</b> (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p><b>Źródła finansowania:</b> brak danych, autorzy deklarują brak jakichkolwiek powiązań handlowych lub finansowych, które mogłyby być traktowane jako potencjalny konflikt interesów</p>	<p>W analizie uwzględniono 17 RCT i 19 badań kohortowych. Wśród pacjentów z <b>obniżoną odpornością</b> wykazano wyższą skuteczność szczepionki RZV w porównaniu do placebo (VE= 60% [49%; 69%]). Nie odnotowano różnicy między ZVL a placebo u osób z wybranymi stanami chorobowymi wpływającymi na upośledzenie odporności.</p> <p>Nie odnotowano różnicy w częstości występowania działań niepożądanych między grupami z i bez upośledzenia odporności.</p> <p>Zarówno RZV, jak i LZV mogą zmniejszać ryzyko półpaśca, zarówno u osób immunokompetentnych, jak i u osób z obniżoną odpornością. RZV była dobrze tolerowana w badanej populacji i cechowała się wyższą skutecznością niż LZV.</p>
Mbinta 2022 [79]	Ocena skuteczność rzeczywistej szczepionek przeciwko półpaścowi (RZV i LZV) w prewencji incydentów półpaśca i neuralgii popółpaścowej u osób starszych	<p><b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE, Embase, Cochrane Library, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, ProQuest Central, Dimensions, badania niepublikowane, szara literatura oraz referencje badań odnalezionych (do grudnia 2020 r.)</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p><u>Metodyka badań:</u> analityczne badania obserwacyjne prospektywne i retrospektywne, badania kohortowe i kliniczno-kontrolne</p> <p><u>Populacja:</u> osoby dorosłe w wieku <math>\geq 50</math> lat (uwzględniano również badania, gdzie osoby młodsze niż 50 lat nie stanowiły większości populacji badanej)</p> <p><u>Interwencja:</u> RZV, LZV (niezależnie od produktu, schematu, dawkowania i drogi podania) (uczestnicy, którzy nie otrzymali 2 dawki byli traktowani jako osoby niezaszczepione)</p>	<p>Ogólna jakość odnalezionych danych naukowych jest bardzo niska dla wszystkich wyników.</p> <p>W pracy nie wskazano co było przyczyną obniżenia odporności wśród uwzględnionych w badaniach osób. Skuteczność praktyczna dwóch dawek szczepionki Shingrix® w zakresie ochronny przed półpaścem u <b>dorostych z obniżoną odpornością</b> wynosiła 64,1% [57,2; 69,8]. W przypadku szczepionki Zostavax® skuteczność szczepionki przeciwko półpaścowi wyniosła 45,1% [31,0; 56,3].</p> <p>RZV i LZV są skuteczne w zapobieganiu półpaścowi w rutynowej praktyce klinicznej. Błąd selekcji i zakłócenie przez niezmiernie zmienne to nieodłączne wyzwania badań obserwacyjnych opartych na dużych bazach danych dotyczących opieki zdrowotnej. Niemniej jednak wyniki te mogą uspokoić decydentów, pracowników ochrony zdrowia i opinię publiczną, że szczepionki dostępne obecnie w ramach programów szczepień przeciwko półpaścowi są skuteczne w zapobieganiu półpaścowi i powikłaniem z nim związanym.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
		<p><u>Komparator</u>: brak danych</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: częstość półpaśca, częstość neuralgii popółpascowej i innych powikłań półpaśca, hospitalizacje, jakość życia</p> <p><b>Synteza wyników</b> (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa i jakościowa (IA)</p> <p><b>Źródła finansowania</b>: brak</p>	
Gidengil 2021 [80]	Ocena bezpieczeństwa szczepionek, w tym szczepionki przeciwko półpaścowi, stosowanych w Stanach Zjednoczonych	<p><b>Przeszukane bazy</b>: MEDLINE, Embase, CINAHL, Cochrane CENTRAL, Web of Science i Scopus (do listopada 2020 r.), ponadto przeszukano inne przeglądy systematyczne i oświadczenia ACIP, Clinicaltrials.gov, materiały dostarczone przez autorów i przemysł farmaceutyczny przesłane do AHRQ; konsultacje z ekspertami merytorycznymi</p> <p><b>Kryteria włączenia</b>:</p> <p><u>Metodyka badań</u>: badania eksperymentalne i obserwacyjne z równoczesową lub historyczną grupą kontrolną</p> <p><u>Populacja</u>: brak ograniczeń</p> <p><u>Interwencja</u>: szczepionki stosowane w USA</p> <p><u>Komparator</u>: brak danych</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: kluczowe działania niepożądane ustalone a priori z grupą ekspertów</p> <p><b>Synteza wyników</b> (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p><b>Źródła finansowania</b>: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), U.S. Department of Health and Human Services (HHS). Fundator nie miał żadnej roli w projektowaniu, interpretacji wyników ani decyzji o przesłaniu tego manuskryptu. Za jego treść odpowiadają autorzy niniejszego manuskryptu. Oświadczenia w manuskrypcie niekoniecznie reprezentują oficjalne poglądy ani nie oznaczają poparcia AHRQ lub HHS.</p>	<p>Brak dowodów na zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (RR=0,89 [0,66; 1,21]; 3 badania), zgonu (RR=0,93 [0,78; 1,11]; 4 badania), zawału mięśnia sercowego (RR=0,89 [0,38; 2,05]; 3 badania) lub zdarzeń dotyczących układu rozrodczego (RR=1,04 [0,03; 37,17]; 2 badania) (umiarkowana siła dowodów naukowych) po szczepieniu.</p> <p>W przypadku wszystkich innych zdarzeń niepożądanych, dla których siła dowodów naukowych była umiarkowana, przedziały ufności były szerokie, ponieważ oszacowanie ryzyka oparto na 2 badaniach z niewielką liczbą lub brakiem zdarzeń występujących w grupach osób zaszczepionych i niezaszczepionych: stwardnienie zanikowe boczne (RR=2,60 [0,00; 571537]), anafilaksja lub ogólnoustrojowa reakcja alergiczna (RR=1,32 [0,00; 1463200]), astma (RR=0,90; [0,00; 493]), cukrzyca (RR=1,00 [0,00; 60]), zapalenie mózgu/encefalopatia (RR=0,50 [0,00; 2867570]), zespół Guillain-Barré (RR=0,67 [0,00; 86459]), idiopatyczna plamica małopłytkowa (RR=2,65 [0,00; 530690]), zapalenie opon mózgowych (RR=0,50 [0,00; 2867570]), drgawki (RR=1,34 [0,00; 13492]) lub udar (RR=1,44 [0,03; 71,52]).</p> <p>Nie odnaleziono dowodów na zwiększone ryzyko półpaśca (RR=0,09 [0,02; 0,30]; 5 badań; wysoka siła dowodów naukowych). Nie odnaleziono dowodów na zwiększone ryzyko ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia, obrzęku naczynioruchowego, ataksji, choroby autoimmunologicznej lub autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (niska siła dowodów naukowych).</p> <p>Nie ma wystarczających dowodów na potwierdzenie występowania wyższego ryzyka kluczowych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu rekombinowanej szczepionki przeciwko półpaścowi.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
Tricco 2018 [81]	Porównanie skuteczności praktycznej i eksperymentalnej oraz bezpieczeństwa LZV z RZV lub placebo dla osób dorosłych w wieku 50 lat i starszych	<p><b>Przeszukane bazy:</b> Medline, Embase, the Cochrane Library (do stycznia 2017 r.) oraz szara literatura i referencje odnalezionych badań</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p><b>Metodyka badań:</b> badania eksperymentalne (RCT, quasi-RCT, bez randomizacji), badania quasi-eksperymentalne (analiza szeregów czasowych, badania typu przed/po) oraz badania obserwacyjne (kohortowe, case-control)</p> <p><b>Populacja:</b> dorośli w wieku <math>\geq 50</math> lat</p> <p><b>Interwencja:</b> LZV</p> <p><b>Komparator:</b> RZV, placebo, brak szczepienia</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> częstość półpaśca, neuralgia popółpaścowa i półpasiec oczny; jakość życia, NOP w miejscu podania, systemowe AE, SAE, utrata z badania, potencjalne choroby o podłożu immunologicznym i zgony</p> <p><b>Synteza wyników</b> (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): ilościowa (IA)</p> <p><b>Źródła finansowania:</b> Canadian Institutes of Health Research Drug Safety and Effectiveness Network (DNM-137713); fundator nie miał żadnego wkładu w projekt badania; gromadzenie, analizę i interpretację danych; napisanie rękopisu ani decyzję o przesłaniu pracy do publikacji</p>	<p>Do przeglądu włączano badania, w których uczestniczyły osoby z obniżoną odpornością, jednak nie przeprowadzono analiz ograniczonych do tej subpopulacji.</p> <p>Na podstawie zebranych dowodów, w których uczestniczyły również osoby z obniżoną odpornością wykazano, że RZV jest skuteczniejsza od LZV (VE=85% [31%; 98%]), jak i placebo (VE=94% [79%; 98%]).</p> <p>Sieciowa metaanaliza 11 randomizowanych badań wykazała, że RZV była związana ze statystycznie większą liczbą miejscowych NOP niż LZV (RR=1,79 [1,05; 2,34]; RD=30% [2%; 51%]) i placebo (5,63 [3,57; 7,29] i 53% [30%; 73%] odpowiednio).</p> <p>Sieciowa metaanaliza 9 randomizowanych badań wykazała, że RZV była związana ze statystycznie większą liczbą systemowych AE niż placebo (2,28 [1,45; 3,65] i 20% [6%; 40%] odpowiednio).</p> <p>Stosowanie RZV może zapobiegać większej liczbie przypadków półpaśca niż stosowanie LZV, ale RZV niesie również większe ryzyko NOP w miejscu wstrzyknięcia.</p>
Senderovich 2019 [82]	Podsumowanie aktualnie dostępnej literatury na temat skuteczności szczepień przeciwko półpaścowi u dorosłych w wieku >60 lat mieszkających w zakładach opieki długoterminowej i ocena opłacalności	<p><b>Przeszukane bazy:</b> PsycInfo, Embase i MEDLINE (5 lat do IV.2018 r.), ponadto Google, WHO, CareSearch oraz the Grey Literature Report</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p><b>Metodyka badań:</b> badania eksperymentalne i obserwacyjne</p> <p><b>Populacja:</b> osoby w wieku &gt;60 lat</p> <p><b>Interwencja:</b> szczepionki przeciwko półpaścowi</p> <p><b>Komparator:</b> placebo, inna szczepionka, brak szczepionki</p>	<p>Nie odnaleziono badań ukierunkowanych na ocenę szczepień przeciwko półpaścowi w ramach zakładów opieki długoterminowej, opisane wyniki opierają się bardziej na badaniach przeprowadzonych w populacji ogólnej o zbliżonej charakterystyce, jeśli chodzi o wiek i choroby współistniejące jak osoby mieszkające w zakładach opieki długoterminowej.</p> <p>Ogólnie rzecz biorąc, w badaniach wykazano skuteczność szczepionek przeciw półpaścowi w populacji ogólnej funkcjonującej w społeczeństwie, u osób przebywających w zakładach opieki długoterminowej, jak również u osób w podeszłym wieku, z zaburzeniami funkcji poznawczych i licznymi chorobami współistniejącymi. Zastosowanie dawki przypominającej u osób przebywających w domach opieki poprawia immunogenność i jest bezpieczne. Na świecie poziom wyszczepienia</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
	szczepień przeciwko półpaścowi	<p><b>Punkty końcowe:</b> skuteczność szczepień u osób z chorobami współistniejącymi/przewlektymi, otrzymujących kortykosteroidy, z zaburzeniami funkcji poznawczych; częstość półpaśca i jego komplikacji; rola dawki przypominającej; bezpieczeństwo; efektywność kosztowa</p> <p><b>Synteza wyników</b> (rodzaj wg klasyfikacji doniesień): jakościowa (IB)</p> <p><b>Źródła finansowania:</b> brak finansowania</p>	<p>przeciwko półpaścowi jest różny, w niektórych krajach szczepienie zaczyna się od 60 roku życia i jest finansowane do 79 roku życia. Wielu mieszkańców zakładów opieki długoterminowej należy jednak do starszej grupy wiekowej. Dlatego zmiany w polityce, w tym rozszerzenie obecnego przedziału wiekowego, w którym szczepionka jest refundowana, mogą być uzasadnione w celu zachęcenia i ułatwienia stosowania szczepionki przeciw półpaścowi u pacjentów w podeszłym wieku powyżej 60 lat, którzy przebywają w zakładach opieki długoterminowej.</p> <p>Czynnikiem, który zwiększa ryzyko półpaśca jest zmniejszająca się odporność komórkowa, dlatego obecność choroby przewlekłej może predysponować do zachorowania na półpaśca. W jednym z odnalezionych badań wykazano, że mieszkańcy domów opieki w wieku 80-102 lat z co najmniej jednym schorzeniem przed szczepieniem byli bardziej zagrożeni półpaścem niż dopasowana grupa kontrolna żyjąca w społeczności. Po podaniu szczepionki odporność uzyskana w populacji osób przebywających w domach opieki była podobna do odporności seniorów żyjących w społeczeństwie, bez „istotnego wpływu wieku, płci, osłabienia lub wielochorobowości”; podkreślając bezpieczeństwo i tolerancję szczepionki w warunkach opieki długoterminowej. W innych badaniach wykazano, że skuteczność szczepionki LZV była zbliżona u osób starszych z przewlektą chorobą nerek, u osób z DM2 (VE= 0,49 [0,36; 0,65]) oraz u osób z przewlektą chorobą nerek i DM2 (VE=0,46 [0,09; 0,68]).</p> <p>Na podstawie badania RCT wykazano, że szczepionka LZV była dobrze tolerowana i immunogenna u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, którzy przyjmowali przewlekle <b>leki immunosupresyjne</b>. Odnalezione badania dostarczają dowodów na skuteczność szczepionki przeciwko półpaścowi (LZV) w zmniejszaniu częstości występowania półpaśca w populacjach osób starszych z wieloma chorobami współistniejącymi, w tym cukrzycą, zastoinową niewydolnością serca, przewlektą chorobą nerek oraz u osób przyjmujących przewlekle leki.</p>
Racine 2020 [83]	Konsolidacja istniejących dowodów dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności i skuteczności RZV u osób dorosłych w wieku 18-49 lat z	<p><b>Przeszukane bazy:</b> Ovid MEDLINE ALL, Embase, EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials i ClinicalTrials.gov (do sierpień 2019 r.)</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p><b>Metodyka badań:</b> badania ekperymentalne i obserwacyjne</p> <p><b>Populacja:</b> dorosłe osoby (w wieku <math>\geq 18</math> lat), dotknięte co najmniej jednym schorzeniem sklasyfikowanym jako</p>	<p>6 badań spełniło kryteria włączenia, z czego 2 dotyczyły pacjentów <b>po przeszczepie komórek macierzystych, po 1 badaniu przeprowadzono odpowiednio u pacjentów: z nowotworami litymi, nowotworami hematologicznymi, zakażonych HIV i po przeszczepie nerek.</b></p> <p>Odsetek pacjentów w wieku 18–49 lat wahał się od 23% do 62%. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były ból w miejscu wstrzyknięcia (98,6%) i zmęczenie (75,3%). Odsetek pacjentów zgłaszających poważne zdarzenia niepożądane (SAE) wahał się od 8,1% do 30,8% w grupie RZV i od 4,1 do 36,5% w grupie placebo.</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
	obniżoną odpornością	<p>pierwotny lub wtórny (nabyty) niedobór odporności, w tym jatrogena immunosupresja</p> <p><b>Interwencja:</b> RZV</p> <p><b>Komparator:</b> placebo, brak szczepienia</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> częstość półpaśca, immunogenność, AE, SAE, niespodziewane AE, pogorszenie objawów choroby podstawowej</p> <p><b>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień):</b> jakościowa (IB)</p> <p><b>Źródła finansowania:</b> nie otrzymano żadnych konkretnych funduszy na opracowanie przeglądu</p>	<p>SAE uznane za związane ze szczepieniem zgłoszono u &lt;1% pacjentów zarówno w grupie RZV, jak i w grupie placebo. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły klinicznie istotne zdarzenia związane z chorobą podstawową, wynosił od 0,0 do 20,0% w grupie RZV i od 0,0 do 26,7% w grupie placebo.</p> <p>W grupie pacjentów z nowotworami litymi odsetek pacjentów w wieku 18–49 lat wynosił 26%. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były ból w miejscu wstrzyknięcia (80,4%) i zmęczenie (69,6%). Odsetek pacjentów zgłaszających poważne zdarzenia niepożądane (SAE) wynosił 30,8% w grupie RZV i 36,5% w grupie placebo. Nie odnotowano SAE uznanych za związane ze szczepieniem, ani w grupie RZV ani w grupie placebo. Odsetek humoralnej i komórkowej odpowiedzi immunologicznej wynosił 86,2% i 50,0% odpowiednio po 1. miesiącu od podania ostatniej dawki szczepionki, po 12 miesiącach odsetki te wynosiły natomiast odpowiednio 51,5% i 17,6%.</p> <p>W grupie pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego odsetek pacjentów w wieku 18–49 lat wynosił 26%. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były ból w miejscu wstrzyknięcia (79,5%) i zmęczenie (58,3%). Odsetek pacjentów zgłaszających poważne zdarzenia niepożądane (SAE) wynosił 23,3% w grupie RZV i 29,4% w grupie placebo. Odsetek SAE uznanych za związane ze szczepieniem nie przekraczał 1% w grupie RZV i w grupie placebo. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły istotne klinicznie zdarzenia związane z chorobą, wynosił 15,9% w grupie RZV i 20,8% w grupie placebo. Odsetek humoralnej i komórkowej odpowiedzi immunologicznej wynosił 65,4% i 83,7% odpowiednio po 1. miesiącu od podania ostatniej dawki szczepionki, a po 12 miesiącach odsetki te wynosiły 52,1% i 66,7% odpowiednio. Skuteczność szczepionki u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego oszacowano na 87,2% [44,3%; 98,6%] w okresie do 13 miesięcy po szczepieniu.</p> <p>Wyniki wskazują, że RZV ma akceptowalny profil bezpieczeństwa i indukuje odporność u znacznego odsetka osób w wieku ≥18 lat w z obniżoną odpornością, w tym u pacjentów z guzami litymi i nowotworami układu krwiotwórczego. Dłuższe badania kontrolne są uzasadnione w celu oceny czasu trwania odporności wywołanej przez RZV u pacjentów z obniżoną odpornością.</p>
Hamad 2021 [84]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko półpaścowi u pacjentów z chorobami nerek	<p><b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE, Embase oraz Cochrane Central Registry of Controlled Trials (CENTRAL) (do maja 2020 r.)</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p><b>Metodyka badań:</b> badania RCT i obserwacyjne (prospektywne lub retrospektywne)</p>	<p>W 2 spośród 8 włączonych badań klinicznych zastosowano RZV. Szczepionka RZV podana 4 do 18 miesięcy <b>po przeszczepieniu nerki</b> zmniejsza ryzyko półpaśca. Nie stwierdzono wzrostu ryzyka zdarzeń niepożądanych lub odrzucenia przeszczepu po szczepieniu u pacjentów po przeszczepie nerki.</p> <p>Na podstawie wszystkich włączonych badań niezależnie od zastosowanej szczepionki ryzyko półpaśca było mniejsze u pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę w porównaniu z grupą kontrolną (HR=0,55 [0,37; 0,82]; p&lt;0,01); jednak heterogeniczność</p>

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
	(przewlekła choroba nerek, dializy i przeszczepy)	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z chorobą nerek w wywiadzie, w tym przewlekłą chorobą nerek, dializą (dializa otrzewnowa lub hemodializa) lub przeszczepem nerki</p> <p><b>Interwencja:</b> RZV, ZVL</p> <p><b>Komparator:</b> placebo, brak szczepienia</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> częstość półpaśca, w typ postaci ocznej, częstość neuralgii popółpaścowej, niespodziewane AE, SAE</p> <p><b>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień):</b> ilościowa (IA)</p> <p><b>Źródła finansowania:</b> brak danych</p>	była wysoka (I2 = 88%, p<0,01). Nie odnotowano istotnej różnicy w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem (HR= 1,03 [0,54; 1,28]; p=0,8).
Jia 2023 [85]	Ocena wpływu szczepienia przeciwko półpaścowi i leczenia przeciwwirusowego na ryzyko udaru mózgu po półpaścu	<p><b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE, Embase, oraz Cochrane Library (do 16 stycznia 2023 r.)</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p><b>Metodyka badań:</b> badania obserwacyjne (<i>cross-sectional, case-control, case-crossover, self-controlled case series (SCCS), cohort study</i>)</p> <p><b>Populacja:</b> brak ograniczeń</p> <p><b>Interwencja:</b> szczepionki przeciwko półpaścowi lub leczenie przeciwwirusowe</p> <p><b>Komparator:</b> brak szczepionki, brak leczenia</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> częstość udarów mózgu</p> <p><b>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień):</b> ilościowa (IA)</p> <p><b>Źródła finansowania:</b> brak finansowania</p>	W analizie uwzględniono sześć badań obserwacyjnych dotyczących szczepień przeciwko półpaścowi, z czego w dwóch zastosowano szczepionkę RZV. Wykazano, że szczepienie przeciwko półpaścowi wiąże się z niższym ryzykiem udaru mózgu (OR=0,78 [0,68; 0,90], p=0,001). Na podstawie metaanalizy badań, które pod względem metodycznym stanowiły serie przypadków stwierdzono brak wpływu szczepienia przeciwko półpaścowi na wzrost ryzyka udaru mózgu (OR=1,14 [0,94; 1,37]; p=0,181), podczas gdy u osób niezaszczepionych stwierdzono wzrost ryzyka udaru po zachorowaniu na półpaściec (OR=1,36 [1,15; 1,61]; p<0,001). Uzyskane wyniki wskazują, że szczepienia przeciwko półpaścowi (w tym RZV) pozwalają zmniejszyć ryzyko udaru mózgu po zachorowaniu na półpaściec.
Carta 2024 [86]	Ocena wpływu szczepienia przeciwko półpaścowi i ospie na immunogenność i bezpieczeństwo u osób zakażonych HIV	<p><b>Przeszukane bazy:</b> United States National Library of Medicine, PubMed, PubMed Central, PMC, Cochrane Library (do listopad 2023 r.)</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p><b>Metodyka badań:</b> RCT, nRCT, badania prospektywne i retrospektywne, opisy przypadków</p> <p><b>Populacja:</b> dzieci i dorośli zakażeni HIV</p> <p><b>Interwencja:</b> szczepionki przeciwko półpaścowi lub szczepionki przeciwko ospie</p>	W analizie uwzględniono 13 badań klinicznych z czego 3 dotyczyły szczepionek przeciwko półpaścowi (1 RZV, 1 ZVL i 1 szczepionki inaktywowanej termicznie). Na podstawie wyników odnalezionych badań wykazano, że szczepienia przeciwko półpaścowi są immunogenne i posiadają akceptowalny profil bezpieczeństwa u osób zakażonych wirusem HIV. Autorzy postulują przeprowadzenie badań oceniających skuteczność szczepień przeciwko półpaścowi i ospie w analizowanej populacji.



Przeгляд	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
		<p><u>Komparator</u>: brak szczepionki, placebo</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: immunogenność, systemowe i miejscowe NOP</p> <p><b>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień)</b>: jakościowa (IB)</p> <p><b>Źródła finansowania</b>: brak finansowania</p>	
Parikh 2023 [87]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RZV na podstawie danych z rzeczywistej praktyki	<p><b>Przeszukane bazy</b>: Embase, Scopus, and National Library of Medicine PubMed (do sierpień 2023 r.)</p> <p><b>Kryteria włączenia</b>:</p> <p><u>Metodyka badań</u>: wszystkie z wyj. opisów przypadków, w których uwzględniono mniej niż 4 pacjentów</p> <p><u>Populacja</u>: dorośli zaszczepieni RZV w tym osoby z upośledzoną odpornością</p> <p><u>Interwencja</u>: RZV</p> <p><u>Komparator</u>: bd</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: skuteczność i bezpieczeństwo w rzeczywistej praktyce klinicznej</p> <p><b>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień)</b>: jakościowa (IB)</p> <p><b>Źródła finansowania</b>: GSK Biologicals SA</p>	Ogółem skuteczność RZV przeciwko HZ w warunkach rzeczywistych była wysoka w badanych populacjach, w tym u dorosłych w wieku $\geq 50$ lat i pacjentów w wieku $\geq 18$ lat z <b>niedoborami odporności lub immunosupresją</b> . Skuteczność była większa w przypadku dwóch dawek w porównaniu z jedną dawką, szczególnie u osób starszych i osób z obniżoną odpornością. Profil bezpieczeństwa RZV był zasadniczo zgodny z profilem ustalonym w badaniach klinicznych. Nie wydaje się, aby RZV zwiększała ryzyko zaostrzeń choroby u pacjentów z <b>chorobami o podłożu immunologicznym</b> . Około dwie trzecie osób otrzymało drugą dawkę RZV w okresie 2–6 miesięcy po pierwszej dawce. Łącznie skuteczność praktyczna RZV przeciwko HZ była wysoka, a badania w warunkach rzeczywistych potwierdzają korzystny stosunek korzyści do ryzyka.
Zeevaert 2023 [88]	Ocena skuteczności praktycznej i eksperymentalnej oraz bezpieczeństwa RZV u osób immunokompetentnych jak również osób z upośledzoną odpornością	<p><b>Przeszukane bazy</b>: OVID MEDLINE, Embase Cochrane Central of Controlled Trials (do lutego 2022 r.)</p> <p><b>Kryteria włączenia</b>:</p> <p><u>Metodyka badań</u>: RCT oraz obserwacyjne z grupą kontrolną</p> <p><u>Populacja</u>: osoby immunokompetentne w wieku <math>&gt;50</math> lat oraz osoby z upośledzoną odpornością w wieku <math>&gt;18</math> lat</p> <p><u>Interwencja</u>: RZV</p> <p><u>Komparator</u>: LZV, placebo, brak szczepionki</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: półpasiec, PHN i inne powikłania, hospitalizacje, jakość życia, bezpieczeństwo</p> <p><b>Synteza wyników (rodzaj wg klasyfikacji doniesień)</b>: ilościowa (IA)</p> <p><b>Źródła finansowania</b>: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)</p>	Do analizy włączono 14 badań, w tym 4 RCT dotyczące pacjentów z <b>obniżoną odpornością (przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT), nowotwory układu krwiotwórczego, guzy lite i transplantacja)</b> oraz 8 badań obserwacyjnych. U pacjentów po HSCT skuteczność szczepionki RZV przeciwko HZ była niższa w porównaniu z dorosłymi z prawidłową odpornością (68,2%), natomiast skuteczność szczepionki RZV przeciwko PHN była podobna (89,3%). Większa częstość występowania HZ i PHN u pacjentów po HSCT skutkowała większą bezwzględną redukcją przypadków i niższym NNV (odpowiednio 10 i 115). Badania obserwacyjne potwierdziły dobrą skuteczność szczepionki, aczkolwiek niższą niż w badaniach RCT. Nie odnotowano żadnych niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa ani w RCT z udziałem osób dorosłych z prawidłową lub obniżoną odpornością, ani w badaniach obserwacyjnych jak również z danych pochodzących z nadzoru po wprowadzeniu szczepionki do obrotu. Zwiększona reaktogenność po szczepieniu RZV, ograniczona pod względem zakresu i czasu trwania, nie wpłynęła na znaczący spadek wyszczepialności drugiej dawki.

Przegląd	Cel pracy	Metodyka	Wyniki / Wnioski
			Chociaż skuteczność szczepionki w RCT i skuteczność w warunkach rzeczywistych jest oceniana jako dobra, należy podkreślić, że aby zapobiec półpaścowi i PHN, należy zaszczepić dużą liczbę dorosłych osób z prawidłową odpornością. Ze względu na większą częstość występowania półpaśca i powikłań u dorosłych z obniżoną odpornością po HSCT wartości NNV były znacznie niższe.

Tabela 68. Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych włączonych do analizy z zastosowaniem skali AMSTAR-2

Pytanie	Xia 2022	Mbinta 2022	Gindegil 2021	Tricco 2018	Senderovich 2019	Racine 2020	Hamad 2021	Jia 2023	Carta 2024	Parikh 2023	Zeevaert 2023
1. Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają komponenty PICO?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metodyka została ustalona przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono znaczące odchylenia od protokołu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	CT	tak	nie	tak
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu?	nie	tak	tak	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	tak
4. Czy zastosowano wyczerpującą strategię wyszukiwania?	tak	tak	tak	tak	CT	CT	CT	CT	CT	CT	tak
5. Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwóch analityków?	tak	tak	tak	tak	Tak	tak	tak	nie	tak	nie	tak
6. Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwóch analityków?	tak	tak	tak	tak	nie	nie	tak	nie	tak	nie	tak
7. Czy przedstawiono listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z uzasadnieniem?	nie	tak	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	tak
8. Czy włączone badania opisano wystarczająco szczegółowo?	tak	tak	tak	tak	CT	CT	tak	tak	tak	tak	tak

Pytanie	Xia 2022	Mbinta 2022	Gindegil 2021	Tricco 2018	Senderovich 2019	Racine 2020	Hamad 2021	Jia 2023	Carta 2024	Parikh 2023	Zeevaert 2023
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	tak	tak	tak	CT	tak	tak	tak	CT	nie	tak
10. Czy podano informacje o źródłach finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	nie	tak	tak	nie	nie	Nie	nie	tak	tak	tak
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, to czy zastosowano odpowiednią metodę statystyczną syntezy wyników?	tak	tak	tak	tak	BM	BM	tak	tak	BM	BM	tak
12. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, to czy dokonano oceny potencjalnego wpływu ryzyka błędu systematycznego w poszczególnych badaniach na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych?	tak	tak	tak	tak	BM	BM	tak	nie	BM	BM	tak
13. Czy autorzy przeglądu w interpretacji/omówienia wyników przeglądu odnieśli się do ryzyka błędu systematycznego?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak

Pytanie	Xia 2022	Mbinta 2022	Gindegil 2021	Tricco 2018	Senderovich 2019	Racine 2020	Hamad 2021	Jia 2023	Carta 2024	Parikh 2023	Zeevaert 2023
14. Czy autorzy przeglądu w satysfakcjonujący sposób wyjaśnili i omówili każdą heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu?	tak	tak	tak	nie	nie	tak	tak	tak	nie	nie	tak
15. Jeśli przeprowadzono ilościową syntezę danych, to czy oceniono ryzyko błędu publikacji i omówiono jego potencjalny wpływ na wyniki przeglądu?	tak	tak	tak	tak	BM	BM	tak	tak	BM	BM	tak
16. Czy przedstawiono każde potencjalne źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem otrzymanym za wykonanie przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak	tak	tak
Ocena	niska wiarygodność	umiarkowana wiarygodność	niska wiarygodność	niska wiarygodność	niska wiarygodność	niska wiarygodność	niska wiarygodność	niska wiarygodność	niska wiarygodność	Krytycznie niska wiarygodność	Wysoka wiarygodność

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# 14. Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa

Oprócz oceny profilu bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® względem placebo/braku szczepienia u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec, opartej na wynikach randomizowanych badań klinicznych (rozdział 11) oraz wynikach przeglądów systematycznych (rozdział 13), w których oceniano m.in. bezpieczeństwo szczepionki Shingrix®, przeprowadzono również poszerzoną analizę bezpieczeństwa.

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

Szczepionka przeciwko półpaścowi Shingrix® została zarejestrowana przez Europejską Agencję Leków (EMA) do stosowania na terenie UE w 2018 roku. Może być stosowana zarówno u osób w wieku od 18 lat o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec (populacja docelowa niniejszej analizy), jak i u osób w wieku 50 lat i starszych. Analiza kliniczna dla szczepionki Shingrix® w populacji osób w wieku 65 lat i starszych została przeprowadzona wcześniej (analiza ta obejmowała badania dla populacji ogólnej w wieku 50+ lat) [21]. Z uwagi na fakt, iż uwzględnione w niniejszej pracy, a także we wcześniejszej analizie klinicznej dla szczepionki Shingrix® randomizowane badania kliniczne to badania o długim okresie obserwacji, przeprowadzone na łącznie bardzo dużej liczbie próbie i ukierunkowane także na ocenę profilu bezpieczeństwa (oceniano w nich nie tylko występowanie miejscowych i systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych po podaniu każdej z dawek szczepienia, ale również raportowano m.in. ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia ocenione jako medycznie istotne oraz choroby o podłożu autoimmunologicznym, a także niespodziewane zdarzenia niepożądane), poszerzona analiza bezpieczeństwa będzie opierała się przede wszystkim na przedstawieniu informacji na temat bezpieczeństwa pochodzących ze stron internetowych urzędów i organizacji zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (komunikaty bezpieczeństwa URPLWMIpB),

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

Przeszukano również:

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

Analizę poszerzono również o wyniki badań obserwacyjnych oceniających profil bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® w rzeczywistej praktyce klinicznej w subpopulacjach pacjentów o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

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

Dodatkowe szczegółowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa Shingrix® w populacji ogólnej osób w wieku od 50 lat znajdują się we wskazanej wcześniej Analizie klinicznej [21], stanowiącej element raportu HTA (raport ten ukierunkowany był wprawdzie na ocenę szczepionki Shingrix® w populacji osób w wieku 65+ lat, ale analiza kliniczna uwzględniała wszystkie badania dla populacji osób w wieku 50+ lat – w tym m.in. badania ZOE-50 i ZOE-70 oraz badania efektywności praktycznej).

Jak wskazano w ChPL produktu Shingrix® (podrozdział poniżej) **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. Generalnie, częstość występowania niektórych działań niepożądanych była większa u pacjentów w młodszych grupach wiekowych. Na podstawie badań dotyczących osób w wieku  $\geq 18$  lat z upośledzoną odpornością wskazano, że 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.**



## 14.1. Informacje dotyczące bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® z ChPL

Szczepionkę Shingrix® należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

### Stosowanie u dzieci i młodzieży

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

### Sposób podawania

Wyłącznie do wstrzykiwania domięśniowego, najlepiej w mięsień naramienny.

### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### Wykaz substancji pomocniczych

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

Zawiesina (System adiuwantowy AS01<sub>B</sub>): Dioleoilofosfatydylocholina (E 322), Cholesterol, Sodu chlorek, Disodu fosforan bezwodny (E 339), Potasu diwodorofosforan (E 340), Woda do wstrzykiwań

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Identyfikowalność

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

Przed podaniem szczepionki

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Substancje pomocnicze

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

#### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Szczepionka Shingrix® może być podawana równocześnie z inaktywowaną szczepionką przeciw grypie sezonowej bez adiuwantu, 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciwko pneumokokom (PPV23), 13-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom (PCV13), szczepionką

przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkową) o zmniejszonej zawartości antygenów (dTpa) lub szczepionką mRNA (informacyjne RNA, ang. *messenger ribonucleic acid*) przeciw chorobie wywoływanej przez koronawirusa (COVID-19). Szczepionki te należy podawać w różne miejsca wstrzyknięcia.

W pięciu kontrolowanych, otwartych badaniach klinicznych III fazy, osoby dorosłe w wieku  $\geq 50$  lat w sposób zrandomizowany przydzielono do grup, które otrzymały w odstępie 2 miesięcy dwie dawki szczepionki Shingrix® z równoczesnym (wraz z pierwszą dawką szczepionki Shingrix®), albo z nierównoczesnym podaniem: inaktywowanej szczepionki przeciw grypie sezonowej bez adiuwantu (N=828; badanie Zoster-004), szczepionki PPV23 (N=865; badanie Zoster-035), szczepionki PCV13 (N=912, badanie Zoster-059), szczepionki dTpa zawierającej 0,3 miligramu  $Al^{3+}$  (N=830; badanie Zoster-042) lub monowalentej szczepionki przeciw COVID-19 mRNA-1273 (pierwotny szczep SARS-CoV-2) w dawce przypominającej zawierającej 50 mikrogramów (N=539; Zoster-091). Odpowiedzi immunologiczne po podanych równocześnie szczepionkach pozostały bez zmian, z wyjątkiem obniżonej średniej geometrycznej stężeń (GMCs) dla jednego z antygenów krztuśca (pertaktyny) w przypadku równoczesnego podania szczepionki Shingrix® ze szczepionką dTpa. Znaczenie kliniczne tych danych nie jest znane.

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

U osób w wieku 50 lat i starszych, ogólnoustrojowe działania niepożądane, które po podaniu samej szczepionki Shingrix zgłaszano bardzo często (patrz Tabela 1; takie jak ból mięśni 32,9%, uczucie zmęczenia 32,2% i ból głowy 26,3%) oraz ból stawów zgłaszany niezbyt często, w przypadku równoczesnego podania szczepionki Shingrix ze szczepionką mRNA przeciw COVID-19 zgłaszano ze zwiększoną częstością (ból mięśni 64%, uczucie zmęczenia 51,7%, ból głowy 39%, ból stawów 30,3%).

Równoczesne stosowanie ze szczepionkami innymi niż te wymienione powyżej nie jest zalecane z uwagi na brak danych.

### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### **Ciąża**

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

### **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **Działania niepożądane**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

U osób dorosłych w wieku  $\geq 18$  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.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

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

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

**Tabela 69. Poszerzona ocena bezpieczeństwa - działania niepożądane na podstawie ChPL Shingrix®**

Klasyfikacja układów i narządów <sup>1</sup>	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka, obrzęk naczyńoruchowy <sup>2</sup>
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	objawy żołądkowo-jelitowe (w tym: nudności, wymioty, biegunka i/lub ból brzucha)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból mięśni
	Niezbyt często	ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, zaczerwienienie, obrzęk), uczucie zmęczenia, dreszcze, gorączka
	Często	świąd w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie

<sup>1</sup> - zgodnie z terminologią MedDRA (*medical dictionary for regulatory activities*)

<sup>2</sup> - działania niepożądane ze spontanicznych zgłoszeń

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

#### **Przedawkowanie**

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania.

#### **Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

#### **Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

## **14.2. Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron NIZP PZH-PIB oraz URPLWMiPB**

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

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

Odnaleziono jeden komunikat wydany przez FDA i dotyczący bezpieczeństwa stosowania szczepionki Shingrix®. W komunikacie tym, wydanym 24 marca 2021 roku, FDA przedstawiła wymóg zaktualizowania ulotki informacyjnej szczepionki Shingrix® poprzez umieszczenie w niej nowego ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia zespołu Guillain-Barré (GBS) po szczepieniu. Treść informacji, jaka miała zostać umieszczona w ulotce informacyjnej szczepionki, przedstawia się następująco: *w badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu zaobserwowano zwiększone ryzyko GBS w ciągu*

42 dni po szczepieniu szczepionką Shingrix®. FDA oceniła dane z badania obserwacyjnego po wprowadzeniu szczepionki Shingrix® do obrotu, w którym oceniano ryzyko wystąpienia GBS. Na podstawie wyników tego badania FDA ustaliła, że istnieje podwyższone ryzyko GBS po podaniu szczepionki Shingrix®. Dostępne dowody są jednak niewystarczające do ustalenia związku przyczynowego. FDA ustaliła, że korzyści ze szczepienia szczepionką Shingrix® nadal przewyższają ryzyko [16].

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

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

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

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

**Tabela 70. Poszerzona ocena bezpieczeństwa – liczba NOP po podaniu Shingrix® na podstawie bazy VAERS**

Niepożądane odczynny poszczepienne (NOP)	Liczba przypadków (stan na: 31.05.2024 r.)
Ogółem	67 423
Zgony	87
NOP zagrażające życiu	239
Trwała niepełnosprawność	640
Wady wrodzone u noworodków	3
Hospitalizacje	1 236

Niepożądane odczynny poszczepienne (NOP)	Liczba przypadków (stan na: 31.05.2024 r.)
Wizyty SOR / wizyty lekarskie	335

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

Odnaleziono 15 nierandomizowanych badań oceniających profil bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® w praktyce klinicznej w różnych populacjach osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec (osób po aHSCT, po przeszczepie serca, pacjentów z chorobami reumatycznymi, zapalną chorobą jelit, chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym, nowotworami oraz niewydolnością nerek). Analizy nie zawężono do konkretnych grup osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec. Badania oceniające bezpieczeństwo szczepionki Shingrix® w warunkach praktyki klinicznej w populacji ogólnej nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie i były przedstawione w analizie klinicznej oceniającej efektywność kliniczną szczepionki Shingrix® w populacji osób w wieku 65 lat i starszych [21].

Wszystkie prace to badania obserwacyjne z lub bez grupy kontrolnej, ukierunkowane na ocenę profilu bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® (nie oceniano w nich np. skuteczności szczepienia, z wyjątkiem pracy Baumrin 2021 – wyniki dotyczące skuteczności szczepionki pochodzące z tej pracy przedstawiono w rozdziale 12). W 10 pracach dane były zbierane retrospektywnie, natomiast w 5 badaniach dane zbierano prospektywnie. W badaniach na ogół korzystano z danych pochodzących z elektronicznych baz danych gromadzonych przez różne instytucje lub danych z rekordów medycznych z danej jednostki opieki medycznej.

W odnalezionych pracach analizie poddawano od 39 osób do 80 tys. rekordów zaszczepionych osób. Na ogół dane były zbierane w okresie od kilku miesięcy do kilku lat po wprowadzeniu szczepień szczepionką Shingrix®. W większości odnalezionych prac korzystano z danych gromadzonych w Stanach Zjednoczonych. Cztery badania (Lasagna 2023, Martino 2023, Stefanizzi 2024, Venerito 2023) przeprowadzono we Włoszech, jedno w Hiszpanii (Esteban-Vazquez 2023), natomiast jedno w Japonii (Kojima 2023). Żadne z odnalezionych badań nie było finansowane przez producenta szczepionki.

Dane uzyskane po wprowadzeniu szczepionki Shingrix® do obrotu (*real world data*) analizowane w odnalezionych badaniach wskazują, że jej profil bezpieczeństwa jest zgodny z profilem obserwowanym wcześniej w ramach badań eksperymentalnych poprzedzających rejestrację szczepionki Shingrix®. Często obserwowano niższe ryzyko niepożądanych odczynów poszczepiennych czy zdarzeń niepożądanych niż w badaniach eksperymentalnych, co wynikało z metodyki zbierania danych w ramach badań obserwacyjnych, czy różnic w definicjach ocenianych punktów końcowych. Po zastosowaniu szczepionki nie zaobserwowano wzrostu ryzyka zaostrzenia choroby podstawowej w



porównaniu do grupy kontrolnej czy okresu przed szczepieniem [66, 67, 71, 77]. W dwóch pracach [70, 75] wykazano, że u pacjentów z RZS ryzyko zaostrzenia choroby po szczepieniu RZV było wyższe niż w przypadku innych chorób. W pracy Lenfant 2021 [70] wśród czynników zwiększających ryzyko zaostrzenia choroby wskazywano terapię GKS w trakcie szczepienia i wystąpienie zaostrzenia przy pierwszej dawce szczepionki. U osób po przeszczepie nie stwierdzono wzrostu ryzyka GVHD ani ryzyka odrzucenia przeszczepu po szczepieniu. Nie wykazano również wpływu szczepień na śmiertelność w analizowanych grupach. W pracach raportowano kilka przypadków niepowodzenia szczepienia i rozwoju półpaśca, ale w niektórych przypadkach po niepełnym schemacie szczepienia.

Poniżej przedstawiono najważniejsze dane dotyczące charakterystyki i wyników badań (Tabela 71).

**Tabela 71. Charakterystyka i wyniki badań obserwacyjnych dotyczących profilu bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpaśiec**

Badanie / kraj	Cel badania	Rodzaj / podtyp badania / charakterystyka	Podsumowanie wyników / wnioski
Baumrin 2021 [59] / USA	Ocena bezpieczeństwa i reaktogenności RZV u osób po aHSCT	<u>Rodzaj badania (podtyp):</u> kohortowe prospektywne (IIIC) <u>Populacja:</u> Osoby po przeszczepie allogenicznym HSCT (aHSCT) w wieku pomiędzy 19-76 lat (średnia: 55 lat) <u>Liczebność:</u> zaszczepieni 9-12 miesięcy po aHSCT: <b>117</b> (74%) Zaszczepieni 12-24 miesięcy po aHSCT: <b>51</b> (26%) <u>Okres obserwacji:</u> (XII.2018 – VI.2020) <u>Punkty końcowe:</u> reaktogenność, NOP, niespodziewane AE, SAE, nawrót choroby, GVHD <u>Finansowanie:</u> brak danych	Spodziewane NOP wystąpiły u 92,1% osób (spodziewane NOP 3 st. stwierdzono u 32,5%), głównie z powodu bólu w miejscu wstrzyknięcia, który wystąpił u 86% pacjentów (3 st. u 16%). Miejscowe i systemowe NOP odnotowano u odpowiednio 87,3% i 82,8% osób. W 30-dniowym okresie po szczepieniu niespodziewane zdarzenia niepożądane stwierdzono u 7,3% uczestników; u 4% uznano je za związane ze szczepieniem. Zidentyfikowano dwa SAE (1,3%) i uznano je za prawdopodobnie związane ze szczepieniem: hospitalizacja z powodu kwasicy metabolicznej i osłabienia 3 dni po 1 dawce oraz hospitalizacja z powodu gorączki i osłabienia 3 dni po 1 dawce. W okresie obserwacji odnotowano 5 (3,2%) zgonów; z powodu nawrotu choroby i infekcji, nie były one uważane za związane ze szczepieniem. Skumulowana częstość występowania GVHD w okresie okołoszczepiennym nie różniła się od historycznej kontroli ( <i>adjusted</i> IRR=1,05 [0,8; 1,38]). W porównaniu z historyczną gr. kontrolną nie wykazano również różnic w częstości występowania nawrotów choroby ( <i>adjusted</i> IRR=0,97 [0,46; 2,04] lub śmiertelności ( <i>adjusted</i> IRR=0,41 [0,14; 1,25]). Wśród osób po aHSCT RZV jest bezpieczna, dobrze tolerowana i nie wpływa na wzrost ryzyka GVHD. Konieczne są dalsze badania kliniczne w celu określenia immunogenności i skuteczności RZV w tej populacji.
Barghash 2020 [64] / USA	Ocena wpływu RZV na bezpieczeństwo u dorosłych osób po przeszczepie serca	<u>Rodzaj badania (podtyp):</u> retrospektywny przegląd rekordów medycznych jednego ośrodka w USA (IVC) <u>Populacja:</u> rekordy pacjentów po przeszczepie serca zaszczepionych szczepionką Shingrix® w Mount Sinai Hospital, New York <u>Liczebność:</u> RZV: <b>65</b> osób dorosłych	Szczepienie było dobrze tolerowane przez wszystkich pacjentów. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 35% pacjentów po 1 dawce RZV i u 28% pacjentów po 2 dawce RZV, głównie były to reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka odrzucenia alloprzeszczepu i śmiertelności po immunizacji. Tylko u 1 pacjenta zdiagnozowano półpaśiec po 2 mies. od podania pierwszej dawki szczepionki.

Badanie / kraj	Cel badania	Rodzaj / podtyp badania / charakterystyka	Podsumowanie wyników / wnioski
		<p><u>Okres obserwacji:</u> (IX.2018-VII.2019)  <u>Punkty końcowe:</u> odrzucenie przeszczepu, AE, HZ, zgony  <u>Finansowanie:</u> brak danych</p>	<p>Pópaśca stwierdzono u 65-letniej kobiety poddawanej silnej immunosupresji, po przeszczepach wielu narządów (2 przeszczepy serca, przeszczep nerek i HSCT), z hipogammaglobulinemią, która wymagała terapii dożylną immunoglobuliną.</p>
Esteban-Vazquez 2023 [65] / Hiszpania	Ocena immunogenności i bezpieczeństwa RZV u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi leczonych inhibitorami JAK	<p><u>Rodzaj badania (podtyp):</u> obserwacyjne retrospektywne, opisowe (IVC)  <u>Populacja:</u> osoby z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym leczone inhibitorami JAK, średnia wieku 58,2 lat  <u>Liczebność:</u> RZV: 49 osób dorosłych  <u>Okres obserwacji:</u> do miesiąca po każdej dawce (VI. 2022 – II.2023)  <u>Punkty końcowe:</u> zaostrzenie choroby, miejscowe i systemowe NOP, SAE  <u>Finansowanie:</u> grant od <i>Infanta Sofia University Hospital</i> oraz <i>Henares University Hospital Foundation for Biomedical Research and Innovation</i></p>	<p>Ogółem działania niepożądane po pierwszym i drugim szczepieniu zgłosiło 17 (34,7%) i 15 (30,6%) pacjentów. Wszystkie z wyjątkiem jednego były łagodne; 19 (59,4%) obejmowało ból w miejscu wstrzyknięcia, a 11 (34,4%) miało charakter ogólnoustrojowy, taki jak ból mięśni, zmęczenie lub gorączka. Jedynym poważnym działaniem niepożądanym był miejscowy obrzęk, który wymagał 5-dniowej antybiotykoterapii. Jeden pacjent doznał udaru krwotocznego 34 dni po pierwszej dawce szczepionki, jednak etiologię udaru można prawdopodobnie przypisać istniejącym wcześniej czynnikom sercowo-naczyniowym i leczeniu przeciwzakrzepowemu. U trzech pacjentów w okresie do 4 tygodni po szczepieniu wystąpiło zaostrzenie choroby, które wymagało zastosowania terapii kortykosteroidowej, natomiast żaden z tych pacjentów nie wymagał zwiększenia dawki leku podstawowego.</p> <p>Badanie wykazało, że RZV był dobrze tolerowany u pacjentów z AIIRD leczonych inhibitorami JAK.</p>
Gupta 2022 [66] / USA	Przegląd dokumentacji medycznej dot. bezpieczeństwa szczepionki RZV u pacjentów z chorobami reumatycznymi, w tym poddawanych terapii immunosupresyjnej biologicznymi i niebiologicznymi DMARD	<p><u>Rodzaj badania (podtyp):</u> retrospektywny przegląd rekordów medycznych jednego ośrodka w USA (IVC)  <u>Populacja:</u> rekordy pacjentów z chorobami reumatycznymi zaszczepionych szczepionką Shingrix® w Texas Southwestern Medical Center  <u>Liczebność:</u> 65 osób  <u>Okres obserwacji:</u> (1.I.2018-11.III.2020)  <u>Punkty końcowe:</u> AE, zaostrzenia choroby reumatycznej, markery stanu zapalnego i ocena aktywności choroby przed i po szczepieniu  <u>Finansowanie:</u> brak danych</p>	<p>4 pacjentów (6,2%) zgłosiło zdarzenia niepożądane po otrzymaniu RZV, były to zdarzenia ogólnoustrojowe o łagodnym nasileniu.</p> <p>U trzech pacjentów (9,2%) wystąpiło zaostrzenie choroby po otrzymaniu RZV, natomiast w okresie wyjściowym przed szczepieniem zaostrzenie choroby wystąpiło u 8 osób (12,3%). Po szczepieniu nie było znaczącej zmiany w częstości występowania zaostrzeń lub aktywności choroby.</p> <p>Analiza podgrup osób przyjmujących biologiczne i niebiologiczne DMARD nie wykazała różnic w częstości AE po szczepieniu, zaostrzeń lub zmian w aktywności choroby.</p> <p>Na podstawie porównania markerów choroby przed i po podaniu RZV stwierdzono, że aktywność choroby wydawała się stabilna. Ponadto RZV był dobrze tolerowany, a raportowane AE miały łagodny przebieg.</p> <p>Potrzebne są dalsze badania, aby sformułować formalne zalecenia dotyczące szczepień w analizowanej grupie pacjentów.</p>
Khan 2022 [67] / USA	Ocena wpływu RZV na zaostrzenie zapalnej choroby jelit (IBD)	<p><u>Rodzaj badania (podtyp):</u> kohortowe retrospektywne (IIID)  <u>Populacja:</u> osoby z nieswoistym zapaleniem jelit w wieku <math>\geq 50</math> lat na podstawie danych z bazy <i>the Veterans Affairs Healthcare System</i>  <u>Liczebność:</u> RZV: 1 677 osób, niezaszczepieni: 1 677 osób  <u>Okres obserwacji:</u> (od 3.I.2018)  <u>Punkty końcowe:</u> zaostrzenia choroby  <u>Finansowanie:</u> <i>Pfizer Pharmaceuticals</i></p>	<p>U 36 osób (20 w grupie zaszczepionej RZV i u 16 w grupie niezaszczepionej) odnotowano zaostrzenie choroby.</p> <p>Skumulowana 90-dniowa częstość zaostrzeń IBD nie różniła się między grupą osób zaszczepionych i niezaszczepionych (1,2% wśród osób zaszczepionych vs 1,0% wśród osób niezaszczepionych, <math>p=0,503</math>). Wskaźnik OR dla zaostrzenia IBD związanego ze szczepieniem RZV wyniósł 1,25 [0,65; 2,41].</p> <p>Zastosowanie RZV nie wpływa na wzrost ryzyka zaostrzenia IBD.</p>

Badanie / kraj	Cel badania	Rodzaj / podtyp badania / charakterystyka	Podsumowanie wyników / wnioski
Kojima 2023 [68] / Japonia	Ocena immunogenności i bezpieczeństwa RZV u pacjentów z RZS leczonych DMARDs.	<p><u>Rodzaj badania (podtyp):</u> prospektywne obserwacyjne longitudinalne (IIID)</p> <p><u>Populacja:</u> osoby z RZS leczone DMARDs w wieku <math>\geq 50</math> lat</p> <p><u>Liczebność:</u> RZV: <b>53</b> osób, niezaszczepieni: <b>10</b> osób</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 mies. po każdej dawce</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> zaostrzenia choroby, miejscowe i systemowe NOP, SAE, HZ</p> <p><u>Finansowanie:</u> grants <i>Chiba University Synergy Institute for Futuristic Mucosal Vaccine Research and Development (cSIMVa), Agency for Medical Research and Development (AMED)-SCARDA (223fa627003h0002)</i></p>	<p>Zaostrzenia RZS w ciągu 8 tygodni po podaniu RZV zaobserwowano u dwóch pacjentów (3,8%). Obydwa przypadki zaostrzeń były dobrze kontrolowane poprzez zwiększenie dawki aktualnie stosowanego metotreksatu lub tofacytylibu.</p> <p>U pacjentów z RZS miejscowe NOP zaobserwowano u 43,4% pacjentów po 1 dawce (ból: 39,6%, obrzęk: 13,2%, zaczerwienienie: 5,7%) i u 54,7% po 2 dawce (ból: 49,1%, obrzęk: 20,8%, zaczerwienienie: 17,0%). Systemowe NOP zaobserwowano u 18,9% pacjentów po 1 dawce (gorączka: 9,4%, zmęczenie: 13,2%, inne reakcje ogólne: &lt;10,0%) i u 39,6% po 2 dawce (gorączka: 22,6%, zmęczenie: 26,4%, inne reakcje ogólne: &lt;10,0%).</p> <p>Z wyjątkiem obrzęku i zaczerwienienia w miejscu wstrzyknięcia, nie było znaczących różnic w częstości występowania NOP pomiędzy grupą RZS i grupą kontrolną. Nie zaobserwowano żadnych SAE związanych z podawaniem RZV. W okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy nie odnotowano HZ. RZV ma klinicznie akceptowalny profil bezpieczeństwa u pacjentów w podeszłym wieku z RZS otrzymujących DMARD.</p>
Lasagna 2023 [69] \ Włochy	Ocena immunogenności i bezpieczeństwa RZV u pacjentów chorych na raka podczas immunoterapii	<p><u>Rodzaj badania (podtyp):</u> prospektywne obserwacyjne kohortowe (IVA)</p> <p><u>Populacja:</u> osoby z nowotworami leczeni immunoterapią w wieku <math>\geq 18</math> lat</p> <p><u>Liczebność:</u> RZV: <b>39</b> osób,</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 4 tyg. po każdej dawce</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> miejscowe i systemowe NOP, niespodziewane AE</p> <p><u>Finansowanie:</u> <i>Ricerca Corrente grant no 08067620, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo</i></p>	<p>Najczęściej odnotowywanym NOP był ból w miejscu wstrzyknięcia (21,1% po 1 dawce i 44,7% po 2 dawce). U nikogo nie wystąpiły działania niepożądane stopnia 3–4 nasilenia objawów.</p> <p>RZV jest dobrze tolerowany przez pacjentów z chorobą nowotworową poddawanych immunoterapii i charakteryzuje się niskim odsetkiem działań niepożądanych. Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, jak w przypadku innych szczepionek, choć trzeba zaznaczyć, że badana próba była niskiej liczebności.</p>
Lenfant 2021 [70] / USA	Ocena bezpieczeństwa RZV u pacjentów z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym (IMID)	<p><u>Rodzaj badania (podtyp):</u> retrospektywny przegląd rekordów medycznych jednego ośrodka w USA (IVC)</p> <p><u>Populacja:</u> osoby z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym w wieku <math>\geq 18</math> lat leczone w <i>Cleveland Clinic Rheumatology Department</i></p> <p><u>Liczebność:</u> <b>622</b> osób</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> II.2018-III.2020</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> zaostrzenia choroby, HZ, AE</p> <p><u>Finansowanie:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>W badaniu wzięło udział 622 pacjentów (67% kobiet, mediana wieku 67 lat), u 8,5% z nich wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE), a częstość występowania półpaśca (HZ) wyniosła 0,6% w okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 36 tygodni. Spośród 359 pacjentów z IMID: 88 miało RZS (25%), 50 zapalenie naczyń (14%) i 29 polimialgię reumatyczną (PMR) (8%). W momencie szczepienia 35% było leczonych glikokortykosteroidach. Pięćdziesięciu dziewięciu pacjentów (16%) doświadczyło zaostrzenia choroby, 18 zaostrzeń wystąpiło w związku czasowym ze zmianą leczenia (31%). Pacjenci z RZS mieli najwyższy wskaźnik zaostrzeń (n = 21, 24%), 25% pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie, wymagało dostosowania leczenia immunosupresyjnego. W analizie wieloczynnikowej stosowania GKS w okresie szczepienia wiązało się z wzrostem ryzyka zaostrzenia choroby po szczepieniu (OR= 2,31 [1,3–4,1], p = 0,004). Analiza czasu do wystąpienia zaostrzenia (model Coxa) wykazała, że stosowanie GKS było istotnym predyktorem zaostrzenia IMID po pierwszej dawce RZV (HR=2,4 [1,3; 4,5], p = 0,0039) oraz że zaostrzenie po pierwszej dawce wiązało się ze</p>

Badanie / kraj	Cel badania	Rodzaj / podtyp badania / charakterystyka	Podsumowanie wyników / wnioski
			zwiększonym ryzykiem zaostżenia po drugiej dawce RZV (HR=3,9 [1,7; 9], p = 0,0015). U pacjentów z IMID podanie RZV było na ogół dobrze tolerowane, chociaż łagodne zaostżenia nie były rzadkością w pierwszych 12 tygodniach po szczepieniu.
Leung 2022 [71] / USA	Ocena wpływu RZV na ryzyko zaostżenia choroby u pacjentów z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym (IMID)	<u>Rodzaj badania (podtyp):</u> kohortowe retrospektywne (IIID) <u>Populacja:</u> osoby z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym w wieku $\geq 50$ lat <u>Liczebność:</u> 7 207 osób w wieku 50-64 lata oraz 72 468 osób w wieku $\geq 65$ lat <u>Okres obserwacji:</u> lata 2018-2019 <u>Punkty końcowe:</u> zaostżenia choroby <u>Finansowanie:</u> praca dr Curtis była wspierana przez NIH (award P30-AR-072583)	U 10% i 13% wystąpiły zaostżenia choroby w oknie kontrolnym przed szczepieniem w porównaniu z 9% i 11–12% w okresie po 1 lub 2 dawkach RZV, odpowiednio wśród uczestników <i>MarketScan</i> (wiek 50-64 lat) i <i>Medicare</i> (wiek $\geq 65$ lat). Nie stwierdzono istotnego statystycznie wzrostu ryzyka zaostżeń po podaniu RZV dla jakiegokolwiek choroby zapalnej o podłożu immunologicznym w żadnej rozpatrywanej grupie wiekowej po podaniu 1 lub 2 dawek RZV.
Martino 2023 [72] / Włochy	Ocena wskaźnika wyszczepialności po kampanii zachęcającej do szczepień RZV w ośrodkach dializ oraz bezpieczeństwa RZV poprzez ocenę przestrzegania zaleceń i NOP w populacji dializowanej, która zgodziła się na otrzymywanie RZV	<u>Rodzaj badania (podtyp):</u> kohortowe retrospektywne (IVC) <u>Populacja:</u> osoby dializowane w wieku $>19$ lat <u>Liczebność:</u> 131 zaszczepionych <u>Okres obserwacji:</u> VIII.2022 – I.2023 <u>Punkty końcowe:</u> działania niepożądane <u>Finansowanie:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania	NOP wystąpiły u 54,2% i 65,8% pacjentów odpowiednio po 1 i 2 dawce. Wszystkie odnotowane NOP były o łagodnym nasileniu. Na podstawie wszystkich zebranych danych nie zidentyfikowano czynników wpływających na wzrost ryzyka NOP po podaniu dwóch dawek RZV. Częstość występowania NOP u pacjentów podawanych hemodializie wydaje się niższa niż w innych badaniach obserwacyjnych, co można częściowo wytłumaczyć możliwym brakiem wykrycia niektórych NOP w związku z retrospektywnym charakterem badania.
Raza 2022 [73] / USA	Ocena bezpieczeństwa RZV u pacjentów reumatologicznych	<u>Rodzaj badania (podtyp):</u> retrospektywne obserwacyjne (IVB) <u>Populacja:</u> osoby z chorobami reumatologicznymi, śr. wieku 65,9 lat <u>Liczebność:</u> 47 osób <u>Okres obserwacji:</u> śr. 4,8 mies po 2 dawce <u>Punkty końcowe:</u> zaostżenia choroby, NOP, niespodziewane AEs <u>Finansowanie:</u> autorzy nie zgłosili żadnych powiązań finansowych ani konfliktów interesów	Spśród wszystkich pacjentów 6,4% zgłosiło działania niepożądane. Działania niepożądane obejmowały gorączkę, bóle mięśni, zmęczenie i rozstrój żołądka. Żadne ze zdarzeń niepożądanych nie doprowadziło do hospitalizacji, poważnej niewydolności narządowej ani śmierci. Podczas kolejnych wizyt po szczepieniu udokumentowano cztery przypadki zaostżeń choroby reumatycznej. Wszyscy ci pacjenci mieli RZS. Dwóch z 4 pacjentów samodzielnie odstawiło leki (metotreksat i leflunomid). Półpasiec wystąpił u 1 pacjenta z SLE, który przyjmował hydroksychlorochinę i rytuksymab i otrzymał tylko pierwszą dawkę szczepionki.
Satyam 2020 [74] / USA	Ocena wpływu RZV na ryzyko zaostżenia IBD i zdarzeń niepożądanych	<u>Rodzaj badania (podtyp):</u> prospektywne badanie obserwacyjne (IVA) <u>Populacja:</u> osoby z IBD, mediana wieku 63 lata IQR (56–68,5 lat) <u>Liczebność:</u> 67 osób <u>Okres obserwacji:</u> II.2018-VII.2019	Zidentyfikowano 67 pacjentów (28 z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i 39 z chorobą Leśniowskiego-Crohna), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę RZV. Dwudawkową serię szczepionek otrzymało 55 pacjentów (82%). Mediana czasu obserwacji po szczepieniu wyniosła 207 dni.

Badanie / kraj	Cel badania	Rodzaj / podtyp badania / charakterystyka	Podsumowanie wyników / wnioski
		<p><u>Punkty końcowe:</u> zaostrzenia choroby, miejscowe i systemowe NOP</p> <p><u>Finansowanie:</u> brak zewnętrznego wsparcia finansowego</p>	<p>Zidentyfikowano jeden przypadek zaostrzenia IBD. Nie stwierdzono przypadków półpaśca. Miejscowe i ogólnoustrojowe NOP zgłaszano odpowiednio u 74,6% i 56,7% pacjentów.</p> <p>U 67 pacjentów z IBD po podaniu RZV zaobserwowano niski odsetek zaostrzeń (1,5%). Częstość miejscowych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych była porównywalna z częstością obserwowaną w badaniach klinicznych.</p>
Stefanizzi 2024 [75] / Włochy	Ocena profilu bezpieczeństwa RZV u osłabionych pacjentów wymagających RZV ze względu na wyższe ryzyko półpaśca w porównaniu z populacją ogólną	<p><u>Rodzaj badania (podtyp):</u> retrospektywne populacyjne (IVB)</p> <p><u>Populacja:</u> osoby z grup podwyższonego ryzyka HZ, śr. wieku 59,50 lat (zakres: 18–90 lat)</p> <p><u>Liczebność:</u> 558 osób</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 3 miesiące</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> systemowe i miejscowe NOP, gorączka, zaburzenia neurologiczne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, reakcje alergiczne, SAE, zaostrzenia choroby podstawowej, półpasiec</p> <p><u>Finansowanie:</u> brak dofinansowania od żadnej agencji publicznej, komercyjnej czy też non-profit.</p>	<p>Po podaniu 1031 dawek zgłoszono 441 przypadków zdarzeń niepożądanych (42,7%). Najczęstszymi NOP były ból/śwędzenie w miejscu wstrzyknięcia (35,60%), osłabienie/złe samopoczucie (11,44%) i gorączka (10,09%). Wystąpiły cztery SAE (0,38%). Stwierdzono, że starszy wiek, płeć męska i choroby układu krążenia w wywiadzie (OR=0,71 [0,52; 0,98]; p &lt;0,05) zmniejszają ryzyko zdarzeń niepożądanych, natomiast choroby endokrynno-metaboliczne zwiększają to ryzyko (OR=1,61 [1,15; 2,26]; p &lt;0,05). Dwunastu pacjentów (2,23%) zgłosiło zaostrzenie/pogorszenie choroby podstawowej w okresie pierwszych 3 mies. po szczepieniu (śr. 31,75 dnia). Ryzyko nawrotu choroby było wyższe u pacjentów z chorobami reumatologicznymi (OR=16,56; [3,58; 76,56]; p&lt;0,001), natomiast płeć męska działała jako czynnik ochronny. U dwunastu pacjentów (2,43%), którzy ukończyli pełny cykl szczepień, wystąpił co najmniej jeden epizod półpaśca.</p> <p>Badanie wykazało bezpieczeństwo stosowania RZV u znacznej liczby pacjentów z tzw. grupy wysokiego ryzyka HZ. Dlatego RZV należy aktywnie oferować w ramach dostosowanych programów szczepień, aby zmniejszyć ryzyko półpaśca w tych populacjach.</p>
Stevens 2020 [76] / USA	Ocena wpływu RZV na ryzyko zaostrzenia choroby i zdarzeń niepożądanych u osób z RZS i innymi systemowymi chorobami reumatycznymi	<p><u>Rodzaj badania (podtyp):</u> retrospektywny przegląd rekordów medycznych (IVC)</p> <p><u>Populacja:</u> osoby z RZS i innymi systemowymi chorobami reumatycznymi (SRD), średnia wieku 67,2 lat</p> <p><u>Liczebność:</u> 403 osoby</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 1.II.2018-1.II.2019</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> zaostrzenia choroby, HZ, miejscowe i systemowe NOP, zdarzenia niepożądane</p> <p><u>Finansowanie:</u> praca Dr Weinblatt'a była wspierana przez grant Amgen, BristolMyers Squibb, Eli Lilly and Company, Crescendo Bioscience, and Sanofi</p>	<p>Zidentyfikowano 403 pacjentów (239 pacjentów z RZS i 164 pacjentów z SRD), którzy otrzymali szczepionkę RZV w okresie od 1 lutego 2018 r. do 1 lutego 2019 r. Częstość zaostrzeń choroby oszacowano na poziomie 6,7% (n=27).</p> <p>Działania niepożądane wystąpiły u 12,7% (n=51) pacjentów. Wszystkie zaostrzenia i działania niepożądane uznano za łagodne.</p> <p>Zgłoszono 3 przypadki półpaśca, które wystąpiły odpowiednio 2, 10 i 11 mies. po szczepieniu.</p> <p>U 403 pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę RZV, częstość zaostrzeń choroby wynosiła poniżej 7%, a zdarzeń niepożądanych poniżej 13%, przy czym w obu przypadkach częstość występowania była mniejsza niż częstość obserwowana w badaniach klinicznych.</p>
Venerito 2023 [77] / Włochy	Ocena wpływu RZV na immunogenność i bezpieczeństwo u osób z RZS leczonych	<p><u>Rodzaj badania (podtyp):</u> prospektywne badanie obserwacyjne (IIIB)</p> <p><u>Populacja:</u> osoby z RZS w wieku 18-85 lat, średnia wieku 57,46 (11,64) lat</p> <p><u>Liczebność:</u> 52 osoby</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> II-VI.2022</p>	<p>W grupie stosującej inhibitory JAK miejscowe NOP związane z zacerwieniem lub obrzękiem wystąpiły u 21/26 (80,77%), a w grupie otrzymujących bDMARD u 24/26 (92,31%). Wśród systemowych NOP najczęściej raportowano zmęczenie (25%), gorączkę (21,15%) i ból głowy (21,15%).</p>

Badanie / kraj	Cel badania	Rodzaj / podtyp badania / charakterystyka	Podsumowanie wyników / wnioski
	inhibitorami JAK lub biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby	<u>Punkty końcowe</u> : zdarzenia niepożądane, SAE, zaostrzenia RZS <u>Finansowanie</u> : brak dotacji od agencji finansujących zaangażowanych w sektor publiczny, komercyjny lub non-profit	<p>W okresie obserwacji wynoszącym 3 miesiące po 2 dawce szczepionki nie odnotowano zaostrzenia choroby ani SAE.</p> <p>Zdarzenia związane z reaktogennością RZV były częste, ale o łagodnym nasileniu, nie odnotowano wpływu RZV na wzrost ryzyka zaostrzenia choroby.</p>

# 15. Podsumowanie wyników oraz wnioski końcowe

## 15.1. Porównanie bezpośrednio Shingrix® vs brak szczepienia/placebo u osób z guzami litymi na podstawie RCT

Badanie ZOSTER-028 nie miało na celu oceny skuteczności szczepienia przeciwko półpaścowi w zakresie zapobiegania półpaścowi, a jedynie ocenę immunogenności i bezpieczeństwa tego szczepienia. Dane dotyczące częstości występowania podejrzenia półpaśca przedstawiono w badaniu w ramach analizy profilu bezpieczeństwa.

Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść szczepionki Shingrix® w odniesieniu do odsetka osób z odpowiedzią humoralną oraz odpowiedzią komórkową po 1 miesiącu i po 12 miesiącach od podania 2. dawki szczepienia u osób z guzami litymi.

Ponadto zastosowanie szczepionki Shingrix® w porównaniu do braku szczepienia u osób z guzami litymi zapewnia uzyskanie istotnie statystycznie wyższego stężenia przeciwciał anti-gE po 1 miesiącu i po 12 miesiącach od 2. dawki szczepienia. Wyższy poziom GMC przeciwciał anti-gE odnotowano u osób zaszczepionych przed rozpoczęciem chemioterapii (na ogół w ramach 1. cyklu). Szczepionka Shingrix® pozwala uzyskać wyższą średnią częstość komórek T CD4[2+] swoistych dla gE w porównaniu do braku szczepienia po 1 miesiącu i po 12 miesiącach od 2. dawki szczepienia.

**Tabela 72. Zestawienie najważniejszych wyników analizy klinicznej dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z guzami litymi**

Punkt końcowy	Typ analizy	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
<b>Skuteczność</b>				
Podejrzenie półpaśca	TVC	RR=0,49 [0,06; 3,71]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS
<b>Immunogenność</b>				
Odpowiedź humoralna – 2. mies.	ATP	RB=163,08 [17,71; 1 562,51]	0,86 [0,78; 0,92]	NNT=2 [2; 2]
Odpowiedź humoralna – 13. mies.	ATP	RB=72,04 [7,87; 693,35]	0,51 [0,41; 0,64]	NNT=2 [2; 3]
Odpowiedź komórkowa – 2. mies.	ATP	RB=28,11 [3,21; 273,40]	0,49 [0,34; 0,73]	NNT=3 [2; 3]
Odpowiedź komórkowa – 13. mies.	ATP	RB=6,60 [0,69; 68,76]	0,17 [0,003; 0,46]	NNT=6 [3; 312]

## 15.2. Porównanie bezpośrednio Shingrix® vs brak szczepienia/placebo u osób z nowotworami hematologicznymi na podstawie RCT

Na podstawie 1 badania RCT (ZOSTER-039) wykazano, że szczepionka Shingrix® w porównaniu do braku szczepienia przeciwko półpaścowi istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia potwierdzonego półpaśca u osób z nowotworami hematologicznymi.

Wykazano także istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść szczepionki Shingrix® w odniesieniu do odsetka osób z odpowiedzią humoralną i odpowiedzią komórkową po 1 miesiącu i po 12 miesiącach od podania 2. dawki szczepienia u osób z nowotworami hematologicznymi. W podgrupie osób z wyłączeniem pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym z komórek B i przewlekłą białaczką limfocytową również obserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z odpowiedzią humoralną i komórkową w analizowanych okresach obserwacji w grupie osób zaszczepionych.

Ponadto zastosowanie szczepionki Shingrix® w porównaniu do braku szczepienia u osób z nowotworami hematologicznymi zapewnia uzyskanie istotnie statystycznie wyższego stężenia przeciwciał anti-gE po 1 miesiącu i po 12 miesiącach od podania 2. dawki szczepienia. Wyższy poziom GMC przeciwciał anti-gE odnotowano również w podgrupie osób z wyłączeniem pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym z komórek B i przewlekłą białaczką limfocytową. Szczepionka Shingrix® pozwala uzyskać wyższą średnią częstość komórek T CD4[2+] swoistych dla gE w porównaniu do braku szczepienia po 1 miesiącu i po 12 miesiącach od 2. dawki szczepienia. Średnia częstość występowania komórek T CD4[2+] swoistych dla gE w podgrupie osób z wyłączeniem pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym z komórek B i przewlekłą białaczką limfocytową była również znacznie wyższa w grupie zaszczepionej szczepionką Shingrix®, aczkolwiek różnice pomiędzy grupami obserwowane w 13. miesiącu badania nie były istotne statystycznie.

**Tabela 73. Zestawienie najważniejszych wyników analizy klinicznej dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z nowotworami hematologicznymi**

Punkt końcowy	Typ analizy	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
<b>Skuteczność</b>				
Potwierdzony półpasiec	mTVC	RR=0,14 [0,04; 0,55]	-0,05 [-0,08; -0,02]	NNT= 22 [13; 52]
	CCP	RR=0,16 [0,04; 0,64]	-0,04 [-0,07; -0,01]	NNT= 26 [14; 77]
<b>Immunogenność</b>				
Odpowiedź humoralna – 2. mies.	ATP	RB=129,57 [23,28; 734,77]	0,65 [0,58; 0,71]	NNT= 2 [2; 2]
Odpowiedź humoralna – 13. mies.	ATP	RB=14,59 [6,36; 34,33]	0,49 [0,40; 0,57]	NNT= 3 [2; 3]
Odpowiedź komórkowa – 2. mies.	ATP	RB=12,28 [4,54; 35,92]	0,77 [0,60; 0,87]	NNT= 2 [2; 2]
Odpowiedź komórkowa – 13. mies.	ATP	RB=10,33 [3,12; 37,92]	0,60 [0,39; 0,76]	NNT= 2 [2; 3]



### 15.3. Porównanie bezpośrednio Shingrix® vs brak szczepienia/placebo u osób po aHSCT na podstawie RCT

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

- półpaśca,
- neuralgii półpaścowej,
- innych niż neuralgia półpaścowa powikłań półpaśca,
- hospitalizacji w przebiegu półpaśca,
- bólu o znacznym nasileniu mierzonym w skali ZBPI u osób z potwierdzonym półpaścem (badanie ZOSTER-002).

W populacji tej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionką Shingrix® a brakiem szczepienia w odniesieniu do ryzyka wystąpienia klinicznie istotnego bólu u osób ze zdiagnozowanym półpaścem. Należy jednak zaznaczyć, że ocena części punktów końcowych, w tym bólu, dotyczy wyłącznie podgrupy osób, u których wystąpił półpasiec, dlatego grupa osób zaszczepionych Shingrix®, u których oceniano wystąpienie m.in. klinicznie istotnego bólu jest dużo mniejsza niż grupa kontrolna otrzymująca placebo. Odsetek osób, u których wystąpił klinicznie istotny ból w przebiegu półpaśca jest niższy w grupie osób zaszczepionych w porównaniu do osób niezaszczepionych.

Ryzyko półpaśca, neuralgii półpaścowej, innych niż neuralgia półpaścowa powikłań półpaśca oraz hospitalizacji z powodu półpaśca oceniano również dla populacji TVC, która obejmowała wszystkie osoby, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki/placebo. W populacji tej również wykazano, że szczepionka Shingrix® w porównaniu do braku szczepienia przeciwko półpaścowi pozwala istotnie statystycznie zmniejszyć ryzyko wymienionych powyżej punktów końcowych.

Szczepionka Shingrix® pozwala także na zmniejszenie wpływu półpaśca na jakość życia u pacjentów, u których nastąpił rozwój choroby.

Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść szczepionki Shingrix® w odniesieniu do odsetka osób z odpowiedzią humoralną i odpowiedzią komórkową po 1 miesiącu oraz po 24 miesiącach od podania 2. dawki szczepienia u osób po aHSCT. Ponadto

zastosowanie szczepionki Shingrix® w porównaniu do braku szczepienia u osób po aHSTC zapewnia uzyskanie istotnie statystycznie wyższego stężenia przeciwciał anti-gE po 1 miesiącu od 2. dawki szczepienia (różnice uzyskane po 24 miesiącach nie są znamienne statystycznie, aczkolwiek średnia ta w grupie Shingrix® jest ponad 5-krotnie wyższa niż w grupie placebo). Szczepionka Shingrix® pozwala uzyskać wyższą średnią częstość komórek T CD4[2+] swoistych dla gE w porównaniu do braku szczepienia po 1 miesiącu oraz po 24 miesiącach od podania 2. dawki szczepienia.

**Tabela 74. Zestawienie najważniejszych wyników analizy klinicznej dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSTC**

Punkt końcowy	Typ analizy	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
<b>Skuteczność</b>				
Potwierdzony półpasiec	mTVC	RR=0,36 [0,26; 0,48]	-0,10 [-0,13; -0,07]	NNT=10 [8; 14]
	TVC	RR=0,41 [0,31; 0,53]	-0,11 [-0,14; -0,08]	NNT=10 [8; 13]
Powikłania półpaśca z wykluczeniem PHN	mTVC	RR=0,23 [0,07; 0,73]	-0,01 [-0,02; -0,003]	NNT=85 [44; 320]
	TVC	RR=0,26 [0,10; 0,68]	-0,02 [-0,03; -0,01]	NNT=67 [37; 191]
PHN	mTVC	RR=0,11 [0,02; 0,66]	-0,01 [-0,02; -0,003]	NNT=107 [53; 353]
	TVC	RR=0,33 [0,11; 0,98]	-0,01 [-0,02; 0,00]	NNT=116 [54; 4 652]
Hospitalizacje z powodu półpaśca	mTVC	RR=0,15 [0,04; 0,59]	-0,01 [-0,02; -0,005]	NNT=78 [42; 207]
	TVC	RR=0,20 [0,07; 0,56]	-0,02 [-0,03; -0,01]	NNT=58 [35; 132]
Ból o znacznym nasileniu (wynik $\geq 7$ w skali ZBPI „najgorszy ból”)	mTVC	RR=0,69 [0,48; 0,93]	-0,21 [-0,37; -0,04]	NNT=5 [3; 24]
Ból o znacznym nasileniu (wynik $\geq 7$ w skali ZBPI „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin”)	mTVC	RR=0,52 [0,28; 0,88]	-0,21 [-0,35; -0,05]	NNT=5 [3; 22]
Klinicznie istotny ból (wynik $\geq 3$ w skali ZBPI „najgorszy ból”)	mTVC	RR=0,89 [0,74; 1,004]	-0,10 [-0,25; 0,004]	NS
Klinicznie istotny ból (wynik $\geq 3$ w skali ZBPI „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin”)	mTVC	RR=0,89 [0,72; 1,03]	-0,10 [-0,25; 0,02]	NS
<b>Immunogenność</b>				
Odpowiedź humoralna – 2. mies.	ATP	RB=102,93 [11,25; 987,69]	0,67 [0,58; 0,77]	NNT=2 [2; 2]
Odpowiedź humoralna – 25. mies.	ATP	RB=3,02 [1,25; 7,97]	0,30 [0,07; 0,49]	NNT=4 [3; 15]
Odpowiedź komórkowa – 2. mies.	ATP	RB=77,14 [8,79; 738,67]	0,92 [0,84; 0,99]	NNT=2 [2; 2]
Odpowiedź komórkowa – 13. mies.	ATP	RB=5,63 [1,87; 20,46]	0,58 [0,28; 0,76]	NNT=2 [2; 4]

#### 15.4. Porównanie bezpośrednio Shingrix® vs brak szczepienia/placebo u osób po przeszczepie nerki na podstawie RCT

Badanie ZOSTER-41 nie miało na celu oceny skuteczności szczepienia przeciwko półpaścowi w zakresie zapobiegania półpaścowi, a jedynie ocenę immunogenności i bezpieczeństwa. Dane dotyczące

częstości występowania podejrzenia półpaśca przedstawiono w badaniu w ramach analizy bezpieczeństwa.

Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść szczepionki Shingrix® w odniesieniu do odsetka osób z odpowiedzią humoralną i odpowiedzią komórkową po 1 miesiącu i po 12 miesiącach od podania 2. dawki szczepienia u osób po przeszczepie nerki.

Ponadto zastosowanie szczepionki Shingrix® w porównaniu do braku szczepienia u osób po przeszczepie nerki zapewnia uzyskanie istotnie statystycznie wyższego stężenia przeciwciał anti-gE po 1 miesiącu i po 12 miesiącach od 2. dawki szczepienia. Szczepionka Shingrix® pozwala uzyskać wyższą średnią częstość komórek T CD4[2+] swoistych dla gE w porównaniu do braku szczepienia po 1 miesiącu i po 12 miesiącach od 2. dawki szczepienia.

**Tabela 75. Zestawienie najważniejszych wyników analizy klinicznej dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po przeszczepie nerki**

Punkt końcowy	Typ analizy	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
<b>Skuteczność</b>				
Podejrzenie półpaśca	TVC	RR=0,43 [0,12; 1,49]	-0,03 [-0,09; 0,02]	NS
<b>Immunogenność</b>				
Odpowiedź humoralna – 2. mies.	ATP	RB=19,08 [8,43; 44,52]	0,76 [0,67; 0,83]	NNT=2 [2; 2]
Odpowiedź humoralna – 13. mies.	ATP	RB=10,38 [5,19; 21,42]	0,60 [0,50; 0,69]	NNT=2 [2; 3]
Odpowiedź komórkowa – 2. mies.	ATP	RB=41,00 [4,80; 394,28]	0,70 [0,53; 0,85]	NNT=2 [2; 2]
Odpowiedź komórkowa – 13. mies.	ATP	RB=31,56 [3,67; 304,75]	0,56 [0,42; 0,76]	NNT=2 [2; 3]

## 15.5. Porównanie bezpośrednio Shingrix® vs brak szczepienia/placebo u osób zakażonych HIV na podstawie RCT

Badanie ZOSTER-15 nie miało na celu oceny skuteczności szczepienia przeciwko półpaścowi w zakresie zapobiegania półpaścowi, a jedynie ocenę immunogenności i bezpieczeństwa. Dane dotyczące częstości występowania podejrzenia półpaśca przedstawiono w badaniu w ramach analizy bezpieczeństwa.

Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść szczepionki Shingrix® w odniesieniu do odsetka osób z odpowiedzią humoralną i odpowiedzią komórkową po 1 miesiącu od podania 2. dawki szczepienia i po 12 miesiącach od podania 3. dawki szczepienia u osób zakażonych HIV.

Ponadto zastosowanie szczepionki Shingrix® w porównaniu do braku szczepienia u osób zakażonych HIV zapewnia uzyskanie istotnie statystycznie wyższego stężenia przeciwciał anti-gE po 1 miesiącu od podania 2. dawki szczepienia oraz po 12 miesiącach od 3. dawki szczepienia. Szczepionka Shingrix® pozwala uzyskać wyższą średnią częstość komórek T CD4[2+] swoistych dla gE w porównaniu do braku szczepienia po 1 miesiącu od podania 2. dawki szczepienia oraz po 12 miesiącach od podania 3. dawki szczepienia.

**Tabela 76. Zestawienie najważniejszych wyników analizy klinicznej dla porównania Shingrix® vs PLC u osób zakażonych HIV**

Punkt końcowy	Typ analizy	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
<b>Skuteczność</b>				
Podejrzenie półpaśca	TVC	RR=1,99 [0,17; 24,09]	0,01 [-0,05; 0,09]	NS
<b>Immunogenność</b>				
Odpowiedź humoralna – 2. Mies.	ATP	RB=36,30 [7,09; 205,01]	0,95 [0,83; 0,99]	NNT=2 [2; 2]
Odpowiedź humoralna – 18. Mies.	ATP	RB=68,81 [7,92; 658,89]	0,90 [0,80; 0,97]	NNT=2 [2; 2]
Odpowiedź komórkowa – 2. Mies.	ATP	RB=9,86 [3,15; 35,68]	0,77 [0,54; 0,89]	NNT=2 [2; 2]
Odpowiedź komórkowa – 18. Mies.	ATP	RB=34,49 [4,06; 332,10]	0,63 [0,45; 0,77]	NNT=2 [2; 3]

## 15.6. Porównanie bezpośrednio Shingrix® vs brak szczepienia/placebo u osób z toczniem rumieniowatym układowym na podstawie RCT

Badanie Park 2024 nie miało na celu oceny skuteczności szczepienia przeciwko półpaścowi w zakresie zapobiegania półpaścowi, a jedynie ocenę immunogenności i bezpieczeństwa. Dane dotyczące częstości występowania podejrzenia półpaśca przedstawiono w badaniu w ramach analizy bezpieczeństwa.

Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść szczepionki Shingrix® w odniesieniu do odsetka osób z odpowiedzią humoralną i odpowiedzią komórkową po 4 tygodniach od podania 2. dawki szczepienia u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym.

Ponadto zastosowanie szczepionki Shingrix® w porównaniu do braku szczepienia u osób z toczniem rumieniowatym układowym zapewnia uzyskanie istotnie statystycznie wyższego stężenia przeciwciał anti-gE po 4 tygodniach od podania 2. dawki szczepienia. Szczepionka Shingrix® pozwala uzyskać wyższą średnią częstość komórek T CD4[2+] swoistych dla gE w porównaniu do braku szczepienia po 4 tygodniach od podania 2. dawki szczepienia.

Tabela 77. Zestawienie najważniejszych wyników analizy klinicznej dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z toczniem rumieniowatym układowym

Punkt końcowy	Typ analizy	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
<b>Skuteczność</b>				
Podobjęcie półpaśca	mTVC	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
<b>Immunogenność</b>				
Odpowiedź humoralna – 3. mies.	ATP	22,54 [3,15; 215,09]	0,94 [0,71; 0,99]	NNT=2 [2; 2]
Odpowiedź komórkowa – 2. Mies.	ATP	3,70 [1,37; 13,26]	0,49 [0,16; 0,68]	NNT=3 [2; 7]

## 15.7. Ocena skuteczności praktycznej na podstawie badań nierandomizowanych

Na podstawie wyników 5 badań obserwacyjnych z grupą kontrolną o wysokiej wiarygodności metodycznej wykazano, że szczepionka Shingrix® cechuje się wysoką skutecznością w warunkach rzeczywistej praktyki w populacji osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpaśec.

U pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelita grubego RZV pozwala skutecznie zmniejszyć ryzyko półpaśca. Wskaźniki skuteczności VE u osób z IBD wahały się w zależności od badania i rozpatrywanej grupy wiekowej od 36% do 100% (w starszych grupach wiekowych skuteczność RZV była nieco niższa). U pacjentów z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego VE wynosiła 59%, natomiast u pacjentów z chorobą Crohna 56% odpowiednio. RZV pozwala również na zmniejszenie ryzyka HZ u osób stosujących terapię immunosupresyjną lub steroidową. Pomimo, że RZV skutecznie zapobiega półpaścowi u pacjentów z IBD, osoby te nadal były narażone na 3-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia półpaśca niż w populacji ogólnej.

VE po podaniu 2 dawek wśród osób z obniżoną odpornością wynosiła 64,1%, podczas gdy wśród osób z prawidłową odpornością wynosiła 70,9%. U osób z chorobami autoimmunologicznymi VE wynosiła 66,5% i nie różniła się istotnie statystycznie od tej uzyskanej u osób z prawidłową odpornością.

U osób po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych, które otrzymały 2 dawki Shingrix®, częstość półpaśca oszacowano na 28,3/1000 osobolat przy medianie okresu obserwacji 281 dni. Nie przeprowadzono porównania z grupą kontrolną w tym zakresie.

Wobec wysokiej skuteczności szczepień przeciwko półpaścowi w populacji osób z obniżoną odpornością, autorzy postulują podjęcie działań zmierzających do zwiększenia poziomu wyszczepialności w tej grupie.

## 15.8. Ocena bezpieczeństwa na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych

Na podstawie wyników 7 randomizowanych badań klinicznych, w których dokonano oceny profilu bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® względem braku szczepienia/placebo w populacji osób z obniżoną odpornością, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zgonów, utraty z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, nawrotu/pogorszenia choroby podstawowej, ani ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych, czy też ciężkich zdarzeń niepożądanych ocenionych jako związane ze szczepieniem oraz nowozdiagnozowanych chorób o podłożu autoimmunologicznym.

W grupie Shingrix® w porównaniu do grupy placebo wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia spodziewanych systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem oraz spodziewanych miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem. Zastosowanie Shingrix® wpływa na wzrost ryzyka wystąpienia niespodziewanych zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu ciężkości, natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym tych ocenionych jako związane ze szczepieniem. Istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie Shingrix® względem placebo odnotowano dla każdego z miejscowych spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych (ból, rumień i obrzęk w miejscu podania; również te 3. stopnia ciężkości) oraz systemowych spodziewanych 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 i zaburzeń żołądkowo-jelitowych 3. stopnia, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 78. Zestawienie najważniejszych wyników analizy klinicznej dotyczących bezpieczeństwa szczepionki Shingrix®

Punkt końcowy	Typ analizy	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
<b>Bezpieczeństwo</b>				
Zgony	TVC	0,92 [0,75; 1,12]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
Utrata z badania z powodu AE	TVC	0,94 [0,76; 1,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
Nawrót/pogorszenie choroby podstawowej	TVC	<b>0,91 [0,80; 1,05]</b>	<b>-0,02 [-0,05; 0,01]</b>	<b>NS</b>
Ciężkie zdarzenia niepożądane	TVC	0,99 [0,88; 1,11]	-0,003 [-0,03; 0,03]	NS
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem	TVC	0,85 [0,29; 2,53]	-0,001 [-0,01; 0,004]	NS

Punkt końcowy	Typ analizy	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym	TVC	1,52 [0,77; 3,00]	0,005 [-0,003; 0,01]	NS
Spodziewane miejscowe AE	TVC	7,81 [5,22; 11,70]	0,74 [0,69; 0,79]	NNH=1,35 [1,26; 1,45]
Spodziewane systemowe AE	TVC	1,38 [1,25; 1,53]	0,21 [0,16; 0,27]	NNH=4,68 [3,76; 6,22]
Niespodziewane AE	TVC	1,02 [0,95; 1,10]	0,01 [-0,03; 0,04]	NS
Niespodziewane AE w 3 stopniu ciężkości	TVC	1,72 [1,19; 2,48]	0,02 [0,01; 0,04]	47,05 [28,40; 137,04]
Niespodziewane AE prawdopodobnie związane ze szczepieniem	TVC	1,13 [0,88; 1,46]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS

## 15.9. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

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

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

**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. Generalnie, częstość występowania niektórych działań niepożądanych była większa u pacjentów w młodszych grupach wiekowych. Na podstawie badań dotyczących osób w wieku  $\geq 18$  lat z upośledzoną odpornością wskazano, że 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.**

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

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

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

Dane uzyskane po wprowadzeniu szczepionki Shingrix® do obrotu (*real world data*) analizowane w odnalezionych badaniach obserwacyjnych wskazują, że jej profil bezpieczeństwa jest zgodny z profilem obserwowanym wcześniej w ramach badań eksperymentalnych poprzedzających rejestrację szczepionki Shingrix®. Często jednak obserwowano niższe ryzyko niepożądanych odczynów poszczepiennych czy zdarzeń niepożądanych niż w badaniach eksperymentalnych, co wynikało zapewne z metodyki zbierania danych w ramach badań obserwacyjnych oraz różnic w definicjach ocenianych punktów końcowych. W badaniach z grupą kontrolną nie zaobserwowano wzrostu ryzyka zaostrzenia choroby podstawowej po podaniu RZV. Wyższe wskaźniki zaostrzenia choroby podstawowej obserwowano u pacjentów z RZS oraz tych stosujących GKS podczas szczepienia. U osób po przeszczepie nie stwierdzono wzrostu ryzyka GVHD, ani ryzyka odrzucenia przeszczepu po szczepieniu. Nie wykazano również wpływu szczepień na śmiertelność w analizowanych grupach. W odnalezionych pracach odnotowano kilka przypadków niepowodzenia szczepienia i rozwoju półpaśca, aczkolwiek w niektórych przypadkach nastąpiło to przed podaniem 2 dawki szczepienia.

## 15.10. Wnioski końcowe

Związek między upośledzoną odpornością a półpaścem jest znany od ponad pół wieku. Osoby z poważnym obniżeniem odporności z powodu stanów immunosupresyjnych lub terapii chorują na półpaśiec częściej i ciężiej niż ogólna populacja. Wielu pacjentów z upośledzoną odpornością, która



zwiększa ryzyko zachorowania na półpasiec, znajduje się w grupie wiekowej, która dodatkowo to ryzyko potęguje. Dlatego bezpieczna i skuteczna szczepionka przeciwko półpaścowi jest cennym dodatkiem w terapii osób z tzw. "grup ryzyka".

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, że szczepionka Shingrix® jest interwencją skuteczną oraz bezpieczną u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec niezależnie od ocenianej grupy pacjentów. Potwierdzają to wyniki odnalezionych badań randomizowanych, a także późniejsze badania oceniające efektywność praktyczną w rzeczywistej praktyce klinicznej.

U osób po aHSCT oraz u osób z nowotworami hematologicznymi wykazano, że szczepionka Shingrix® jest interwencją skuteczną w prewencji półpaśca. W przypadku pozostałych analizowanych populacji (osoby po przeszczepie nerki, osoby z guzami litymi, osoby z toczniem rumieniowatym układowym, osoby zakażone HIV) nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność szczepionki Shingrix® w prewencji półpaśca, a jedynie prace badające wpływ tej szczepionki na immunogenność i bezpieczeństwo (dane dotyczące częstości półpaśca przedstawiono w ramach analizy profilu bezpieczeństwa, co przy stosunkowo niskiej liczebności próby uniemożliwiało wykazanie różnic w tym zakresie). W populacji osób po aHSCT dodatkowo oceniano inne punkty końcowe dotyczące skuteczności i wykazano, że szczepionka Shingrix® pozwala na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka neuralgii półpaścowej oraz innych powikłań występujących w przebiegu półpaśca (zmniejszenie ryzyka powikłań półpaśca, w tym neuralgii półpaścowej, może wynikać ze znaczącej skuteczności szczepionki Shingrix® w zapobieganiu reaktywacji wirusa półpaśca; szczepionka zapobiega neuralgii półpaścowej głównie poprzez zapobieganie półpaścowi). Ponadto w grupie osób po aHSCT zaszczepionej szczepionką Shingrix® stwierdzono istotnie statystycznie niższe ryzyko hospitalizacji w przebiegu półpaśca, bólu o znacznym nasileniu mierzonym w skali ZBPI u osób z potwierdzonym półpaścem, a także zmniejszenie wpływu półpaśca na jakość życia u pacjentów, u których choroba się rozwinęła.

W ramach randomizowanych badań klinicznych skuteczność szczepionki Shingrix® została potwierdzona w okresie obserwacji wynoszącym średnio do 11,1 miesiący po zaszczepieniu (populacja osób z nowotworami hematologicznymi) oraz do 25 miesięcy po zaszczepieniu (populacja osób po aHSCT).

Szacowany poziom skuteczności szczepienia w prewencji epizodów półpaśca wynosi 87,2% u osób z nowotworami hematologicznymi oraz 68,2% u osób po aHSCT. W przypadku osób po aHSCT przeprowadzono analizę w podgrupach i skuteczność szczepionki Shingrix® w prewencji epizodów półpaśca została potwierdzona u osób obu płci oraz w podgrupach wiekowych 18-49 lat i ≥50 lat. Szczepionka Shingrix® jest skuteczna w prewencji epizodów półpaśca w podgrupach osób po

przeszczepie komórek macierzystych w przebiegu szpiczaka mnogiego, chłoniaka nieziarniczego z komórek B oraz ostrej białaczki limfocytowej (nie wykazano istotnych statystycznie różnic w podgrupach osób z chłoniakiem nieziarnicznym T-komórkowym, chłoniakiem ziarnicznym oraz z nowotworami litymi i chorobami autoimmunologicznymi, co może wynikać ze zbyt niskiej populacji w analizowanych podgrupach).

We wszystkich analizowanych populacjach wykazano, że podanie dwóch dawek szczepionki Shingrix® zapewnia wysoki odsetek pacjentów z odpowiedzią humoralną i komórkową oraz wysokie stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE jak i aktywność komórek T CD4[2+] swoistych dla gE. Zbliżone, a nawet wyższe parametry dotyczące immunogenności w populacjach osób, dla których nie przeprowadzono oceny skuteczności, pozwalają przypuszczać, że ta skuteczność będzie równie wysoka jak w populacji osób po aHSCT czy osób z nowotworami hematologicznymi, gdzie została potwierdzona.

Siłę ocenianej interwencji (Shingrix®) w porównaniu do braku szczepienia należy uznać za wysoką, a uzyskane wyniki za istotne klinicznie, o czym świadczą bardzo niskie, jak na profilaktykę, wartości NNT (*Number Needed to Treat*).

U osób z upośledzoną odpornością szczepionka Shingrix® charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, który w zasadzie jest zgodny z profilem obserwowanym u dorosłych pacjentów w wieku 50 lat i starszych. Szczepionka Shingrix®, tak jak u osób w wieku 50 lat i starszych, zwiększa ryzyko wystąpienia miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych, jak też zdarzeń o charakterze ogólnoustrojowym. W przeciwieństwie do osób w wieku 50 lat i starszych, w populacji osób z upośledzoną odpornością nie wykazano wpływu szczepionki Shingrix® na wzrost ryzyka niespodziewanych (raportowanych spontanicznie) zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem tych w 3 stopniu ciężkości, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie osób zaszczepionych Shingrix®. Większość raportowanych zdarzeń charakteryzowała się jednak łagodnym bądź umiarkowanym nasileniem i miała charakter przejściowy. Najczęściej występujące zdarzenia to zdarzenia niepożądane o charakterze miejscowym, takie jak ból, obrzęk oraz rumień, natomiast wśród zdarzeń systemowych najczęściej raportowano bóle mięśni i zmęczenie.

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych wskazują, że szczepionka Shingrix® u osób z upośledzoną odpornością jest skuteczna w warunkach eksperymentalnych, jak również w rutynowej praktyce klinicznej. Skuteczność praktyczna szczepionki Shingrix® nie różniła się znacznie od jej skuteczności eksperymentalnej i wynosiła ponad 60%. Skuteczność RZV potwierdzono w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej m. in. u osób z nieswoistym zapaleniem jelita grubego (w tym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Crohna). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują także, że oceniana szczepionka posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa, nie wpływa na

wzrost ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych. Odnaleziono dane potwierdzające immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Shingrix® w różnych populacjach osób z upośledzoną odpornością, w tym u osób po aHSCT, z nowotworami litymi, nowotworami hematologicznymi, toczeniem rumieniowatym układowym, HIV i po przeszczepie nerki.

# 16. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej, niemniej jednak uzyskane wyniki stanowią najbardziej aktualne dostępne dane o efektywności klinicznej ocenianej interwencji (Shingrix®) względem braku szczepienia w grupie osób w wieku 18 lat i starszych z upośledzoną odpornością wynikającą z różnych przyczyn. Ograniczenia odnalezionych danych lub analizy, które wpływają na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków to:

1. Liczba odnalezionych badań dotyczących szczepionki Shingrix® u osób z upośledzoną odpornością jest stosunkowo mała, co może wynikać z faktu, że RZV jest produktem stosunkowo niedawno wprowadzonym na rynek. Z drugiej strony odnalezione prace to randomizowane badania kliniczne w większości z potrójnym zaślepieniem (uczestnik, badacz, osoba oceniająca wynik), w których ryzyko błędów systematycznych oceniono jako niskie.
2. Liczba raportowanych przypadków półpaśca w grupie osób zaszczepionych Shingrix® była niewielka dzięki wysokiej skuteczności szczepienia, stąd przy stosunkowo 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, co miało miejsce w przypadku oceny ryzyka wystąpienia istotnego klinicznie bólu związanego z półpaścem u pacjentów po aHSCT. Trzeba jednak wskazać, że głównym celem szczepień jest zapobieganie chorobom. Skuteczność szczepionki Shingrix® w zakresie ochrony przed półpaścem i jego powikłaniami jest bezsprzeczna.
3. Liczba osób, u których rozwinęła się neuralgia popółpaścowa i inne powikłania półpaśca, była bardzo mała (u osób po aHSCT w grupie osób zaszczepionych szczepionką Shingrix® odnotowano jeden przypadek PHN, natomiast w grupie placebo wystąpiło 9 przypadków PHN), więc możliwości oceny skuteczności Shingrix® w zmniejszaniu ryzyka PHN były częściowo ograniczone. Odnotowany duży spadek częstości występowania PHN wydaje się być jednak wynikiem wskazującym na znaczącą skuteczność szczepionki Shingrix®.
4. Skuteczność szczepionki Shingrix® nie była oceniana we wszystkich analizowanych populacjach. Dla części z uwzględnionych populacji ocenie poddano jedynie parametry dotyczące

immunogenności oraz bezpieczeństwo, a wielkość próby w tych badaniach była stosunkowo niska. Uważa się jednak, że uzyskanie odpowiedzi humoralnej i komórkowej jest przy aktualnym stanie wiedzy najlepszym wyznacznikiem odpowiednim dla ochrony przed półpaścem. Można przypuszczać zatem, że silna odpowiedź immunologiczna po podaniu Shingrix®, co potwierdzono w badaniach, w których nie oceniano skuteczności szczepionki, zapewni również ochronę przed epizodami półpaśca. Trzeba jednak pamiętać, że nie ustalono immunologicznego korelatu ochrony dla szczepionki przeciwko półpaścowi oraz nie jest znany poziom odpowiedzi immunologicznej zapewniającej ochronę przed półpaścem, a heterogeny i zmienny status immunologiczny w ocenianych grupach pacjentów sprawia, że interpretacja wyników jest szczególnie trudna. Wysoka heterogeniczność wśród włączonych populacji z obniżoną odpornością (w tym aHSCT, guzy łebe, nowotwory hematologiczne, przeszczep nerki, toczeń rumieniowaty układowy, HIV+) oraz dostępność tylko jednego badania, gdzie skuteczność szczepionki była głównym punktem końcowym (ZOSTER-002/ZOE-HSCT) oraz innego badania, gdzie oceny skuteczności dokonano w ramach analizy *post hoc* (ZOSTER-039), sprawia trudność w ustaleniu, czy uogólnianie wyników dotyczących skuteczności na inne grupy jest uprawnione, biorąc pod uwagę dużą liczbę pacjentów przyjmujących kortykosteroidy, leki biologiczne lub inhibitory w tych badaniach. Ponadto opisane powyżej różnice pomiędzy odnalezionymi badaniami uniemożliwiają przeprowadzenie kumulacji ilościowej wyników. Obserwowana heterogeniczność wśród danej populacji, jak i pomiędzy populacjami we włączonych badaniach uniemożliwia pełne dopasowanie grup pacjentów pod względem stosowanej terapii, choroby i statusu leczenia przeciwwirusowego. Z drugiej strony prezentacja wyników włączonych badań oddzielnie może pozwolić na lepsze zrozumienie efektów uzyskiwanych po zastosowaniu RZV w różnych populacjach z obniżoną odpornością.

5. Pomimo, że wszystkie odnalezione badania randomizowane przeprowadzono u pacjentów z obniżoną odpornością, poziomy immunosupresji prawdopodobnie różnią się znacznie u poszczególnych osób, nawet w obrębie danego rodzaju choroby podstawowej. Pomimo tej heterogeniczności wyniki dotyczące immunogenności wskazują, że większość uwzględnionej populacji z wysokim ryzykiem rozwoju półpaśca może być chroniona dzięki szczepieniu.
6. Zaobserwowane różnice w charakterystyce populacji i interwencji, a w szczególności w zakresie populacji poddanej analizie (TVC/ATP) dwóch badań randomizowanych (ZOSTER-001 oraz ZOSTER-002) uwzględnionych w ocenie skuteczności szczepionki Shingrix® u pacjentów po aHSCT spowodowały odstąpienie od wykonania kumulacji ilościowej wyników w zakresie immunogenności.
7. Wielkość próby w niektórych z włączonych badań jest stosunkowo niewielka i ogólnie waha się od 120 do 1846 osób. Niska liczebnie próba, a co się z tym wiąże brak mocy statystycznej,

uniemożliwia ocenę ryzyka rzadziej występujących zdarzeń niepożądanych (np. choroby przeszczep przeciw gospodarzowi). Biorąc to pod uwagę oraz zbliżony profil bezpieczeństwa we włączonych badaniach, pomimo obserwowanej heterogeniczności, zdecydowano się na przeprowadzenie metaanaliz dla oceny bezpieczeństwa szczepionki Shingrix®. Dzięki kumulacji ilościowej wyników, łączna populacja poddana ocenie w zakresie bezpieczeństwa obejmowała prawie 3 200 osób.

8. Wyniki włączonych badań nie potwierdzają do końca, kiedy jest idealny czas rozpoczęcia szczepienia (przed czy po interwencji powodującej stan immunosupresji). Ponadto liczba osób w wieku 18-49 lat nie jest zbyt licznie reprezentowana we włączonych badaniach, co również ogranicza możliwość wyciągnięcia mocnych wniosków dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności i profilu skuteczności RZV w zależności od wieku szczepionych osób.
9. Zidentyfikowano również obszary, które wymagają dodatkowego rozpoznania. To m.in.: szczepienie osób w wieku rozrodczym (w świetle zgonu noworodka, który uznano za prawdopodobnie związany ze szczepieniami), a także szczepienie osób wcześniej zaszczepionych żywą atenuowaną szczepionką przeciw ospie wietrznej (niezakażonych wirusem ospy wiecznej) w krajach, gdzie ta profilaktyka jest stosowana - co stawia ich w grupie mniejszego ryzyka półpaśca.
10. 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.
11. Dla populacji osób z upośledzeniem odporności nie odnaleziono badań klinicznych oceniających skuteczność szczepionki Shingrix® w horyzoncie czasowym dłuższym niż 2 lata po 2. dawce szczepionki. Jednakże w populacji ogólnej osób w wieku >50 lat bez upośledzenia odporności wysoki poziom skuteczności ochronnej szczepionki Shingrix® został potwierdzony dla okresu obserwacji wynoszącego 11 lat [19, 20] i na chwilę obecną nie ma przesłanek do konieczności zastosowania dawki przypominającej. W chwili obecnej, gdy szczepionki przeciwko półpaścowi są stosowane i zalecane w wielu krajach, jest mało prawdopodobne, aby pojawiły się jakiegokolwiek nowe długoterminowe dane pochodzące z prospektywnych badań z grupą kontrolną placebo dotyczące wpływu szczepień na redukcję zachorowań na półpasiec. Można natomiast oczekiwać, że będą się pojawiać dane pochodzące z badań obserwacyjnych i rejestrów.

12. Przy ekstrakcji wyników z odnalezionych doniesień naukowych napotkano na sytuacje, w których wyniki prezentowane w recenzowanych publikacjach pełnotekstowych nieznacznie nie pokrywały się z tymi pochodzącymi z raportów dostępnych w rejestrach badań klinicznych. W niniejszej analizie za bardziej wiarygodne i sprawdzone uznano dane, które zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach medycznych. W przypadku braku danych w publikacjach korzystano również z danych dostępnych w rejestrach badań klinicznych (w tym *Clinicaltrials.gov*).
13. Napotkano na sytuacje, w których autorzy odnalezionych badań klinicznych nie podawali wszystkich niezbędnych danych do przeprowadzenia stosownych obliczeń. Gdy istniała taka możliwość niezbędne dane uzyskiwano na podstawie własnych obliczeń (co wykorzystywano przy braku wartości SD, natomiast dostępne były przedziały ufności dla wyników dotyczących danych ciągłych).

# 17. Dyskusja

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

W toku prac nad analizą przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, zarówno uniwersalne (*Medline, Embase, The Cochrane Library*), jak również rejestry badań klinicznych, co zaowocowało identyfikacją łącznie 7 badań RCT dla porównania szczepionki Shingrix® z placebo u osób z upośledzoną odpornością. Włączone prace cechowały się wysoką wiarygodnością metodyczną. Na dzień opracowania niniejszej analizy uwzględnione w niej wyniki stanowią najlepsze dostępne źródło informacji umożliwiające ocenę skuteczności, immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® u osób z upośledzeniem odporności (przeгляд najważniejszych baz informacji medycznej przeprowadzono 7 maja 2024 r.). Randomizowane próby kliniczne dla szczepionki Shingrix® w populacji osób w wieku od 50 lat obejmują łącznie 29,5 tys. osób [21]. W przypadku oceny szczepionki Shingrix® w populacji osób o upośledzonej odporności w odnalezionych w ramach niniejszej analizy badaniach RCT uczestniczyło 3 183 osób, z tego 1 641 osób włączono do grupy badanej, natomiast do grupy kontrolnej zostało przydzielonych 1 542 osób.

W niniejszej analizie opartej na przeglądzie systematycznym doniesień naukowych przeprowadzono również systematyczne wyszukiwanie innych przeglądów systematycznych oraz raportów HTA dotyczących ocenianej interwencji i przedstawiono wnioski z odnalezionych prac. W odnalezionych przeglądach systematycznych nie włączono innych randomizowanych badań klinicznych dla porównania Shingrix® względem placebo niż te uwzględnione w niniejszej analizie, z wyłączeniem prac niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy, tj. badań oceniających skuteczność szczepień przeciwko półpaścowi u osób w wieku 50 lat i starszych bez zwiększonego ryzyka zachorowania na półpaśiec, które były przedmiotem odrębnej analizy [21]. Wyniki odnalezionych przeglądów są zbieżne z wynikami niniejszej analizy, która jest jednak opracowaniem aktualniejszym



i uwzględnia również doniesienia naukowe opublikowane w ostatnich miesiącach, w tym badania dotyczące efektywności praktycznej szczepionki Shingrix®, a w stosownych przypadkach również dane i wyniki przedstawione w rejestrze ClinicalTrials.gov czy też raportach producenta szczepionki.

Celem niniejszej analizy nie było porównanie pomiędzy sobą obu zarejestrowanych w UE szczepionek przeciwko półpaścowi, gdyż szczepionka Zostavax® nie jest dostępna w Polsce i nie jest zarejestrowana do stosowania u osób z upośledzoną odpornością w wieku od 18 lat, dlatego nie stanowi technologii opcjonalnej dla szczepionki Shingrix®. Część z odnalezionych w ramach niniejszej analizy doniesień (w tym przeglądy systematyczne) odnosi się jednak do porównania efektywności klinicznej dostępnych szczepionek, wskazując na **niższą skuteczność szczepionki Zostavax®** w porównaniu do Shingrix®, w tym u osób z obniżoną odpornością lub brak skuteczności szczepionki Zostavax® względem placebo w tej populacji. Z uwagi na przeciwwskazania dla Zostavax® w populacji osób z niedoborami odporności oraz u osób leczonych immunosupresyjnie dużymi dawkami kortykosteroidów ogólnoustrojowo, szczepionka ta nie była przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie. Szczepionka Shingrix® ma tą zaletę, że jest ona szczepionką inaktywowaną, co sprawia, że można ją stosować **u osób z obniżoną odpornością** lub z osłabionym układem odpornościowym, u których półpasiec może mieć cięższy przebieg.

Związek między upośledzoną odpornością a półpaścem jest znany od ponad pół wieku. Osoby z poważnym obniżeniem odporności z powodu stanów immunosupresyjnych lub terapii chorują na półpasiec częściej i ciężiej niż ogólna populacja. Wielu pacjentów z upośledzoną odpornością, która zwiększa ryzyko zachorowania na półpasiec, znajduje się w grupie wiekowej, która dodatkowo to ryzyko potęguje. Dlatego bezpieczna i skuteczna szczepionka przeciwko półpaścowi jest cennym dodatkiem w terapii osób z tzw. "grup ryzyka". Dla przykładu, w jednej z prac oceniających zapadalność na półpasiec wskazano, że zapadalność na półpasiec na 1 000 osobolat wynosi 43,03 u osób dorosłych po przeszczepach szpiku kostnego lub komórek macierzystych, 17,04 u osób dorosłych po przeszczepach narządów mięszowych i 17,43 u dorosłych z HIV w porównaniu z 4,82 w populacji ogólnej [22]. Ocenia się, że powikłania półpaśca są mniej więcej trzy razy częstsze u osób zakażonych HIV niż w populacji ogólnej w tym samym wieku [48]. Ponadto, ciężkie upośledzenie odporności jest przeciwwskazaniem do otrzymania szczepionki zawierającej żywe atenuowane wirusy ospy wietrznej i półpaśca, ponieważ istnieje potencjalne ryzyko replikacji wirusa szczepionkowego. Zapobieganie półpaścowi i jego powikłaniom u osób z poważnym obniżeniem odporności pozostaje zatem ważnym celem zdrowia publicznego.

Inaktywowane szczepionki prawdopodobnie będą kluczem do zapobiegania półpaścowi u osób z obniżoną odpornością. Na chwilę obecną szczepionka Shingrix® stanowi jedyną możliwość, oprócz metod nieswoistych, zapobiegania zachorowaniom na półpasiec u osób z upośledzeniem odporności.

Dostępne są wyniki badania dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca inaktywowanej promieniowaniem  $\gamma$  (szczep vOka), które wskazują na skuteczność tej szczepionki w zapobieganiu półpaścowi u pacjentów z guzami litymi otrzymujących chemioterapię (VE=63,6% [CI<sub>97,5%</sub>: 36,4; 79,1]), aczkolwiek nie wpływa ona na zmniejszenie częstości występowania półpaśca u osób z nowotworami hematologicznymi (VE=16,8% [CI<sub>97,5%</sub>: 17,8; 41,3]) [23].

Czas trwania ochrony zapewnianej przez szczepionkę inaktywowaną oraz konieczność zastosowania dawki przypominającej u osób z poważnym obniżeniem odporności pozostają niejasne. Aczkolwiek trzeba zauważyć, że u osób starszych z prawidłową odpornością, skuteczność ochronna szczepionki Shingrix® pozostaje wysoka po nawet 11 latach okresu obserwacji (ocena skuteczności w badaniu ZOSTER-049 przeprowadzona po blisko 10 latach obserwacji wykazała, że skuteczność szczepionki Shingrix® wynosi VE=89% [85,6%; 91,3%] [18], natomiast ocena końcowa po 11 latach wskazuje na całkowitą skuteczność szczepionki Shingrix® na poziomie 87,7%; skuteczność szczepionki w 11. roku po szczepieniu wynosiła 82,0% u osób dorosłych w wieku powyżej 50 lat, co wskazuje, że utrzymuje się ona na wysokim poziomie w każdym roku po szczepieniu [19, 20]). U osób po aHSCT nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka półpaśca w 36. i 42. miesiącu obserwacji (oszacowania punktowe), jednak liczba pacjentów obserwowanych dłużej niż 24 miesiące była niewielka, stąd szerokie przedziały ufności i znaczna niepewność co do uzyskanych wyników [83].

W badaniach randomizowanych włączonych do niniejszej analizy, w których uczestniczyli pacjenci z nowotworami hematologicznymi, guzami litymi czy po przeszczepie aHSCT, populacja nie była jednorodna. Osoby podane szczepieniu były w różnym wieku, chorowały na różne nowotwory, które wymagały zastosowania różnego podejścia terapeutycznego, zarówno w zakresie rodzaju, intensywności, jak też długości terapii. Ponadto szczepienie odbywało się na różnym etapie leczenia, a dodatkowo u części pacjentów z nowotworami hematologicznymi zastosowano HSCT przed lub po szczepieniu czy też farmakologiczną profilaktykę przeciwwirusową. Wpływ tych czynników na skuteczność i immunogenność szczepienia był oceniany we włączonych badaniach w ramach analizy w podgrupach. Jednak liczebność niektórych podgrup była na tyle niska, że wykazanie istotnych statystycznie różnic stawało się niemożliwe. Trzeba jednak zauważyć, że w większości badanych podgrup udało się wykazać skuteczność bądź immunogenność szczepionki Shingrix®. Możliwe jest jednak, że kolejne publikacje czy badania kliniczne będą wskazywać na konieczność zmiany strategii szczepień w poszczególnych grupach pacjentów z upośledzoną odpornością. W komentarzu Ljungman 2019 [24] autor postuluje konieczność dodatkowych badań, aby określić względną rolę szczepionki Shingrix® i profilaktyki przeciwwirusowej oraz ustalić, kiedy najlepiej zastosować różne strategie zapobiegania reaktywacji ospy wietrznej i półpaśca u pacjentów z obniżoną odpornością i nowotworami hematologicznymi.

Podobnie jak u osób dorosłych z prawidłową odpornością, RZV indukuje zdarzenia niepożądane u znacznej części dorosłych z obniżoną odpornością [25, 26]. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek miejscowe NOP po podaniu RZV, przekraczał 80% we wszystkich włączonych badaniach, a częstość tych NOP była znacznie większa w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo. Systemowe NOP również występują częściej u osób otrzymujących RZV niż otrzymujących placebo. Jednak różnica w częstości systemowych NOP między grupami RZV i placebo była mniejsza niż różnica w częstości miejscowych NOP. U ponad 50% osób w grupie placebo i około 75% w grupie Shingrix® odnotowano ogólnoustrojowe NOP. Wyniki te sugerują, że znaczna część zgłoszonych systemowych NOP niekoniecznie jest związana ze szczepieniem, ale może być związana z chorobami podstawowymi u włączonych do badań pacjentów [83].

Zaobserwowano, że częstość niespodziewanych AE i SAE, w tym zgonów, była podobna w grupie Shingrix® i placebo w każdym z włączonych badań, chociaż częstość AE była różna w poszczególnych badaniach. Różnice w całkowitej liczbie AE w różnych badaniach mogą odzwierciedlać ogólne różnice w stanie zdrowia wynikające z immunosupresyjnych uwarunkowań specyficznych dla każdej badanej populacji. Ogólnie, zgłaszany profil bezpieczeństwa jest porównywalny do tego obserwowanego u osób w wieku  $\geq 50$  lat z prawidłową odpornością, z wyjątkiem systemowych NOP, które były zgłaszane częściej przez pacjentów z obniżoną odpornością, otrzymujących zarówno Shingrix®, jak i placebo [25, 27].

We wszystkich badaniach randomizowanych włączonych do niniejszej analizy podanie szczepionki Shingrix® wywołało znaczącą humoralną i komórkową odpowiedź immunologiczną. Wydaje się, że pacjenci po aHSCT i pacjenci z nowotworami hematologicznymi mieli nieco niższe wskaźniki odpowiedzi niż pacjenci z guzami litymi, pacjenci po przeszczepie nerki, toczniem rumieniowatym układowym i pacjenci zakażeni HIV. Deplecja limfocytów B po leczeniu rytuksymabem (przeciwciało monoklonalne anti-CD-20) może wyjaśniać, przynajmniej częściowo, słabszą odpowiedź immunologiczną u pacjentów po HSCT [28, 29].

GMC przeciwciał skierowanych przeciwko glikoproteinie E i częstość występowania limfocytów T CD4[2+] specyficznych dla glikoproteiny E były również wyższe u osób zaszczepionych Shingrix® w porównaniu z osobami z grupy placebo we wszystkich badaniach randomizowanych. Wydaje się, że obecność podstawowego stanu immunosupresyjnego nie wpływa na wielkość odpowiedzi immunologicznej mierzonej za pomocą tych dwóch wskaźników [83].

U osób po przeszczepie nerki miana przeciwciał anti-gE okazały się wyższe u osób w wieku 18–49 lat w porównaniu z osobami w wieku powyżej 50 lat. Jednak nie stwierdzono znaczących różnic we wskaźnikach odpowiedzi humoralnej i komórkowej oraz częstości występowania limfocytów T CD4[2+]

specyficznych dla gE w zależności od wieku. Kliniczne znaczenie potencjalnie wyższych mian przeciwciał u osób w wieku 18–49 lat pozostaje nieznane. Warto również wspomnieć, że analiza post-hoc pokazuje podobne odpowiedzi immunologiczne u osób w wieku 18–29 lat i 30–49 lat. W innych badaniach nie przeprowadzono stratyfikacji danych dotyczących immunogenności ze względu na wiek. Niemniej jednak powyższe wyniki sugerują, że odpowiedź immunologiczna na RZV u osób dorosłych z upośledzoną odpornością w wieku 18–49 lat powinna być co najmniej tak dobra, jeśli nie lepsza, jak u osób dorosłych z obniżoną odpornością w wieku 50 lat i więcej [83].

Wskaźniki odpowiedzi immunologicznej uzyskane u pacjentów z obniżoną odpornością są nieco niższe w porównaniu z obserwowanymi u osób z prawidłową odpornością zaszczepionych w wieku 50 lat [30, 31, 32]. Mimo to w badaniu z udziałem pacjentów po HSCT oszacowano, że dwie dawki RZV zapobiegają 68% przypadków półpaśca w okresie obserwacji trwającym średnio 21 miesięcy [43]. Nawet jeśli ta wartość skuteczności jest niższa niż ~90% skuteczność zgłaszana u starszych osób z prawidłową odpornością [33, 34], nie jest bez znaczenia, biorąc pod uwagę wysokie ryzyko półpaśca i jego powikłań u pacjentów z obniżoną odpornością. Wyniki uzyskane u pacjentów po HSCT [43] wskazują, że nie ma istotnych statystycznie ani klinicznie różnic w skuteczności szczepienia w zależności od wieku, chociaż wyniki te mają charakter eksploracyjny i opierają się na szacunkach analizy *post-hoc*. W badaniu z udziałem pacjentów z nowotworami hematologicznymi skuteczność szczepionki Shingrix® w zapobieganiu półpaścowi oszacowano na 87% w okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy [42]. Chociaż to oszacowanie jest zbliżone do odnotowanego u osób immunokompetentnych, jego przedziały ufności są szerokie, co koresponduje ze stosunkowo niską liczebnością próby w tym badaniu.

Pozostałe zagadnienia związane ze stosowaniem szczepionki Shingrix® zostały szerzej omówione w dyskusji zawartej w Analizie Klinicznej dotyczącej szczepionki Shingrix® u osób starszych [21].

Wyniki odnalezionych badań w zakresie bezpieczeństwa i immunogenności szczepionki Shingrix® u osób dorosłych w wieku od 18 lat z obniżoną odpornością są spójne. Nie wykazano, aby osoby otrzymujące szczepionkę Shingrix® były narażone na zwiększone ryzyko niespodziewanych zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym zaostrzenia choroby podstawowej, odrzucenia przeszczepu, niepowodzenia leczenia i zgonu w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo. We wszystkich badaniach osoby otrzymujące szczepionkę wykazywały znaczącą odpowiedź immunologiczną przeciwko glikoproteinie E. Należy podkreślić, że szczepionka indukowała istotną odpowiedź immunologiczną (zarówno humoralną, jak i komórkową) nawet u pacjentów z najwyższym stopniem immunosupresji, takich jak pacjenci po aHSCT. Wydaje się, że odpowiedź immunologiczna utrzymuje się co najmniej do 24 miesięcy po szczepieniu. Szacunki punktowe wskazują na niższą skuteczność ochronną u niektórych grup pacjentów z obniżoną odpornością w porównaniu do tej

uzyskiwanej u osób w populacji ogólnej. Jednak nawet niższa skuteczność po podaniu Shingrix® jest nadal korzystna w populacjach z wysokim ryzykiem półpaśca i jego powikłań. Czas trwania ochrony wywołanej przez szczepionkę Shingrix® u pacjentów z obniżoną odpornością pozostaje do ustalenia. Podsumowując, szczepionki inaktywowane dają nową nadzieję w zapobieganiu półpaścowi i jego kosztownym powikłaniom u osób z obniżoną odpornością.

# 18. Bibliografia

## Wprowadzenie, metodyka, poszerzona ocena bezpieczeństwa i dyskusja

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Shingrix – [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/shingrix-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/shingrix-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 28.05.2024]
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016; [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) [dostęp: 27.05.2024]
3. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.4, 2023
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
5. Pracownia HTA. Analiza problemu decyzyjnego. Szczepionka przeciw półpaścowi Shingrix® w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpaśiec. Kraków, lipiec 2024 r.
6. Albrecht P., Goryński P. Zagrożenie półpaścem i jego powikłaniami w Polsce wobec możliwości zapobiegania drogą szczepień. *Terapia w abinecie lekarza rodzinnego*. 2023; 4(423):20-29.
7. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
8. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses - [https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) [data dostępu: 2023.08.13]
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
10. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
12. „Szczepienia ochronne w Polsce” (biuletyny roczne) - [http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html#05](http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html#05) [dostęp 22.05.2024]
13. NIZP PZH-PIB. Niepożądane Odczyny Poszczepienne (NOP) – raport za 2018 - <https://www.pzh.gov.pl/niepozadane-odczyny-poszczepienne-nop-raport-za-2018/> [dostęp: 22.05.2024]
14. URPLWMIpB. Komunikaty bezpieczeństwa - <https://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%5%84stwa-0> [dostęp: 22.05.2024]
15. Raporty roczne Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (lata 2018-2022) - <https://www.urpl.gov.pl/pl/urz%C4%85d/raport-roczny> [dostęp: 22.05.2024]
16. FDA Safety Communication - March 24, 2021. FDA Requires a Warning about Guillain-Barré Syndrome (GBS) be Included in the Prescribing Information for Shingrix - <https://www.fda.gov/vaccines-blood->

- biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-warning-about-guillain-barre-syndrome-gbs-be-included-prescribing-information-shingrix [dostęp: 22.05.2024]
17. United States Department of Health and Human Services (DHHS), Public Health Service (PHS), Centers for Disease Control (CDC) / Food and Drug Administration (FDA), Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 1990 - 14/07/2023, CDC WONDER On-line Database - <http://wonder.cdc.gov/vaers.html> [dostęp: 12.06.2024]
  18. Strezova A, Díez-Domingo J, Al Shawafi K, Tinoco JC, Shi M, Pirrotta P, Mwakingwe-Omari A; Zoster-049 Study Group. Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Oct 23;9(10):ofac485.
  19. Strezova A, Díez-Domingo J, Tinoco JC, et al. Adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) is the first vaccine to provide durable protection against herpes zoster (HZ) in all age ranges  $\geq 50$  years: final analysis of efficacy and safety after 11 years (Y) of follow-up. *ECCMID 2024*; 27–30 April 2024; Barcelona, Spain
  20. GSK. Shingrix zapewnia co najmniej 11-letnią ochronę przed zachorowaniem na półpasiec - <https://pl.gsk.com/pl-pl/media/informacje-prasowe/shingrix-zapewnia-co-najmniej-11-letnia-ochrone-przed-zachorowaniem/> [3.07.2024]
  21. Pracownia HTA. Analiza kliniczna. Szczepionka przeciw półpaścowi Shingrix® w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 65 lat i starszych. Kraków, sierpień 2023 r.
  22. Chen SY, Suaya JA, Li Q, et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection* 2014; 42: 325–34.
  23. Mullane KM, Morrison VA, Camacho LH, Arvin A, McNeil SA, Durrand J, Campbell B, Su SC, Chan ISF, Parrino J, Kaplan SS, Popmihajlov Z, Annunziato PW; V212 Protocol 011 Trial Team. Safety and efficacy of inactivated varicella zoster virus vaccine in immunocompromised patients with malignancies: a two-arm, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2019 Sep;19(9):1001-1012.
  24. Ljungman P. Varicella zoster virus vaccine in patients with haematological malignancies. *Lancet Infect Dis.* 2019 Sep;19(9):921-922.
  25. López-Fauqued M, Campora L, Delannois F, El Idrissi M, Oostvogels L, De Looze FJ, et al. Safety profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: Pooled analysis of two large randomised phase 3 trials. *Vaccine* 2019;37 (18):2482–93.
  26. Lal H, Zahaf T, Heineman TC. Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella zoster virus subunit candidate vaccine (HZ/su): a phase-I, open-label study in Japanese adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2013 Jul;9(7):1425-9. doi: 10.4161/hv.24269.
  27. Cunningham AL, Heineman T. Vaccine profile of herpes zoster (HZ/su) subunit vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2017 Jul;16(7):1-10. doi: 10.1080/14760584.2017.1329012.
  28. Scialdone A, Khazaei S, Hasni MS, Lennartsson A, Gullberg U, Drott K. Depletion of the transcriptional coactivators CREB-binding protein or EP300 downregulates CD20 in diffuse large B-cell lymphoma cells and impairs the cytotoxic effects of anti-CD20 antibodies. *Exp Hematol* 2019;79:35–47.
  29. Parrino J, McNeil SA, Lawrence SJ, Kimby E, Pagnoni MF, Stek JE, et al. Safety and immunogenicity of inactivated varicella-zoster virus vaccine in adults with hematologic malignancies receiving treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Vaccine* 2017;35(14):1764–9.
  30. Cunningham AL, Heineman TC, Lal H, Godeaux O, Chlibek R, Hwang S-J, et al. Immune Responses to a Recombinant Glycoprotein E Herpes Zoster Vaccine in Adults Aged 50 Years or Older. *J Infect Dis* 2018;217(11):1750–60.
  31. Strezova A, Godeaux O, Aggarwal N, Leroux-Roels G, Lopez-Fauqued M, Van Damme P, Vanden Abeele C, Vastiau I, Heineman TC, Lal H. A randomized lot-to-lot immunogenicity consistency study of the candidate zoster vaccine HZ/su. *Vaccine.* 2017 Dec 4;35(48 Pt B):6700-6706. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.10.017.
  32. Lal H, Poder A, Campora L, Geeraerts B, Oostvogels L, Vanden Abeele C, Heineman TC. Immunogenicity, reactogenicity and safety of 2 doses of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine administered 2, 6 or 12 months apart in older adults: Results of a phase III, randomized, open-label, multicenter study. *Vaccine.* 2018 Jan 2;36(1):148-154. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.019.
  33. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang S-J, Díez-Domingo J, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2016;375(11):1019–32.
  34. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Díez-Domingo J, Hwang S-J, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372(22):2087–96.

35. Mease PJ, Spaeth M, Clauw DJ, Arnold LM, Bradley LA, Russell IJ, Kajdasz DK, Walker DJ, Chappell AS. Estimation of minimum clinically important difference for pain in fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jun;63(6):821-6.
36. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. QALY jako miara jakości życia. Warszawa 2019 <https://power.aotm.gov.pl/static/Materialy/6.%20QALY%20jako%20miara%20jako%C5%9Bci%20C5%BCyca.pdf> [dostęp: 11.08.2023]
37. Turska W, Skowron A. Metodyka oceny jakości życia, *Farmakoekonomika*, 2009; 65(8): 572-574, 577-579 - <https://www.ptfarm.pl/pub/File/Farmacja%20Polska/2009/08-2009/10%20%20QOL.pdf> [dostęp: 11.08.2023]
38. Coretti S, Ruggeri M, McNamee P. The minimum clinically important difference for EQ-5D index: a critical review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014 Apr;14(2):221-33.
39. Coplan PM, Schmader K, Nikas A, et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. *J Pain*. 2004;5:344 – 356.
40. Ogura K, Yakoub MA, Christ AB, Fujiwara T, Nikolic Z, Boland PJ, Healey JH. What Are the Minimum Clinically Important Differences in SF-36 Scores in Patients with Orthopaedic Oncologic Conditions? *Clin Orthop Relat Res*. 2020 Sep;478(9):2148-2158.

## Badania pierwotne włączone do analizy

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



- zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2014 Nov 6;124(19):2921-9.
47. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, Kim SJ, Kim SI, Zaltzman J, Ortiz F, Campistol Plana JM, Fernandez Rodriguez AM, Rebollo Rodrigo H, Campins Marti M, Perez R, González Roncero FM, Kumar D, Chiang YJ, Doucette K, Pipeleers L, Agüera Morales ML, Rodriguez-Ferrero ML, Secchi A, McNeil SA, Campora L, Di Paolo E, El Idrissi M, López-Fauqued M, Salaun B, Heineman TC, Oostvogels L; Z-041 Study Group. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Jan 2;70(2):181-190.
  48. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schürmann D, Kegg S, Stoll M, El Idrissi M, Oostvogels L, Heineman TC; Zoster-015 HZ/su Study Group. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis*. 2015 Apr 15;211(8):1279-87.
  49. Park JK, Kim M, Jung JI, Kim JY, Jeong H, Park JW, Winthrop KL, Lee EB. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of two-dose adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in patients with systemic lupus erythematosus in South Korea: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2024 Jun;6(6):e352-e360.
  50. Vink P. Immunogenicity and safety of a candidate subunit adjuvanted herpes zoster vaccine in adults with solid tumors vaccinated before or during immunosuppressive chemotherapy treatment: A phase II/III, randomized clinical trial. *Open Forum Infectious Diseases* (2017) 4 Supplement 1 (S417-S418).
  51. Dagnev AF, Ilhan O, Lee WS, Woszczyk D, Kwak JY, Bowcock S, Sohn SK, Rodriguez Macías G, Chiou TJ, Quiel D, Aoun M, Matilla MBN, De La Serna J, Milliken S, Murphy J, McNeil SA, Salaun B, Di Paolo E, Campora L, López-Fauqued M, El Idrissi M, Schuind A, Heineman TC, Van Den Steen P, Oostvogels L. Immunogenicity, safety, and post-hoc efficacy assessment of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with hematologic malignancies: A phase 3, randomized clinical trial. *Open Forum Infectious Diseases* (2018) 5 Supplement 1 (S9-S10).
  52. Oostvogels L. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults with hematologic malignancies: A phase III, randomized clinical trial. *Open Forum Infectious Diseases* (2017) 4 Supplement 1 (S415).
  53. Sullivan K, Abhyankar S, Campora L, Cellini C, Chandrasekar P, De La Serna J, El Idrissi M, Gaidano G, Issa N, Lee JJ, Fauqued ML, Jimenez JL, Oostvogels L, Pohlreich D, Quittet P, Schwartz S, Stadtmayer E, Szer J, Bastidas A. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in adult autologous hematopoietic stem cell transplant recipients: Phase 3, randomized, placebo-controlled, ZOEHSCT clinical trial. *Bone Marrow Transplantation* (2019) 53 (95-97).
  54. Sullivan K, Stadtmayer E, Salaun B, El Idrissi M, Bastidas A. Cell-mediated immunogenicity of the adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) in adult autologous hematopoietic stem cell transplant recipients: A phase 3, randomized, placebo-controlled ZOE-HSCT clinical trial. *Bone Marrow Transplantation* (2019) 54 (13-14).
  55. Curran D, Anagnostopoulos A, Barista I, Bastidas A, Chandrasekar P, Dickinson M, Heras I, El Idrissi M, Matthews S, Milliken S, Coll JM, Matilla MBN, Oostvogels L, Quiel D, Rowley S, Sabry W, Selleslag D, Szer J, Theunissen K, Yegin ZA, Yeh SP, Young JA, Zaja F, Piatkowska-Jakubas B. Impact of a recombinant zoster vaccine on quality of life: Data from a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial in adult hematopoietic stem cell transplant recipients. *Infectious Diseases Week, ID Week 2018*. doi: 10.1093/ofid/ofy210.2135
  56. Stadtmayer EA, Sullivan K, Marty F, Dadwal SS, Papanicolaou GA, Shea TC, Mossad SB, Andreadis C, Young JA, Buadi F, Schuster MG, Idrissi M, Heineman T, Berkowitz EM. One-year safety and immunogenicity of two formulations of an adjuvanted varicella-zoster virus (VZV) subunit candidate vaccine in adult autologous hematopoietic cell transplant (HCT) recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* (2013) 19:2 SUPPL. 1 (S168-S169).
  57. Vink P, Torrell J.M.R, Sanchez-Fructuoso AI, Kim SJ, Kim SI, Zaltzman J, Ortiz F, Plana JMC, Rodriguez AMF, Rodrigo HR, Marti MC, Perez R, González-Roncero FM, Kumar D, Chiang YJ, Doucette K, Pipeleers L, Morales MLA, Ferrero MLR, Secchi A, McNeil SA, Campora L, Di Paolo E, El Idrissi M, López-Fauqued M, Salaun B, Heineman T, Oostvogels L. Twelve-month immunogenicity and safety of an adjuvanted recombinant zoster vaccine in immunosuppressed adults post renal transplant: A phase III randomized clinical trial. *Open Forum Infectious Diseases* (2018) 5 Supplement 1 (S744-S745).

58. Vink P. Immunogenicity and safety of a candidate subunit adjuvanted herpes zoster vaccine (HZ/SU) in adults post renal transplant: A phase iii randomized clinical trial. *Open Forum Infectious Diseases* (2017) 4 Supplement 1 (S417).
59. Baumrin E, Izaguirre NE, Bausk B, Feeley MM, Bay CP, Yang Q, Ho VT, Baden LR, Issa NC. Safety and reactogenicity of the recombinant zoster vaccine after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2021 Mar 23;5(6):1585-1593. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003749.
60. Desai A, Hashash JG, Kochhar GS, Hayney MS, Caldera F, Farraye FA. Recombinant Zoster Vaccine [RZV] is Effective in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A US Propensity Matched Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2024 Jun 3;18(6):828-835.
61. Izurieta HS, Wu X, Forshee R, Lu Y, Sung HM, Agger PE, Chillarige Y, Link-Gelles R, Lufkin B, Wernecke M, MaCurdy TE, Kelman J, Dooling K. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure. *Clin Infect Dis*. 2021 Sep 15;73(6):941-948.
62. Khan N, Wang L, Trivedi C, Pernes T, Patel M, Xie D, Yang YX. Efficacy of Recombinant Zoster Vaccine in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jul;20(7):1570-1578
63. Kochhar GS, Desai A, Caldera DO F, El Hachem S, Aoun E, Sandhu D, Mohan BP, Dulai PS, Farraye FA. Effectiveness of recombinant zoster vaccine (RZV) in patients with inflammatory bowel disease. *Vaccine*. 2021 Jul 5;39(30):4199-4202.
64. Barghash MH, Taimur S, Rana M, Behar J, Mancini DM. Recombinant herpes zoster vaccine after heart transplantation: A single-center experience. *J Heart Lung Transplant*. 2020 Dec;39(12):1501-1503. doi: 10.1016/j.healun.2020.09.001.
65. Esteban-Vazquez A, Steiner M, Castañeda E, Andreu-Vazquez C, Thiussard IJ, Somodevilla A, Gracia-Martínez M, Sánchez-Díaz R, García-Yubero C, Paredes-Romero MB, Munoz-Fernández S. The Real-World Study of Immunogenicity and Safety of the Adjuvant Recombinant Vaccine against Varicella Zoster Virus in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases Treated with Janus Kinase Inhibitors. *Vaccines (Basel)*. 2023 Oct 18;11(10):1610.
66. Gupta S, Arasaratnam RJ, Solow EB, Bajaj P. A Medical Records Review Study Assessing Safety of Zoster Vaccine Recombinant, Adjuvanted in Patients With Rheumatic Disease. *J Clin Rheumatol*. 2022 Mar 1;28(2):e528-e531. doi: 10.1097/RHU.0000000000001790.
67. Khan N, Trivedi C, Aberra F, Pernes T, Yang YX. Safety of Recombinant Zoster Vaccine in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2022 Sep 8;16(9):1505-1507. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac040.
68. Kojima S, Iwamoto T, Kobayashi Y, Kato M, Takizawa F, Ida T, Suzuki J, Toda Y, Miyachi K, Iwata A, Furuta S, Ikeda K, Nakajima H. Immunogenicity and influence on disease activity of recombinant zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis treated with DMARDs. *RMD Open*. 2024 Feb 21;10(1):e003902.
69. Lasagna A, Mele D, Bergami F, Alaimo D, Dauccia C, Alessio N, Comolli G, Pasi F, Muzzi A, Novelli V, Baldanti F, Pedrazzoli P, Cassaniti I. The immunogenicity and the safety of the adjuvanted glycoprotein E (gE)-based recombinant vaccine against herpes zoster (RZV) in cancer patients during immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Dec 15;19(3):2288282.
70. 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.
71. 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.
72. Martino FK, Pini S, Scaparrotta G, Schirinzi M, Gnappi M, Fragasso A, Zanella R, Naso E, De Giorgi ML, Carraro G, Nalesso F, Calò LA. Recombinant Varicella Zoster vaccine in haemodialysis facilities: adherence and safety. *J Nephrol*. 2023 Sep;36(7):2155-2158.
73. Raza S, Acharya S, Howard G, Pattanaik D. Safety of Recombinant Zoster Vaccine in Rheumatology Patients. *South Med J*. 2022 Feb;115(2):125-128
74. 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.
75. Stefanizzi P, Moscara L, Palmieri C, Martinelli A, Di Lorenzo A, Venerito V, Germinario CA, Tafuri S. Safety profile of recombinant adjuvanted anti-herpes zoster vaccine (RZV) in high-risk groups: Data from active surveillance program. Puglia (Italy), 2021-23. *Vaccine*. 2024 Apr 30;42(12):2966-2974.

76. Stevens E, Weinblatt ME, Massarotti E, Griffin F, Emami 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.
77. 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.

## Opracowania wtórne włączone do analizy

78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Racine É, Gilca V, Amini R, Tunis M, Ismail S, Sauvageau C. A systematic literature review of the recombinant subunit herpes zoster vaccine use in immunocompromised 18-49 year old patients. *Vaccine.* 2020 Sep 11;38(40):6205-6214. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.07.049.
84. Hamad MA, Allam H, Sulaiman A, Murali K, Cheikh Hassan HI. Systematic Review and Meta-analysis of Herpes Zoster Vaccine in Patients With CKD. *Kidney Int Rep.* 2021 Mar 3;6(5):1254-1264. doi: 10.1016/j.ekir.2021.02.024.
85. 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.
86. Carta V, Mangeri L, Tiecco G, Focà E, Quiros-Roldan E, Antonia De Francesco M. Immunogenicity and safety of live attenuated and recombinant/inactivated varicella zoster vaccines in people living with HIV: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 2024 Dec 31;20(1):2341456.
87. Parikh R, Singer D, Chmielewski-Yee E, Dessart C. Effectiveness and safety of recombinant zoster vaccine: A review of real-world evidence. *Hum Vaccin Immunother.* 2023 Dec 15;19(3):2263979.
88. Zeevaert R, Thiry N, Maertens de Noordhout C, Roberfroid D. Efficacy and safety of the recombinant zoster vaccine: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine X.* 2023 Oct 14;15:100397.

## Doniesienia naukowe wykluczone z analizy

89. Białyński-Birula R.; Gajdzis P. New method of prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia - Vaccination with the Oka strain. Indication, efficacy and safety of vaccination. Nowa metoda zapobiegania półpaścowi i neuralgii popółpaścowej - Szczepienie szczepem Oka. Wskazania, skuteczność i bezpieczeństwo szczepienia. *Dermatologia Kliniczna* (2007) 9:2 (118-123).
90. Brady MT, Laniewski N, Strawderman M, Chu CC, Kanagaiah P, Sangster MY, Topham DJ, Friedberg JW, Zent CS. Long-term results of vaccination with adjuvanted recombinant varicella zoster glycoprotein E during

- initial Bruton tyrosine kinase inhibitors therapy for chronic lymphocytic leukemia or lymphoplasmacytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2023 Jul 23. doi: 10.1002/ajh.27038.
91. Camargo JF, Lin RY, Natori Y, Anderson AD, Alencar MC, Wang TP, Morris MI, Komanduri KV. Reduced immunogenicity of the adjuvanted recombinant zoster vaccine after hematopoietic cell transplant: a pilot study. *Blood Adv*. 2020 Oct 13;4(19):4618-4622. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002269.
  92. Cunningham AL, Heineman T. Vaccine profile of herpes zoster (HZ/su) subunit vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2017 Jul;16(7):1-10. doi: 10.1080/14760584.2017.1329012.
  93. Desalermos A, Pimienta M, Kalligeros M, Shehadeh F, Diamantopoulos L, Karamanolis G, Caldera F, Farraye FA. Safety of Immunizations for the Adult Patient With Inflammatory Bowel Disease-A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2022 Sep 1;28(9):1430-1442. doi: 10.1093/ibd/izab266.
  94. Fiore J, Co-van der Mee MM, Maldonado A, Glasser L, Watson P. Safety and reactogenicity of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: experience from clinical trials and post-marketing surveillance. *Ther Adv Vaccines Immunother*. 2021 Nov 30;9:25151355211057479. doi: 10.1177/25151355211057479.
  95. Gagliardi AMZ, Andriolo BNG, Torloni MR, Soares BGO, de Oliveira Gomes J, Andriolo RB, Canteiro Cruz E. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 7;2019(11):CD008858. doi: 10.1002/14651858.CD008858.pub4.
  96. Godeaux O, Kovac M, Shu D, Gruppung K, Campora L, Douha M, Heineman TC, Lal H. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults  $\geq$  50 years of age with a prior history of herpes zoster: A phase III, non-randomized, open-label clinical trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 May 4;13(5):1051-1058. doi: 10.1080/21645515.2016.1265715.
  97. Hirzel C, L'Huillier AG, Ferreira VH, Marinelli T, Ku T, Ierullo M, Miao C, Schmid DS, Juvet S, Humar A, Kumar D. Safety and immunogenicity of adjuvanted recombinant subunit herpes zoster vaccine in lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2021 Jun;21(6):2246-2253. doi: 10.1111/ajt.16534.
  98. James SF, Chahine EB, Sucher AJ, Hanna C. Shingrix: The New Adjuvanted Recombinant Herpes Zoster Vaccine. *Ann Pharmacother*. 2018 Jul;52(7):673-680. doi: 10.1177/1060028018758431.
  99. Koldehoff M, Horn PA, Lindemann M. Cellular Immune Response after Vaccination with an Adjuvanted, Recombinant Zoster Vaccine in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Vaccines (Basel)*. 2022 May 20;10(5):809. doi: 10.3390/vaccines10050809
  100. Levin MJ, Weinberg A. Adjuvanted recombinant glycoprotein E herpes zoster vaccine. *Clinical Infectious Diseases (2020)* 70:7 (1509-1515).
  101. L'Huillier AG, Hirzel C, Ferreira VH, Ierullo M, Ku T, Selzner N, Schiff J, Juvet S, Miao C, Schmid DS, Humar A, Kumar D. Evaluation of Recombinant Herpes Zoster Vaccine for Primary Immunization of Varicella-seronegative Transplant Recipients. *Transplantation*. 2021 Oct 1;105(10):2316-2323. doi: 10.1097/TP.0000000000003621.
  102. Lindemann M, Baumann C, Wilde B, Gäckler A, Meller L, Horn PA, Krawczyk A, Witzke O. Prospective, Longitudinal Study on Specific Cellular Immune Responses after Vaccination with an Adjuvanted, Recombinant Zoster Vaccine in Kidney Transplant Recipients. *Vaccines (Basel)*. 2022 May 26;10(6):844. doi: 10.3390/vaccines10060844.
  103. Mays L, Bristow A, Brawley R, Hodges A, Holland A. Summary of New Guidance on Selected Immunizations. *Nurs Womens Health*. 2022 Nov 4;S1751-4851(22)00228-8. doi: 10.1016/j.nwh.2022.10.001.
  104. McGirr A, Widenmaier R, Curran D, Espié E, Mrkvan T, Oostvogels L, Simone B, McElhaney JE, Burnett H, Haeussler K, Thano 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.
  105. Muchtar E, Koehler AB, Johnson MJ, Rabe KG, Ding W, Call TG, Leis JF, Kenderian SS, Hayman SR, Wang Y, Hampel PJ, Holets MA, Darby HC, Slager SL, Kay NE, Miao C, Canniff J, Whitaker JA, Levin MJ, Schmid DS, Kennedy RB, Weinberg A, Parikh SA. Humoral and cellular immune responses to recombinant herpes zoster vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B cell lymphocytosis. *Am J Hematol*. 2022 Jan 1;97(1):90-98. doi: 10.1002/ajh.26388.
  106. Okoli GN, Al-Yousif Y, Reddy VK, Lê ML, Neilson CJ, Abou-Setta AM. The Number Needed to Vaccinate (NNV) against herpes zoster: a systematic review with meta-analysis. *Infect Dis (Lond)*. 2022 May;54(5):356-366. doi: 10.1080/23744235.2021.2018493.
  107. Pleyer C, Ali MA, Cohen JJ, Tian X, Soto S, Ahn IE, Gaglione EM, Nierman P, Marti GE, Hesdorffer C, Lotter J, Superata J, Wiestner A, Sun C. Effect of Bruton tyrosine kinase inhibitor on efficacy of adjuvanted recombinant hepatitis B and zoster vaccines. *Blood*. 2021 Jan 14;137(2):185-189. doi: 10.1182/blood.2020008758.

108. Pleyer C, Laing KJ, Ali MA, McClurkan CL, Soto S, Ahn IE, Nierman P, Maddux E, Lotter J, Superata J, Tian X, Wiestner A, Cohen JI, Koelle DM, Sun C. BTK inhibitors impair humoral and cellular responses to recombinant zoster vaccine in CLL. *Blood Adv*. 2022 Mar 22;6(6):1732-1740. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006574.
109. Provost-Olewczynska JX, Eberhardt CS. Adjuvanted recombinant zoster vaccine in solid organ transplant and hematopoietic stem-cell transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2022 Aug 1;35(4):312-320. doi: 10.1097/QCO.0000000000000845.
110. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, Van Laar JM, De Thurah AL, Landewé R, Molto A., Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulffraat NM, Van Assen S, Elkayam O. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open* (2019) 5:2 Article Number: e001035.
111. See KC. Vaccination for the Prevention of Infection among Immunocompromised Patients: A Concise Review of Recent Systematic Reviews. *Vaccines* (2022) 10:5 Article Number: 800. doi: 10.3390/vaccines10050800.
112. Silverii GA, Clerico A, Fornengo R, Gabutti G, Sordi V, Peruzzi O, Tafuri S, Mannucci E, Dicembrini I. Efficacy and effectiveness of Herpes zoster vaccination in adults with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of clinical trials and observational studies. *Acta Diabetol*. 2023 Jun 20. doi: 10.1007/s00592-023-02127-7.
113. Syed YY. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix®): A Review in Herpes Zoster. *Drugs Aging*. 2018 Dec;35(12):1031-1040. doi: 10.1007/s40266-018-0603-x.
114. Symoniak MR, Farrokh P, Gandhi MA, Sligh JC. Herpes zoster subunit vaccine for the prevention of herpes zoster. *Am J Health Syst Pharm*. 2018 Jun 15;75(12):861-869. doi: 10.2146/ajhp170399.
115. Tsui E, Cohen EJ. The Importance of Vaccination Against Herpes Zoster. *Current Ophthalmology Reports* (2018) 6:3 (173-180).
116. Wu X, Yang H, He S, Xia T, Chen D, Zhou Y, Liu J, Liu M, Sun Z. Adult Vaccination as a Protective Factor for Dementia: A Meta-analysis and Systematic Review of Population-Based Observational Studies. *Front Immunol*. 2022 May 3;13:872542. doi: 10.3389/fimmu.2022.872542.
117. Zent CS, Brady MT, Delage C, Strawderman M, Laniewski N, Contant PN, Kanagaiah P, Sangster MY, Barr PM, Chu CC, Topham DJ, Friedberg JW. Short term results of vaccination with adjuvanted recombinant varicella zoster glycoprotein E during initial BTK inhibitor therapy for CLL or lymphoplasmacytic lymphoma. *Leukemia*. 2021 Jun;35(6):1788-1791. doi: 10.1038/s41375-020-01074-4.
118. De Caro F, Malatesta F, Pecoraro N, Capunzo M, Carpinelli L, Caruccio S, Cersosimo G, Costantino M, Giordano C, Longanella W, Patella V, Saggese Tozzi A, Savarese G, Sinopoli P, Vozzella EA, Moccia G. Anti-Herpes Zoster Vaccination of Fragile Patients in Hospital Setting: A Nudge Intervention in Italy. *Vaccines* (Basel). 2024 Apr 19;12(4):442. doi: 10.3390/vaccines12040442.
119. Hamm SR, Saini SK, Hald A, Vaaben AV, Pedersen NW, Suarez-Zdunek MA, Harboe ZB, Bruunsgaard H, Johansen IS, Larsen CS, Bistrup C, Birn H, Sørensen SS, Hadrup SR, Nielsen SD. Herpes Virus Infections in Kidney Transplant Patients (HINT) - a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis*. 2023 Oct 16;23(1):687. doi: 10.1186/s12879-023-08663-5.
120. Hesse EM, Shimabukuro TT, Su JR, Hibbs BF, Dooling KL, Goud R, Lewis P, Ng CS, Cano MV. Postlicensure Safety Surveillance of Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) - United States, October 2017-June 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 Feb 1;68(4):91-94. doi: 10.15585/mmwr.mm6804a4.
121. Kifayat A, Wasserman a, Sperber K, Nes D, Arnaboldi P, Ash J. Antibody Response to Shingrix Vaccination in Patients with Rheumatoid Arthritis, Seronegative Spondyloarthritis and Systemic Lupus Erythematosus on Immunosuppressive Medications [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74 (suppl 9).
122. Ley D, Musto J. Immunizations in liver transplant candidates. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2023 May 22;21(6):151-154. doi: 10.1097/CLD.0000000000000031.
123. Mwakwingwe-Omari A, Lecrenier N, Naficy A, Curran D, Posiuniene I. Recombinant zoster vaccine in immunocompetent and immunocompromised adults: A review of clinical studies. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Dec 15;19(3):2278362. doi: 10.1080/21645515.2023.2278362.
124. Shah S, Dahal K, Thapa S, Subedi P, Paudel BS, Chand S, Salem A, Lammle M, Sah R, Krsak M. Herpes zoster vaccination and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. 2024 Feb;14(2):e3415. doi: 10.1002/brb3.3415.

# 19. Spis tabel

Tabela 1.	Schemat PICOS .....	16
Tabela 2.	Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania .....	24
Tabela 3.	Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu .....	35
Tabela 4.	Podsumowanie wyników oceny jakości badań randomizowanych włączonych do przeglądu .....	35
Tabela 5.	Charakterystyka badania ZOSTER-028 – Vink 2019 (guzy lite) .....	41
Tabela 6.	Charakterystyka badania ZOSTER-039 – Dagnev 2019 (nowotwory hematologiczne) .....	43
Tabela 7.	Charakterystyka badania ZOE-HSCT / ZOSTER-002 - Bastidas 2019 (aHSCT) .....	46
Tabela 8.	Charakterystyka badania ZOSTER-001 - Stadtmauer 2014 (aHSCT) .....	48
Tabela 9.	Charakterystyka badania ZOSTER-041 (Vink 2020) (przeszczep nerki) .....	50
Tabela 10.	Charakterystyka badania ZOSTER-015 – Berkowitz 2015 (HIV) .....	52
Tabela 11.	Charakterystyka badania Park 2024 (SLE) .....	54
Tabela 12.	Podejrzanie półpaśca dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z guzami litymi .....	57
Tabela 13.	Odpowiedź humoralna na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z guzami litymi (ATP) .....	58
Tabela 14.	Odpowiedź komórkowa na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z guzami litymi (ATP sub-cohort) .....	60
Tabela 15.	Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z guzami litymi (ATP) .....	61
Tabela 16.	Częstość występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z guzami litymi (ATP) .....	62
Tabela 17.	Potwierdzony półpasiec dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z nowotworami hematologicznymi .....	64
Tabela 18.	Odpowiedź humoralna na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z nowotworami hematologicznymi (ATP) .....	65
Tabela 19.	Odpowiedź komórkowa na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z nowotworami hematologicznymi (ATP sub-cohort) .....	66
Tabela 20.	Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z nowotworami hematologicznymi (ATP) .....	67
Tabela 21.	Częstości występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z nowotworami hematologicznymi (ATP) .....	68
Tabela 22.	Półpasiec (populacja mTVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	70
Tabela 23.	Półpasiec (populacja TVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	71
Tabela 24.	Powikłania półpaśca (populacja mTVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	73
Tabela 25.	Powikłania półpaśca (populacja TVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	74
Tabela 26.	Ocena jakości życia według ZBPI „najgorszy ból” dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	75
Tabela 27.	Ocena jakości życia według ZBPI „ADL Summary Scores” dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	75
Tabela 28.	Średni wynik w skali ZBPI mierzony liczbą punktów dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	77
Tabela 29.	Średni wynik w skali ZBPI mierzony obszarem pod krzywą (AUC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	77
Tabela 30.	Średni wynik w skali SF-36 i EQ-5D dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	78
Tabela 31.	Ból o znacznym nasileniu oceniany w skali ZBPI (populacja mTVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	80
Tabela 32.	Klinicznie istotny ból (populacja mTVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	80
Tabela 33.	Czas trwania klinicznie istotnego bólu (wynik $\geq 3$ w skali ZBPI „najgorszy ból”) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	81
Tabela 34.	Odpowiedź humoralna na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	82
Tabela 35.	Odpowiedź komórkowa na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	84

Tabela 36. Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT (ATP) .....	86
Tabela 37. Częstości występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT.....	87
Tabela 38. Podejrzanie półpaśca dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po przeszczepie nerki (TVC) .....	88
Tabela 39. Odpowiedź humoralna na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po przeszczepie nerki (ATP) .....	89
Tabela 40. Odpowiedź komórkowa na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po przeszczepie nerki (ATP sub-cohort).....	90
Tabela 41. Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po przeszczepie nerki (ATP) .....	91
Tabela 42. Częstości występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po przeszczepie nerki (ATP) .....	91
Tabela 43. Półpasiec dla porównania Shingrix® vs PLC u osób zakażonych HIV (TVC) .....	92
Tabela 44. Odpowiedź humoralna na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób zakażonych HIV (ATP).....	93
Tabela 45. Odpowiedź komórkowa na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób zakażonych HIV (ATP) .....	94
Tabela 46. Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób zakażonych HIV (ATP).....	95
Tabela 47. Częstości występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób zakażonych HIV (ATP).....	95
Tabela 48. Przypadki półpaśca dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z toczniem rumieniowatym układowym (mTVC) ...	97
Tabela 49. Odpowiedź humoralna na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z toczniem rumieniowatym układowym .....	98
Tabela 50. Odpowiedź komórkowa na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z toczniem rumieniowatym układowym (ATP).....	99
Tabela 51. Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z toczniem rumieniowatym układowym (ATP) .....	99
Tabela 52. Częstości występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z toczniem rumieniowatym układowym (ATP).....	100
Tabela 53. Zgony .....	102
Tabela 54. Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych .....	103
Tabela 55. Nawrót lub pogorszenie choroby podstawowej .....	105
Tabela 56. Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	107
Tabela 57. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem .....	109
Tabela 58. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym .....	111
Tabela 59. Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym związane ze szczepieniem .....	111
Tabela 60. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne .....	117
Tabela 61. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne .....	124
Tabela 62. Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne w 3 stopniu ciężkości .....	131
Tabela 63. Niespodziewane zdarzenia niepożądane.....	136
Tabela 64. Charakterystyka badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix® u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.....	139
Tabela 65. Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix® u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.....	140
Tabela 66. Wyniki badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej szczepionki Shingrix® u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.....	141
Tabela 67. Odnalezione przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa szczepienia przeciwko półpaścowi u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec .....	147
Tabela 68. Ocena wiarygodności przeglądów systematycznych włączonych do analizy z zastosowaniem skali AMSTAR-2. ....	155
Tabela 69. Poszerzona ocena bezpieczeństwa - działania niepożądane na podstawie ChPL Shingrix® .....	165
Tabela 70. Poszerzona ocena bezpieczeństwa – liczba NOP po podaniu Shingrix® na podstawie bazy VAERS .....	167
Tabela 71. Charakterystyka i wyniki badań obserwacyjnych dotyczących profilu bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.....	169
Tabela 72. Zestawienie najważniejszych wyników analizy klinicznej dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z guzami łagodnymi .....	175
Tabela 73. Zestawienie najważniejszych wyników analizy klinicznej dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z nowotworami hematologicznymi.....	176
Tabela 74. Zestawienie najważniejszych wyników analizy klinicznej dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT ....	178

Tabela 75. Zestawienie najważniejszych wyników analizy klinicznej dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po przeszczepie nerki .....	179
Tabela 76. Zestawienie najważniejszych wyników analizy klinicznej dla porównania Shingrix® vs PLC u osób zakażonych HIV .....	180
Tabela 77. Zestawienie najważniejszych wyników analizy klinicznej dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z toczniem rumieniowatym układowym .....	181
Tabela 78. Zestawienie najważniejszych wyników analizy klinicznej dotyczących bezpieczeństwa szczepionki Shingrix® ...	182
Tabela 79. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed).....	210
Tabela 80. Wyszukiwanie w bazie Embase (Elsevier).....	211
Tabela 81. Wyszukiwanie w The Cochrane Library .....	211
Tabela 82. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej.....	212
Tabela 83. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia .....	213
Tabela 84. Zestawienie badań klinicznych w toku (niezakończonych i bez publikacji wyników) dla szczepionki Shingrix® ..	217
Tabela 85. Klasyfikacja doniesień naukowych dla interwencji terapeutycznych [2] .....	218
Tabela 86. Charakterystyka skal i kwestionariuszy wykorzystanych do oceny skuteczności wraz z opisem kierunku zmiany oraz prognozy istotności klinicznej .....	219
Tabela 87. Formularz oceny badań randomizowanych z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration .....	220
Tabela 88. Formularz do oceny badań randomizowanych z zastosowaniem skali Jadad.....	221
Tabela 89. Formularz do oceny badań nierandomizowanych z zastosowaniem skali NOS .....	221
Tabela 90. Formularz ekstrakcji charakterystyki i oceny wiarygodności randomizowanych badań klinicznych .....	222
Tabela 91. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów dychotomicznych .....	223
Tabela 92. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów ciągłych.....	223
Tabela 93. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla badań oceniających skuteczność praktyczną .....	223
Tabela 94. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla przeglądów systematycznych.....	223
Tabela 95. Formularz i sposób oceny przeglądów systematycznych z zastosowaniem skali AMSTAR-2 .....	228



## 20. Spis rysunków

Rysunek 1.	Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych (diagram PRISMA) .....	32
Rysunek 2.	Odpowiedź humoralna na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z guzami litymi (podgrupy PreChemo i OnChemo) .....	59
Rysunek 3.	Średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anty-gE dla dla porównania Shingrix® vs PLC u osób z guzami litymi (podgrupy PreChemo i OnChemo) .....	61
Rysunek 4.	Średni wynik w skali ZBPI „najgorszy ból” (A) oraz ZBPI „aktywności życia codziennego”(B) w okresie 28 dni po wystąpieniu wysypki (populacja mTVC) dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	76
Rysunek 5.	Wynik w skali EQ-5D Utility Score dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	79
Rysunek 6.	Odpowiedź humoralna na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	83
Rysunek 7.	Odpowiedź komórkowa na szczepienie dla porównania Shingrix® vs PLC u osób po aHSCT .....	85
Rysunek 8.	Zgony .....	102
Rysunek 9.	Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych .....	103
Rysunek 10.	Nawrót/pogorszenie choroby podstawowej .....	105
Rysunek 11.	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	106
Rysunek 12.	Ciężkie zdarzenia niepożądane w okresie obserwacji do 30 dni po szczepieniu .....	107
Rysunek 13.	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem .....	109
Rysunek 14.	Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym .....	110
Rysunek 15.	Miejscowe NOP ogółem .....	112
Rysunek 16.	Miejscowe NOP ogółem w 3 stopniu ciężkości .....	113
Rysunek 17.	Ból w miejscu wkłucia .....	114
Rysunek 18.	Obrzęk w miejscu wkłucia .....	114
Rysunek 19.	Rumień w miejscu wkłucia .....	115
Rysunek 20.	Ból w miejscu wkłucia w 3 stopniu ciężkości .....	115
Rysunek 21.	Obrzęk w miejscu wkłucia w 3 stopniu ciężkości .....	116
Rysunek 22.	Rumień w miejscu wkłucia w 3 stopniu ciężkości .....	116
Rysunek 23.	Systemowe NOP ogółem .....	120
Rysunek 24.	Zmęczenie .....	121
Rysunek 25.	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe .....	121
Rysunek 26.	Ból głowy .....	122
Rysunek 27.	Dreszcze .....	122
Rysunek 28.	Gorączka .....	123
Rysunek 29.	Ból mięśni .....	123
Rysunek 30.	Systemowe NOP ogółem w 3 stopniu ciężkości .....	127
Rysunek 31.	Zmęczenie w 3 stopniu ciężkości .....	128
Rysunek 32.	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe w 3 stopniu ciężkości .....	128
Rysunek 33.	Ból głowy w 3 stopniu ciężkości .....	129
Rysunek 34.	Dreszcze w 3 stopniu ciężkości .....	129
Rysunek 35.	Gorączka w 3 stopniu ciężkości .....	130
Rysunek 36.	Ból mięśni w 3 stopniu ciężkości .....	130
Rysunek 37.	Niespodziewane zdarzenia niepożądane ogółem .....	134
Rysunek 38.	Niespodziewane zdarzenia niepożądane w 3 stopniu ciężkości .....	134
Rysunek 39.	Niespodziewane zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem .....	135
Rysunek 40.	Niespodziewane zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w 3 stopniu ciężkości .....	135

# 21. Aneks

## 21.1. Strategie i wyniki wyszukiwania publikacji

Wyszukiwanie publikacji w najważniejszych bazach informacji medycznej Medline, Embase oraz The Cochrane Library przeprowadzono 7 maja 2024 r., uzyskując 1 160 doniesień naukowych w bazie Medline (Tabela 79), 2 254 prace w bazie Embase (Tabela 80) oraz 934 pozycje bibliograficzne w The Cochrane Library (Tabela 81).

Pozostałe źródła informacji medycznej przeszukano ostatni raz w dniu 10 czerwca 2024 roku, uzyskując łącznie 196 pozycji bibliograficznych (Tabela 82).

Tabela 79. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed)

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania 7.05.2024
#1	"Herpes Zoster"[Mesh]	13,573
#2	herpes zoster	20,509
#3	zoster	25,034
#4	shingles	21,098
#5	shingl*	2,828
#6	VZV	10,906
#7	"varicella zoster"	11,503
#8	varicella-zoster	11,503
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	27,862
#10	vaccine	528,391
#11	vaccination	528,391
#12	vaccines	528,391
#13	vaccin*	541,591
#14	immunization	1,648,185
#15	immuni*	617,998
#16	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1,833,020
#17	#9 AND #16	8,235
#18	zoster vaccine	3,899
#19	herpes zoster vaccine	2,898
#20	"Herpes Zoster Vaccine"[Mesh]	1,200
#21	#17 OR #18 OR #19 OR #20	8,235
#22	shingrix	156
#23	GSK1437173A OR GSK-1437173A OR 1437173A	2
#24	HZV	127
#25	HZ/su	43
#26	RZV	187
#27	adjuvanted	412,480
#28	recombinant	817,669

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania 7.05.2024
#29	subunit	378,816
#30	#27 OR #28 OR #29	1526462
#31	#21 AND #30	840
#32	<b>#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #31</b>	<b>1016</b>
#33	systematic review OR meta-analysis	<b>485463</b>
#34	#21 AND #33	<b>180</b>
#35	#32 OR #34	<b>1160</b>

Tabela 80. Wyszukiwanie w bazie Embase (Elsevier)

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania 7.05.2024
#1	'herpes zoster'/exp OR 'herpes zoster'	36,836
#2	herpes AND zoster	42,357
#3	zoster	50,708
#4	shingles	2,889
#5	shingl*	4,084
#6	VZV	8,958
#7	'varicella zoster'	25,389
#8	varicella-zoster	25,389
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	52,759
#10	vaccine	559,830
#11	vaccination	352,863
#12	vaccines	212,751
#13	vaccin*	721,659
#14	immunization	231,688
#15	immuni*	910,462
#16	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1,376,067
#17	#9 AND #16	13,598
#18	zoster AND vaccine	9,464
#19	Herpes AND zoster AND vaccine	6,771
#20	'herpes zoster vaccine'	506
#21	#17 OR #18 OR #19 OR #20	13,598
#22	shingrix	393
#23	GSK1437173A OR GSK-1437173A OR 1437173A	4
#24	HZV	246
#25	HZsu	1
#26	RZV	304
#27	adjuvanted	5,884
#28	recombinant	538,328
#29	subunit	326,265
#30	#27 OR #28 OR #29	847,951
#31	#21 AND #30	1,340
#32	<b>#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #31</b>	<b>1,773</b>
#33	systematic review OR meta-analysis	840,409
#34	#21 AND #33	586
#35	#32 OR #34	<b>2,254</b>

Tabela 81. Wyszukiwanie w The Cochrane Library

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania 7.05.2024
#1	MeSH descriptor: [Herpes Zoster] explode all trees	780
#2	'herpes zoster'	2830
#3	zoster	3038
#4	shingles	230

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik wyszukiwania 7.05.2024
#5	shingl*	286
#6	VZV	322
#7	'varicella zoster'	658
#8	varicella-zoster	582
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3188
#10	vaccine	27995
#11	vaccination	19693
#12	vaccines	19894
#13	vaccin*	33857
#14	immunization	10395
#15	immuni*	21733
#16	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	43869
#17	#9 AND #16	742
#18	zoster vaccine	585
#19	herpes zoster vaccine	490
#20	MeSH descriptor: [Herpes Zoster Vaccine] explode all trees	138
#21	#17 OR #18 OR #19 OR #20	742
#22	shingrix	31
#23	GSK1437173A OR GSK-1437173A OR 1437173A	40
#24	HZV	19
#25	HZ su	257
#26	RZV	56
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	934

Tabela 82. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej

Źródło	Sposób przeszukania / zapytanie	Wynik wyszukiwania (10.06.2024)
<b>Strony rejestrów badań klinicznych</b>		
Rejestr badań klinicznych <i>ClinicalTrials.gov</i> ( <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a> )	Shingrix OR HZ/su OR 1437173A OR GSK1437173A (jako interwencja)	88
Rejestr WHO <i>International Clinical Trials Registry Platform</i> ( <a href="https://trialsearch.who.int/Default.aspx">https://trialsearch.who.int/Default.aspx</a> )	Shingrix OR HZ/su OR 1437173A OR GSK1437173A (w tytule albo jako interwencja)	28 rekordów dla 19 badań
EU Clinical Trials Register ( <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a> )	Shingrix OR HZ/su OR 1437173A OR GSK1437173A	25
GSK Study Register ( <a href="https://www.gsk-studyregister.com/en/?legacy=true">https://www.gsk-studyregister.com/en/?legacy=true</a> )	Shingrix OR HZ/su OR 1437173A OR GSK1437173A (badania dla szczepionek)	54
<b>Strony zawierające informacje dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych</b>		
URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)	Wyszukanie dla produktu leczniczego Shingrix® w zakładce "Komunikaty bezpieczeństwa" oraz na stronie głównej URPLW MiPB	0
EMA (Europejska Agencja Leków – <i>European Medicines Agency</i> )	Wyszukanie na stronie: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/shingrix">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/shingrix</a>	0
FDA (Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki – <i>Food and Drug Administration</i> )	Wyszukanie dla produktu leczniczego Shingrix® ( <a href="https://www.fda.gov/">https://www.fda.gov/</a> , <a href="https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/vaccine-safety-availability">https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/vaccine-safety-availability</a> ; <a href="https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/shingrix">https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/shingrix</a> ) oraz w <i>The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)</i> ( <a href="https://vaers.hhs.gov/">https://vaers.hhs.gov/</a> )	1

Źródło	Sposób przeszukania / zapytanie	Wynik wyszukiwania (10.06.2024)
WHO (Światowa Organizacja Zdrowia - World Health Organization)	Wyszukanie dla Shingrix® pod kątem oceny profilu bezpieczeństwa (m.in. <a href="https://www.vaccinesafetynet.org/">https://www.vaccinesafetynet.org/</a> ; <a href="https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/networks/vaccine-safety-net/">https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/networks/vaccine-safety-net/</a> )	0

## 21.2. Rekomendacje i wytyczne postępowania w ocenianym wskazaniu

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

## 21.3. Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

Tabela 83. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

Lp.	Doniesienie naukowe	Przyczyna wykluczenia
1.	Białynicki-Birula R.; Gajdzis P. New method of prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia - Vaccination with the Oka strain. Indication, efficacy and safety of vaccination. Nowa metoda zapobiegania półpaścowi i neuralgii popółpaścowej - Szczepienie szczepem Oka. Wskazania, skuteczność i bezpieczeństwo szczepienia. Dermatologia Kliniczna (2007) 9:2 (118-123).	Wykluczone (przegląd niesystematyczny dotyczący żywej szczepionki przeciwko półpaścowi)
2.	Brady MT, Laniewski N, Strawderman M, Chu CC, Kanagaiah P, Sangster MY, Topham DJ, Friedberg JW, Zent CS. Long-term results of vaccination with adjuvanted recombinant varicella zoster glycoprotein E during initial Bruton tyrosine kinase inhibitors therapy for chronic lymphocytic leukemia or lymphoplasmacytic lymphoma. Am J Hematol. 2023 Jul 23. doi: 10.1002/ajh.27038.	Wykluczone (badanie eksperymentalne, nRCT, RZV u osób z CLL lub chłoniakiem limfoplazmacytowym)
3.	Camargo JF, Lin RY, Natori Y, Anderson AD, Alencar MC, Wang TP, Morris MI, Komanduri KV. Reduced immunogenicity of the adjuvanted recombinant zoster vaccine after hematopoietic cell transplant: a pilot study. Blood Adv. 2020 Oct 13;4(19):4618-4622. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002269.	Wykluczone (badanie nRCT, oceniające tylko immunogenność RZV u osób po HSCT)
4.	Cunningham AL, Heineman T. Vaccine profile of herpes zoster (HZ/su) subunit vaccine. Expert Rev Vaccines. 2017 Jul;16(7):1-10. doi: 10.1080/14760584.2017.1329012.	Wykluczone (przegląd niesystematyczny)
5.	De Caro F, Malatesta F, Pecoraro N, Capunzo M, Carpinelli L, Caruccio S, Cersosimo G, Costantino M, Giordano C, Longanella W, Patella V, Saggese Tozzi A, Savarese G, Sinopoli P, Vozzella EA, Moccia G. Anti-Herpes Zoster Vaccination of Fragile Patients in Hospital Setting: A Nudge Intervention in Italy. Vaccines (Basel). 2024 Apr 19;12(4):442. doi: 10.3390/vaccines12040442.	Wykluczone (ocena działań wspierających wyszczepialność)
6.	Desalermos A, Pimienta M, Kalligeros M, Shehadeh F, Diamantopoulos L, Karamanolis G, Caldera F, Farraye FA. Safety of Immunizations for the Adult Patient With Inflammatory Bowel Disease-A Systematic Review and Meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2022 Sep 1;28(9):1430-1442. doi: 10.1093/ibd/izab266.	Wykluczone (przegląd systematyczny dotyczący różnych szczepionek stosowanych u osób z chorobami zapalnymi jelit, bez wyników osobno dla RZV)

Lp.	Doniesienie naukowe	Przyczyna wykluczenia
7.	Fiore J, Co-van der Mee MM, Maldonado A, Glasser L, Watson P. Safety and reactogenicity of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: experience from clinical trials and post-marketing surveillance. <i>Ther Adv Vaccines Immunother.</i> 2021 Nov 30;9:25151355211057479. doi: 10.1177/25151355211057479.	Wykluczone (przegląd niesystematyczny)
8.	Gagliardi AMZ, Andriolo BNG, Torloni MR, Soares BGO, de Oliveira Gomes J, Andriolo RB, Canteiro Cruz E. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2019 Nov 7;2019(11):CD008858. doi: 10.1002/14651858.CD008858.pub4.	Wykluczone (przegląd systematyczny ukierunkowany na ocenę szczepień przeciwko półpaścowi w populacji ogólnej)
9.	Godeaux O, Kovac M, Shu D, Gruppig K, Campora L, Douha M, Heineman TC, Lal H. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults $\geq 50$ years of age with a prior history of herpes zoster: A phase III, non-randomized, open-label clinical trial. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2017 May 4;13(5):1051-1058. doi: 10.1080/21645515.2016.1265715.	Wykluczone (badanie eksperymentalne, nRCT; bez grupy kontrolnej, RZV u osób, które przeszły półpaśca w przeszłości)
10.	Hamm SR, Saini SK, Hald A, Vaaben AV, Pedersen NW, Suarez-Zdunek MA, Harboe ZB, Bruunsgaard H, Johansen IS, Larsen CS, Bistrup C, Birn H, Sørensen SS, Hadrup SR, Nielsen SD. Herpes Virus Infections in Kidney Transplant Patients (HINT) - a prospective observational cohort study. <i>BMC Infect Dis.</i> 2023 Oct 16;23(1):687. doi: 10.1186/s12879-023-08663-5.	Wykluczone (protokół badania obserwacyjnego)
11.	Hesse EM, Shimabukuro TT, Su JR, Hibbs BF, Dooling KL, Goud R, Lewis P, Ng CS, Cano MV. Postlicensure Safety Surveillance of Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) - United States, October 2017-June 2018. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep.</i> 2019 Feb 1;68(4):91-94. doi: 10.15585/mmwr.mm6804a4.	Wykluczone (brak danych dla kohorty osób z obniżoną odpornością)
12.	Hirzel C, L'Huillier AG, Ferreira VH, Marinelli T, Ku T, Ierullo M, Miao C, Schmid DS, Juvet S, Humar A, Kumar D. Safety and immunogenicity of adjuvanted recombinant subunit herpes zoster vaccine in lung transplant recipients. <i>Am J Transplant.</i> 2021 Jun;21(6):2246-2253. doi: 10.1111/ajt.16534.	Wykluczone (badanie eksperymentalne, nRCT, RZV po przeszczepie płuc)
13.	James SF, Chahine EB, Sucher AJ, Hanna C. Shingrix: The New Adjuvanted Recombinant Herpes Zoster Vaccine. <i>Ann Pharmacother.</i> 2018 Jul;52(7):673-680. doi: 10.1177/1060028018758431.	Wykluczone (przegląd niesystematyczny)
14.	Kifayat A, Wasserman a, Sperber K, Nes D, Arnaboldi P, Ash J. Antibody Response to Shingrix Vaccination in Patients with Rheumatoid Arthritis, Seronegative Spondyloarthritis and Systemic Lupus Erythematosus on Immunosuppressive Medications [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2022; 74 (suppl 9).	Wykluczone (abstrakt konferencyjny, dane jedynie dla immunogenności)
15.	Koldehoff M, Horn PA, Lindemann M. Cellular Immune Response after Vaccination with an Adjuvanted, Recombinant Zoster Vaccine in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. <i>Vaccines (Basel).</i> 2022 May 20;10(5):809. doi: 10.3390/vaccines10050809	Wykluczone (badanie eksperymentalne, nRCT, ocena immunogenności RZV u biorców HSCT)
16.	Levin MJ, Weinberg A. Adjuvanted recombinant glycoprotein E herpes zoster vaccine. <i>Clinical Infectious Diseases (2020)</i> 70:7 (1509-1515).	Wykluczone (przegląd niesystematyczny)
17.	L'Huillier AG, Hirzel C, Ferreira VH, Ierullo M, Ku T, Selzner N, Schiff J, Juvet S, Miao C, Schmid DS, Humar A, Kumar D. Evaluation of Recombinant Herpes Zoster Vaccine for Primary Immunization of Varicella-seronegative Transplant Recipients. <i>Transplantation.</i> 2021 Oct 1;105(10):2316-2323. doi: 10.1097/TP.0000000000003621.	Wykluczone (badanie eksperymentalne, nRCT; RZV u osób po przeszczepie narządów mięszowych)
18.	Lindemann M, Baumann C, Wilde B, Gäckler A, Meller L, Horn PA, Krawczyk A, Witzke O. Prospective, Longitudinal Study on Specific Cellular Immune Responses after Vaccination with an Adjuvanted, Recombinant Zoster Vaccine in Kidney Transplant Recipients. <i>Vaccines (Basel).</i> 2022 May 26;10(6):844. doi: 10.3390/vaccines10060844.	Wykluczone (badanie obserwacyjne oceniające tylko immunogenność RZV u osób po przeszczepie nerki)
19.	Ley D, Musto J. Immunizations in liver transplant candidates. <i>Clin Liver Dis (Hoboken).</i> 2023 May 22;21(6):151-154. doi: 10.1097/CLD.0000000000000031.	Wykluczone (przegląd niesystematyczny)

Lp.	Doniesienie naukowe	Przyczyna wykluczenia
20.	Mays L, Bristow A, Brawley R, Hodges A, Holland A. Summary of New Guidance on Selected Immunizations. Nurs Womens Health. 2022 Nov 4;S1751-4851(22)00228-8. doi: 10.1016/j.nwh.2022.10.001.	Wykluczone (podsumowanie wytycznych CDC dotyczących różnych szczepień; wytyczne CDC 2022 dotyczące szczepień przeciwko półpaścowi zostały włączone do APD)
21.	McGirr A, Widenmaier R, Curran D, Espié E, Mrkvan T, Oostvogels L, Simone B, McElhaney JE, Burnett H, Haeussler K, Thanos A, Wang X, Newson RS. The comparative efficacy and safety of herpes zoster vaccines: A network meta-analysis. Vaccine. 2019 May 16;37(22):2896-2909. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.014.	Wykluczone (przegląd systematyczny ukierunkowany na ocenę szczepień przeciwko półpaścowi w populacji ogólnej)
22.	Muchtar E, Koehler AB, Johnson MJ, Rabe KG, Ding W, Call TG, Leis JF, Kenderian SS, Hayman SR, Wang Y, Hampel PJ, Holets MA, Darby HC, Slager SL, Kay NE, Miao C, Canniff J, Whitaker JA, Levin MJ, Schmid DS, Kennedy RB, Weinberg A, Parikh SA. Humoral and cellular immune responses to recombinant herpes zoster vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B cell lymphocytosis. Am J Hematol. 2022 Jan 1;97(1):90-98. doi: 10.1002/ajh.26388.	Wykluczone (badanie obserwacyjne oceniające tylko immunogenność RZV u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową i limfocytosą monoklonalną z limfocytów B)
23.	Mwakingwe-Omari A, Lecrenier N, Naficy A, Curran D, Posiuniene I. Recombinant zoster vaccine in immunocompetent and immunocompromised adults: A review of clinical studies. Hum Vaccin Immunother. 2023 Dec 15;19(3):2278362. doi: 10.1080/21645515.2023.2278362.	Wykluczone (przegląd niesystematyczny)
24.	Okoli GN, Al-Yousif Y, Reddy VK, Lê ML, Neilson CJ, Abou-Setta AM. The Number Needed to Vaccinate (NNV) against herpes zoster: a systematic review with meta-analysis. Infect Dis (Lond). 2022 May;54(5):356-366. doi: 10.1080/23744235.2021.2018493.	Wykluczone (przegląd systematyczny ukierunkowany na ocenę szczepień przeciwko półpaścowi w populacji ogólnej)
25.	Pleyer C, Ali MA, Cohen JI, Tian X, Soto S, Ahn IE, Gaglione EM, Nierman P, Marti GE, Hesdorffer C, Lotter J, Superata J, Wiestner A, Sun C. Effect of Bruton tyrosine kinase inhibitor on efficacy of adjuvanted recombinant hepatitis B and zoster vaccines. Blood. 2021 Jan 14;137(2):185-189. doi: 10.1182/blood.2020008758.	Wykluczone (badanie eksperymentalne, nRCT, ocena immunogenności i bezpieczeństwa RZV u osób z przewlekłą białaczką limfatyczną)
26.	Pleyer C, Laing KJ, Ali MA, McClurkan CL, Soto S, Ahn IE, Nierman P, Maddux E, Lotter J, Superata J, Tian X, Wiestner A, Cohen JI, Koelle DM, Sun C. BTK inhibitors impair humoral and cellular responses to recombinant zoster vaccine in CLL. Blood Adv. 2022 Mar 22;6(6):1732-1740. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006574.	Wykluczone (badanie eksperymentalne, nRCT, ocena immunogenności i bezpieczeństwa RZV u osób z przewlekłą białaczką limfatyczną)
27.	Provost-Olewczynska JX, Eberhardt CS. Adjuvanted recombinant zoster vaccine in solid organ transplant and hematopoietic stem-cell transplant recipients. Curr Opin Infect Dis. 2022 Aug 1;35(4):312-320. doi: 10.1097/QCO.0000000000000845.	Wykluczone (przegląd niesystematyczny)
28.	Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, Van Laar JM, De Thurah AL, Landewé R, Molto A., Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulffraat NM, Van Assen S, Elkayam O. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. RMD Open (2019) 5:2 Article Number: e001035.	Wykluczone (przegląd systematyczny dotyczący oceny różnych szczepionek przeciwko różnym chorobom u osób z autoimmunologicznymi zapalnymi chorobami reumatycznymi, bez RZV)

Lp.	Doniesienie naukowe	Przyczyna wykluczenia
29.	See KC. Vaccination for the Prevention of Infection among Immunocompromised Patients: A Concise Review of Recent Systematic Reviews. <i>Vaccines</i> (2022) 10:5 Article Number: 800. doi: 10.3390/vaccines10050800.	Wykluczone (przegląd przeglądów systematycznych dotyczących różnych szczepień m.in. przeciwko Covid, HBV, HPV, grypie, pneumokokom, VZV i innym u osób z obniżoną odpornością (dla szczepionki RZV odnaleziono 2 PS włączone do niniejszej analizy – Racine 2020 oraz Hamad 2021)
30.	Shah S, Dahal K, Thapa S, Subedi P, Paudel BS, Chand S, Salem A, Lammle M, Sah R, Krsak M. Herpes zoster vaccination and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. <i>Brain Behav.</i> 2024 Feb;14(2):e3415. doi: 10.1002/brb3.3415.	Wykluczone (przegląd systematyczny nie dotyczy osób z obniżoną odpornością)
31.	Silverii GA, Clerico A, Fornengo R, Gabutti G, Sordi V, Peruzzi O, Tafuri S, Mannucci E, Dicembrini I. Efficacy and effectiveness of Herpes zoster vaccination in adults with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of clinical trials and observational studies. <i>Acta Diabetol.</i> 2023 Jun 20. doi: 10.1007/s00592-023-02127-7.	Wykluczone (przegląd systematyczny dotyczący oceny szczepień przeciwko półpaścowi w populacji osób dorosłych z cukrzycą; dla RZV nie odnaleziono badań obserwacyjnych i włączono tylko wyniki analizy post-hoc badań ZOE-50/70 dotyczących populacji ogólnej)
32.	Syed YY. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix®): A Review in Herpes Zoster. <i>Drugs Aging.</i> 2018 Dec;35(12):1031-1040. doi: 10.1007/s40266-018-0603-x.	Wykluczone (przegląd niesystematyczny)
33.	Symoniak MR, Farrokh P, Gandhi MA, Shish JC. Herpes zoster subunit vaccine for the prevention of herpes zoster. <i>Am J Health Syst Pharm.</i> 2018 Jun 15;75(12):861-869. doi: 10.2146/ajhp170399.	Wykluczone (przegląd niesystematyczny)
34.	Tsui E, Cohen EJ. The Importance of Vaccination Against Herpes Zoster. <i>Current Ophthalmology Reports</i> (2018) 6:3 (173-180).	Wykluczone (przegląd niesystematyczny)
35.	Wu X, Yang H, He S, Xia T, Chen D, Zhou Y, Liu J, Liu M, Sun Z. Adult Vaccination as a Protective Factor for Dementia: A Meta-analysis and Systematic Review of Population-Based Observational Studies. <i>Front Immunol.</i> 2022 May 3;13:872542. doi: 10.3389/fimmu.2022.872542.	Wykluczone (przegląd systematyczny dotyczący oceny wpływu różnych szczepionek na występowanie demencji, bez RZV)
36.	Zent CS, Brady MT, Delage C, Strawderman M, Laniewski N, Contant PN, Kanagaiah P, Sangster MY, Barr PM, Chu CC, Topham DJ, Friedberg JW. Short term results of vaccination with adjuvanted recombinant varicella zoster glycoprotein E during initial BTK inhibitor therapy for CLL or lymphoplasmacytic lymphoma. <i>Leukemia.</i> 2021 Jun;35(6):1788-1791. doi: 10.1038/s41375-020-01074-4.	Wykluczone (badanie eksperymentalne, nRCT, RZV u osób z CLL lub chłoniakiem limfoplazmacytowym)

#### 21.4. Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych

W ramach analizy przeszukano 3 ogólne rejestry badań klinicznych w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych w formie publikacji pełnotekstowej – rejestr *Clinicaltrials.gov*, rejestr WHO *International Clinical Trials Registry Platform* oraz *EU Clinical Trials Register*. Dodatkowo przeszukano rejestr *GSK Study Register*. Pozwoliło to na ocenę i zmniejszenie ryzyka błędu publikacji,



a co za tym idzie prawdopodobieństwa nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu wynikającego z uwzględnienia jedynie badań, których wyniki zostały opublikowane.

W przeszukanych rejestrach wśród odnalezionych rekordów dotyczących badań randomizowanych oceniających efektywność kliniczną szczepionki Shingrix® względem braku szczepienia brak zakończonego randomizowanego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy, którego wyniki nie zostałyby opublikowane do tej pory i włączone do niniejszej analizy. Rekordy wszystkich 7 badań randomizowanych włączonych do niniejszej analizy w rejestrze *Clinicaltrials.gov* zawierają również wyniki tych badań, które uwzględniono we wcześniejszych rozdziałach.

Odnaleziono dodatkowo rekordy 5 trwających badań RCT porównujących Shingrix® z brakiem szczepienia, gdzie uczestnikami były osoby z chorobami współistniejącymi, które zwiększają ryzyko wystąpienia półpaśca. Są to badania trwające (w toku), co oznacza, że w najbliższych latach będą opublikowane nowe dane, które mogą uzupełnić ocenę szczepionki Shingrix® przeprowadzoną w ramach niniejszej analizy. Badania te dotyczą określonych subpopulacji, takich jak osoby z chorobami reumatycznymi, reumatoidalnym zapaleniem stawów, oraz toczeniem rumieniowatym układowym (Tabela 84).

**Tabela 84. Zestawienie badań klinicznych w toku (niezakończonych i bez publikacji wyników) dla szczepionki Shingrix®**

Nr NCT	Typ badania / Status	Tytuł	Grupy	Sponsor	N	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
NCT 05559671	RCT crossover / rekrutacja	<i>Safety of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Lupus</i>	RZV vs placebo	<i>NYU Langone Health</i>	224	21.12.2023	01.2027
NCT 04748939	RCT / przed rekrutacją	<i>Shingrix in Patients With Rheumatic Diseases: a Double-blind Placebo-controlled RCT</i>	RZV vs placebo	<i>Tuen Mun Hospital</i>	140	07.2024	01.2026
NCT 04516408	RCT / rekrutacja	<i>Recombinant Zoster Vaccine in Stable SLE Patients</i>	RZV vs placebo	<i>Renji Hospital</i>	464	20.04.2021	30.09.2023
NCT 03604406	RCT / po rekrutacji	<i>The Immunogenicity and Safety of Zostavax® and Shingrix® in Rheumatoid Arthritis Patients Using Abatacept</i>	RZV vs placebo vs LZV	<i>Kevin Winthrop University of Alabama at Birmingham Bristol-Myers Squibb Oregon Health and Science University</i>	154	8.05.2014	09.2026

Nr NCT	Typ badania / Status	Tytuł	Grupy	Sponsor	N	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia
NCT 05879419	RCT / rekrutacja	<i>Recombinant Herpes Zoster Vaccine in Patients With Autoimmune Rheumatic Diseases (RZVRheum)</i>	RZV vs placebo	<i>University of Sao Paulo General Hospital</i>	2005	23.05.2023	22.05.2027

## 21.5. Klasyfikacja doniesień naukowych dla interwencji terapeutycznych

Tabela 85. Klasyfikacja doniesień naukowych dla interwencji terapeutycznych [2]

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

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

Tabela 86. Charakterystyka skal i kwestionariuszy wykorzystanych do oceny skuteczności wraz z opisem kierunku zmiany oraz progu istotności klinicznej

Skala/ kwestionariusz	Charakterystyka skali/kwestionariusza	Opis kierunku zmian	Próg istotności klinicznej
SF-36	<p>Skala SF-36 jest narzędziem pomiaru jakości życia stosowanym u osób powyżej 18 roku życia, zdrowych oraz z różnymi schorzeniami. Obecnie częściej jest stosowana druga wersja (v2) kwestionariusza, która została utworzona w 1998 roku na podstawie SF-36v1.</p> <p>SF-36v2 składa się z 36 pytań w 11 kategoriach, które pozwalają wyróżnić 8 aspektów jakości życia, takich jak: funkcjonowanie fizyczne, odczuwanie bólu, vitalność, funkcjonowanie społeczne, stan emocjonalny oraz psychiczny.</p> <p>Kategorie zgrupowane są w dwie skale: fizyczną (<i>Physical Component Summary</i>, PCS) i psychiczną (<i>Mental Component Summary</i>, MCS).</p> <p>Sposób odpowiedzi na poszczególne pytania jest różnorodny począwszy od odpowiedzi typu dychotomicznego, czyli tak bądź nie, po 3-, 5- i 6- stopniową skalę Likerta.</p> <p>Kwestionariusz SF-36 jest jednym z najczęściej stosowanych metod do oceny ogólnej QoL pacjentów, a także do oceny QoL w specyficznych populacjach pacjentów.</p> <p>SF-36 przetłumaczono na wiele języków (między innymi na język polski udostępniany przez <i>Medical Outcomes Trust and Quality Matric Incorporated</i>). Ponadto kwestionariusz posiada normy dla populacji osób zdrowych oraz z określonymi chorobami przewlekłymi [36, 37].</p>	<p>Uzyskany wynik po zsumowaniu punktów ze wszystkich 8 kategorii znajduje się w przedziale od 0 do 100 punktów, gdzie wyższa punktacja oznacza lepszą jakość życia [36, 37].</p>	<p>Zmiana w PCS i MCS na poziomie 5 punktów względem wartości wyjściowej uznawana jest za zmianę istotną klinicznie [40].</p>
EQ-5D	<p>Jest to kwestionariusz ogólny, stosowany u osób powyżej 12 roku życia.</p> <p>Składa się z dwóch części. Pierwsza z nich, opisowa, obejmuje ocenę HRQOL w 5 kategoriach: zdolność poruszania się, samoopieka, zwykłe czynności, ból i dyskomfort, niepokój i przygnębienie. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako trzy możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie. Druga część (tzw. EQ-VAS) jest to wizualna skala analogowa, na której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia [37].</p>	<p>Zaleca się, aby wyniki przedstawiać dla każdego z trzech poziomów oceny poszczególnych kategorii (1 - oznacza brak ograniczeń, 3 - niemożność wykonywania czynności wskazanych w danym pytaniu).</p> <p>Im wyższa liczba punktów tym lepszy stan zdrowia pacjentów.</p> <p>Osobno podawany jest wynik zaznaczony na skali VAS. Im wyższy wynik liczbowy w skali</p>	<p>W skali opisowej za klinicznie istotną zmianę wskaźnika użyteczności stanu zdrowia względem wartości wyjściowej zdefiniowano na poziomie 0,18 punkta [38].</p> <p>W skali analogowej VAS zmiana na poziomie 7 punktów względem wartości wyjściowej uznana jest za zmianę istotną klinicznie [38].</p>

Skala/ kwestionariusz	Charakterystyka skali/kwestionariusza	Opis kierunku zmian	Próg istotności klinicznej
		VAS, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia [37].	
Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI)	<p>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”. Zbiorczy wynik ADL (<i>Activities of Daily Living</i>) jest obliczany przez uśrednienie wyników dla 7 kategorii [39].</p>	<p>Ocena nasilenia bólu: im wyższy wynik tym wyższe nasilenie objawów bólowych.</p> <p>Ocena aktywności życia codziennego: im wyższy wynik tym wyższe upośledzenie czynności życia codziennego [39].</p>	<p>Za klinicznie istotny uznawano ból o natężeniu <math>\geq 3</math> pkt w kwestionariuszu ZBPI. Dolegliwości ocenione na <math>\geq 7</math> pkt w kwestionariuszu ZBPI odpowiadają bólowi o znacznym natężeniu [39]. 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 [35].</p>

## 21.7. Formularze do oceny jakości badań klinicznych oraz ekstrakcji danych

Tabela 87. Formularz oceny badań randomizowanych z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration

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

Tabela 88. Formularz do oceny badań randomizowanych z zastosowaniem skali Jadad

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

Tabela 89. Formularz do oceny badań nierandomizowanych z zastosowaniem skali NOS

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

Część	Pytanie	Odpowiedź
	Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	a) pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów*, b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty pacjentów z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych pacjentów -> __% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się do losów pacjentów utraconych*, c) < __% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów pacjentów utraconych, d) nie określono.

Tabela 90. Formularz ekstrakcji charakterystyki i oceny wiarygodności randomizowanych badań klinicznych

Badanie []			
<b>Rodzaj badania:</b>			
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>			
<u>Kryteria włączenia:</u>		<u>Kryteria wykluczenia:</u>	
1.		1.	
<b>Metodyka badania</b>			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja			
Zaślepienie próby			
Ukrycie kodu alokacji			
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT			
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)			
Metoda randomizacji ( <i>selection bias</i> )			
Utajnienie randomizacji ( <i>selection bias</i> )			
Zaślepienie próby ( <i>performance bias</i> )			
Zaślepienie oceny wyników ( <i>detection bias</i> )			
Niekompletność wyników ( <i>attrition bias</i> )			
Kompletność punktów końcowych ( <i>reporting bias</i> )			
Ryzyko innych błędów ( <i>other bias</i> )			
Analiza wyników			
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem		RZV: PLC:	
Miejsce badania			
Źródła finansowania badania			
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)		•	
<b>Charakterystyka populacji</b>			
		RZV	PLC
			p
Liczba osób			

Badanie []	
Liczba (%) mężczyzn	
Wiek (w latach)	
Liczba (%) osób rasy białej/kaukaskiej	
Liczba (%) osób ≥50 lat	
Liczba (%) osób, które otrzymały wszystkie dawki szczepionki/PLC	
Inny istotny parametr	
Inny istotny parametr (...)	
Charakterystyka procedur / schemat szczepienia	
Interwencja	
Komparator	
Okres obserwacji	
Dodatkowe informacje / uwagi	

Tabela 91. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów dychotomicznych

Badanie	Okres obserwacji / podgrupa / inny parametr	Shingrix®		PLC		RR / RB / VE [95% CI]	RD [95% CI]	NNT / NNH [95% CI]	Wartość p	GRADE
		n/N	%	n/N	%					
Kategoria / punkt końcowy										

Tabela 92. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów ciągłych

Badanie	Okres obserwacji / podgrupa / inny parametr	Shingrix®		PLC		MD [95%CI]	GRADE
		N	Średnia (SD)/[95% CI]	N	Średnia (SD)/[95% CI]		
Kategoria / punkt końcowy							

Tabela 93. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla badań oceniających skuteczność praktyczną

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

Tabela 94. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla przeglądów systematycznych

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

## 21.8. Formularz do oceny jakości przeglądów systematycznych

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

- **wysoka wiarygodność** – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) oraz dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- **umiarkowana wiarygodność**: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie; może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu (w przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego);
- **niska wiarygodność**: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych badań dla danego problemu badawczego może nie być dokładne i wyczerpujące;
- **krytycznie niska wiarygodność**: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

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

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),



- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),

- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

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

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

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

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

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

1. Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO?
2. Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu?

3. Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu?
4. Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania?
5. Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby?
6. Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby?
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami?
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach?
10. Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS?
11. Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników?
12. Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych?
13. Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB?
14. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali każdą heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu?
15. Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu?
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS?

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

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

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

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

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

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

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

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

Tabela 95. Formularz i sposób oceny przeglądów systematycznych z zastosowaniem skali AMSTAR-2

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

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

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

Lp.	Pytanie	Rodzaj uwzględnionych badań	Odpowiedź „CT”	Odpowiedz „TAK”
	otrzymanym za wykonanie przeglądu?			mające na celu uniknięcie potencjalnego konfliktu interesów



# PRACOWNIA HTA

**Pracownia HTA**

ul. Rusznikarska 12/42, 31-261 Kraków

tel.: +48 508 086 987

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

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



**PRACOWNIA HTA**