



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
szczepionki Shingrix
(szczepionka przeciw półpaścowi)
we wskazaniu:**

profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób
w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku
zachorowania na półpasiec

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.7.2024

Data ukończenia: 6 listopada 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

2) podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CDC	Centers for Disease control and Prevention
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HHV-3	ludzki herpeswirus typu 3
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HSCT	przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
HVA	Herpes Viruses Association
HZ	półpasiec (Herpes zoster)
IC	obniżona odporność (ang. immunocompromised)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IP	szpitalna izba przyjęć
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunisation
KCE	Klinisch Effectiviteitsonderzoek
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (life years)
LZV	live attenuated herpes zoster vaccine
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NACI	National Advisory Committee on Immunization
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PALG	Polish Adult Leukemia Group
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PHN	neuralgia półpaścowa
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	poziom odpłatności
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PSO	Program szczepień ochronnych
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTBB	Polskie Towarzystwo Badania Bólu
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTEiLCHZ	Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych
PTG	Polskie Towarzystwo Gerontologiczne
PTH	Polskie Towarzystwo Higieniczne
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
PTIDiK	Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne

PTN AIDS	Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS
PTW	Polskie Towarzystwa Wakcynologii
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RZV	recombinant subunit herpes zoster vaccine
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SHC	Superior Health Council
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
SOR	szpitalny oddział ratunkowy
STIKO	Ständigen Impfkommission
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
VZV	Varicella zoster virus
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZIN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie.....	9
2.2. Kompletność dokumentacji.....	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe.....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. . Opinie ekspertów klinicznych.....	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	46
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	46
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	46

4.3.	Komentarz Agencji.....	47
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	48
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	62
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	64
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	66
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	67
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	68
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	69
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	69
5.4.	Komentarz Agencji.....	70
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	71
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	71
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	71
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	77
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	78
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	78
6.4.	Komentarz Agencji.....	79
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....	80
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	81
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	82
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	88
11.	Kluczowe informacje i wnioski.....	89
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych.....	93
13.	Źródła	94
14.	Załączniki	99

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 18.08.2024
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2333.2023.9.WMO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Shingrix, szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem), proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 50 µg, 1 fiol. proszku + 1 fiol. 0,5 ml zawiesiny, GTIN: 05909991364885
- Wnioskowane wskazanie:
Profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- 

Proponowana cena zbytu netto:

– 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart

Belgia

Wnioskodawca

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.08.2024 r. znak PLR.4500.2333.2023.9.WMO (data wpływu do AOTMiT 18.08.2024), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego i ustalenie urzędowej ceny zbytu:

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

we wskazaniu: profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27.09.2024 r., znak OT.423.0.7.2024.9.AKI. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.10.2024 r. pismem znak GSK/WAW/DRZ/AOTM/UK/151024/1 z dnia 18.10.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED], Szczepionka przeciw półpaścowi Shingrix® w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec. Analiza problemu decyzyjnego, Pracownia HTA, Kraków 2024
- [REDACTED] Szczepionka przeciw półpaścowi Shingrix® w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec. Analiza kliniczna, Pracownia HTA, Kraków 2024
- [REDACTED] Szczepionka przeciw półpaścowi Shingrix® w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec. Analiza ekonomiczna, Pracownia HTA, Kraków 2024
- [REDACTED] Szczepionka przeciw półpaścowi Shingrix® w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Pracownia HTA, Kraków 2024
- [REDACTED] Szczepionka przeciw półpaścowi Shingrix® w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec. Aneks, Pracownia HTA, Kraków 2024

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Shingrix, szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem), proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 50 µg, 1 fiol. proszku + 1 fiol. 0,5 ml zawiesiny, GTIN: 05909991364885
Kod ATC	J07BK03 Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki przeciw Varicella zoster
Substancja czynna	Glikoproteina E – antygen wirusa Varicella zoster
Droga podania	Wyłącznie do wstrzykiwania domięśniowego, najlepiej w mięsień naramienny.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Szczepionka Shingrix, poprzez połączenie antygeny swoistego dla VZV (gE) z systemem adiuwantowym (AS01B), jest przeznaczona do wywoływania specyficznej antygenowo odpowiedzi immunologicznej (komórkowej i humoralnej) u osób z wcześniej istniejącą odpornością wobec VZV. Dane niekliniczne wskazują, że AS01B powoduje miejscową i przejściową aktywację wrodzonego układu odpornościowego poprzez swoiste szlaki molekularne. Ułatwia to rekrutację i aktywację komórek prezentujących antygen, które transportują antygeny pochodzące z gE do węzła chłonnego zbierającego chłonkę z danej okolicy, co z kolei prowadzi do wytworzenia gE-swoistych limfocytów T CD4+ i przeciwciał. Działanie adiuwantowe AS01B jest wynikiem wzajemnego oddziaływania MPL i QS-21 powstałych w liposomach.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy
Dawkowanie	Schemat szczepienia podstawowego składa się z dwóch dawek po 0,5 ml: dawki początkowej oraz drugiej dawki podanej 2 miesiące później. Jeśli jest konieczność zastosowania elastycznego schematu szczepienia, druga dawka może być podana w okresie 2 do 6 miesięcy po podaniu pierwszej dawki. U osób, u których występuje lub może wystąpić niedobór odporności lub obniżenie odporności związane z chorobą lub stosowaną terapią, i dla których korzystne byłoby zastosowanie skróconego schematu szczepienia, druga dawka szczepionki może być podana w okresie 1 do 2 miesięcy po podaniu pierwszej dawki. Konieczność podawania dawek przypominających po szczepieniu podstawowym nie została określona. Szczepionka Shingrix może być podawana zgodnie z tym samym schematem szczepienia osobom wcześniej zaszczepionym żywą atenuowaną szczepionką przeciw półpaścowi. Szczepionka Shingrix nie jest wskazana do stosowania w celu zapobiegania ospie wietrznej jako pierwotnej infekcji wirusem VZV.
<opcjonalnie – inne elementy programu lekowego >	-

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

Źródło: ChPL Shingrix, data ostatniej aktualizacji 05.12.2023 r.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia (EU/1/18/1272/001) na dopuszczenie do obrotu: 21 marca 2018 roku we wskazaniu: zapobieganie półpaścowi oraz neuralgii półpaścowej u dorosłych w wieku 50 lat i starszych. 24 lipca 2020 roku szczepionka została zatwierdzona do stosowania we wskazaniu: zapobieganie półpaścowi u dorosłych w wieku 18 lat i starszych o w zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec
---	--

Zarejestrowane wskazania do stosowania	Szczepionka Shingrix jest wskazana do profilaktyki półpaśca (herpes zoster, HZ) oraz neuralgii półpaścowej (ang. post-herpetic neuralgia, PHN) u: osób w wieku 50 lat i starszych oraz u osób w wieku 18 lat i starszych, o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Shingrix, ostatnia aktualizacji 05.12.2023 r.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Szczepionka przeciw półpaścowi Shingrix nie była przedmiotem oceny AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu, tj. profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

Szczepionka przeciw półpaścowi Shingrix była przedmiotem oceny AOTMiT w 2023 roku we wskazaniu: profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych, otrzymując negatywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2023 z dnia 18.09.2023 r. oraz negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT nr 106/2023 z dnia 25.09.2023 r. - zlecenie nr 64/2023 w BIP Agencji¹. W stanowisku Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji zwrócono uwagę na wyniki badań wskazujące na skuteczność technologii w populacji z zaburzoną odpornością, niezaspokojoną potrzebą kliniczną w populacji z zaburzoną odpornością oraz duże koszty płatnika wynikające ze szczepienia całej populacji powyżej 65-go roku życia.

Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne objęcie refundacją szczepionki Shingrix we wskazaniu: profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej pod warunkiem doprecyzowania wskazania (po aHSCT lub u osób z nowotworem hematologicznym), dostosowania kategorii dostępności refundacyjnej i poziomu odpłatności pacjenta (celem zapewnienia optymalnego dostępu do profilaktyki) oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity wpływ na budżet płatnika.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2023.112) od 1 stycznia 2024 roku szczepionka Shingrix przeciw półpaścowi i neuralgii półpaścowej jest dostępna z 50% odpłatnością dla pacjentów w wieku 65 lat i starszych z następujących grup ryzyka: z przewlekłą chorobą serca, z przewlekłą chorobą płuc, z cukrzycą, z przewlekłą niewydolnością nerek, z wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, z uogólnioną chorobą nowotworową, zakażonych HIV, chorych na chłoniaka Hodgkina, z immunosupresją jatrogenną, z białaczką, ze szpiczakiem mnogim, poprzyszczepieniu narządu mięszonego, z reumatoidalnym zapaleniem stawów, z łuszczycą, z łuszczycowym zapaleniem stawów, z nieswoistym zapaleniem jelit, chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, chorych na stwardnienie rozsiane, chorych na toczeń rumieniowaty układowy².

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2023 z dnia 18.09.2023 r.	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego :Shingrix, szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem), proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiole. 50 mcg proszku + 1 fiole. 0,5 ml zawiesiny, GTIN: 05909991364885, we wskazaniu: profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Główne argumenty decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki badań wskazują przede wszystkim na skuteczność technologii w populacji z zaburzoną odpornością. • Niezaspokojona potrzeba kliniczna w populacji z zaburzoną odpornością. • Duże koszty płatnika wynikające ze szczepienia całej populacji powyżej 65- go roku życia. <p><u>Uwagi Rady</u></p> <p>Rada uważa za zasadne finansowanie technologii w grupie chorych dużego ryzyka zachorowania na półpaśca i neuralgii półpaścowej tzn. zaburzeniami odporności po 18-tym roku życia.</p>

¹ <https://bip.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8116-64-2023-zlc>

² <https://dziennikmz.gov.pl/legalact/2024/78/>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 106/2023z dnia 25.09.2023 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją szczepionki Shingrix we wskazaniu profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych na zaproponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Przeprowadzona analiza kliniczna dostarcza dowodów na skuteczność szczepionki w zakresie niższego ryzyka wystąpienia półpaśca w grupie wiekowej ≥ 65 lat w porównaniu z placebo (PLC) zarówno w populacji ogólnej (ZOE-50: RR=0,04 [95% CI: 0,02; 0,07]; ZOE 70: RR=0,10 [95% CI:0,07; 0,16]) jak i w niektórych populacjach o obniżonej odporności (pacjenci z nowotworami hematologicznymi, pacjenci po aHSCT).</p> <p>Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem, miejscowych oraz systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) w grupie osób zaszczepionych względem grupy PLC.(...).</p> <p>Analiza wpływu na budżet nie przedstawia wiarygodnych oszacowań wydatków związanych z refundacją szczepionki Shingrix z uwagi na ograniczenia związane z określeniem wielkości populacji docelowej. (...).</p> <p>Wnioskodawca nie przedstawił instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego wpływ na budżet.</p> <p>Wytyczne polskie i zagraniczne zalecają szczepienie przeciwko półpaścowi u osób po 50. r.ż. oraz u osób po 18. r.ż. z obniżoną odpornością. Rekomendacje refundacyjne pozytywnie odnoszą się do finansowania ocenianej szczepionki, niemniej zgodnie z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę produkt jest finansowany w ocenianym wskazaniu w krajach UE i EFTA.</p> <p>Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wytyczne postępowania klinicznego oraz szczegółowe wyniki badań w subpopulacjach, w których wskazuje się na potencjalną korzyść kliniczną profilaktyki półpaśca w populacji osób w wieku 18 lat i starszych oraz na korzyść kliniczną w określonym stanie klinicznym, Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne objęcie refundacją szczepionki Shingrix we wskazaniu: profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej pod warunkiem doprecyzowania wskazania (po aHSCT lub u osób z nowotworem hematologicznym), dostosowania kategorii dostępności refundacyjnej i poziomu odpłatności pacjenta (celem zapewnienia optymalnego dostępu do profilaktyki) oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity wpływ na budżet płatnika.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	Szczepionki przeciw półpaścowi; nr grupy limitowej 269.0
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<p>Wnioskodawca – GSK Services sp. z o. o. zobowiązuje się [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL szczepionka Shingrix jest wskazana do stosowania w profilaktyce półpaśca (herpes zoster, HZ) oraz neuralgii półpaścowej (post-herpetic neuralgia, PHN) u:

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

Wskazanie wnioskowane zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego do stosowania w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

Aktualnie szczepionka Shingrix refundowana jest u pacjentów w wieku 65 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec, które w Obwieszczeniu MZ zdefiniowane zostało w sposób przedstawiony w tabeli poniżej - w kolumnie pierwszej. W Programie Szczepień Ochronnych (PSO) 2024 wskazania do szczepienia przeciw półpaścowi nieco się różnią (tabela poniżej – kolumna druga). Różnice oznaczono **pogrubieniem i podkreśleniem**. Wskazania, które w Obwieszczeniu MZ są bardziej doprecyzowane niż w PSO oznaczono **pogrubieniem**.

W analizie wnioskodawcy przyjęto doprecyzowanie wskazania zgodne z PSO 2024, z jednym wyjątkiem. W PSO samo ukończenie 50 r.ż. uznano za czynnik ryzyka zachorowania na półpasiec, podobne zdanie mają ankietowani przez Agencję eksperci (patrz rozdz. 0). Natomiast w analizach wnioskodawcy zaznaczono, że wniosek nie dotyczy populacji pacjentów w wieku od 50 lat bez czynników ryzyka.

Należy podkreślić, że istnieje duża niepewność co do tego, jakie wskazanie zostanie ujęte na Obwieszczeniu MZ w przypadku zgody na rozszerzenie refundacji. Czy w aktualnie refundowanym wskazaniu zostanie jedynie obniżony wiek z 65 lat na 18 lat, a subpopulacje zostaną takie same (pierwsza kolumna tabeli poniżej), czy przyjęta zostanie definicja zgodnie z PSO (kolumna druga), czy może refundowane wskazanie będzie brzmiało tak jak wskazanie wnioskowane, bez wyszczególniania subpopulacji (kolumna trzecia).

Tabela 5. Zestawienie aktualnie refundowanego wskazania ze wskazaniami PSO i ocenianym wskazaniem.

Obwieszczenie MZ – aktualne wskazanie refundacyjne dla Shingrix*	PSO 2024 – wskazania do szczepienia przeciw półpaścowi**	Oceniane wskazanie refundacyjne
Profilaktyka półpaśca i neuralgii półpaścowej u pacjentów w wieku 65 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec, tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina , jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego, reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, nieswoistym zapaleniem jelit, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, stwardnieniem rozsianym, toczniem układowym.	Osobom dorośłym , które przebyły pierwotne zakażenie wirusem OSPY WIETRZNEJ (VZV) oraz w szczególności: 1) z wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, takim jak: immunosupresja jatrogenna, zakażenie wirusem HIV, choroba nowotworowa (białaczka, chłoniak , szpiczak mnogi), przeszczepienie narządu miąższowego lub macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT) ; 2) z przewlekłymi chorobami serca; 3) z przewlekłymi chorobami wątroby ; 4) z przewlekłymi chorobami płuc; 5) z przewlekłymi chorobami nerek ; 6) z chorobami autoimmunizacyjnymi ; 7) z cukrzycą; 8) z depresją ; lub 9) ukończyły 50. rok życia.	Profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec

* <https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2024/44/>

** <https://www.gov.pl/web/pssse-przasnysz/program-szczepien-ochronnych-na-rok-2024>

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

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

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją szczepionki Shingrix będzie ona dostępna dla pacjentów w aptece na receptę XXXXXXXXXX

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

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Shingrix zakładają finansowanie go w ramach istniejącej grupy limitowej 269.0 "Szczepionki przeciw półpaścowi". Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji. Lek Shingrix jest obecnie finansowany w grupie limitowej 269.0 "Szczepionki przeciw półpaścowi" w innych wskazaniach niż wnioskowane.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację ICD-10 dla półpaśca.

Tabela 6. Klasyfikacja ICD-10 – półpasiec oraz neuralgia półpaścowa.

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

Kody ICD-10 dotyczące subpopulacji o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec przedstawiono w rozdz. 6.1.2.

Definicja

Półpasiec jest chorobą zakaźną wywoływaną przez reaktywację wirusa ospy wietrznej i półpaśca (VZV; inna nazwa – ludzki wirus herpes typu 3 [human herpesvirus 3 – HHV-3]). Choroba ta rozwija się wyłącznie u osób, które w przeszłości przebyły pierwotne zakażenie VZV – najczęściej w postaci przechorowania ospy wietrznej lub (rzadziej) zakażenia wewnątrzmacicznego albo skąpoobjawowego, a sporadycznie w wyniku szczepienia przeciwko ospie wietrznej. VZV pozostaje uśpiony w zwojach rdzeniowych i zwojach czuciowych nerwów czaszkowych, jednak może się uaktywnić przy zmniejszeniu odporności komórkowej związanej ze swoistymi limfocytami T. Do takiego obniżenia odporności dochodzi z wiekiem oraz w przebiegu niektórych chorób lub leczenia immunosupresyjnego. W czasie reaktywacji VZV szerzy się wzdłuż włókien czuciowych, powodując objawy w obszarze skóry unerwianym przez dany nerw rdzeniowy (dermatomie) lub w innych niż skóra lokalizacjach (w przypadku zajęcia nerwów czaszkowych). (...)

Półpasiec najczęściej przebiega w zlokalizowanej postaci skórnej, która cechuje się powstaniem w zajętej obszarze rumienia przy nieadekwatnie nasilonych dolegliwościach subiektywnych, a następnie pojawieniem się pęcherzyków z surowiczą treścią zawierającą zakaźne cząsteczki VZV.(...)

U 8–20% chorych, w przypadku reaktywacji VZV ze zwoju trójdzielnego i jego rozprzestrzeniania się przez nerw oczny, rozwija się postać oczna półpaśca. (...)

*Inną charakterystyczną postacią choroby jest **półpasiec uszny**, będący wynikiem reaktywacji VZV ze zwoju kolanka.(...)*

*W rzadkich przypadkach – przeważnie u osób z istotnym niedoborem odporności – półpasiec może zajmować ≥ 3 dermatomy – mówimy wówczas o **półpaścu uogólnionym (rozsianym)**.*

Jednym z podstawowych objawów w ostrej fazie półpaśca jest ból, który u około 40% chorych może mieć duże nasilenie, oceniane na 6 lub 7 punktów w 10-punktowej skali numerycznej (NRS). Ból ten może mieć charakter receptorowy zapalny (spowodowany lokalnym stanem zapalnym w odpowiedzi na uszkodzenie tkanki nieneuronalnej) lub neuropatyczny (pod postacią ostrego nerwobólu w wyniku uszkodzenia tkanki neuronalnej). (...)

Półpasiec nie tylko powoduje dyskomfort (w ostrej fazie), lecz często prowadzi także do powikłań. Najczęstszym jest **neuralgia popółpaścowa** (...).

Ryzyko zachorowania na półpasiec zwiększa się wraz z wiekiem, a szczególnie gwałtownie po ukończeniu 50. roku życia. Zwiększone ryzyko dotyczy również osób z chorobami współistniejącymi prowadzącymi do upośledzenia funkcji układu odpornościowego lub wymagającymi leczenia immunosupresyjnego (...).

Czynniki i grupy ryzyka zachorowania na półpasiec

Czynniki i grupy ryzyka zachorowania na półpasiec: wiek >50 lat; wrodzony lub nabyty niedobór odporności, w tym: immunosupresja jatrogena, zakażenie wirusem ludzkiego nabytego niedoboru odporności (HIV), choroba nowotworowa (białaczka, chłoniak, szpiczak mnogi), przeszczepienie narządu mięszsowego lub macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT); przewlekła choroba serca; przewlekła choroba wątroby; przewlekła choroba płuc; przewlekła choroba nerek; choroby autoimmunizacyjne; cukrzyca; depresja.

Źródło: Kuchar 2023

Rokowanie

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

Źródło: Zaborowski 2018

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale nr 2. APD wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Półpasiec nie podlega obowiązkowi zgłaszania, dlatego dokładna liczba przypadków półpaśca w Polsce nie jest znana. Na całym świecie, zapadalność na półpasiec waha się w zakresie od 1,2 do 3,4 przypadku na 1000 osób rocznie, wzrastając do 3,9–11,8 na 1000 osób, wśród osób powyżej 65. roku życia. W USA, kraju liczącym około 318 milionów mieszkańców, notuje się około miliona przypadków półpaśca rocznie. Zapadalność na półpasiec w USA wynosi około 4 przypadków na 1000 mieszkańców rocznie. Zapadalność osób w wieku 60 lat i starszych wynosi około 10 przypadków na 1000 mieszkańców rocznie. Według aktualnych danych epidemiologicznych pochodzących ze Stanów Zjednoczonych u około 1/3 osób dojdzie w ciągu ich życia do rozwoju półpaśca. Osoby starsze oraz pacjenci z obniżoną odpornością stanowią grupę zwiększonego ryzyka hospitalizacji. W Stanach Zjednoczonych około 30% pacjentów hospitalizowanych z powodu półpaśca stanowią chorzy z obniżoną odpornością lub przyjmujący leki immunosupresyjne. W związku ze starzeniem się społeczeństwa, wzrostem zachorowalności na choroby nowotworowe oraz upowszechnianiem się agresywnych terapii (np. leczenie biologiczne chorób reumatologicznych) należy oczekiwać wzrostu zapadalności na półpasiec.

W Polsce ospa wietrzna jest najczęściej zgłaszaną chorobą zakaźną, rocznie notuje się około 200 tysięcy zachorowań. Z racji wysokiej zaraźliwości choroby, na ospę wietrzną w ciągu całego życia zachoruje prawie cała populacja. Choć wiele osób nie pamięta przechorowania ospy wietrznej, szacuje się, że około 99,5% populacji po 40. roku życia przebyło ospę wietrzną, dlatego można oszacować, że w Polsce na rozwój półpaśca jest narażone kilkanaście milionów osób.

Źródło: Kuchar 2023

Tabela 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ospa wietrzna (ICD-10: B01 wraz z podkodami), choroba zakaźna wywołana przez wirus herpes zoster [półpasiec] (ICD-10: B02 wraz z podkodami), nerwoból po przebytych półpaścu (Postzoster neuralgia) (ICD-10: G53.0) w okresie 2014 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD).

Pacjenci (unikalne numery id)		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: B01 wraz z podkodami	18-49 lat	21676	18067	15728	15946	13238	15056	7227	5714	15167	15690
	≥50 lat	3018	2911	2704	2657	2398	2382	1292	1123	1847	1950
	≥65 lat	1094	1016	1012	977	956	900	516	495	695	699
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: B02 wraz z podkodami	18-49 lat	38242	36537	38252	38470	36209	37179	30077	29859	30322	31889
	≥50 lat	88653	88617	93508	95474	94743	97972	86197	88530	90630	96930
	≥65 lat	46180	47572	51478	54213	55337	58785	52819	56530	59056	63921
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: G53.0	18-49 lat	129	118	107	131	134	132	143	177	195	257
	≥50 lat	1221	1407	1446	1612	1853	2100	2191	2566	3083	4392
	≥65 lat	871	1033	1113	1241	1417	1613	1779	2045	2532	3615

Według danych CeZ w okresie od 1 stycznia 2024 r. do 25.09.2024 r. produkt leczniczy Shingrix został zrefundowany z 50% odpłatnością u 6 800 osób. Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 8. Dane dotyczące aktualnej refundacji produktu leczniczego Shingrix (kod GTIN: 05909991364885) (źródło: baza CEZ)

Odpłatność	Pacjenci (unikalne nr id)	Liczba opakowań	Całkowity koszt refundacji [PLN]	Suma dopłata pacjenta	Średnia cena za opakowanie z perspektywy płatnika [PLN]
Bezpłatny	61	100		0,00	0
50%	6 800	10 679			
Pełnopłatny	2 519	3 707			

Dane od 1 stycznia 2024 r. do 25.09.2024 r

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

Eksperti nie oszacowali liczebności populacji, która będzie zaszczepiona szczepionką Shingrix, podali jedynie odsetki szczeni.

W opinii otrzymanej przez Agencję od dr n. med. Magdaleny Kocot-Kępskiej Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu oszacowano odsetek osób, u których szczepionka Shingrix byłaby stosowana po objęciu refundacją we wskazaniu „Profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 – 64 lat o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec” (definicja zwiększonego ryzyka zgodna z Obwieszczeniem zarówno MZ, jak i PSO 2024) dla osób w wieku 18-65 lat wynosiłby 5%, natomiast w grupie >65 lat 10%.

Prof. dr. hab. n. med. Witold Owczarek, Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii w swoim stanowisku zaznacza, że liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce w grupie wiekowej 18-49 lat wynosi: 338,8/100 tys., natomiast w grupie > 50 lat 614,3 /100 tys. Dodatkowo ekspert zwraca uwagę, że „na przykładzie grypy widać, że seniorzy są dużo bardziej skłonni do szczeni, więc wyszczepialność w tej grupie wiekowej [18-64 lat] będzie jeszcze niższa niż dla osób >65 r.ż.”

Eksperti są zgodni, co to tego, że ukończenie 50. rok życia (bez występowania innych wskazań) kwalifikuje pacjenta do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na półpasiec.

Szacunki ekspertów dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu	Prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 – 64 lat o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec; definicja zwiększonego ryzyka zgodna z Obwieszczeniem MZ		

Ekspert	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu	Prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Liczebność populacji w Polsce	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	7-50/1000 osobolat w zależności od choroby podstawowej	18-49 r.ż. 338,8 /100 tys. >50 r.ż. 614,3 100 tys.
Odsetek osób, u których szczepionka Shingrix byłaby stosowana po objęciu refundacją	5%	Na przykładzie grypy widać, że seniorzy są dużo bardziej skłonni do szczepień, więc wyszczepialność w tej grupie wiekowej będzie jeszcze niższa niż dla osób >65 r.ż.
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Chen SY, Suaya JA, Li Q, Galindo CM, Misurski D, Burstin S, Levin MJ. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. Infection. 2014 Apr;42(2):325-34. doi: 10.1007/s15010-013-0550-8	Albrecht P.,Przegl Epidemiol. 2015; 69: 841-3.
Profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku od 65 lat o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec; definicja zwiększonego ryzyka zgodna z Obwieszczeniem MZ *		
Liczebność populacji w Polsce	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	8-44/1000 osobolat	18-49 r.ż. 338,8 /100 tys. >50 r.ż. 614,3 100 tys.
Odsetek osób, u których szczepionka Shingrix byłaby stosowana po objęciu refundacją	10%	Aktualna liczba osób szczepionych miesięcznie darmową szczepionką Prevenar wynosi ok. 2-2,5 tys. Pierwsze doświadczenia z refundacją Shingrix wskazują, że te liczebności są jeszcze niższe, prawdopodobnie ze względu na odpłatność. Aktualnie refundowanych jest ok. 1400 paczek Shingrix miesięcznie, a należy pamiętać, że zapewne część z nich to już 2ga dawka w schemacie.
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Chen SY, Suaya JA, Li Q, Galindo CM, Misurski D, Burstin S, Levin MJ. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. Infection. 2014 Apr;42(2):325-34. doi: 10.1007/s15010-013-0550-8	Albrecht P.,Przegl Epidemiol. 2015; 69: 841-3. Dane NFZ https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnoscicentrali/raportrefundacyjny,8668.html
Profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 – 64 lat o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec; definicja zwiększonego ryzyka zgodna z PSO 2024		
Liczebność populacji w Polsce	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	7-50/1000 osobolat w zależności od choroby podstawowej	18-49 r.ż. 338,8 /100 tys. >50 r.ż. 614,3 100 tys.
Odsetek osób, u których szczepionka Shingrix byłaby stosowana po objęciu refundacją	5%	Na przykładzie grypy widać, że seniorzy są dużo bardziej skłonni do szczepień, więc wyszczepialność w tej grupie wiekowej będzie jeszcze niższa niż dla osób >65 r.ż.
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Chen SY, Suaya JA, Li Q, Galindo CM, Misurski D, Burstin S, Levin MJ. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. Infection. 2014 Apr;42(2):325-34. doi: 10.1007/s15010-013-0550-8	Albrecht P, Przegl Epidemiol. 2015; 69: 841-3.
Profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku od 65 lat o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec; definicja zwiększonego ryzyka zgodna z PSO 2024		
Liczebność populacji w Polsce	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	8-44/1000 osobolat	18-49 r.ż. 338,8 /100 tys. >50 r.ż. 614,3 100 tys.
Odsetek osób, u których szczepionka Shingrix byłaby stosowana po objęciu refundacją	10%	Aktualna liczba osób szczepionych miesięcznie darmową szczepionką Prevenar wynosi ok. 2-2,5 tys. Pierwsze doświadczenia z refundacją Shingrix wskazują, że te liczebności są jeszcze niższe, prawdopodobnie ze względu na odpłatność. Aktualnie refundowanych jest ok. 1400 paczek Shingrix miesięcznie, a należy pamiętać, że zapewne część z nich to już 2ga dawka w schemacie.

Ekspert	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu	Prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	<i>Chen SY, Suaya JA, Li Q, Galindo CM, Misurski D, Burstin S, Levin MJ. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. Infection. 2014 Apr;42(2):325-34. doi: 10.1007/s15010-013-0550-8</i>	<i>Albrecht P, Przegl Epidemiol. 2015; 69: 841-3. Dane NFZ https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnoscicentrali/raportrefundacyjny,8668.html</i>
Profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku od 65 lat o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec		
W przypadku objęcia refundacją we wskazaniu „Profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec” w jaki sposób zwiększone ryzyko zachorowania powinno zostać zdefiniowane? Analogicznie do aktualnego Obwieszczenia MZ, czy do PSO 2024?	<i>Aktualne obwieszczenie MZ obejmuje także chorobę nowotworową niezależnie od umiejscowienia, natomiast PSO uwzględnia jedynie nowotwory krwi (białaczka, chłoniak, szpiczak mnogi). Wiadomo jednak, że zwiększone ryzyko zachorowania na półpasiec dotyczy KAZDEGO rodzaju nowotworu. [Chen 2014]</i>	<i>Aktualne wskazanie refundacyjne dla Shingrix zawarte na Obwieszczeniu MZ nie definiuje populacji pacjentów z podwyższonym ryzykiem zachorowania, a jedynie wymienia kilka subpopulacji, u których to ryzyko jest podwyższone. Lista ta jest niepełna i miejscami zawiera specyficzne jednostki chorobowe. Zdecydowanie lepsza definicja znajduje się w obowiązującym PSO. Program opisuje bardzo szeroko grupy pacjentów, u których takie szczepienie powinno zostać zastosowane ze względu na zwiększone ryzyko zachorowania.</i>
Czy w przypadku pacjentów od 65 roku życia, u których szczepionka Shingrix jest aktualnie refundowana, zmiana definicji zwiększonego ryzyka w refundowanym wskazaniu, tj. przyjęcie definicji z PSO 2024 zamiast z Obwieszczenia MZ, spowoduje zwiększenie liczebności populacji? Jeśli tak, to o jaki odsetek?	<i>Tak, ale wzrost trudny do oszacowania</i>	<i>Aktualnie refundowane wskazanie mieści się w definicji z PSO 2024, ale populacja zdefiniowana przez PSO jest szersza niż aktualna refundacja. Trudno oszacować odsetek o jaki ta populacja się zwiększy.</i>
Czy ukończenie 50. rok życia (bez występowania innych wskazań) kwalifikuje pacjenta do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na półpasiec?	<i>Tak, dane epidemiologiczne wskazują na około 2-krotny wzrost ryzyka zachorowania na półpasiec u osób powyżej 50 r.ż. – vide Chen et al. 2014</i>	<i>Tak, zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz PSO wiek powyżej 50 r.ż. stanowi czynnik ryzyka w zachorowaniu na półpaśca.</i>

W ramach prac nad niniejszym opracowaniem uzyskano także dane z bazy CEZ dotyczące zrealizowanych recept na lek Shingrix – szczegółowe informacje znajdują się w rozdziale 3.5. Refundowane technologie medyczne.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- strony internetowe wybranych polskich towarzystw naukowych:
 - Polskie Towarzystwo Wakcynologii (PTW): <http://ptwakc.org.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTMR): <https://ptmr.info.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Dermatologii (PTD): <http://ptderm.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Badania Bólu (PTBB): <https://ptbb.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN): <https://ptneuro.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT): <https://pthit.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS (PTN AIDS): <https://www.ptnaids.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEiLCHZ): <http://www.pteilchz.org.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej (PTIDiK): <http://ptidik.pl/>;

- Polskie Towarzystwo Higieniczne (PTH): <https://www.pth.pl/>.
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);
 - World Health Organization (WHO);
 - Herpes Viruses Association (HVA);
 - Centers for Disease Control and Prevention (CDC);
 - European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w 18.10.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie zarejestrowania ocenianego wskazania przez EMA, to jest do wytycznych opublikowanych po 24.07.2020 r.

Ze względu na bardzo dużą liczbę odnalezionych wytycznych (kilkadziesiąt dokumentów) w niniejszym raporcie ograniczono się do przedstawienia wytycznych polskich (Tabela 9) oraz wskazania jakie grupy ryzyka z zaleceniami do szczepień przeciwko półpaścowi w odnalezionych wytycznych zagranicznych dotyczących osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec ogółem (Tabela 10). Najważniejsze informacje zawarte we wskazanych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Opis pozostałych wytycznych klinicznych znajduje się w rozdz. 4.3.2-4.3.10 APD wnioskodawcy.

Odnaleziono osiem polskich wytycznych klinicznych: PTW/PTMR/PTD/PTBB/PTN 2023, Stanowisko ekspertów Kuchar 2023, PTN AIDS 2023, Dębska-Ślizień 2023, PTHiT i PALG 2023, PTD 2024, Mirowska-Guzel 2024, PTG 2023.

Według Zaleceń grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Wakcynologii, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2023 szczepienie przeciwko półpaścowi jest rekomendowane: wszystkim osobom w wieku >50 lat; wszystkim osobom w wieku ≥18 lat, u których stosowane jest leczenie immunosupresyjne (w wytycznych doprecyzowano, że zalecenie dotyczy szczepionki rekombinowanej); wszystkim osobom w wieku >18 lat z chorobami współistniejącymi zwiększającymi ryzyko zachorowania na półpasiec. Szczepienia przeciwko półpaścowi zalecane jest szczególnie osobom z grup ryzyka, które mają regularny i bliski kontakt z małymi dziećmi.

Szczepienie przeciwko półpaścowi należy rozważyć także u wszystkich dorosłych z chorobami współistniejącymi prowadzącymi do upośledzenia odporności, takimi jak: choroby nowotworowe (ze szczególnym uwzględnieniem nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego), stan po HSCT lub przeszczepieniu narządu mięszowego, wrodzone lub nabyte niedobory odporności lub zakażenie HIV. Profilaktykę półpaśca sugeruje się także u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, z przewlekłą chorobą nerek, z niewydolnością serca, chorych na chorobę niedokrwinną serca, astmę, cukrzycę, choroby autoimmunizacyjne (ze szczególnym uwzględnieniem reumatoidalnego zapalenia stawów, toczenia rumieniowatego układowego, nieswoistych chorób zapalnych jelit, łuszczycy i stwardnienia rozsianego) oraz depresję.

Według wytycznych: Rekombinowana szczepionka przeciwko półpaścowi charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Z tego powodu można ją stosować także w innych grupach dorosłych, którzy w opinii lekarza kwalifikującego do szczepienia są szczególnie obciążeni zachorowaniem na półpasiec w przebiegu stosowanego leczenia lub z powodu chorób współistniejących.

Tabela 10. Przegląd polskich wytycznych praktyki klinicznej (źródło: rozdz. 4.2 APD wnioskodawcy) *

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTW / PTMR / PTD / PTBB / PTN 2023 (Polska)</p>	<p><u>Szczepienie przeciwko półpaścowi. Zalecenia grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Wakcynologii, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Polskiego Towarzystwa Neurologicznego.</u></p> <p>Zalecenie 1. Szczepienie przeciwko półpaścowi zalecamy wszystkim osobom w wieku >50 lat.</p> <p>Zalecenie 2. Szczepienie przeciwko półpaścowi z użyciem szczepionki rekombinowanej zalecamy wszystkim osobom w wieku ≥18 lat, u których stosowane jest leczenie immunosupresyjne.</p> <p>Szczególnie zagrożone półpaścem są osoby dorosłe (≥18. r.ż.), u których w wyniku chorób współistniejących lub stosowanego leczenia dochodzi do upośledzenia odporności. Do tej grupy zalicza się chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przewlekłe przyjmujących glikokortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne, - w trakcie chemioterapii lub radioterapii powodującej immunosupresję, - leczonych immunosupresyjnie po przeszczepieniu narządu mięszowego.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Szczepienie przeciwko półpaścowi tych osób należy optymalnie przeprowadzić co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego lub w najbliższym możliwym terminie, jeśli leczenie zostało już rozpoczęte (optymalnie w okresie, kiedy prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi immunologicznej jest największe, np. kiedy choroba jest w remisji lub dobrze kontrolowana, a chory przyjmuje mniejszą dawkę leków immunosupresyjnych).</p> <p>Zalecenie 3. Szczepienie przeciwko półpaścowi zalecamy wszystkim osobom w wieku >18 lat z chorobami współistniejącymi zwiększającymi ryzyko zachorowania na półpasiec.</p> <p>Szczepienie przeciwko półpaścowi należy rozważyć także u wszystkich dorosłych z chorobami współistniejącymi prowadzącymi do upośledzenia odporności, takimi jak: choroby nowotworowe (ze szczególnym uwzględnieniem nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego), stan po HSCT lub przeszczepieniu narządu mięszsowego, wrodzone lub nabyte niedobory odporności lub zakażenie HIV.</p> <p>Profilaktykę półpaśca sugerujemy również zastosować u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, z przewlekłą chorobą nerek, z niewydolnością serca, chorych na chorobę niedokrwinną serca, astmę, cukrzycę, choroby autoimmunizacyjne (ze szczególnym uwzględnieniem reumatoidalnego zapalenia stawów, toczenia rumieniowatego układowego, nieswoistych chorób zapalnych jelit, łuszczycy i stwardnienia rozsianego) oraz depresję.</p> <p>Rekombinowana szczepionka przeciwko półpaścowi charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Z tego powodu można ją stosować także w innych grupach dorosłych, którzy w opinii lekarza kwalifikującego do szczepienia są szczególnie obciążeni zachorowaniem na półpasiec w przebiegu stosowanego leczenia lub z powodu chorób współistniejących.</p> <p>Przed podaniem rekombinowanej szczepionki przeciwko półpaścowi nie jest konieczne wykonywanie badań laboratoryjnych oceniających funkcję układu odporności.</p> <p>Zalecenie 4. Szczepienia przeciwko półpaścowi zalecamy szczególnie osobom z grup ryzyka, które mają regularny i bliski kontakt z małymi dziećmi.</p> <p>Zalecenie 5. Przed szczepieniem przeciwko półpaścowi szczepionką rekombinowaną nie jest konieczne potwierdzanie przebycia w przeszłości ospy wietrznej.</p> <p>Zalecenie 6. Jedynym trwałym przeciwwskazaniem do szczepienia przeciwko półpaścowi jest nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki lub po podaniu jej poprzedniej dawki.</p> <p>Zalecenie 7. Pełny schemat szczepienia przeciwko półpaścowi wymaga podania 2 dawek w odstępie 2-6 miesięcy. Szczepionkę należy podawać wyłącznie we wstrzyknięciu domięśniowym, optymalnie w mięsień naramienny.</p> <p>Zalecenie 8. Rekombinowaną szczepionkę przeciwko półpaścowi można podawać podczas jednej wizyty z innymi szczepionkami. Jeśli podczas jednej wizyty planuje się podać kilka szczepionek, każde wstrzyknięcie należy wykonać w inną okolicę anatomiczną (w drugie ramię lub w odległości >3 cm od pozostałych).</p>
<p>Stanowisko ekspertów Kuchar 2023 (Polska)</p>	<p><u>Zapobieganie zakażeniom wirusem herpes zoster u chorych na nowotwory łite — stanowisko ekspertów</u></p> <p>Skuteczność kliniczną szczepionki rekombinowanej potwierdzono w licznych badaniach rejestracyjnych, w których wyodrębniono różne subpopulacje (w tym grupę osób z szeroko pojętymi zaburzeniami odporności).</p> <p>U chorych na nowotwory łite optymalnie należy podać pierwszą dawkę szczepionki 2-3 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia systemowego w związku z potrzebą ograniczenia ryzyka związanego z leukopenią po chemioterapii, ale dopuszczalne jest podanie w dniu rozpoczęcia. Druga dawka powinna być podana po 2 miesiącach. W szczególnych sytuacjach dopuszczalne jest podanie drugiej dawki po 6 miesiącach od pierwszego podania.</p> <p>Jedynym stałym przeciwwskazaniem jest nadwrażliwość na składniki preparatu.</p> <p>Uodpornienie za pomocą szczepienia powinno być zastosowane u chorych przed zaplanowaną chemioterapią jedno- lub wielolekową w związku z dużym ryzykiem rozwoju limfopenii lub znacznej i długotrwałej (>7 dni) neutropenii.</p> <p>Decyzja o zastosowaniu profilaktyki reaktywacji VZV powinna być podejmowana indywidualnie po uwzględnieniu znanych czynników ryzyka.</p>
<p>PTN AIDS 2023 (Polska)</p>	<p><u>Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV</u></p> <p>Zaleca się szczepienie przeciwko półpaścowi w schemacie dwudawkowym (2 dawka po 2-6 miesiącach)</p> <p>Nie przewiduje się konieczności podania dawki przypominającej.</p> <p>Szczepienie zalecane jest u osób z HIV z >200 liczbą limfocytów CD4 [kom/μl].</p> <p>Szczepionka zalecana do stosowania u osób >18 r.ż. i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec. Osoby z negatywnym wywiadem w kierunku ospy wietrznej/półpaśca powinny mieć wcześniej wykonane badanie serologiczne na obecność przeciwciał przeciw VZV w klasie IgG.</p> <p>Przeciwwskazane jest stosowanie preparatu żywego.</p> <p>Reaktywacja zakażenia VZV prowadzi do rozwoju półpaśca – dotyczy to 15-20% populacji zakażonej VZV, u osób zakażonych HIV częstość ta jest ponad 15 razy wyższa. W czasie pierwszego półrocza stosowania cART częstość występowania półpaśca wzrasta. Kontynuacja skutecznego cART obniża ryzyko klinicznie jawnej reaktywacji zakażenia VZV, ale i tak pozostaje ono około 3x wyższe w porównaniu występującym u osób niezakażonych HIV.</p> <p>U osób zakażonych HIV rozległość zmian skórnych jest zwykle większa, obejmuje kilka dermatomów, może przybierać postać uogólnioną, klinicznie trudną do odróżnienia od ospy wietrznej. Czas utrzymywania się zmian skórnych i proces ich gojenia (przysychanie i tworzenie strupów) jest zwykle wolniejszy niż w populacji osób</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>wolnych od zakażenia HIV. Blizny, przebarwienia i odbarwienia skóry stanowią pozostałość po wygojonych zmianach. U pacjentów ze znacznym uszkodzeniem układu odpornościowego zmiany skórne mogą utrzymywać się przewlekle, a długotrwała terapia acyklowirem w takich przypadkach może prowadzić do rozwoju oporności na lek.</p> <p>U osób zakażonych HIV 10 razy częściej niż w populacji ogólnej dochodzi do reaktywacji.</p>
<p>Dębska-Ślizień 2023 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące stosowania szczepionki przeciwko półpaścowi u biorców przeszczepów narządów mięsaszowych w Polsce</u></p> <p>Wszyscy dorośli (w wieku ≥ 18 lat) biorcy przeszczepu narządu mięsaszowego powinni zostać zaszczepieni przeciwko półpaścowi.</p> <p>2. Wszyscy pełnoletni (≥ 18. rok życia) kandydaci pozytywnie zakwalifikowani do przeszczepienia narządu powinni przed przeszczepieniem zostać zaszczepieni przeciwko półpaścowi. Jeśli to możliwe, szczepionkę należy podawać w okresie stabilnej choroby pierwotnej. Zalecana jest szczepionka rekombinowana z adiuwantem.</p> <p>3. W okresie po przeszczepieniu zaleca się stosowanie szczepionki rekombinowanej z adiuwantem. Żywa, atenuowana szczepionka przeciwko wirusowi VZV jest przeciwwskazana po przeszczepieniu narządu.</p> <p>4. Niezbędne są dwie dawki RZV, niezależnie od wcześniejszego przebycia półpaśca, szczepienia przeciwko VZV i statusu VZV-IgG.</p> <p>5. U pacjentów niezaszczepionych przed transplantacją zaleca się podanie pierwszej dawki RZV co najmniej 3-6 miesięcy po przeszczepieniu narządu mięsaszowego. Drugą dawkę RZV należy podać 2-6 miesięcy po pierwszej. Nie zaleca się stosowania dawek przypominających.</p> <p>6. Obecnie nie zaleca się wykonywania badań odpowiedzi serologicznej lub komórkowej w celu oceny odpowiedzi na szczepienie przeciwko półpaścowi.</p> <p>7. Szczepionkę można podawać w trakcie leczenia lub profilaktyki przeciwwirusowej.</p> <p>8. RZV można podawać jednocześnie z innymi szczepionkami, jednak w inne miejsca anatomiczne. Jeśli to możliwe, podanie drugiej szczepionki należy odłożyć ze względu na nakładanie się działań niepożądanych po szczepieniu.</p> <p>9. Przed szczepieniem świadczeniodawcy powinni poinformować pacjentów o spodziewanych miejscowych i ogólnoustrojowych niepożądanych odczynach poszczepiennych. Nie zaleca się profilaktycznego przyjmowania przed szczepieniem leków przeciwgorączkowych i przeciwbólowych.</p> <p>10. Jedynym trwałym przeciwwskazaniem do szczepienia przeciwko półpaścowi jest nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki lub poważne działania niepożądane występujące po poprzedniej dawce.</p> <p>11. U biorców przeszczepów narządów mięsaszowych seropozytywnych pod względem HSV i VZV i nieotrzymujących profilaktyki CMV, zaleca się krótkotrwałą profilaktykę za pomocą acyklowiru lub walacyklowiru.</p> <p>12. W przypadku wystąpienia półpaśca po przeszczepieniu narządu dawkę RZV należy podać co najmniej 1 rok od zachorowania.</p> <p>13. Szczepionka przeciwko półpaścowi powinna być szeroko dostępna dla wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepienia narządów mięsaszowych, a także dla biorców narządów.</p>
<p>PTHIT i PALG 2023 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL)</u></p> <p>Zakażenia wirusem opryszczki i półpaśca często występują u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) i utrudniają stosowanie terapii przeciw białaczkowej. Zaleca się zapobieganie zakażeniom wirusem opryszczki i półpaśca u pacjentów leczonych fludarabiną, bendamustyną i przeciwciałami anti-CD20, zwłaszcza u pacjentów z nawracającymi zakażeniami tymi wirusami w wywiadzie i niskim odsetkiem/liczbą ($< 0,2$ G/l) limfocytów T CD4+.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi CDC dostępna w Polsce rekombinowana szczepionka przeciw półpaścowi jest zalecana osobom z zaburzeniami odporności. U pacjentów z CLL należy unikać podawania żywych szczepionek, w tym Zostavax.</p>
<p>PTD 2024 (Polska)</p>	<p><u>Szczepienia w wybranych chorobach autoimmunologicznych u chorych leczonych lekami biologicznymi i inhibitorami JAK.</u></p> <p>Stosowanie szczepionek inaktywowanych nie niesie ze sobą ryzyka wywołania zakażenia, dlatego można je bezpiecznie podawać pacjentom w trakcie terapii immunosupresyjnej / immunomodulacyjnej, choć problemem w tym przypadku jest skuteczność szczepionki.</p> <p>ACIP wydał w październiku 2021 r. zalecenia, zgodnie z którymi wszyscy dorośli w wieku ≥ 19 lat otrzymujący leczenie immunosupresyjne / immunomodulacyjne powinni otrzymać dwie dawki rekombinowanej szczepionki przeciwko półpaścowi. Z kolei zalecenia National Psoriasis Foundation z 2019 roku sugerują, że wszyscy chorzy na łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów powyżej 50. roku życia oraz pacjenci < 50. roku życia przyjmujący tofacytynib, skojarzoną terapię immunosupresyjną lub kortykosteroidy ogólnoustrojowe powinni otrzymać obowiązkowo rekombinowaną szczepionkę przeciwko półpaścowi.</p> <p>Przełomem w leczeniu atopowego zapalenia skóry jest wprowadzenie dupilumabu i tralokinumabu oraz inhibitorów kinazy janusowej (abrocycytnib, upadacytynib i baricytynib). Leki z tej drugiej grupy mają zastosowanie także w reumatologii. W literaturze zwraca się uwagę na większą częstość występowania infekcji wirusem opryszczki i ryzyko reaktywacji półpaśca u pacjentów stosujących te terapie.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia wszystkimi inhibitorami kinazy janusowej zaleca się wykonanie profilaktycznego szczepienia przeciwko półpaścowi.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Podczas leczenia anifrolumabem istnieje ryzyko reaktywacji półpaśca i utajonej gruźlicy. Obecnie nie ma danych dotyczących szczepień podczas leczenia anifrolumabem u chorych na SLE, dlatego zaleca się uzupełnienie szczepień przed rozpoczęciem terapii tym lekiem.</p> <p>Idealnym rozwiązaniem byłoby przeanalizowanie historii szczepień pacjenta przed rozpoczęciem leczenia systemowego i zasugerowanie uzupełnienia braków w zakresie szczepień obowiązkowych i uzupełniających, takich jak szczepienia przeciwko grypie, pneumokokom, meningokokom, Haemophilus influenzae typu b, Neisseria meningitidis, WZW B, błonicy, tężcowi i półpaścowi, których wybór powinien zależeć od stanu immunokompetencji, wieku i chorób współistniejących pacjenta.</p> <p>Wykonanie szczepień przed rozpoczęciem ogólnoustrojowej terapii immunosupresyjnej / immunomodulacyjnej jest warunkiem uzyskania odpowiedniej odpowiedzi immunologicznej, czyli braku wpływu leczenia na odpowiedź poszczepienną. Takie postępowanie jest szczególnie istotne w przypadku szczepionek żywych, gdyż ze względu na teoretyczną możliwość rozwoju choroby u pacjenta z obniżoną odpornością są one przeciwwskazane w trakcie terapii immunosupresyjnej / immunomodulacyjnej, z wyjątkiem sytuacji, gdy korzyść z ich stosowania znacznie przewyższa potencjalne ryzyko. Nie zawsze jest to jednak możliwe, chociażby ze względu na konieczność szybkiego włączenia leczenia ze względu na ciężkość choroby podstawowej.</p> <p>Obecnie wiemy, że stosowanie inaktywowanych szczepionek jest ogólnie bezpieczne podczas terapii biologicznej oraz leczenia inhibitorami i nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zaostrzenia choroby podstawowej.</p>
<p>Mirowska-Guzel 2024 (Polska)</p>	<p><u>Komentarz Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej i Polskiego Towarzystwa Wakcynologii w sprawie stosowania szczepionki przeciwko półpaścowi u chorych na stwardnienie rozsiane i choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego</u></p> <p>U każdego pacjenta z nowym rozpoznaniem stwardnienia rozsianego (SM) / choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) przed rozpoczęciem stosowania terapii modyfikujących przebieg choroby (DMT), szczególnie o działaniu immunosupresyjnym należy rozważyć podanie szczepionki przeciwko półpaścowi, niezależnie od faktu wcześniejszej infekcji wywołanej wirusem ospy wietrznej i półpaśca (varicella zoster virus – VZV) lub wykonania szczepienia ochronnego przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca.</p> <p>Szczepienie przeciwko półpaścowi w tej grupie osób należy optymalnie przeprowadzić co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego lub w najbliższym możliwym terminie, jeśli leczenie zostało już rozpoczęte (optymalnie w okresie, kiedy prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi immunologicznej jest największe).</p> <p>Stosowanie RZV w trakcie DMT jest możliwe i bezpieczne (dostępna w Polsce szczepionka nie jest szczepionką żywą), ale na podstawie dostępnych danych trudno w pełni przewidzieć skuteczność szczepienia.</p> <p>Refundacja szczepionki RZV jest ograniczona do grup ryzyka, które nie są tożsame z grupami ryzyka wskazanymi w ChPL oraz wcześniej opublikowanych rekomendacjach towarzystw naukowych, w tym Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Wskazane jest rozszerzenie refundacji o grupy chorych na SM i NMOSD narażone na wystąpienie półpaśca, w tym wszystkie osoby dorosłe kwalifikowane do stosowania leków w istotny sposób zwiększających ryzyko półpaśca, m.in. kładybiny, alemtuzumabu, modulatorów receptora S1P, natalizumabu, przeciwciał monoklonalnych anti-CD20.</p>
<p>PTG 2023 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia postępowania we wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego</u></p> <p>U każdego chorego z noworozpoznanym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego powinno się dążyć do przeprowadzenia lub uzupełnienia pełnego cyklu szczepień ochronnych. (100% poparcie zalecenia przez grupę ekspercką)</p> <p>Zarówno leki stosowane w terapii WZJG, jak i niekiedy sama choroba mogą zwiększać ryzyko zachorowania na szereg chorób zakaźnych. Wśród działań niepożądanych upadłyca, infekcji, leków stosowanych u pacjentów z WZJG, wymienia się infekcje, a zwłaszcza infekcje półpaśca. Innym problemem wśród chorych z WZJG w stanie immunosupresji może być nietypowy przebieg choroby zakaźnej i oporność na leczenie.</p> <p>Dlatego też w momencie rozpoznania WZJG należy zebrać dokładny wywiad na temat przechorowanych chorób zakaźnych i przebytych szczepień ochronnych. Szczególnie ważne jest upewnienie się, że dorosły pacjent z WZJG otrzymał wszystkie szczepienia zgodnie z kalendarzem obowiązkowych szczepień przed ukończeniem 18. roku życia.</p> <p>Ocena stanu uodpornienia organizmu przeciwko poszczególnym chorobom zakaźnym przed włączeniem leczenia immunosupresyjnego umożliwia skuteczne i bezpieczne uzupełnienie profilaktycznych szczepień ochronnych. Za osoby w stanie obniżenia odporności uważa się pacjentów leczonych steroidami w dawce dobowej większej niż 20 mg w przeliczeniu na prednizon przez okres >2 tygodni oraz chorych leczonych skutecznymi dawkami tiopuryn, metotreksatem, lekami ukierunkowanymi molekularnie, a także osoby nieodżywione. W tych przypadkach szczepionki żywe można zastosować nie później niż 3 tygodnie przed rozpoczęciem powyższych terapii oraz nie wcześniej niż 3 miesiące po ich zakończeniu. Szczepionki martwe można stosować bezpiecznie u chorych w stanie obniżenia odporności, jednak skuteczność uodpornienia może być mniejsza niż u osób zdrowych.</p> <p>U każdej dorosłej osoby nieuodpornionej na poszczególne choroby zakaźne (poprzez przebycie szczepienia ochronnego w przeszłości lub przez przechorowanie danej choroby zakaźnej z pozostawieniem trwałej odporności) należy rozważyć wykonanie co najmniej następujących szczepień uzupełniających:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, • przeciwko ospie wietrznej,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • przeciwko półpaścowi, • przeciwko grypie sezonowej, • przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (główną grupą docelową są dziewczynki i chłopcy w wieku 11–12 lat przed inicjacją seksualną), • PTG przeciwko pneumokokom i meningokokom.

* W APD wnioskodawcy nie podano poziomo dowodów naukowych i siły zaleceń dla przedstawionych wytycznych

PTW – Polskie Towarzystwo Wakcynologii, PTMR – Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, PTBB – Polskie Towarzystwo Badań Bólu, PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne, PTN AIDS – Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, PTHiT – Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, PALG – Polish Adult Leukemia Group, PTEiLCHZ – Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, PTIDiK – Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej, PTH – Polskie Towarzystwo Higieniczne, PTG – Polskie Towarzystwo Gerontologiczne

Tabela 11. Grupy ryzyka z zaleceniami do szczepień przeciwko półpaścowi w odnalezionych wytycznych zagranicznych (źródło: rozdz. 4.3.2 APD wnioskodawcy)

Kraj / Region	Organizacja / dokument	Wrodzony niedobór odporności	Nabyty niedobór odporności	Zakażenie HIV/AIDS	Nowotwory złośliwe	Przeszczep komórek macierzystych	Przeszczep narządu mięsistowego	Terapia immunosupresyjna	Terapia immunomodulująca	Radioterapia	Reumatoidalne zapalenie stawów	Toczeń rumieniowaty układowy	Przewlekła choroba zapalna jelit	POChP i/lub astma oskrzelowa	Przewlekła choroba nerek	Cukrzyca	Depresja
USA	ACIP/CDC 2022	x	x	x	x	x	x	X		x							
Europa	S2K, STIKO	x	x	x				X			x	x	x	x	x	x	
Nowa Zelandia	Ministry of Health NZ 2020			x		x	x	X			x	x	x		x		x
UK	GREEN BOOK	x	x	x	x	x		X	x	x							
Australia	Australian Gov. Dep. of Health and Aged Care 2023			x	x	x	x										
Kanada	Gov. of Canada 2022	x		x		x	x										
Hiszpania	Spanish Ministry of Health			x	x	x	x	x									

ACIP – Advisory Committee on Immunization Practices, CDC – Centers for Disease Control and Prevention, STIKO – Ständige Impfkommission

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu	Prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Proszę podać technologie opcjonalne, aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących.	Aktualnie brak w praktyce klinicznej innych możliwości zapobiegania półpaścowi i PHN	We wnioskowanej populacji brak jest refundowanych szczepień p/półpaścowi Odsetek pacjentów stosujących: - aktualnie: 0 - w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii:

Ekspert	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu	Prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
		<p>Aktualna liczba osób szczepionych miesięcznie darmową szczepionką Prenevar wynosi ok. 2-2,5 tys.</p> <p>Pierwsze doświadczenia z refundacją Shingrix wskazują, że te liczebności są jeszcze niższe prawdopodobnie ze względu na odpłatność.</p> <p>Aktualnie refundowanych jest ok. 1400 paczek Shingrix miesięcznie, a należy pamiętać, że zapewne część z nich to już 2ga dawka w schemacie.</p>
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	<p><u>Istotny klinicznie punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nasilenie bólu w przebiegu półpaśca - Nasilenie bólu w przebiegu PHN <p><u>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 30% ulga w bólu to minimalna ulga, która jest istotna klinicznie 	<p><u>Istotny klinicznie punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Jakość życia pacjenta podczas choroby oraz po jej zakończeniu - Zachorowanie na półpaśca i wystąpienie powikłań np. w postaci neuralgii półpaścowej <p><u>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Odczuwanie bólu wg odpowiedniej skali (jakość życia) - Zmniejszenie zużycia leków przeciwbólowych
Czy przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT) – wskazanie do szczepienia przeciw półpaścowi ujęte w PSO 2024, dotyczyć będzie tylko pacjentów z uogólnioną chorobą nowotworową czy także innych grup pacjentów?	Brak odpowiedzi	Zgodnie ze wskazaniem do HSCT
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?	<p>Aktualnie w praktyce klinicznej nie ma możliwości zapobiegania półpaścowi i PHN . Istnieje jedynie możliwość uśmierzania objawów w przebiegu PHN po przechorowaniu półpaśca.</p> <p>Przechorowanie półpaśca u 30% chorych powoduje powstanie zespołu bólowego tzw. neuralgii półpaścowej. Jest to rodzaj bólu neuropatycznego, gdyż wirus ospy i półpaśca uszkadza nerwy obwodowe. Prawie 80% przypadków PHN występuje u chorych powyżej 50. roku życia, u chorych około 60. r.ż. nawet 60% pacjentów rozwinie PHN, a u chorych w wieku 70 lat ten odsetek sięgnie 75%. [Reda H, Greene K, Rice FL, et al. Natural history of herpes zoster: Late follow-up of 3.9 years (n = 43) and 7.7 years (n = 10) PAIN (2013); 154: 2227–2233, Koshy E, Mengting L, Kumar H, Jianbo W. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2018;84(3):251-262].</p> <p>Leczenie objawowe bólu neuropatycznego PHN jest trudne i mało skuteczne, co wynika z samego rodzaju bólu, jego nie do końca poznanych mechanizmów oraz braku w pełni bezpiecznych i skutecznych leków. W wyniku leczenia jedynie 40-60% chorych osiąga 30-50% ulgę w bólu, pomimo stosowania terapii multimodalnej. Pozostali pacjenci osiągają ulgę w bólu mniejszą niż 30% lub/i cierpią z powodu nieakceptowalnych objawów niepożądanych indukowanych lekami. Tak</p>	Brak technologii w tej grupie

Ekspert	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu	Prof. dr hab. n. med. Witold Owczarek Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
	<p>relatywnie niska skuteczność leczenia objawowego prowadzi do znacznego obniżenia jakości życia i niepotrzebnego cierpienia chorego oraz generuje koszty dla systemu opieki zdrowotnej. Często objawy bólowe i zaburzenia czucia u starszych pacjentów trwają do końca życia. W leczeniu objawowym neuralgii po półpaścu PHN stosowane są leki przeciwpadaczkowe, przeciwdepresyjne, opioidy oraz leki w postaci plastrów. Biorąc pod uwagę, że 80% chorych z PHN to osoby powyżej 50. r.ż., to wraz z wiekiem chorego wzrasta ryzyko objawów niepożądanych indukowanych lekami przeciwpadaczkowymi, przeciwdepresyjnymi, opioidami, co ogranicza stosowanie tej farmakoterapii i tym samym uniemożliwia uzyskanie ulgi w bólu u danego pacjenta</p>	
<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</p>	<p>Każda interwencja, w tym szczepienie, które może zmniejszyć ryzyko przechorowania półpaśca i tym samym zmniejszyć prewalencję PHN jest korzystna z humanitarnego i ekonomicznego punktu widzenia. Zgodnie z naszymi wyliczeniami koszt leczenia pacjentów z PHN w Poradni Leczenia Bólu CM UJ w Krakowie jest równy miesięcznemu budżetowi poradni, przy czym pacjenci z PHN stanowią znacznie mniej niż 10% pacjentów pozostających w leczeniu Poradni.</p>	<p>Należy zastanowić się nad odpłatnością dla szczepień, które w innych krajach są darmowe dla pacjentów. Patrząc na ilości pacjentów szczepiących się Shingrix (dane refundacyjne) cena jest barierą. Równocześnie ścieżka pacjenta jest w tym momencie dosyć skomplikowana. W celu zaszczepienia pacjent musi w pierwszej kolejności dostać receptę najczęściej od lekarza POZ, następnie udać się do apteki celem wykupienia szczepionki i wrócić do lekarza, gdzie jest kwalifikowany do szczepienia i szczepiony. Znacznym ułatwieniem byłoby realne wprowadzenie szczepień w aptekach również dla tego typu szczepionek jak również zachęcanie lekarzy innych specjalności (nie tylko POZ), aby rekomendowali szczepienia pacjentom.</p>
<p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją szczepionki Shingrix w omawianym wskazaniu?</p>	<p>Nie dostrzegam</p>	<p>Nie widzę możliwości nadużyć</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>Pacjenci z obniżoną odpornością -szczególnie chorzy po przeszczepie szpiku lub komórek macierzystych, gdyż jest to grupa o najwyższym ryzyku zachorowania na półpaściec</p>	<p>Zgodnie z PSO na 2024 rok</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>Nie</p>	<p>Nie stwierdzam takiej populacji</p>
<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>	<p>Niechęć populacji Polski do szczepień jako takich</p>	<p>brak</p>
<p>Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie</p>	<p>Brak odpowiedzi</p>	<p>Kuchar E., Rudnicka L., Kocot-Kępska M. i wsp.: Szczepienie przeciwko półpaścowi. Zalecenia grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Wakcynologii, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Med. Prakt., 2023; 5: 64–72.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 października 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2024.79), obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce jest:

- szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem): Shingrix proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 50 µg.

Szczepionka jest objęta 50% refundacją w ramach grupy: Szczepionki przeciw półpaścowi (grupa limitowa 269.0). Zakres wskazań refundacyjnych Profilaktyka półpaśca i neuralgii półpaścowej u pacjentów w wieku 65 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpaśiec tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego, reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, nieswoistym zapaleniem jelit, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, stwardnieniem rozsianym, toczeniem układowym.

Tabela 13. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Shingrix, proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 50 µg	1 fiol. proszku + 1 fiol. 0,5 ml zawiesiny	05909991364885	628,00	678,24	718,93	751,06	751,06	50%	375,53

Z danych pozyskanych z bazy CeZ wynika, iż kwota refundacji od 01.01.2024 r. do 24.09.2024 r. (dla grup uprawnionych do 50% refundacji) wynosiła ██████████ PLN (patrz Tabela 8, rozdz. 3.3).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak szczepienia	<p><i>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.</i></p> <p><i>Brak szczepienia przeciwko półpaścowi jest obecnie tzw. istniejącą praktyką (sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię) i będzie stanowić komparator dla szczepionki Shingrix® w analizach HTA.</i></p> <p>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.</p> <p>Źródło: AKL, APD wnioskodawcy</p>	<p>Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych w Polsce ze środków publicznych, wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy.</p>

Komparatorem przyjętym przez wnioskodawcę we wszystkich analizach załączonych do wniosku jest brak szczepienia. Wnioskodawca wskazuje na brak technologii opcjonalnej, z którą można byłoby porównać szczepionkę Shingrix. Wprawdzie istnieje inna szczepionka przeciw półpaścowi – Zostavax, ale nie jest ona zarejestrowana do stosowania w analizowanej populacji, gdyż zgodnie z ChPL jest przeznaczona dla osób w wieku 50 lat i starszych.

Żywa atenuowana szczepionka przeciwko półpaścowi (Zostavax), zawierająca szczep Oka VZV, została zarejestrowana (...) do stosowania przez osoby dorosłe w wieku ≥ 50 lat (...). Jej skuteczność przeciwko półpaścowi spada jednak wraz z wiekiem (od 69,8% u dorosłych w wieku 50–59 lat do 37,6% u osób w wieku ≥ 70 lat i jest ona przeciwwskazana do stosowania u osób z immunosupresją, u których żywe szczepionki atenuowane mogą powodować chorobę.

Dodatkowo szczepionka Zostavax nie jest dostępna na rynku polskim.

Źródło: Albrecht 2023; Zostavax ChPL

Eksperci także wskazują na brak dostępnych technologii w ocenianej populacji. Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska stwierdza: *„Aktualnie w praktyce klinicznej nie ma możliwości zapobiegania półpaścowi i PHN. Istnieje jedynie możliwość uśmierzenia objawów w przebiegu PHN po przechorowaniu półpaśca. (...) Leczenie objawowe bólu neuropatycznego PHN jest trudne i mało skuteczne, co wynika z samego rodzaju bólu, jego nie do końca poznanych mechanizmów oraz braku w pełni bezpiecznych i skutecznych leków. (...) W leczeniu objawowym neuralgii po półpaścu PHN stosowane są leki przeciwpadaczkowe, przeciwdepresyjne opioidy oraz leki w postaci plastrów. Biorąc pod uwagę, że 80% chorych z PHN to osoby powyżej 50.r.ż., to wraz z wiekiem chorego wzrasta ryzyko objawów niepożądanych indukowanych lekami przeciwpadaczkowymi, przeciwdepresyjnymi, opioidami, co ogranicza stosowanie tej farmakoterapii i tym samym uniemożliwia uzyskanie ulgi w bólu u danego pacjenta.”*

Analitycy Agencji, biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, dostępność technologii medycznych finansowanych w Polsce ze środków publicznych oraz opinie ekspertów ocenili, że wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy 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®.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
Populacja *	<p>Populację docelową niniejszej analizy stanowią osoby w wieku 18 lat i starsze o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec, 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"> • z wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, takim jak: immunosupresja jatrogenna, zakażenie wirusem HIV, choroba nowotworowa (białaczka, chłoniak, szpiczak mnogi), przeszczepienie narządu mięszowego 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. 	Zgodnie z informacjami zawartymi w AKL wnioskodawcy: 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.
Interwencja	Shingrix (RZV) – szczepionka przeciwko półpaścowi Shingrix® stosowana w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej.	-
Komparatory	Brak szczepienia przeciwko półpaścowi / placebo – brak profilaktyki przeciwko półpaścowi oraz neuralgii półpaścowej W przypadku oceny efektywności praktycznej włączano również badania bez grupy kontrolnej oceniające szczepionkę Shingrix	-
Punkty końcowe	<p>1. Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> - występowanie takich zdarzeń jak: <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzony półpasiec, • podejrzenie półpaśca, • powikłania półpaśca, w tym: neuralgia półpaścowa i hospitalizacje z powodu półpaśca, • jakość życia, • nasilenie bólu, • czas trwania klinicznie istotnego bólu związanego z półpaścem, • inne dane o skuteczności dostępne we włączonych do analizy badaniach klinicznych, <p>2. immunogenność (tylko w badaniach randomizowanych):</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź humoralna, • odpowiedź komórkowa, • średnie geometryczne stężenie (GMC) przeciwciał anti-gE, • średnia częstość występowania limfocytów T CD4[2+] swoistych dla gE, <p>3. bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony, w tym zgony potencjalnie związane ze szczepieniem, • utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> 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 	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> 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® 	-
Inne kryteria	Brak	-

* Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia opisano w rozdziale 2.2 AKL wnioskodawcy

** Uwaga wnioskodawcy (rozd. 1.2 AKL): Ocena efektywności klinicznej szczepionki Shingrix® w populacji ogólnej (pacjenci z prawidłową odpornością w wieku 65 lat i starsi) stanowi odrębną analizę kliniczną i została oceniona przez AOTMiT w ramach oddzielnego zlecenia (zlecenie MZ nr 64/2023).

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), EMBASE (Embase.com) i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 7.05.2024 r. Przeszukano także strony rejestrów badań klinicznych: ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform, EU Clinical Trials Register, rejestr badań klinicznych GSK (data wyszukiwania 10.06.2024 r.).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł.

W wyniku wyszukiwania własnego przeprowadzone dnia 31.10.2024 r., poza publikacjami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli opublikowany po dacie złożenia wniosku przegląd systematyczny Bengolea 2024.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono siedem pierwotnych badań z randomizacją porównujących zastosowanie szczepionki Shingrix® względem placebo/braku szczepienia przeciwko półpaścowi w populacji osób dorosłych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

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

- 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).

Ponadto włączono pięć badań oceniających skuteczność praktyczną szczepionki Shingrix® w populacji osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpaśiec: Baumrin 2021, Desai 2024, Izurieta 2021, Khan 2022, Kochhar 2021.

Ponadto w ramach uzupełnienia analiz uwzględniono dowody niższej jakości dotyczące następujących populacji:

- dorośli pacjenci po przeszczepie allogenicznym i autogenicznym HCT (Camargo 2020)
- pacjenci w wieku ≥ 50 lat po przeszczepie płuc (Hirzel 2021)
- pacjenci po przeszczepie narządów mięszkowych (wątroba, nerki, płuca, wielonarządowe) (L'Huillier 2021)
- pacjenci z CLL wcześniej nieleczeni lub otrzymujące inhibitory BTK (Pleyer 2022)
- dorośli pacjenci z CLL lub makroglobulinemią Waldenströma otrzymujące inhibitory BTK (Brady 2023)

W analizie uwzględniono także jedenaście przeglądów systematycznych: Carta 2024, Gidengil 2021, Hamad 2021, Jia 2023, Mbinta 2022, Parikh 2023, Racine 2020, Senderovich 2019, Tricco 2018, Xia 2022, Zeevaert 2023.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	Liczba osób (Shingrix vs PLC)	Liczba (%) osób rasy kaukaskiej/białej		Liczba (%) osób w wieku ≥ 50 lat	
				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)
ZOSTER -039	osoby w wieku ≥ 18 lat z nowotworem hematologicznym	1 rok	283 vs 279	198 (73)	186 (69)	209 (74)	206 (74)
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)
ZOSTER -001	osoby w wieku ≥ 18 lat po aHSCT	do 15 miesięcy	30+31 vs 30	24 (80) 30 (97)	22 (73)	bd	bd
ZOSTER -041	osoby w wieku ≥ 18 lat po przeszczepie nerki	1 rok	132 vs 132	88 (67)	97 (74)	bd	bd
ZOSTER -015	osoby w wieku ≥ 18 lat zakażone HIV	18 miesięcy	74 vs 49	66 (89)	42 (86)	bd	bd
Park 2024	osoby w wieku ≥ 19 lat z SLE	12 miesięcy	52 vs 13	0 (0)	0(0)	bd	bd

Tabela 17. Skrótna charakterystyka badań skuteczności praktycznej

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

Tabela 18. Skrótna charakterystyka dodatkowych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Rodzaj / podtyp badania	Okres obserwacji	Populacja	Liczba osób uwzględniona w analizie	% kobiet w badaniu	Wiek uczestników badania
Camargo 2020	kohortowe retrospektywne / IIID / USA	mediana: 4 mies.	Osoby dorosłe po przeszczepie allogenicznym i autogenicznym HCT	30 Allogeniczny HCT: 17 Autogeniczny HCT: 13	47%	mediana: 61 lat zakres: 54-68 lat
Hirzel 2021	eksperymentalne bez gr. kontrolnej / IID / Kanada	2 lata	Osoby dorosłe w wieku ≥50 lat po przeszczepie płuc	49	40,8%	mediana: 65,4 lat zakres: 59,1-70,6 lat
L'Huilier 2021	eksperymentalne bez gr. kontrolnej / IID / Kanada	3 mies.	Osoby dorosłe po przeszczepie narządów mięszzowych (wątroba, nerki, płuca, wielonarządowe)	23 Przeszczep wątroby: 8 Przeszczep płuc: 7 Przeszczep nerek: 4 Wielonarządowe: 4	52,2%	mediana: 38,0 lat zakres: 31,3-55,8 lat
Pleyer 2022	eksperymentalne bez gr. kontrolnej / IID / USA	6 mies.	Osoby z CLL wcześniej nieleczone lub otrzymujące inhibitory BTK	106	39,6%	zakres: 57-74 lat
Brady 2023	eksperymentalne bez gr. kontrolnej / IID / USA	2 lata	Osoby dorosłe z CLL lub makroglobulinemią Waldenströma otrzymujące inhibitory BTK	32	34,4%	mediana: 69 lat zakres: 50-88 lat

Szczegółowy opis badań RCT znajduje się w rozdziale 4 AKL wnioskodawcy. Badania skuteczności praktycznej zostały opisane w rozdziale 12 AKL wnioskodawcy, przeglądy systematyczne - w rozdz. 13 AKL. Dodatkowe badania niższej jakości w rozdz. 1 Aneksu.

Tabela 19. Charakterystyka skal i kwestionariuszy wykorzystanych do oceny skuteczności

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 (Physical Component Summary, PCS) i psychiczną (Mental Component Summary, 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. 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 Medical Outcomes Trust and Quality Matric Incorporated). Ponadto kwestionariusz posiada normy dla populacji osób zdrowych oraz z określonymi chorobami przewlekłymi.</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.</p> <p>Zmiana w PCS i MCS na poziomie 5 punktów względem wartości wyjściowej uznawana jest za zmianę istotną klinicznie.</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.</p>	<p>Zaleca się, aby wyniki przedstawiać dla każdego z trzech poziomów oceny poszczególnych kategorii (1 - oznacza brak ograniczeń, 3 – niemożność wykonywania czynności wskazanych w danym pytaniu).</p> <p>Im wyższa liczba punktów tym lepszy stan zdrowia pacjentów.</p> <p>Osobno podawany jest wynik zaznaczony na skali VAS. Im wyższy wynik liczbowy w skali VAS, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia.</p> <p>W skali opisowej za klinicznie istotną zmianę wskaźnika użyteczności stanu zdrowia względem wartości wyjściowej zdefiniowano na poziomie 0,18 punktu.</p> <p>W skali analogowej VAS zmiana na poziomie 7 punktów względem wartości wyjściowej uznana jest za zmianę istotną klinicznie.</p>
Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI)	<p>Kwestionariusz ZBPI został opracowany na podstawie skali BPI, w taki sposób, aby uczynić go bardziej specyficznym dla HZ. 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 (Activities of Daily Living) jest obliczany przez uśrednienie wyników dla 7 kategorii.</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. Za klinicznie istotny uznawano ból o natężeniu ≥ 3 pkt w kwestionariuszu ZBPI.</p> <p>Dolegliwości ocenione na ≥ 7 pkt w kwestionariuszu ZBPI odpowiadają bólowi o znacznym natężeniu.</p> <p>Klinicznie istotna zmiana dla pomiarów nasilenia bólu w skali BPI, a więc skali, która została minimalnie zmieniona, aby odpowiadała ocenie bólu w przebiegu półpaśca, wynosi około 2 punktów i odpowiada od 30% do 35% poprawie w stosunku do wartości wyjściowych.</p>

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań randomizowanych za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

Badania RCT włączone do analizy wnioskodawcy, tj. ZOSTER 002/ZOE-HSCT, ZOSTER-001, ZOSTER-015, ZOSTER-041, ZOSTER-039, ZOSTER-028, Park 2024, charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu w zakresie wszystkich domen wg Cochrane Collaboration.

Badania skuteczności praktycznej Baumrin 2021, Desai 2024, Izurieta 2021 i Khan 2022 oceniono na 9 punktów w skali NOS, badanie Kochhar 2021 na 7 punktów (na 9 możliwych).

Jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR-2. Przegląd Zeevaert 2023 charakteryzował się wysoką jakością, przegląd Mbinta 2022 – umiarkowaną. Przeglądy: Carta 2024, Gidengil 2021, Hamad 2021, Jia 2023, Racine 2020, Senderovich 2019, Tricco 2018, Xia 2022 oceniono jako przeglądy niskiej jakości. Przegląd Mbinta 2022 jako przegląd krytycznie niskiej jakości.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

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 przeprowadzanie metaanaliz dla oceny bezpieczeństwa szczepionki Shingrix®. Dzięki kumulacji ilościowej wyników, łączna populacja poddana ocenie w zakresie bezpieczeństwa obejmowała prawie 3 200 osób.

1. *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.*
2. *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 wietrznej) w krajach, gdzie ta profilaktyka jest stosowana - co stawia ich w grupie mniejszego ryzyka półpaśca.*
3. *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.*
4. *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 półpaśca. Można natomiast oczekiwać, że będą się pojawiać dane pochodzące z badań obserwacyjnych i rejestrów.*
5. *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).*

6. *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).*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W badaniu ZOSTER-002 obejmującym pacjentów po aHSCT ocena nasilenie bólu i ocena jakości życia dotyczy wyłącznie podgrupy osób, u których wystąpił półpasiec, dlatego grupa osób zaszczepionych Shingrix® jest dużo mniejsza niż grupa kontrolna.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

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

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 bezsporna.*
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 łitte, 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.

- 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.
- 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 aHST spowodowały odstąpienie od wykonania kumulacji ilościowej wyników w zakresie immunogenności.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Przedstawione przez wnioskodawcę dowody naukowe w niewielkim stopniu odnoszą się do wpływu szczepienia na przebieg późniejszego zachorowania na półpasiec. Ankietowani przez Agencję eksperci jako istotne klinicznie punkty końcowe wskazali nasilenie bólu w przebiegu półpaśca i w przebiegu neuralgii półpaścowej (PHN) oraz związaną z tym jakość życia pacjentów. Te punkty końcowe były uwzględnione jedynie w badaniu ZOSTER-002 obejmującym pacjentów po aHST.
- Odnalezione dowody naukowe nie obejmują części subpopulacji wskazanych w APD wnioskodawcy jako grupy o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

BADANIA EKSPERYMENTALNE

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności w badaniach RCT – półpasiec, odpowiedź humoralna i odpowiedź komórkowa

Badanie / Populacja	Punkt końcowy *	OBS	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/ NNH [95% CI]	p	GRADE
			n/N	%	n/N	%					
ZOSTER-028 (guzy lite)	Podejrzenie półpaśca	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
	Odpowiedź humoralna	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]	bd	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]	bd	wysoki
	Odpowiedź komórkowa	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]	bd	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]	bd	wysoki
ZOSTER-039 (nowotwory hematologiczne)	Potwierdzony półpasiec (mTVC)	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
	Potwierdzony półpasiec (CCP)	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
	Odpowiedź humoralna	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]	bd	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]	bd	wysoki
	Odpowiedź komórkowa	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]	bd	wysoki

Badanie / Populacja	Punkt końcowy *	OBS	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/ NNH [95% CI]	p	GRADE
			n/N	%	n/N	%					
		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]	bd	wysoki
ZOSTER-002 (pacjenci po aHSCT)	Potwierdzony półpasiec	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
	Odpowiedź humoralna	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]	bd	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]	bd	wysoki
	Odpowiedź komórkowa	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]	bd	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]	bd	wysoki
ZOSTER-041 (pacjenci po przeszczepieniu nerki)	Podejrzanie półpaśca	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
	Odpowiedź humoralna	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]	bd	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]	bd	wysoki
	Odpowiedź komórkowa	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]	bd	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]	bd	wysoki
ZOSTER-015 (pacjenci zakażone HIV)	Półpasiec **	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
	Odpowiedź humoralna	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]	bd	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]	bd	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]	bd	wysoki
	Odpowiedź komórkowa	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]	bd	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]	bd	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]	bd	wysoki
Park 2024 (toczeń)	Półpasiec **	12 tyg.	0/49	0	0/11	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	bd	wysoki
	Odpowiedź humoralna	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]	bd	wysoki
	Odpowiedź komórkowa	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]	bd	wysoki

* W badaniach odpowiedź humoralną na szczepienie u pacjentów seronegatywnych przed szczepieniem definiowano jako stężenie przeciwciał w 2. miesiącu badania (1 miesiąc po 2. dawce) na poziomie ≥ 4 -krotności wartości odcięcia dla anty-gE (4 x 97 mIU/ml), a u osób początkowo seropozytywnych jako stężenie przeciwciał anty-gE na poziomie ≥ 4 -krotnej wartości wyjściowej (przed szczepieniem).

** W AKL wnioskodawcy nie doprecyzowano, czy chodzi o podejrzenie półpaśca czy o potwierdzony półpasiec.

W badaniach RCT u pacjentów z grup ryzyka, którzy zostali zaszczepieni szczepionką Shingrix, w porównaniu z grupą placebo zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść ocenianej interwencji w zakresie:

- potwierdzonego półpaśca: badania ZOSTER-039 (nowotwory hematologiczne) i ZOSTER-002 (pacjenci po aHSCT),

- podejrzenia półpaśca: ZOSTER-041 (pacjenci po przeszczepieniu nerki).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wystąpienia półpaśca w badaniach: ZOSTER-015 (pacjenci zakażone HIV) i Park 2024 (toczeń), w zakresie podejrzenia półpaśca – w badaniu ZOSTER-028 (guzy lite).

We wszystkich włączonych do analizy badaniach RCT w grupie zaszczepionej Shingrix w porównaniu do grupy placebo zaobserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź humoralna i odpowiedź komórkowa.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – nasilenie bólu w badaniu ZOSTER-002 (pacjenci po aHSCT)

Badanie		Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	p	GRADE
			n/N	%	n/N	%					
Ból o znacznym nasileniu - wynik ≥ 7	w skali ZBPI „najgorszy ból”	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
	w skali ZBPI „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin”		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
Klinicznie istotny ból - wynik ≥ 3	w skali ZBPI „najgorszy ból”	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
	w skali ZBPI „średni ból w okresie ostatnich 24 godzin”		34/44	77,3	109/125	87,2	0,89 [0,72; 1,03]	-0,10 [-0,25; 0,02]	NS	bd	wysoki

* ocena punktu końcowego nasilenie bólu dotyczy wyłącznie podgrupy osób, u których wystąpił półpaśiec, dlatego grupa osób zaszczepionych Shingrix®, u których oceniano nasilenie bólu jest dużo mniejsza niż grupa kontrolna.

ZBPI – kwestionariusz *Zoster Brief Pain Inventory*

W badaniu ZOSTER-002 u pacjentów po aHSCT, którzy zostali zaszczepieni szczepionką Shingrix, w porównaniu z grupą placebo zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których w przebiegu półpaśca wystąpił ból o znacznym nasileniu - wynik ≥ 7 w skali ZBPI. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie punktu końcowego klinicznie istotny ból - wynik ≥ 3 w skali ZBPI.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – czas trwania klinicznie istotnego bólu w badaniu ZOSTER-002 (pacjenci po aHSCT)

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		p	HR [95%CI]
		n	T	n	T		
Czas trwania klinicznie istotnego bólu (wynik ≥ 3 w skali ZBPI „najgorszy ból”)	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; ZBPI – kwestionariusz *Zoster Brief Pain Inventory*

W badaniu ZOSTER-002 u pacjentów po aHSCT, którzy zostali zaszczepieni szczepionką Shingrix, w porównaniu z grupą placebo zaobserwowano statystycznie istotny krótszy czas trwania klinicznie istotnego bólu (wynik ≥ 3 w skali ZBPI „najgorszy ból”).

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia (SF-36 i EQ-5D) w badaniu ZOSTER-002 (pacjenci po aHSCT)

	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		Wartość p	MD [95%CI]
			N	Średnia [^]	N	Średnia [^]		
SF-36 *	Physical functioning	1 tydz.	49	64,21	135	60,41	0,4122	3,80 [-5,29; 12,89]
	Physical role	1 tydz.	49	58,45	135	49,32	0,0790	9,13 [-1,06; 19,32]
	Bodily pain	1 tydz.	49	53,18	135	39,85	0,0035	13,33 [4,38; 22,28]
	General health	1 tydz.	49	47,05	135	48,22	0,7350	1,17 [-7,94; 5,60]
	Vitality	1 tydz.	49	49,76	135	43,92	0,1566	5,84 [-2,24; 13,91]
	Social functioning	1 tydz.	49	68,81	135	55,88	0,0046	12,93 [3,99; 21,87]
	Role emotional	1 tydz.	49	77,62	135	67,13	0,0304	10,49 [0,99; 19,98]
	Mental health	1 tydz.	49	74,44	135	66,69	0,0339	7,75 [0,59; 14,91]
	PCS	1 tydz.	49	41,14	135	39,62	0,3252	1,52 [-1,51; 4,56]
MCS	1 tydz.	49	49,08	135	44,10	0,0095	4,97 [1,22; 8,73]	
EQ-5D **	utility score	1 tydz.	49	0,7075	135	0,5670	0,0021	0,14 [0,05; 0,23]
	VAS score	1 tydz.	49	67,7	135	63,5	0,1944	4,2 [-2,2; 10,6]

* 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. Zmiana w PCS i MCS na poziomie 5 punktów względem wartości wyjściowej uznawana jest za zmianę istotną klinicznie

** Skala EQ-5D jest narzędziem 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.

^ - średnia wyznaczana metodą najmniejszych kwadratów (LS Mean)

W badaniu ZOSTER-002 u pacjentów po aHSCT, którzy zostali zaszczepieni szczepionką Shingrix, w porównaniu z grupą placebo po tygodniu od wystąpienia wysypki w przebiegu półpaśca zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji 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. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie pozostałych obszarów w skali SF-36.

Wynik użyteczności EQ-5D był istotnie statystycznie wyższy w grupie osób zaszczepionych Shingrix w porównaniu z placebo, natomiast nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie skali analogowej VAS.

Badania niższej jakości (źródło: rozdz. 1.2 Aneksu wnioskodawcy)

Podanie szczepionki Shingrix® u osób z analizowanych grup podwyższonego ryzyka wystąpienia półpaśca indukuje odpowiedź immunologiczną, aczkolwiek na niższym poziomie niż u osób zdrowych.

U osób po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych, wskaźnik odpowiedzi humoralnej był niższy niż u pacjentów po przeszczepie autologicznym (18% vs 62%). U allogenicznych biorców HCT wskazano, że podanie szczepionki RZV może nie zabezpieczać w pełni przed reaktywacją wirusa VZV i należy stosować lekową profilaktykę przeciwwirusową.

Zastosowanie szczepionki jest bezpieczne i wywołuje znaczącą odpowiedź humoralną i komórkową u biorców przeszczepu narządów mięsnych, w tym: płuc, wątroby, nerek, jak również w przypadku przeszczepów wielonarządowych.

Szczepionka przeciwko półpaścowi indukuje zarówno humoralną, jak i komórkową odpowiedź immunologiczną u leczonych i nieleczonych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, aczkolwiek z niższym wskaźnikiem odpowiedzi u pacjentów przyjmujących inhibitory BTK w porównaniu z pacjentami nieleczonymi. Pacjenci z CLL (w tym osoby leczone inhibitorami BTK) mogą osiągnąć i utrzymać trwałą odpowiedź humoralną i komórkową 24 miesiące po szczepieniu, choć na niższym poziomie niż osoby zdrowe. W trakcie 2-letniej obserwacji nie odnotowano przypadku półpaśca ani progresji choroby u pacjentów z CLL lub makroglobulinemią Waldenströma.

BADANIA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ (RWE)

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności praktycznej (źródło: rozdz. 12 AKL wnioskodawcy)

Badanie	Liczba / częstość przypadków półpaśca	Wnioski autorów badania
Baumrin 2021	<p>W okresie obserwacji półpasiec wystąpił u 4 (2,5%) ze 157 osób po 10 do 115 dni po szczepieniu (od 383 do 911 dni po przeszczepie i od 9 do 206 dni po przerwaniu profilaktyki przeciwwirusowej).</p> <p>Czas między dawkami szczepienia wahał się od 49 do 140 dni. Jeden przypadek (0,6%) zakończył się zgonem, objawiając się rozсіяną wysypką pęcherzykową, zapaleniem płuc i zapaleniem wątroby.</p> <p>Częstość występowania półpaśca wyniosła 36,7/1 000 osobolat przy medianie czasu obserwacji 263 dni dla populacji TVC# i 28,3/1 000 osobolat przy medianie okresu obserwacji 281 dni dla populacji mTVC##.</p>	<p>Konieczne są dalsze badania kliniczne w celu określenia skuteczności RZV w tej populacji.</p>
Desai 2024	<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 osobolat, a w kohorcie kontrolnej 24,2 na 1000 osobolat.</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 >65 lat (OR=0,64 [0,42; 0,96]) w kohorcie RZV w porównaniu z kohortą kontrolną. Nie stwierdzono istotnej</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>

Badanie	Liczba / częstość przypadków półpaśca	Wnioski autorów badania
	statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do: ryzyka półpaśca o ciężkim przebiegu, ryzyka neuralgii półpaścowej, ryzyka wizyty na oddziale ratunkowym. RZV wpływa na zmniejszenie ryzyka HZ u osób stosujących terapię immunosupresyjną lub steroidową. Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń	
Izurieta 2021	Liczba / częstość przypadków półpaśca: brak danych w populacji osób z obniżoną odpornością. 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]. U osób z chorobami autoimmunologicznymi VE wynosiła 66,5%	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.
Khan 2022	Szczepienie RZV (dwie dawki) wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem zakażenia HZ zarówno w grupie wiekowej 50-60 lat (HR=0,0 [0-0]; p<0,001), jak i >60 lat (HR=0,39 [0,19; 0,80; p=0,01). 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 >60 lat (HR=0,52 [0,24; 1,10]; p=0,088).	Pełne szczepienie RZV wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem zakażenia HZ zarówno w grupie wiekowej 50-60 lat, jak i >60 lat. Należy dotożyć większych starań, aby zaszczepić RZV wszystkich pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit.
Kochhar 2021	Liczba / częstość przypadków półpaśca: brak danych Pacjenci z IBD, którzy otrzymali 2 dawki RZV, mieli istotnie mniejsze prawdopodobieństwo rozwoju półpaśca w porównaniu z osobami niezaszczepionymi (OR=0,36 [0,23; 0,56]). Szczepionka RZV była skuteczna w zdrowej populacji ogólnej, otrzymując 2 dawki RZV w porównaniu do osób niezaszczepionych (OR=0,74 [0,59; 0,92]). Pomimo porównywalnej skuteczności szczepionki RZV w zapobieganiu rozwojowi półpaśca u pacjentów z IBD i w ogólnej populacji, pacjenci z IBD nadal byli narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju półpaśca (oszacowano 3-krotnie większe ryzyko półpaśca u zaszczepionych pacjentów z IBD niż w populacji ogólnej poddanej szczepieniu (OR=3,06 [1,87; 5,02]). Podobnie pacjenci z IBD, którzy nie otrzymali szczepionki RZV, również byli narażeni na zwiększone ryzyko półpaśca (OR=6,21 [6,02; 6,41]) w porównaniu z populacją ogólną, która nie otrzymała szczepionki.	RZV skutecznie zmniejsza ryzyko półpaśca u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit. Dla okresu obserwacji wynoszącego 9 miesięcy pacjenci z IBD nadal są narażeni na zwiększone ryzyko półpaśca pomimo szczepienia.

PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Tabela 25. Wyniki przeglądów systematycznych – skuteczność (źródło: rozdz. 13 AKL wnioskodawcy)

Przeгляд	Wyniki
Xia 2022	Cel: Ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności praktycznej i eksperymentalnej szczepionek przeciwko półpaścowi (RZV i LZV) u osób immunokompetentnych oraz z niedoborami odporności W analizie uwzględniono 17 RCT i 19 badań kohortowych. Wśród pacjentów z obniżoną odpornością 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. 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.
Mbinta 2022	Cel: Ocena skuteczność rzeczywistej szczepionek przeciwko półpaścowi (RZV i LZV) w prewencji incydentów półpaśca i neuralgii popółpaścowej u osób starszych. Ogólna jakość odnalezionych danych naukowych jest bardzo niska dla wszystkich wyników. W pracy nie wskazano co było przyczyną obniżenia odporności wśród uwzględnionych w badaniach osób. Skuteczność praktyczna dwóch dawek szczepionki Shingrix® w zakresie ochrony przed półpaścem u dorosłych z obniżoną odpornością wynosiła 64,1% [57,2; 69,8]. W przypadku szczepionki Zostavax® skuteczność szczepionki przeciwko półpaścowi wyniosła 45,1% [31,0; 56,3]. RZV i LZV są skuteczne w zapobieganiu półpaścowi w rutynowej praktyce klinicznej.
Gidengil 2021	Cel: Ocena bezpieczeństwa szczepionek, w tym szczepionki przeciwko półpaścowi, stosowanych w Stanach Zjednoczonych. Nie odnaleziono dowodów na zwiększone ryzyko półpaśca (RR=0,09 [0,02; 0,30]; 5 badań; wysoka siła dowodów naukowych).

Przegląd	Wyniki
Tricco 2018	<p>Cel: Porównanie skuteczności praktycznej i eksperymentalnej oraz bezpieczeństwa LZV z RZV lub placebo dla osób dorosłych w wieku 50 lat i starszych.</p> <p>Do przeglądu włączano badania, w których uczestniczyły osoby z obniżoną odpornością, jednak nie przeprowadzono analiz ograniczonych do tej subpopulacji. 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%]). Stosowanie RZV może zapobiegać większej liczbie przypadków półpaśca niż stosowanie LZV.</p>
Senderovich 2019	<p>Cel: Podsumowanie aktualnie dostępnej literatury na temat skuteczności szczepień przeciwko półpaścowi u dorosłych w wieku >60 lat mieszkających w zakładach opieki długoterminowej i ocena opłacalności szczepień przeciwko półpaścowi.</p> <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>Czynnikiem, który zwiększa ryzyko półpaśca jest zmniejszająca się odporność komórkowa, dlatego obecność choroby przewlekłej może predysponować do zachorowania na półpasiec. 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 przewlekłą chorobą nerek, u osób z DM2 (VE= 0,49 [0,36; 0,65]) oraz u osób z przewlekłą chorobą nerek i DM2 (VE=0,46 [0,09; 0,68]).</p>
Racine 2020	<p>Cel: Konsolidacja istniejących dowodów dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności i skuteczności RZV u osób dorosłych w wieku 18-49 lat z obniżoną odpornością.</p> <p>6 badań spełniło kryteria włączenia, z czego 2 dotyczyły pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych, po 1 badaniu przeprowadzono odpowiednio u pacjentów: z nowotworami litymi, nowotworami hematologicznymi, zakażonych HIV i po przeszczepie nerek.</p> <p>W grupie pacjentów z nowotworami litymi odsetek pacjentów w wieku 18–49 lat wynosił 26%. 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%. 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>
Hamad 2021	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko półpaścowi u pacjentów z chorobami nerek (przewlekła choroba nerek, dializy i przeszczepy).</p> <p>W 2 spośród 8 włączonych badań klinicznych zastosowano RZV. Szczepionka RZV podana 4 do 18 miesięcy po przeszczepieniu nerki zmniejsza ryzyko półpaśca.</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<0,01); jednak heterogeniczność była wysoka (I² = 88%, p<0,01).</p>
Jia 2023	<p>Cel: Ocena wpływu szczepienia przeciwko półpaścowi i leczenia przeciwwirusowego na ryzyko udaru mózgu po półpaścu.</p> <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 półpasiec (OR=1,36 [1,15; 1,61]; p<0,001).</p> <p>Uzyskane wyniki wskazują, że szczepienia przeciwko półpaścowi (w tym RZV) pozwalają zmniejszyć ryzyko udaru mózgu po zachorowaniu na półpasiec.</p>
Carta 2024	<p>Cel: Ocena wpływu szczepienia przeciwko półpaścowi i ospie na immunogenność i bezpieczeństwo u zakażonych HIV.</p> <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.</p>
Parikh 2023	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RZV na podstawie danych z rzeczywistej praktyki.</p>

Przegląd	Wyniki
	Ogółem skuteczność RZV przeciwko HZ w warunkach rzeczywistych była wysoka w badanych populacjach, w tym u dorosłych w wieku ≥ 50 lat i pacjentów w wieku ≥ 18 lat z niedoborami odporności lub immunosupresją. Skuteczność była większa w przypadku dwóch dawek w porównaniu z jedną dawką, szczególnie u osób starszych i osób z obniżoną odpornością. Łącznie skuteczność praktyczna RZV przeciwko HZ była wysoka, a badania w warunkach rzeczywistych potwierdzają korzystny stosunek korzyści do ryzyka.
Zeevaert 2023	<p>Cel: Ocena skuteczności praktycznej i eksperymentalnej oraz bezpieczeństwa RZV u osób immunokompetentnych jak również osób z upośledzoną odpornością.</p> <p>Do analizy włączono 14 badań, w tym 4 RCT dotyczące pacjentów z obniżoną odpornością (przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT), nowotwory układu krwiotwórczego, guzy łebe i transplantacja) 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. 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.</p>

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

BADANIA EKSPERYMENTALNE

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa – metaanaliza dla zdarzeń niepożądanych

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/ NNT [95% CI]	GRADE	Test heterogeniczności:	
		n/N	%	n/N	%						
Zgony *	do 29 mies.	162/1485	10,9	176/1480	11,9	0,92 [0,75; 1,12]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	wysoki	Test heterogeniczności: Cochran Q = 0,966363 (df = 4) P = 0,9149	
Utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych	do 18 mies.	140/1559	9,0	147/1529	9,6	0,94 [0,76; 1,17]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	wysoki	Cochran Q = 2,440846 (df = 5) P = 0,7854	
Nawrót lub pogorszenie choroby podstawowej	do 29 mies.	308/1491	20,7	332/1425	23,3	0,91 [0,80; 1,05]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS	wysoki	Cochran Q = 5,342952 (df = 5) P = 0,3755	
Ciężkie zdarzenia niepożądane	do 18 mies.	407/1559	26,1	408/1529	26,7	0,99 [0,88; 1,11]	-0,003 [-0,03; 0,03]	NS	wysoki	Cochran Q = 6,882908 (df = 5) P = 0,2295	
	do 30 dni	111/1557	7,1	118/1529	7,7	0,93 [0,73; 1,19]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	wysoki	Cochran Q = 3,642489 (df = 5) P = 0,6019	
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem **	do 18 mies.	5/1368	0,4	6/1365	0,4	0,85 [0,29; 2,53]	-0,001 [-0,01; 0,004]	NS	wysoki	Cochran Q = 0,947966 (df = 3) P = 0,8138	
Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym ***	do 18 mies.	20/1454	1,4	13/1450	0,9	1,52 [0,77; 3,00]	0,005 [-0,003; 0,01]	NS	wysoki	Cochran Q = 1,016619 (df = 3) P = 0,7972	
Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne	ogółem	7 dni	1215/1422	85,4	160/1408	11,4	7,81 [5,22; 11,70]	0,74 [0,69; 0,79]	1,35 [1,26; 1,45]	średni	Cochran Q = 15,402682 (df = 3) P = 0,0015
	ból	7-14 dni	1319/1572	83,9	161/1497	10,8	7,11 [5,00; 10,11]	0,74 [0,68; 0,79]	1,36 [1,26; 1,47]	średni	Cochran Q = 21,677762 (df = 6) P = 0,0014
	rumień	7-14 dni	552/1572	35,1	19/1497	1,3	17,17 [7,99; 36,89]	0,33 [0,28; 0,38]	3,03 [2,65; 3,53]	średni	Cochran Q = 13,18904 (df = 6) P = 0,0401
	ból mięśni	7-14 dni	319/1572	20,3	15/1497	1,0	16,93 [10,44; 27,46]	0,18 [0,16; 0,20]	5,48 [4,93; 6,16]	wysoki	Cochran Q = 7,008017 (df = 6) P = 0,3201
Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne 3 stopnia	ogółem	7 dni	192/1422	13,5	3/1408	0,2	42,58 [16,77; 108,12]	0,13 [0,11; 0,15]	7,53 [6,63; 8,72]	wysoki	
	ból (uniemożliwiający codzienną aktywność)	7-14 dni	183/1572	11,6	3/1497	0,2	26,67 [12,01; 59,26]	0,11 [0,09; 0,12]	9,24 [8,06; 10,83]	wysoki	Cochran Q = 2,930246 (df = 6) P = 0,8175
	rumień (reakcja >100 mm)	7-14 dni	57/1544	3,7	0/1467	0,0	15,28 [5,01; 46,62]	0,03 [0,02; 0,04]	30,58 [23,78; 42,82]	wysoki	Cochran Q = 3,544107 (df = 5) P = 0,6167
	obrzęk (reakcja >100 mm)	7-14 dni	30/1432	2,1	0/1357	0,0	8,76 [2,51; 30,50]	0,02 [0,01; 0,02]	61,09 [42,49; 108,67]	wysoki	Cochran Q = 2,060566 (df = 4) P = 0,7246
Spodziewane systemowe	ogółem	7 dni	1065/1422	74,9	735/1408	52,2	1,38 [1,25; 1,53]	0,21 [0,16; 0,27]	4,68 [3,76; 6,22]	średni	Cochran Q = 7,055295 (df = 3) P = 0,0702

Badanie	Okres obserwacji	Shingrix®		PLC		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH/ NNT [95% CI]	GRADE	Test heterogeniczności:	
		n/N	%	n/N	%						
niepożądane odczyny poszczepienne	ból mięśni	7-14 dni	835/1572	53,1	364/1497	24,3	2,18 [1,97; 2,41]	0,29 [0,25; 0,32]	3,50 [3,14; 3,96]	wysoki	Cochran Q = 7,06096 (df = 6) P = 0,3152
	zmęczenie	7-14 dni	911/1572	58,0	589/1497	39,3	1,50 [1,25; 1,79]	0,22 [0,13; 0,30]	4,61 [3,32; 7,54]	średni	Cochran Q = 19,139116 (df = 6) P = 0,0039
	ból głowy	7-14 dni	578/1572	36,8	325/1497	21,7	1,59 [1,30; 1,94]	0,16 [0,09; 0,22]	6,31 [4,50; 10,58]	średni	Cochran Q = 11,880413 (df = 6) P = 0,0647
	dreszcze	7 dni	411/1495	27,5	179/1456	12,3	2,33 [1,65; 3,29]	0,17 [0,10; 0,24]	5,84 [4,20; 9,57]	średni	Cochran Q = 11,716773 (df = 4) P = 0,0196
	gorączka	7-14 dni	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]	wysoki	Cochran Q = 2,718003 (df = 6) P = 0,8433
	zaburzenia żołądkowo-jelitowe	7-14 dni	433/1572	27,5	301/1497	20,1	1,42 [1,07; 1,88]	0,08 [0,02; 0,14]	12,35 [7,30; 40,02]	średni	Cochran Q = 16,540494 (df = 6) P = 0,0111
Spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne 3 stopnia ciężkości (uniemożliwiający codzienną aktywność)	ogółem	7 dni	200/1422	14,1	99/1408	7,0	2,00 [1,59; 2,51]	0,07 [0,05; 0,09]	14,23 [10,80; 20,89]	wysoki	Cochran Q = 4,026758 (df = 3) P = 0,2586
	ból mięśni	7-14 dni	123/1572	7,8	33/1497	2,2	3,30 [2,25; 4,83]	0,05 [0,04; 0,07]	19,39 [15,05; 27,25]	wysoki	Cochran Q = 1,903254 (df = 6) P = 0,9284
	zmęczenie	7-14 dni	135/1572	8,6	60/1497	4,0	2,00 [1,49; 2,70]	0,04 [0,02; 0,06]	24,47 [17,37; 41,41]	wysoki	Cochran Q = 4,012067 (df = 6) P = 0,675
	ból głowy	7-14 dni	60/1544	3,9	26/1467	1,8	1,97 [1,24; 3,11]	0,02 [0,01; 0,03]	56,55 [34,31; 160,72]	wysoki	Cochran Q = 4,4423 (df = 5) P = 0,4876
	dreszcze	7 dni	67/1495	4,5	12/1456	0,8	4,97 [2,74; 9,00]	0,04 [0,02; 0,05]	28,24 [21,38; 41,58]	wysoki	Cochran Q = 4,607776 (df = 4) P = 0,33
	gorączka(>39°C)	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	Cochran Q = 0,010059 (df = 3) P = 0,9997
	zaburzenia żołądkowo-jelitowe	7 dni	37/1523	2,4	29/1486	2,0	1,24 [0,77; 1,99]	0,005 [-0,01; 0,02]	NS	wysoki	Cochran Q = 2,863264 (df = 5) P = 0,7211
Niespodziewane zdarzenia niepożądane	ogółem	30 dni	708/1536	46,1	675/1497	45,1	1,02 [0,95; 1,10]	0,01 [-0,03; 0,04]	NS	wysoki	Cochran Q = 2,568647 (df = 5) P = 0,7661
	ogółem w 3 stopniu ciężkości	7 dni	78/1507	5,2	43/1467	2,9	1,72 [1,19; 2,48]	0,02 [0,01; 0,04]	47,05 [28,40; 137,04]	wysoki	Cochran Q = 4,914873 (df = 4) P = 0,2961
Niespodziewane zdarzenia niepożądane ocenione jako związane ze szczepieniem	ogółem	7 dni	116/1557	7,5	101/1529	6,6	1,13 [0,88; 1,46]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS	wysoki	Cochran Q = 2,428406 (df = 5) P = 0,7872
	w 3 stopniu ciężkości	7 dni	12/1301	0,9	5/1286	0,4	2,14 [0,82; 5,62]	0,01 [-0,001; 0,01]	NS	wysoki	Cochran Q = 2,201139 (df = 2) P = 0,3327

* W badaniu ZOSTER-039 z 13-miesięcznym okresem obserwacji w grupie zaszczepionej Shingrix odnotowano jeden zgon potencjalnie związane ze szczepieniem: 1/283 vs 0/2792, RR=96 [0,24; 35,91], RD= 0,004 [-0,01; 0,03]

** W okresie 30 dni po szczepieniu ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem odnotowano tylko w badaniu Zoster-002: Shingrix 1/922 vs PLC 3/924 (RR=0,33 [0,05; 2,33], RD=-0,002 [-0,01; 0,003]). W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono wyników metaanalizy dla tego okresu obserwacji, a jedynie wyniki dla poszczególnych badań (rozdz. 11.1.5, Tabela 57).

** Potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym ocenione jako związane ze szczepieniem odnotowano tylko w badaniu Zoster-002 (okres obserwacji do 13 mies.): Shingrix 3/922 vs PLC 0/924 (RR=7,02 [0,66; 74,93], RD=0,003 [<0,001; 0,01]).

Wyniki metaanalizy badań ZOSTER-028 (guzy lite), ZOSTER-039 (nowotwory hematologiczne), ZOSTER-002 (pacjenci po aHSCT), ZOSTER-041 (pacjenci po przeszczepieniu nerki), ZOSTER-015 (pacjenci zakażone HIV), Park 2024 (toczeń) nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla porównania Shingrix vs placebo w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych: utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, nawrót lub pogorszenie choroby podstawowej, ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem, potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym, niespodziewane zdarzenia niepożądane ocenione jako związane ze szczepieniem, niespodziewane zdarzenia niepożądane ogółem.

Istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej interwencji wykazano w zakresie zdarzeń niepożądanych z kategorii: spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne, spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne 3 stopnia, spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne, spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne 3 stopnia ciężkości uniemożliwiające codzienną aktywność (oprócz zaburzeń żołądkowo-jelitowych), a także w przypadku niespodziewanych zdarzeń niepożądanych przypadku w 3 stopniu ciężkości.

BADANIA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ (RWE)

W analizie wnioskodawcy (rozdz. 12 AKL) nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z badań RWE.

PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Tabela 27. Wyniki przeglądów systematycznych - bezpieczeństwo (źródło: rozdz. 13 AKL wnioskodawcy)

Przeгляд	Wyniki
Xia 2022	Cel: Ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności praktycznej i eksperymentalnej szczepionek przeciwko półpaścowi (RZV i LZV) u osób immunokompetentnych oraz z niedoborami odporności Nie odnotowano różnicy w częstości występowania działań niepożądanych między grupami z i bez upośledzenia odporności. RZV była dobrze tolerowana w badanej populacji.
Mbinta 2022	Cel: Ocena skuteczność rzeczywistej szczepionek przeciwko półpaścowi (RZV i LZV) w prewencji incydentów półpaśca i neuralgii popółpaścowej u osób starszych. [w opisie przedstawionym w AKL wnioskodawcy brak odniesień do bezpieczeństwa]
Gidengil 2021	Cel: Ocena bezpieczeństwa szczepionek, w tym szczepionki przeciwko półpaścowi, stosowanych w Stanach Zjednoczonych. 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. 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 płamica 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]). 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 naczyń ruchowego, ataksji, choroby autoimmunologicznej lub autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (niska siła dowodów naukowych). Nie ma wystarczających dowodów na potwierdzenie występowania wyższego ryzyka kluczowych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu rekombinowanej szczepionki przeciwko półpaścowi.
Tricco 2018	Cel: Porównanie skuteczności praktycznej i eksperymentalnej oraz bezpieczeństwa LZV z RZV lub placebo dla osób dorosłych w wieku 50 lat i starszych.

Przegląd	Wyniki
	<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	<p>Cel: Podsumowanie aktualnie dostępnej literatury na temat skuteczności szczepień przeciwko półpaścowi u dorosłych w wieku >60 lat mieszkających w zakładach opieki długoterminowej i ocena opłacalności szczepień przeciwko półpaścowi.</p> <p>Na podstawie badania RCT wykazano, że szczepionka LZV była dobrze tolerowana i immunogenna u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, którzy przyjmowali przewlekłe leki immunosupresyjne. Odnaleziono 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, przewlekłą chorobą nerek oraz u osób przyjmujących przewlekłe leki.</p>
Racine 2020	<p>Cel: Konsolidacja istniejących dowodów dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności i skuteczności RZV u osób dorosłych w wieku 18-49 lat z obniżoną odpornością.</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> <p>SAE uznane za związane ze szczepieniem zgłoszono u <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.</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.</p> <p>Wyniki wskazują, że RZV ma akceptowalny profil bezpieczeństwa.</p>
Hamad 2021	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko półpaścowi u pacjentów z chorobami nerek (przewlekła choroba nerek, dializy i przeszczepy).</p> <p>Nie odnotowano istotnej różnicy w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem (HR=1,03 [0,54; 1,28]; p=0,8).</p>
Jia 2023	<p>Cel: Ocena wpływu szczepienia przeciwko półpaścowi i leczenia przeciwwirusowego na ryzyko udaru mózgu po półpaścu.</p> <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 półpaśiec (OR=1,36 [1,15; 1,61]; p<0,001).</p> <p>Uzyskane wyniki wskazują, że szczepienia przeciwko półpaścowi (w tym RZV) pozwalają zmniejszyć ryzyko udaru mózgu po zachorowaniu na półpaśiec.</p>
Carta 2024	<p>Cel: Ocena wpływu szczepienia przeciwko półpaścowi i ospie na immunogenność i bezpieczeństwo u osób zakażonych HIV.</p> <p>Na podstawie wyników odnalezionych badań wykazano, że szczepienia przeciwko półpaścowi są immunogenne i posiadają akceptowalny profil bezpieczeństwa u osób zakażonych wirusem HIV..</p>
Parikh 2023	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RZV na podstawie danych z rzeczywistej praktyki.</p> <p>Profil bezpieczeństwa RZV był zasadniczo zgodny z profilem ustalonym w badaniach klinicznych. Nie wydaje się, aby RZV zwiększał ryzyko zaostrzeń choroby u pacjentów z chorobami o podłożu immunologicznym. Około dwie trzecie osób otrzymało drugą dawkę RZV w okresie 2-6 miesięcy po pierwszej dawce.</p>

Przegląd	Wyniki
Zeevaert 2023	<p>Cel: Ocena skuteczności praktycznej i eksperymentalnej oraz bezpieczeństwa RZV u osób immunokompetentnych jak również osób z upośledzoną odpornością.</p> <p>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.</p>

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Bengolea 2024

Przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo rekombinowanej szczepionki przeciw półpaścowi u osób zdrowych i u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.

Do przeglądu włączono 9 badań RCT: ZOSTER-010, ZOSTER-015, ZOSTER-028, ZOSTER-039, ZOSTER-041, ZOSTER-50, ZOSTER-70, ZOSTER-HSCT, ZOSTER-LTFU. Okres obserwacji wynosił od 12 m-cy do 10 lat (ZOSTER-LTFU).

Zdaniem autorów przeglądu wyniki podkreślają różnice między tymi dwoma grupami, wskazując na wyraźne korzyści ze szczepienia dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Ograniczone korzyści odnoszone ze szczepienia i niepewność co do bezpieczeństwa wśród zdrowych populacji, w tym osób starszych, podkreśla potrzebę podejmowania świadomych decyzji w opiece zdrowotnej.

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

ChPL Shingrix

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$): ból głowy, objawy żołądkowo-jelitowe (w tym: nudności, wymioty, biegunka i/lub ból brzucha), ból mięśni, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, zaczerwienienie, obrzęk), uczucie zmęczenia, dreszcze, gorączka.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

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

EMA, FDA, URPL

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL Shingrix. Szczegółowe informacje zawiera rozdział 14 AKL wnioskodawcy

4.3. Komentarz Agencji

Dostępne badania RCT wykazały skuteczność szczepionki Shingrix w zmniejszaniu ryzyka zachorowania na półpasiec, a także w zakresie odpowiedzi humoralnej i komórkowej. Należy jednak zwrócić uwagę, że przedstawione przez wnioskodawcę dowody naukowe w niewielkim stopniu odnoszą się do wpływu szczepienia na przebieg późniejszego zachorowania na półpasiec. Ankietowani przez Agencję eksperci jako istotne klinicznie punkty końcowe wskazali nasilenie bólu w przebiegu półpaśca i w przebiegu PHN oraz związaną z tym jakość życia pacjentów. Te punkty końcowe były uwzględnione jedynie w badaniu ZOSTER-002 obejmującym pacjentów po aHSCT. Z pewną niepewnością wiąże się też czas utrzymywania się odporności po zaszczepieniu.

Profil bezpieczeństwa szczepionki Shingrix wydaje się być akceptowalny, należy jednak zwrócić uwagę na bardzo wysoki odsetek pacjentów, u których występują spodziewane miejscowe i systemowe niepożądane odczyny poszczepienne.

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest fakt, że odnalezione dowody naukowe nie obejmują części subpopulacji wskazanych w APD wnioskodawcy jako grupy o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec. Badania RCT obejmują następujące subpopulacje pacjentów: po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (aHSCT) (badanie ZOSTER 002/ZOE-HSCT oraz badanie ZOSTER-001), zakażonych HIV (badanie ZOSTER-015), po przeszczepie nerki (badanie ZOSTER-041), z nowotworami hematologicznymi (badanie ZOSTER-039), z guzami litymi (badanie ZOSTER-028), z toczniem rumieniowatym układowym (SLE) (badanie Park 2024). Badania skuteczności praktycznej dotyczą pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit (Desai 2024, Khan 2022, Kochhar 2021), pacjentów po przeszczepie allogenicznym HCT w wieku ≥ 18 lat (Baumrin 2021), pacjentów immunokompetentnych i z upośledzeniem odporności (Izurieta 2021). Wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz przedstawił dodatkowo dowody naukowe z niższego poziomu wiarygodności obejmujące pacjentów po przeszczepieniu narządów mięszzowych, allogenicznym i autogenicznym HCT, pacjentów z CLL lub makroglobulinemią Waldenströma. Jednak w dalszym ciągu nie wyczerpuje to wszystkich grup pacjentów o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

Ponadto należy zwrócić uwagę, że większość badań skuteczności praktycznej obejmowała pacjentów w wieku od 50 lat. Jedynie w badaniu Baumrin 2021 zakres wieku pacjentów wynosił 19-76 lat, jednakże średnia wieku wynosiła 55 lat.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej finansowania w ramach środków publicznych szczepionki przeciw półpaścowi Shingrix w profilaktyce półpaśca (HZ) oraz neuralgii półpaścowej (PHN) u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

Porównane interwencje

Wnioskowany produkt leczniczy porównano z brakiem szczepienia ochronnego.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (pacjent + NFZ).

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (do 100. r.ż.).

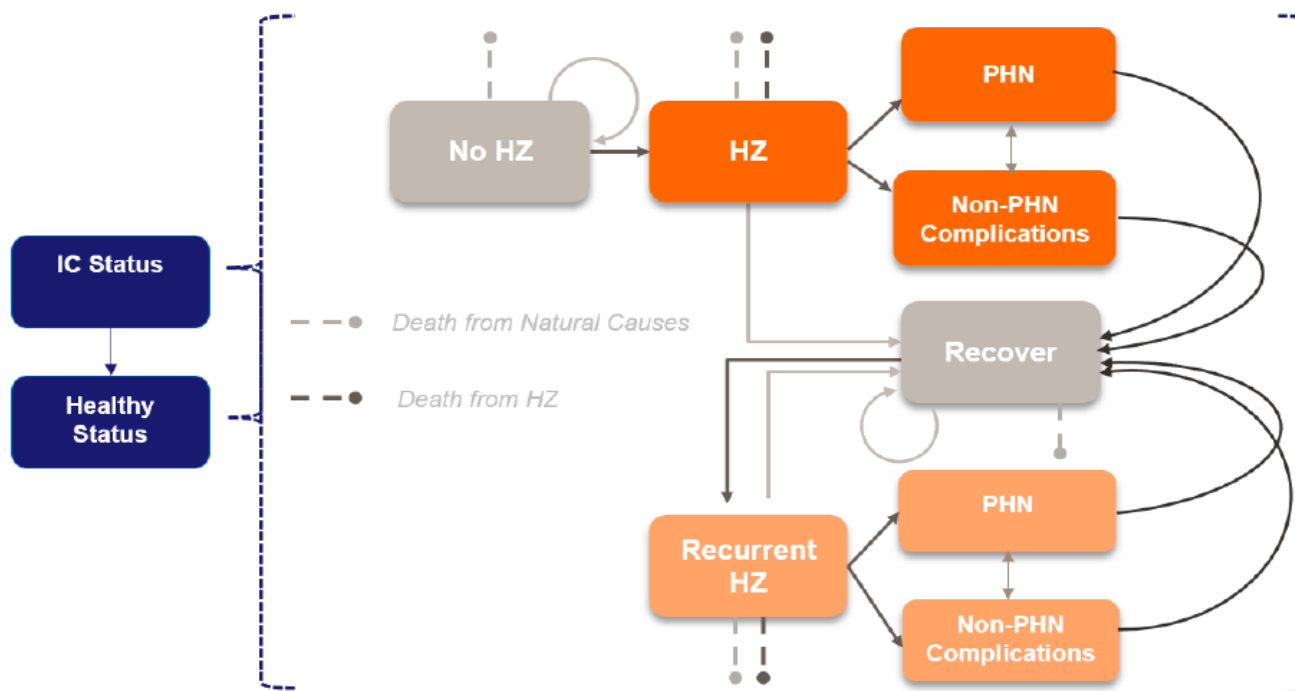
Model analizy

W analizie wykorzystano, zaadaptowany do warunków polskich, jednokohortowy, centralny model Markowa wykonany w programie MS Excel, w którym modelowane są dwa postępowania: szczepienie przeciwko półpaścowi z zastosowaniem szczepionki Shingrix (RZV) oraz brak szczepienia. Długość cyklu w modelu wynosi 1 rok.

Szczepienie w ramach RZV (możliwość podania 2 dawek – druga co najmniej 1 miesiąc po pierwszej) docelowej populacji następuje na początku symulacji, a liczba otrzymanych dawek wpływa na koszty oraz poziom skuteczności i zmniejszenie skuteczności szczepienia w czasie. W modelu przyjęto, że częstość występowania półpaśca i uzyskiwane wyniki zależą od grupy wiekowej i stanu odporności przyjętego w analizie (tj. stan „IC” lub stan „zdrowy”).

Na początku horyzontu czasowego cała populacja to pacjenci z obniżoną odpornością (IC) i stan ten utrzymuje się w tej grupie osób przez określoną liczbę lat („czas trwania stanu IC”). Po tym okresie osoby te przechodzą do stanu „zdrowy” i pozostają w tym stanie przez pozostałe lata analizowanego horyzontu czasowego analizy. Osoby, u których wystąpi półpasiec, doświadczają pogorszenia jakości życia (odzwierciedlone jako obniżone wartości QALY) i może u nich również wystąpić powikłanie związane z wystąpieniem półpaśca - neuralgia półpaścowa (PHN) lub powikłanie inne niż PHN (w tym powikłanie oczne, neurologiczne, skórne lub inne niezwiązane z bólem). Szacowane w modelu korzyści zdrowotne obejmują zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia półpaśca, prawdopodobieństwa wystąpienia PHN u osób z HZ oraz utraty QALY spowodowanej wystąpieniem HZ. Przyjęto natomiast założenie, że nie występuje zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań innych niż PHN w przebiegu półpaśca. Ponadto w modelu uwzględniono ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych u osób zaszczepionych.

Poniżej przedstawiono schemat struktury modelu wnioskodawcy.



Rysunek 1. Struktura modelu AE wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskowana populacja obejmuje osoby o upośledzonej odporności w wyniku choroby lub zastosowanej terapii. W ramach analizy wnioskodawca zdefiniował populację zgodnie z zaleceniami Programu Szczepień Ochronnych na 2024 r., tj. jako osoby:

- z wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, takim jak: immunosupresja jatrogenna, zakażenie wirusem HIV, choroba nowotworowa (białaczka, chłoniak, szpiczak mnogi), przeszczepienie narządu miąższowego 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.

Podstawowy scenariusz analizy wnioskodawcy uwzględnia jedynie populację po aHSCT (jedyną, dla której dostępne są wyniki skuteczności szczepionki Shingrix). Dodatkowe wyniki przedstawiono dla pozostałych wariantów populacji, które różnią się od scenariusza podstawowego m.in.:

- założeniami dotyczącymi wieku w chwili szczepienia;
- wskaźnikami śmiertelności, uwzględniając różny przeciętny wiek rozpoznania choroby / leczenia oraz różne 5-letnie wskaźniki przeżycia / śmiertelności;
- przyjętymi wskaźnikami zapadalności na półpaśiec;
- poziomem skuteczności szczepienia;
- długością czasu przebywania w „stanie IC”.

Tabela 28. Parametry przyjęte w modelu wnioskodawcy dla poszczególnych subpopulacji

Populacja	Grupa pacjentów	Wiek w chwili szczepienia [lata]	Długość trwania obniżonej odporności (stan „IC”)
	Po aHSCT	■	■
	Zakażeni HIV	■	■
	Po przeszczepie nerki	■	■
Z nowotworami hematologicznymi	C90 - szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych	■	■
	C81 - choroba Hodgkina	■	
	C82 - chłoniak nieziarniczy guzkowy [grudkowy]	■	
	C83 - chłoniak nieziarniczy rozlany	■	
	C84 - obwodowy i skórny chłoniak z komórek T	■	
	C85 - inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych	■	
	C88 - złośliwe choroby immunoproliferacyjne	■	
	C91 - białaczka limfatyczna	■	
	C92 - białaczka szpikowa	■	
	C93 - białaczka monocytowa	■	
	C94 - inne białaczki określonego rodzaju	■	
	C95 - białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju	■	
	C96 - inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych	■	
Z guzami litymi	C50 - nowotwór złośliwy piersi	■	■
	C18 - nowotwór złośliwy jelita grubego	■	
	C34 - nowotwór złośliwy oskrzela i płuca	■	
	C61 - nowotwór złośliwy gruczołu krokowego	■	
	C67 - nowotwór złośliwy pęcherza moczowego	■	
	Z toczeniem rumieniowatym układowym	■	■

Skuteczność kliniczna

Założenia przyjęte dla pacjentów w stanie „zdrowy”

Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania szczepionki Shingrix oparto na wynikach badań klinicznych ZOE-50 oraz ZOE-70. Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących spadku skuteczności przy założeniu podania jednej dawki szczepionki, w analizie przyjęto, że skuteczność jednej dawki Shingrix zmniejsza się w takim samym tempie, jak skuteczność szczepionki żywej LZV przeciwko półpaścowi (wg danych z badania Morrison 2015). W badaniu tym wykazano spadek poziomu skuteczności o około 5,4% rocznie w ciągu pierwszych 4 lat i o około 5,1% rocznie w kolejnych latach (lata 5-11). Skuteczność 2-dawkowego schematu i jej spadek (*waning*) oszacowano na podstawie danych z 8-letniego okresu obserwacji w badaniach ZOE-LTFU dla dwóch grup wiekowych (18-69 lat oraz 70+ lat).

Tabela 29. Poziom skuteczności szczepionki i jej roczny spadek przyjęty w analizie dla stanu „zdrowy”

Dawka	Grupa wiekowa	Wartość (zakres)*	Źródło
Poziom skuteczności szczepień w zapobieganiu HZ oraz PHN			
1 dawka	18-49 lat**	[redacted]	[redacted]
	50-69 lat	[redacted]	
	70+ lat	[redacted]	
2 dawki	18-49 lat**	[redacted]	[redacted]
	50-69 lat	[redacted]	
	70+ lat	[redacted]	
Roczny spadek skuteczności szczepionki (waning)			
1 dawka	1-4 lat	[redacted]	Założenie modelu Morrison 2015
	4+ lat	[redacted]	
2 dawki	1-4 lat	[redacted]	[redacted]
	4+ lat	[redacted]	
	70+ lat	[redacted]	

* przyjęto rozkład beta dla wszystkich danych (analiza wrażliwości); przeprowadzono analizę metodą *bootstrap* w celu oszacowania 95% przedziałów ufności dla zmiennych

** założenie wnioskodawcy: skuteczność w grupie 18-49 lat jest taka sama jak w grupie osób 50-69 lat

Założenia przyjęte dla pacjentów w stanie „IC”

Parametry skuteczności w zapobieganiu HZ i zmniejszania się poziomu skuteczności w czasie dla dwudawkowego schematu szczepienia RZV oszacowano na podstawie RCT u biorców aHSCT (wg badania ZOSTER-002). Ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności dla schematu 1-dawkowego, wnioskodawca przyjął, że skuteczność dla 1 dawki RZV jest o 20% niższa w porównaniu z 2 dawkami RZV, a roczny spadek skuteczności w przypadku 1 dawki RZV jest 2-krotnie większy w porównaniu z rocznym spadkiem skuteczności dla 2 dawek RZV.

Skuteczność w zapobieganiu PHN obliczono na podstawie porównania współczynnika częstości występowania PHN w grupie osób zaszczepionych wg danych z badania ZOSTER-002 względem współczynnika częstości występowania PHN w grupie placebo. Uzyskaną początkową skuteczność przeciwko PHN dostosowano do ogólnej skuteczności RZV przeciwko PHN, porównując początkową skutecznością przeciwko HZ i ogólną skuteczność przeciwko HZ w okresie obserwacji ww. badania.

Zanikanie skuteczności w czasie (liniowe) oszacowano na podstawie poziomu skuteczności w 1. roku (72,5%) oraz 2. roku i później (54,3%) również wg danych z badania ZOSTER-002. Przyjęto, że poziom *waning* dla 1 dawki RZV jest 2-krotnie wyższy w porównaniu z 2 dawkami RZV.

Tabela 30. Poziom skuteczności szczepień oraz waning przyjęty w analizie dla stanu „IC” - populacja aHSCT

Kategoria	Grupa wiekowa / okres	Wartość bazowa (zakres)	SE*	Źródło
Poziom skuteczności szczepień przeciwko HZ				
1 dawka	18+ lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2 dawki	18+ lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Poziom skuteczności szczepień przeciwko PHN				
1 dawka	18+ lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2 dawki	18+ lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Roczny spadek skuteczności szczepionki w czasie (waning)				

Kategoria	Grupa wiekowa / okres	Wartość bazowa (zakres)	SE*	Źródło
1 dawka	1-4 lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	4+ lat	[redacted]	[redacted]	
2 dawki	<70 lat	1-4 lat	[redacted]	[redacted]
		4+ lat	[redacted]	
	70+ lat	[redacted]	[redacted]	

* - przyjęto rozkład beta dla wszystkich danych wejściowych związanych ze skutecznością i spadkiem skuteczności w czasie uwzględnionych w probabilistycznej analizie wrażliwości

** - w scenariuszu podstawowym przyjęto względne zmniejszenie skuteczności o 20% w porównaniu do schematu 2-dawkowego; dla zakresu zakłada się natomiast zmianę $\pm 20\%$ w stosunku do wartości bazowej

^ - w scenariuszu podstawowym przyjęto 2-krotność wartości w porównaniu do schematu 2-dawkowego; dla zakresu zakłada się natomiast zmianę $\pm 50\%$ w stosunku do wartości bazowej

^^ - wartości dla zakresu przyjęto na poziomie -50% i $+100\%$ w stosunku do wartości bazowej

Dla populacji innych niż aHSCT, dla których wyniki przedstawiono w scenariuszach dodatkowych AE, wnioskodawca odnalazł jedynie ograniczone dane dotyczące skuteczności RZV i zmniejszania się poziomu skuteczności w czasie. Dane te szczegółowo opisano w rozdz. 5.2.3 AE wnioskodawcy oraz w aneksie do analizy złożonym w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wnioskodawcy.

Pozostałe parametry kliniczne przyjęte w analizie podstawowej wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Parametry skuteczności szczepionki Shingrix przyjęte w analizie podstawowej wnioskodawcy

Parametr		Scenariusz podstawowy analizy wnioskodawcy
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

Parametr		Scenariusz podstawowy analizy wnioskodawcy	

Parametr		Scenariusz podstawowy analizy wnioskodawcy	
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]		

Parametr			Scenariusz podstawowy analizy wnioskodawcy
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane, aHSCT – allogeniczny przeszczep komórek macierzystych, HZ – półpasiec, IP – szpitalna izba przyjęć, PHN - neuralgia półpaścowa, SOR – szpitalny oddział ratunkowy, POZ - podstawowa opieka zdrowotna

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszty szczepionki i szczepienia;
- Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z leczeniem półpaśca;
- Koszty farmakologicznego leczenia półpaśca;
- Koszty świadczeń zdrowotnych z powodu neuralgii półpaścowej;
- Koszty farmakologicznego i niefarmakologicznego leczenia neuralgii półpaścowej;
- Koszty leczenia pacjentów z powikłaniami związanymi z półpaścem;
- koszty zdarzeń niepożądanych.

Koszt szczepionki i szczepienia

Tabela 32. Koszty produktu leczniczego Shingrix

Produkt	CZN [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	Dopłata pacjenta [PLN]	Koszt NFZ z RSS [PLN]
Shingrix					

Skróty: CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, RSS – instrument podziału ryzyka,

Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z leczeniem półpaśca

Częstość porad lekarskich (w ramach POZ i AOS) oraz hospitalizacji związanych z leczeniem półpaśca, przyjęte w niniejszej analizie dla stanu „zdrowy”, oparto na danych z publikacji Albrecht 2015 (dane dotyczące leczenia na półpaście w województwie świętokrzyskim w 2013 r.).

Uwzględniając wartość punktową świadczeń zdrowotnych oraz wartość punktu, całkowity koszt leczenia jednego pacjenta z półpaścem wymagającego skorzystania z porad w ramach AOS (przyjęto, że będzie to porada rozliczona jako W40 Świadczenie pierwszorazowe 1-go typu lub porada rozliczona jako W41 Świadczenie pierwszorazowe 2-go typu) oszacowano na poziomie. Przy założeniu, że ze świadczeń AOS korzysta, średni koszt leczenia w AOS uwzględniony w analizie ekonomicznej wyniósł.

Bazując na danych z publikacji Albrecht 2023 (dane dotyczące hospitalizacji z powodu półpaśca w Polsce) oraz danych ze strony Statystyki NFZ, oszacowano całkowity koszt leczenia jednego pacjenta z półpaścem wymagającego leczenia szpitalnego. Przy założeniu, że hospitalizowanych jest w populacji o obniżonej odporności (konieczność podania leków przeciwwirusowych dożylnie) oszacowano średni koszt leczenia szpitalnego pacjenta z HZ w stanie „zdrowy” i w stanie „IC”.

Tabela 33. Koszt świadczeń zdrowotnych związanych z leczeniem półpaśca uwzględniony w analizie wnioskodawcy

Kategoria leków	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]		Perspektywa łączna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy [PLN]	
	stan „zdrowy”	stan „IC”	stan „zdrowy”	stan „IC”
POZ				
AOS				

Kategoria leków	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]		Perspektywa łączna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy [PLN]	
	stan „zdrowy”	stan „IC”	stan „zdrowy”	stan „IC”
Hospitalizacja	██████	██████	██████	██████
RAZEM	██████	██████	██████	██████

Skróty: AOS – ambulatoryjna opieka specjalistyczna, POZ – podstawowa opieka zdrowotna

Koszty farmakologicznego leczenia półpaśca

Wnioskodawca przyjął, że osoby o obniżonej odporności będą leczone w warunkach szpitalnych (koszt leku zostanie uwzględniony w koszcie hospitalizacji), natomiast pacjenci z półpaścem w populacji ogólnej będą leczeni w ramach POZ i będą stosować leczenie przeciwwirusowe acyklowirem (walacyklowir jest dostępny, ale nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce, natomiast famcyklowir nie jest dostępny w Polsce). Ponadto na podstawie dostępnych publikacji przyjęto, że w ostrym okresie choroby trwającym 30 dni wszyscy pacjenci stosują dodatkowo w celu zapobiegania wtórnym zakażeniom bakteryjnym (przy dezynfekcji wykwitów) preparat oktenidyny z fenoksyetanolem (Octenisept, ██████████), a także leczenie przeciwbólowe i ew. leki przeciwdragawkowe.

Oszacowane w niniejszej analizie średnie całkowite koszty farmakoterapii u pacjentów z półpaścem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Koszt farmakoterapii półpaśca uwzględniony w analizie wnioskodawcy

Kategoria leków	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]		Perspektywa łączna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy [PLN]	
	stan „zdrowy”	stan „IC”	stan „zdrowy”	stan „IC”
Leczenie przeciwwirusowe	██████	██████	██████	██████
Zapobieganie wtórnym zakażeniom bakteryjnym	██████	██████	██████	██████
Leczenie przeciwbólowe	██████	██████	██████	██████
RAZEM	██████	██████	██████	██████

Koszty świadczeń zdrowotnych z powodu neuralgii półpaścowej

Wnioskodawca założył, że wszyscy pacjenci z neuralgią półpaścową są pod opieką poradni specjalistycznych i nie korzystają już dodatkowo z porad lekarskich udzielanych w ramach POZ, natomiast ██████████

██████████ Na podstawie przeglądu systematycznego Kawai 2014 przyjęto, że neuralgia półpaścowa trwa dłużej niż 12 miesięcy u ponad 30% pacjentów oraz oszacowano średnią długość terapii stosowanej u pacjentów z neuralgią półpaścową, która wyniosła ██████████. Na podstawie powyższych założeń w analizie przyjęto, że średnia liczba specjalistycznych porad lekarskich wynosi ██████████

Uwzględniając wartość punktową świadczeń zdrowotnych oraz wartość punktu, a także średnią liczbę porad/pacjenta, całkowity koszt leczenia jednego pacjenta z neuralgią półpaścową w ramach AOS oszacowano na ██████████ PLN, natomiast całkowity koszt leczenia jednego pacjenta z neuralgią półpaścową wymagającego leczenia szpitalnego oszacowano na ██████████. Przy założeniu, że ██████████ (wartość przyjęto na podstawie opinii eksperta klinicznego) jest hospitalizowanych, średni koszt leczenia szpitalnego uwzględniony w analizie ekonomicznej wynosi ██████████.

Tabela 35. Koszt świadczeń zdrowotnych związanych z leczeniem PHN uwzględniony w analizie wnioskodawcy

Kategoria leków	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]		Perspektywa łączna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy [PLN]	
	stan „zdrowy” oraz „IC”		stan „zdrowy” oraz „IC”	
POZ	■		■	
AOS	■		■	
Hospitalizacja	■		■	
RAZEM	■		■	

Skróty: AOS – ambulatoryjna opieka specjalistyczna, POZ – podstawowa opieka zdrowotna

Koszty farmakologicznego i nefarmakologicznego leczenia neuralgii półpaścowej

Poszczególne terapie farmakologiczne oraz częstość ich stosowania u pacjentów z neuralgią półpaścową w Polsce, wnioskodawca przyjął

Koszty substancji czynnych stosowanych w leczeniu neuralgii półpaścowej oszacowano na podstawie aktualnie obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 18 września 2024 r. oraz na podstawie danych z portalu Medycyna Praktyczna dla leków, które nie są refundowane ze środków publicznych.

Szczegółowe dane dla poszczególnych leków przedstawiono w rozdziale 5.4.4 AE wnioskodawcy.

Koszty leczenia pacjentów z powikłaniami związanymi z półpaścem

W analizie wnioskodawca uwzględnił cztery kategorie powikłań związanych z półpaścem: oczne (okulistyczne), neurologiczne, skórne oraz inne niezwiązane z bólem (inne niebólowe), które mogą być leczone w warunkach ambulatoryjnych lub, w cięższych przypadkach, w warunkach szpitalnych. Przyjęto, że wszyscy pacjenci, u których wystąpią powikłania, będą wymagali dwóch specjalistycznych porad ambulatoryjnych (W41 Świadczenie pierwszorazowe 2-go typu oraz W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu).

Przyjęto również, że wszyscy pacjenci z komplikacjami ocznymi, skórnymi oraz innymi niebólowymi będą wymagali dodatkowego leczenia farmakologicznego, natomiast w przypadku komplikacji neurologicznych pacjenci nie będą stosować dodatkowo żadnych innych leków niż te podawane w leczeniu półpaśca i/lub neuralgii półpaścowej.

Tabela 36. Koszt leczenia pacjentów z HZ i jego powikłaniami uwzględnione w modelu ekonomicznym wnioskodawcy

Stan zdrowia uwzględniony w modelu	Kategoria	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]		Perspektywa łączna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy [PLN]	
		stan „zdrowy”	stan „IC”	stan „zdrowy”	stan „IC”
HZ	Świadczenia zdrowotne	■	■	■	■
	Leczenie farmakologiczne	■	■	■	■
	Leczenie powikłań	■	■	■	■
	RAZEM	■	■	■	■
PHN	Świadczenia zdrowotne	■	■	■	■
	Leczenie farmakologiczne i nefarmakologiczne	■	■	■	■
	RAZEM	■	■	■	■
HZ+PHN	Świadczenia zdrowotne	■	■	■	■

Stan zdrowia uwzględniony w modelu	Kategoria	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]		Perspektywa łączna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy [PLN]	
		stan „zdrowy”	stan „IC”	stan „zdrowy”	stan „IC”
	Leczenie farmakologiczne i niefarmakologiczne				
	Leczenie powikłań				
	RAZEM				

Skróty: HZ – półpasiec, PHN - neuralgia półpaścowa

Koszty działań niepożądanych

W modelu wnioskodawcy uwzględniono cztery rodzaje zdarzeń niepożądanych: miejscowe/ogólne (niewymagające interwencji medycznej), związane z koniecznością wizyty u lekarza POZ lub wizyty na izbie przyjęć/SOR albo hospitalizacji. Dane dotyczące odsetków pacjentów uczestniczących w tych badaniach, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane i interwencje medyczne związane ze zdarzeniami niepożądanymi w przeliczeniu na każdą dawkę szczepienia przedstawiono w badaniach ZOE-50, ZOE-70 i ZOSTER-002. Częstość występowania tych zdarzeń oszacowano na podstawie odnotowanych spodziewanych, jak i niespodziewanych zdarzeń niepożądanych. Ponadto w modelu przyjęto założenie, że prawdopodobieństwo wystąpienia działania niepożądanego jest takie samo zarówno po podaniu pierwszej dawki, jak i drugiej dawki.

Tabela 37. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w poszczególnych grupach wiekowych

Kategoria		Ryzyko AE dla populacja w stanie „zdrowy” [ZOE-50 i ZOE-70]	Ryzyko AE dla populacja w stanie „zdrowy” [ZOSTER-002]
Zdarzenia miejscowe / ogólne	18-49 lat		
	50-59 lat		
	60-64 lat		
	65-69 lat		
	70-79 lat		
	80+ lat		
Zdarzenia wymagające wizyty u lekarza POZ	18-49 lat		
	50-59 lat		
	60-64 lat		
	65-69 lat		
	70-79 lat		
	80+ lat		
Zdarzenia wymagające wizyty na izbie przyjęć/SOR	18-49 lat		
	50-59 lat		
	60-64 lat		
	65-69 lat		
	70-79 lat		
	80+ lat		
Zdarzenia wymagające hospitalizacji	18-49 lat		
	50-59 lat		
	60-64 lat		

Kategoria		Ryzyko AE dla populacja w stanie „zdrowy” [ZOE-50 i ZOE-70]	Ryzyko AE dla populacja w stanie „zdrowy” [ZOSTER-002]
	65-69 lat		
	70-79 lat		
	80+ lat		

W analizie przyjęto, że leczenie zdarzeń o łagodnym i umiarkowanym nasileniu nie wymaga żadnej interwencji medycznej, albo wymaga interwencji, której koszt nie stanowi bezpośredniego dodatkowego kosztu z perspektywy płatnika (świadczenia rozliczane stawką kapitacyjną lub ryczałtem), natomiast zdarzenia niepożądane wymagające hospitalizacji związane są z wystąpieniem reakcji anafilaktycznej rozliczane będą w ramach JGP (S33, tj. hospitalizacji związanej z rozpoznaniem ICD-10: T88.6 Wstrząs anafilaktyczny wskutek niekorzystnego efektu leczniczego leku prawidłowo podanego).

Wartości dotyczące kosztów leczenia działań niepożądanych po podaniu szczepionki, które uwzględniono w modelu wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Koszt leczenia działań niepożądanych w poszczególnych grupach wiekowych u osób zaszczepionych

Kategoria		Koszt [PLN]	Źródło / założenie
Zdarzenia miejscowe / ogólne	18-49 lat		
	50-59 lat		
	60-64 lat		
	65-69 lat		
	70-79 lat		
	80+ lat		
Zdarzenia wymagające wizyty u lekarza POZ	18-49 lat		
	50-59 lat		
	60-64 lat		
	65-69 lat		
	70-79 lat		
	80+ lat		
Zdarzenia wymagające wizyty na izbie przyjęć	18-49 lat		
	50-59 lat		
	60-64 lat		
	65-69 lat		
	70-79 lat		
	80+ lat		
Zdarzenia wymagające hospitalizacji	18-49 lat		
	50-59 lat		
	60-64 lat		
	65-69 lat		
	70-79 lat		
	80+ lat		

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu wnioskodawcy uwzględniono następujące parametry związane z jakością życia:

- użyteczność dla pełnego zdrowia/w populacji ogólnej oraz u osób z obniżoną odpornością w poszczególnych grupach wiekowych (wartości bazowe użyteczności zdrowia),
- utratę jakości życia w związku z wystąpieniem w populacji ogólnej oraz u osób z obniżoną odpornością w poszczególnych grupach wiekowych:
 - półpaśca,
 - półpaśca z neuralgią półpaścową,
 - działań niepożądanych po szczepieniu.

W celu odnalezienia bazowych użyteczności zdrowia w populacji ogólnej wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny baz PubMed i Embase a dodatkowo przeanalizował wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w opublikowanych analizach ekonomicznych oceniających efektywność kosztową szczepionki Shingrix. W analizie w populacji ogólnej, tj. dla stanu „zdrowy”, wykorzystano dane zawarte w publikacji Młyńczak 2021 (badanie wśród dorosłej populacji ogólnej Polski), natomiast w przypadku populacji o obniżonym poziomie odporności przyjęto dane z badania Curran 2019 (oceniano jakość życia osób po aHSCT w USA).

Tabela 39. Wartości bazowe użyteczności stanów zdrowia w poszczególnych grupach wiekowych

Grupa wiekowa	Stan „zdrowy”		Stan “IC”	
	Wartość (zakres)	SE	Wartość (zakres)	SE
18-49 lat				
50-59 lat				
60-64 lat				
65-69 lat				
70-79 lat				
80+ lat				

Skróty: SE – błąd standardowy

Do wyznaczenia utraty użyteczności z powodu wystąpienia półpaśca lub półpaśca z neuralgią półpaścową w populacji ogólnej wykorzystano wyniki przedstawione w pracy Curran 2017 (oszacowane na podstawie wyników badania Zoster Quality of Life (ZQOL)).

Tabela 40. Przyjęte w modelu wnioskodawcy wartości utraty QALY w populacji ogólnej (stan „zdrowy”)

Grupa wiekowa	Utrata QALY związana z wystąpieniem półpaśca bez PHN		Utrata QALY związana z wystąpieniem półpaśca z PHN	
	Grupa niezaszczepiona	Grupa zaszczepiona	Grupa niezaszczepiona	Grupa zaszczepiona
18-49 lat				
50-59 lat				
60-64 lat				
65-69 lat				
70-79 lat				
80+ lat				

Skróty: PHN - neuralgia półpaścowa

W przypadku populacji IC, w badaniu Curran 2017 przedstawiono wartości utraty QALY tylko dla grup wiekowych 50-59 lat oraz 80+ lat. Z tego względu dla poszczególnych grup wiekowych w wieku 60-79 lat oszacowano wartości utraty QALY z powodu półpaśca, przyjmując zależność liniową. Dla grupy wiekowej 18-49 lat przyjęto natomiast wartości takie jak dla grupy wiekowej 50-59 lat.

Tabela 41. Przyjęte w modelu wnioskodawcy wartości utraty QALY w populacji ogólnej (stan „IC”)

Grupa wiekowa	Utrata QALY związana z wystąpieniem półpaśca bez PHN		Utrata QALY związana z wystąpieniem półpaśca z PHN	
	Grupa niezaszczepiona	Grupa zaszczepiona	Grupa niezaszczepiona	Grupa zaszczepiona
18-49 lat				
50-59 lat				
60-64 lat				
65-69 lat				
70-79 lat				
80+ lat				

Skróty: PHN - neuralgia półpaścowa

Dodatkowo zgodnie z analizą Le 2015 przyjęto wartość utraty QALY z powodu wystąpienia AE miejscowych/ogólnych i ciężkich wymagających hospitalizacji. Założono, że osoby wymagające wizyty u lekarza POZ lub na izbie przyjęć/SOR z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego doświadczają utraty QALY na tym samym poziomie co utrata QALY związana z reakcją miejscową/ogólną niewymagającą interwencji medycznej.

Tabela 42. Utrata QALY związana z wystąpieniem działań niepożądanych w poszczególnych grupach wiekowych

Grupa wiekowa	Wartość (zakres)*	
	Miejscowe/ogólne AE	Ciężkie AE
18-49 lat		
50-59 lat		
60-64 lat		
65-69 lat		
70-79 lat		
80+ lat		

* w ramach analizy wrażliwości przyjęto wartość ważonej utraty QALY na dawkę w zakresie od +100% do -50% (w analizie wrażliwości nie są uwzględniane osobno zakresy zmienności utraty QALY dla każdego ze zdarzeń niepożądanych)

Dyskontowanie

W ramach analizy uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Szczegółowy wykaz wszystkich modelowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 5.6 AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 43. Wyniki analizy podstawowej CUA (Shingrix vs brak szczepienia) – populacja aHSCT

Parametr	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	Shingrix	Brak szczepienia	Shingrix	Brak szczepienia
Perspektywa NFZ				
Koszt całkowity [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				

Parametr	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	Shingrix	Brak szczepienia	Shingrix	Brak szczepienia
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]			-9 463,01 dominacja	
Perspektywa wspólna				
Koszt całkowity [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]			41 096,17	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie szczepionki Shingrix w porównaniu do braku szczepienia w populacji pacjentów po aHSCT jest terapią skuteczniejszą. Z perspektywy NFZ jest również terapią tańszą (dominującą nad komparatorem), natomiast z perspektywy wspólnej – terapią efektywną kosztowo [redacted] w wariantcie z RSS i ok. 41 tys. PLN/QALY w wariantcie bez RSS).

Wyniki dla pozostałych subpopulacji uwzględnionych w ramach wnioskowanej populacji docelowej (pacjentów o obniżonej odporności) wnioskodawca przedstawił w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości. Dodatkowo analitycy Agencji wystąpili do wnioskodawcy z prośbą o przygotowania uśrednionego wariantu obliczeń obejmującego wszystkie subpopulacje, dla których możliwe było przedstawienie wyników w ramach wariantów populacyjnych.

Wartości współczynników ICUR dla poszczególnych subpopulacji (oraz dla wariantu uśrednionego) uwzględniające RSS przedstawiono w poniższej tabeli. We wszystkich przypadkach mieszczą się one poniżej ustawowego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY), natomiast z perspektywy NFZ w 14 z 22 przypadków, a także w przypadku uśrednionego wariantu, wnioskowana technologia dominuje nad komparatorem (jest jednocześnie tańsza i skuteczniejsza).

Tabela 44. Wyniki analizy CUA dla poszczególnych subpopulacji (wariant z RSS)

Populacja	ICUR [PLN/QALY]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Pacjenci po aHSCT (wariant podstawowy)		
Zakażeni HIV		
Po przeszczepie nerki		
C90 - szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych		
C81 - choroba Hodgkina		
C82 - chłoniak niezziarniczny guzkowy [grudkowy]		
C83 - chłoniak niezziarniczny rozlany		
C84 - obwodowy i skórny chłoniak z komórek T		
C85 - inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezziarnicznych		
C88 - złośliwe choroby immunoproliferacyjne		
C91 - białaczka limfatyczna		

Populacja	ICUR [PLN/QALY]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
C92 - białaczka szpikowa	████████	████████
C93 - białaczka monocytowa	████████	████████
C94 - inne białaczki określonego rodzaju	████████	████████
C95 - białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju	████████	████████
C96 - inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych	████████	████████
C50 - nowotwór złośliwy piersi	████████	████████
C18 - nowotwór złośliwy jelita grubego	████████	████████
C34 - nowotwór złośliwy oskrzela i płuca	████████	████████
C61 - nowotwór złośliwy gruczołu krokowego	████████	████████
C67 - nowotwór złośliwy pęcherza moczowego	████████	████████
Toczeń rumieniowaty układowy	████████	████████
Uśredniony wariant dla wszystkich subpopulacji	████████	████████

Szczegółowe wyniki analizy CUA dla każdej subpopulacji przedstawiono w rozdz. 6.1.5 i 7.1.5 AE wnioskodawcy oraz w aneksie do analiz przesłanym w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Szacunkowe wartości progowe cen zbytu netto leków, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, przedstawiono w tabeli poniżej. Ceny uwzględniające RSS oraz nieuwzględniające RSS są takie same.

Tabela 45. Ceny progowe wnioskowanej technologii

Produkt	Cena zbytu netto [PLN]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Shingrix, 0,5 ml	████████	████████

Oszacowane progowe ceny zbytu netto wnioskowanego leku są ██████████ od wnioskowanej ceny opakowania produktu Shingrix 0,5 ml i wynoszą ██████████ PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz ██████████ PLN z perspektywy wspólnej.

W związku z brakiem refundowanego komparatora dla wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

Analiza deterministyczna

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił 48 scenariuszy analizy, w których testował następujące parametry:

- wskaźniki demograficzne i epidemiologiczne:

³ 217 641 zł/QALY

- roczna zapadalność na półpasiec (HZ),
- roczna zapadalność nawrotu półpaśca,
- odsetek pacjentów z HZ, u których wystąpi neuralgia półpaścowa (PHN),
- odsetek pacjentów z nawrotem HZ, u których wystąpi neuralgia półpaścowa (PHN),
- śmiertelność związana z wystąpieniem półpaśca,
- skuteczność szczepionki:
 - skuteczność szczepionki Shingrix® względem HZ dla pierwszej dawki oraz drugiej dawki,
 - skuteczność szczepionki Shingrix® względem PHN dla pierwszej dawki oraz drugiej dawki,
 - roczny spadek skuteczności szczepionki względem HZ oraz PHN, w zależności od wieku oraz czasu,
- wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia (z powodu HZ, HZ i PHN oraz wartości bazowe),
- koszty w przypadku wystąpienia HZ oraz HZ i PHN;
- horyzont czasowy analizy [REDACTED],
- poziom compliance [REDACTED];
- poziom stóp dyskontowych;
- długości trwania obniżonej odporności – stan „IC”,
- wartości bazowych użyteczności stanów zdrowia - stan „IC”.

Wartości przyjęte w modelu w scenariuszu podstawowym oraz ich zakresy zmienności uwzględnione w analizie wrażliwości zestawiono w rozdziale 5.6 AE wnioskodawcy.

W przeprowadzonej analizie wrażliwości największy wzrost ICUR w stosunku do scenariusza podstawowego uzyskano dla wariantów, w których:

- [REDACTED]

Największy spadek ICUR zanotowano w przypadku:

- [REDACTED]

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono 500 symulacji w programie MS Excel.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują, że prawdopodobieństwo tego, iż wnioskowana technologia będzie kosztowo efektywna względem braku szczepienia (poniżej progu opłacalności 217 641 PLN/QALY) wynosi [REDACTED].

Wyniki w formie graficznej (scatter plot) przedstawiono na poniższych wykresach.



Rysunek 2. Wyniki PSA (Shingrix vs brak szczepienia) - wariant z RSS z perspektywy NFZ



Rysunek 3. Wyniki PSA (Shingrix vs brak szczepienia) - wariant z RSS z perspektywy wspólnej

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W analizie wnioskodawcy jako komparator przyjęto aktualną praktykę stosowaną w Polsce, czyli brak szczepienia ochronnego. Inna zarejestrowana żywa szczepionka stosowana w profilaktyce półpaśca (Zostavax) nie jest obecnie dostępna w Polsce i jest przeznaczona do uodpornienia osób w wieku 50 lat i starszych.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. W analizie wrażliwości testowano krótszy, 11-letni, horyzont czasowy ()
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 10)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

[Redacted text block]

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 10 AE wnioskodawcy).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzona przez wnioskodawcę walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej, ponieważ w ramach systematycznego przeglądu doniesień naukowych nie odnalazł polskich badań obserwacyjnych, które mogłyby posłużyć do walidacji długoterminowych efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych i odnalazł 4 analizy ekonomiczne (Ortega-Sanchez 2021, Salem 2022/2023, Leidner 2023, Caldera 2023) z oceną efektywności kosztowej szczepień przeciwko półpaścowi z zastosowaniem szczepionki Shingrix względem braku szczepienia u osób o zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca z powodu choroby lub stosowanego leczenia. Wszystkie odnalezione analizy dotyczą głównie populacji pacjentów po HSCT w Stanach Zjednoczonych, w związku z czym różnią się, od przedstawionej w niniejszej AWA, danymi wejściowymi takimi jak: cena RZV za dawkę i poziom *compliance* dla drugiej dawki RZV, a także wysokością stóp dyskontowych oraz przyjętą perspektywą analizy.

Odnalezione analizy różnią się również długością przyjętego horyzontu czasowego (30 lat lub do osiągnięcia 50 roku życia) w porównaniu do analizy podstawowej przedstawionej przez wnioskodawcę (dożywotni horyzont czasowy). W analizie wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę testowano krótszy horyzont (11-letni).

Wszystkie odnalezione przez wnioskodawcę analizy ekonomiczne wskazują, że szczepienie przeciwko półpaścowi szczepionką Shingrix jest interwencją dominującą (tańszą i skuteczniejszą) względem braku szczepienia w populacji pacjentów po HSCT. Również w przypadku osób po przeszczepie nerki oraz ze szpiczakiem mnogim wykazano dominację szczepienia nad brakiem szczepienia.

W przypadku pacjentów z nowotworami hematologicznymi, pacjentów z rakiem piersi oraz osób zakażonych HIV wykazano, że szczepienie przeciwko półpaścowi w porównaniu z brakiem szczepienia jest kosztowo efektywne przy założeniu progu opłacalności na poziomie 100 tys. \$/QALY. Wykazano również efektywność kosztową szczepienia u osób z nieswoistym zapaleniem jelit.

Na wyniki odnalezionych analiz największy wpływ miały takie parametry jak: przyjęta cena szczepionki, poziom przyjętego progu opłacalności, a także wiek na początku modelu, czas trwania stanu obniżonej odporności, poziom śmiertelności z powodu choroby podstawowej i zapadalność na półpasiec.

Szczegółowe wyniki ww. analiz przedstawiono w rozdz. 14.3 AE wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której oceniono efektywność kosztową finansowania szczepionki Shingrix w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie szczepionki Shingrix w porównaniu do braku szczepienia w populacji pacjentów po aHSCT jest terapią skuteczniejszą. Z perspektywy NFZ jest również terapią tańszą (dominującą nad komparatorem), natomiast z perspektywy wspólnej – terapią efektywną kosztowo (wartości ICUR były niższe od ustawowego progu opłacalności [redacted] w wariancie z RSS i ok. 41 tys. PLN/QALY w wariancie bez RSS).

Wartości współczynników ICUR dla pozostałych subpopulacji, dla których możliwe było przedstawienie wyników w ramach wariantów populacyjnych, a także dla wariantu uśrednionego mieszczą się poniżej ustawowego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY) niezależnie od przyjętej perspektywy analizy. Natomiast z perspektywy NFZ w 14 z 22 przypadków (a także w przypadku uśrednionego wariantu) wnioskowana technologia dominuje nad komparatorem (jest jednocześnie tańsza i skuteczniejsza).

Oszacowane progowe ceny zbytu netto wnioskowanego leku [redacted]. W związku z brakiem refundowanego komparatora dla wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność przedstawionych wyników analizy ([redacted]). Największy wpływ na wyniki ICUR w stosunku do scenariusza podstawowego uzyskano dla wariantów, w których przyjęto: [redacted]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują, że prawdopodobieństwo tego, iż wnioskowana technologia będzie kosztowo efektywna względem braku szczepienia (poniżej progu opłacalności 217 641 PLN/QALY) wynosi [redacted].

[redacted], jednak większość kluczowych parametrów przetestowano w ramach analizy wrażliwości. Szczegółowo ograniczenia te opisano w rozdz. 5.3.1 oraz 5.3.2 niniejszej AWA.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych szczepionki przeciw półpaścowi Shingrix® w profilaktyce półpaśca (...) oraz neuralgii półpaścowej (...) u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec (...).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy łącznej – płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy (od 1 stycznia 2025 r. do 31 grudnia 2029 r.).

Populacja

Wnioskowaną populację docelową stanowią osoby w wieku 18 lat i starsze o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec (z wyłączeniem subpopulacji, w której lek Shingrix jest aktualnie refundowany, tj. pacjentów w wieku 65 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec zgodnie z definicją wskazania objętego refundacją). Szczegółowe informacje dotyczące sposobu zdefiniowania populacji wnioskowanej znajdują się w podrozdziale 6.1.2 Dane wejściowe do modelu.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym lek Shingrix nie jest finansowany ze środków publicznych w populacji docelowej analizy, ze scenariuszem nowym, w którym założono, że została podjęta decyzja o finansowaniu ze środków publicznych produktu Shingrix w ocenianym wskazaniu. W analizie przyjęto założenie, że szczepionka Shingrix będzie posiadać 100% udziałów w rynku (brak obecnie innych szczepionek zarejestrowanych do stosowania w ocenianym wskazaniu).

Warianty analizy

Oprócz scenariusza bazowego wnioskodawca przedstawił wyniki dla 6 scenariuszy dodatkowych, uwzględniających wariant minimalny i maksymalny wielkości populacji docelowej, osiąganego poziomu wyszczepialności oraz odsetka pacjentów, którzy przyjęli obydwie dawki szczepienia.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją leku Shingrix zakładają finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej: 269.0, Szczepionki przeciw półpaścowi.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu określenia populacji docelowej (osoby w wieku 18 lat i starsze o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec) wnioskodawca skorzystał z kryteriów wskazanych w Programie Szczepień Ochronnych na rok 2024⁴ (PSO 2024). Wyodrębnione zostały następujące subpopulacje pacjentów:

- po autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych,

⁴ <https://szczepienia.pzh.gov.pl/kalendarz-szczepien-2024/> (data dostępu: 30.10.2024 r.)

- zakażeni HIV,
- po przeszczepieniu narządu mięszzowego/litego (nerki, serca, wątroby lub płuca),
- z nowotworami hematologicznymi (uwzględnione rozpoznania wg ICD-10: C90, C81-C85, C88, C91-C96),
- z guzami litymi (uwzględnione rozpoznania wg ICD-10: C50, C18, C34, C61, C67),
- z przewlekłymi chorobami serca (uwzględnione rozpoznania wg ICD-10: I01, I05-I13, I15, I25, I31, I34-I37, I42-I43, I48-I52),
- z przewlekłymi chorobami wątroby (uwzględnione rozpoznania wg ICD-10: B18, K70-K77),
- z przewlekłymi chorobami płuc (uwzględnione rozpoznania wg ICD-10: J41-J45, J47, J60-J64, J70, J84),
- z przewlekłymi chorobami nerek (uwzględnione rozpoznania wg ICD-10: N18),
- z chorobami autoimmunizacyjnymi (uwzględnione rozpoznania wg ICD-10: D46, D51, D68, D86, D89, E05-E06, E27, G12, G20, G30, G35, G36, G70, K50-K51, K90, L03, L20, L40, L52, L63, L92, L95, L98, M05-M07, M30-M35, M42, M45, M94),
- z cukrzycą (uwzględnione rozpoznania wg ICD-10: E10-E14),
- z depresją (uwzględnione rozpoznania wg ICD-10: F32-F34).

W analizie nie uwzględniono wymienionej w PSO 2024 grupy osób, które ukończyły 50. rok życia (bez innych czynników ryzyka). Zrezygnowano także z wyróżniania osobnej grupy pacjentów z immunosupresją jatrogenną, uzasadniając, że występuje ona w przypadku wielu wymienionych powyżej grup pacjentów. Oszacowania wnioskodawcy dotyczące liczebności poszczególnych subpopulacji zostały oparte na danych Poltransplant, NIZP-PZH-PIB, Krajowego Rejestru Nowotworów i NFZ. Przy obliczaniu liczebności populacji docelowej pominięto grupę pacjentów po przeszczepieniu szpiku, ponieważ zgodnie z informacjami zawartymi w analizie wnioskodawcy na podstawie danych Poltransplant w przypadku 97,2% pacjentów z tej grupy wskazaniem do przeszczepienia szpiku było jedno z pozostałych rozpoznań wymienionych powyżej.

Od 01.01.2024 r. lek Shingrix objęty jest refundacją u pacjentów w wieku 65 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpaśiec, tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego, reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, nieswoistym zapaleniem jelit, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, stwardnieniem rozsianym, toczeniem układowym. Powyższa lista grup pacjentów oparta na kryteriach zawartych w PSO 2024 różni się w pewnym stopniu od aktualnego zakresu wskazań refundacyjnych, co zostało uwzględnione w oszacowaniach liczebności populacji docelowej w taki sposób, że w przypadku wskazań nieobecnych w zakresie aktualnie objętym refundacją,⁵ liczebność populacji określono dla osób w wieku 18 lat i starszych, podczas gdy dla wskazań obecnie refundowanych w populacji osób po 65 r.ż. – dla osób w wieku od 18 do 64 lat.

Wnioskodawca, opierając się na oszacowaniach z badania PolSenior dotyczących wskaźnika wielochorobowości w Polsce, założył, że u osób z wybranych subpopulacji występują średnio 2 choroby przewlekłe. Przy obliczaniu końcowej wielkości populacji docelowej proporcjonalnie pomniejszono w związku z tym liczebność grupy osób z przewlekłymi chorobami serca, wątroby, płuc i nerek oraz z chorobami autoimmunizacyjnymi, cukrzycą i depresją.

Szczegółowe dane dotyczące oszacowań liczebności subpopulacji składowych i populacji docelowej znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 47. Uwzględniona w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy wielkość populacji docelowej

Populacja	Scenariusz minimalny	Scenariusz bazowy	Scenariusz maksymalny
Pacjenci po przeszczepieniu szpiku w wieku 18 lat i starsze			
Pacjenci zakażeni HIV w wieku 18-64 lat			

⁵ tj.: przewlekłe choroby wątroby, część chorób autoimmunizacyjnych, depresja; także pacjenci po przeszczepieniu szpiku, ale liczebność tej subpopulacji została pominięta przy obliczaniu wielkości populacji docelowej

Populacja	Scenariusz minimalny	Scenariusz bazowy	Scenariusz maksymalny
Osoby po przeszczepie narządu litego w wieku 18-64 lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Osoby z nowotworami hematologicznymi w wieku 18-64 lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Osoby z guzami litymi w wieku 18-64 lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Osoby z przewlekłymi chorobami serca w wieku 18-64 lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Osoby z przewlekłymi chorobami wątroby w wieku 18 lat i starsze	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Osoby z przewlekłymi chorobami płuc w wieku 18-64 lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Osoby z przewlekłymi chorobami nerek w wieku 18-64 lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Osoby z chorobami autoimmunizacyjnymi w wieku 18-64 lat (choroby objęte obecnie refundacją) lub w wieku 18 lat i starsze (choroby nieobjęte obecnie refundacją)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Osoby z cukrzycą w wieku 18-64 lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Osoby z depresją w wieku 18 lat i starsze	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SUMA: osoby o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec (bez pacjentów po przeszczepieniu szpiku)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SUMA: osoby o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec (j.w.), z uwzględnieniem wielochorobowości	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyszczepialność

Poziom wyszczepialności w populacji docelowej oszacowano na potrzeby analizy na podstawie danych dotyczących poziomu wyszczepialności dla szczepionki przeciwko pneumokokom (Prevenar 13) w populacji powyżej 65 r.ż.

Wariant bazowy oszacowano pomniejszając wariant maksymalny wyszczepialności proporcjonalnie do różnicy w cenie pomiędzy szczepionką Shingrix a szczepionką Prevenar 13

Szczegółowe informacje nt. przyjętych poziomów wyszczepialności znajdują się w tabeli poniżej.

[redacted]	[redacted]					[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Poziom „compliance”

Koszty

W analizie został uwzględniony jedynie koszt zakupu leku Shingrix. Według założenia wnioskodawcy, kwalifikacja i podanie szczepienia będą przeprowadzane w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (rozliczanej wg stawki kapitałowej) lub w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej jako dodatkowa procedura podczas wizyty umówionej z innej przyczyny, więc nie będą generować dodatkowych kosztów. W żadnej z analizowanych perspektyw nie uwzględniono również kosztów leczenia półpaśca i jego powikłań, co wnioskodawca uzasadnił konstrukcją zastosowanego modelu, wskazując jednocześnie, że przyjęte w analizie podejście jest konserwatywne, ponieważ faktyczne koszty refundacji będą niższe niż przedstawione w analizie.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku* (scenariusz bazowy, minimalny i maksymalny)					
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**	23 934				
Pacjenci leczeni wnioskowaną technologią w scenariuszu nowym (scenariusz bazowy, minimalny i maksymalny)					

** Liczba pacjentów oszacowana przez wnioskodawcę na podstawie sprzedaży szczepionki Shingrix w pierwszym kwartale 2024 r. w ramach obowiązującej od 01.01.2024 r. częściowej refundacji szczepienia u osób po 65 r.ż. o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec. W analizie pominięto pacjentów stosujących Shingrix poza refundacją, przyjmując założenie, że dotyczy to niewielkiej grupy osób.

Wyniki przedstawionej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej z perspektywy płatnika publicznego nastąpi wzrost wydatków wynoszący w pierwszych 5 latach refundacji od 1,9 mln PLN do 14,6 mln PLN rocznie w wariantach z RSS (w wariantach bez RSS wzrost kosztów wynosi: od 1,9 mln PLN do 14,6 mln PLN rocznie). Z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) wzrost wydatków wynosi w wariantach z RSS od 3,9 mln PLN do 29,2 mln PLN rocznie (w wariantach bez RSS wzrost wynosi od 3,9 mln PLN do 29,2 mln PLN rocznie).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ, wariant bez RSS

Kategoria kosztów [PLN]	Perspektywa NFZ (bez RSS)				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Scenariusz istniejący					
Koszty wnioskowanego leku					
Koszty pozostałe*					
Koszty sumaryczne					
Scenariusz nowy					
Koszty wnioskowanego leku					
Koszty pozostałe*					
Koszty całkowite					
Koszty inkrementalne					
Koszty wnioskowanego leku					
Koszty pozostałe*					

Kategoria kosztów [PLN]	Perspektywa NFZ (bez RSS)				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Koszty całkowite	1 932 012	6 421 180	14 575 303	14 495 676	14 417 445

* W analizie wnioskodawcy: koszty podania szczepionki

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ, wariant z RSS

Kategoria kosztów [PLN]	Perspektywa NFZ (z RSS)				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Scenariusz istniejący					
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy					
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne					
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■

* W analizie wnioskodawcy: koszty podania szczepionki

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa wspólna, wariant bez RSS

Kategoria kosztów [PLN]	Perspektywa wspólna (bez RSS)				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Scenariusz istniejący					
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy					
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne					
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	3 864 023	12 842 360	29 150 606	28 991 352	28 834 891

* W analizie wnioskodawcy: koszty podania szczepionki

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa wspólna, wariant z RSS

Kategoria kosztów [PLN]	Perspektywa wspólna (z RSS)				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Scenariusz istniejący					
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy					
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne					
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■

* W analizie wnioskodawcy: koszty podania szczepionki

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 54. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	<p>W oszacowaniach wielkości populacji docelowej pominięto liczebność grupy pacjentów z wrodzonymi niedoborami odporności. Natomiast wydaje się, że populacja ta będzie stosunkowo niewielka i nie będzie to miało znaczącego wpływ na wyniki analizy (patrz rozdział 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy).</p> <p>Według oszacowań wnioskodawcy poziom wyszczepialności [redacted]. Według jednej z otrzymanych przez Agencję opinii eksperckich poziom wyszczepialności w populacji docelowej analizy wynosił 5% (drugi z ekspertów nie wskazał konkretnego odsetka, zaznaczył natomiast, że będzie on niższy niż w populacji po 65 r.ż. – dla tej populacji również nie wskazał odsetka).</p> <p>Zgodnie z danymi z bazy CEZ od 01.01.2024 r. do 24.09.2024 r. receptę na lek Shingrix w ramach obowiązującej refundacji (w populacji po 65 r.ż. z czynnikami ryzyka) zrealizowało 6 800 pacjentów, a receptę pełnopłatną w tym samym okresie zrealizowało 2 519 osób. Może to sugerować pewną niepewność oszacowań wnioskodawcy w zakresie założonej liczby pacjentów stosujących Shingrix w I roku refundacji we wnioskowanym wskazaniu, [redacted]. Jednakże liczebność populacji przyjęta w kolejnych latach refundacji, [redacted], wydaje się być wiarygodna (patrz rozdział 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy).</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	NIE	<p>Wnioskodawca nie wskazał, dlaczego wybrano 5-letni horyzont czasowy. Za wyborem horyzontu dłuższego niż minimalny (2-letni) [redacted].</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Oszacowania wnioskodawcy na podstawie danych z pierwszego kwartału refundacji dotyczące liczby osób stosujących szczepionkę Shingrix i kwoty refundacji w 2024 r. nie są spójne z dostępnymi danymi z bazy CEZ, obejmującymi okres od 01.01.2024 r. do 24.09.2024 r. (patrz rozdział 3.5. Refundowane technologie medyczne)
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdział 3.1.2.2 niniejszej AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdział 3.1.2.2 niniejszej AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki dla 6 scenariuszy dodatkowych, uwzględniających wariant minimalny i maksymalny wielkości populacji docelowej, osiąganego poziomu wyszczepialności oraz odsetka pacjentów, którzy przyjęli obydwie dawki szczepienia.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń przedstawionej analizy wpływu na budżet (AWB).

Ograniczenia AWB według analityków Agencji

1. W oszacowaniu liczebności populacji pominięci zostali wymienieni w PSO 2024 wśród grup ryzyka pacjenci z wrodzonymi niedoborami odporności. Zgodnie z odnalezionymi informacjami,⁶ rozpoznania z tej grupy chorób dotyczą szacunkowo 1 na 2000 żywo urodzonych noworodków i w Polsce zdiagnozowanych jest ok. 4000 pacjentów, choć szacuje się, że liczba chorych może być co najmniej pięciokrotnie większa z uwagi na niski poziom rozpoznawalności oraz duże opóźnienia w stawianiu diagnozy. Ze względu na liczebność tej grupy chorych nie wydaje się, aby to pominięcie miało znaczący wpływ na wyniki analizy.
2. W analizie nie zostały uwzględnione jakiegokolwiek koszty inne niż koszt zakupu leku Shingrix, zarówno w scenariuszu nowym, jak i w scenariuszu istniejącym, co ogranicza możliwość wyciągania wniosków na podstawie wyników analizy. Podejście to różni się od przyjętego w poprzednio ocenianej AWB wnioskodawcy dotyczącej leku Shingrix.⁷
3. Zgodnie z danymi z bazy CEZ (patrz rozdział 3.5. Refundowane technologie medyczne) od początku obowiązywania decyzji o refundacji leku Shingrix w populacji po 65 r.ż. z czynnikami ryzyka, tj. od 01.01.2024 r., do 24.09.2024 r. receptę refundowaną na ten lek zrealizowało 6 800 pacjentów (10 679 opakowań),

⁶ Źródło: <https://www.mp.pl/pacjent/hematologia/choroby/273884,niedobory-odpornosci> (data dostępu: 05.11.2024 r.)

⁷ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8116-64-2023-zlc> (data dostępu: 05.11.2024 r.)

a receptę pełnopłatną w tym samym okresie zrealizowało 2 519 pacjentów (3 707 opakowań). Może to sugerować pewną niepewność oszacowań wnioskodawcy w zakresie założonej liczby pacjentów stosujących Shingrix w I roku refundacji we wnioskowanym wskazaniu, [REDACTED]. Jednakże liczebność populacji przyjęta w kolejnych latach refundacji, [REDACTED], wydaje się być wiarygodna, mimo iż założony przez wnioskodawcę odsetek wyszczepialności, tj. [REDACTED] jest znacznie niższy niż odsetek oszacowany przez jednego z ekspertów, tj. 5%.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił wyniki dla 6 scenariuszy dodatkowych, uwzględniających wariant minimalny i maksymalny następujących parametrów:

- wielkość populacji docelowej (min.: [REDACTED] osób; maks.: [REDACTED] osób),
- osiągnięty poziom wyszczepialności (min.: [REDACTED]; maks.: [REDACTED]),
- poziom „compliance”, czyli odsetek pacjentów, którzy przyjęli obydwie dawki szczepienia (min.: [REDACTED]; maks.: [REDACTED]).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Shingrix w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

Wnioskodawca oszacował, że pozytywna decyzja o refundacji technologii wnioskowanej spowoduje, iż skorzysta z niej w I roku refundacji [redacted] pacjentów, w II roku – [redacted] pacjentów, w III roku – [redacted] pacjentów, w IV roku – [redacted] pacjentów i w V roku – [redacted] pacjentów.

Wyniki przedstawionej analizy z perspektywy NFZ wskazują na [redacted] wydatków wynoszący w pierwszych 5 latach refundacji w wariacie z RSS od [redacted] do [redacted] rocznie. Z perspektywy wspólnej prognozowany [redacted] wydatków wynosi w wariacie z RSS od [redacted] do [redacted] rocznie.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że największy wpływ na wyniki miało [redacted]

Według analityków Agencji analiza wnioskodawcy wiąże się z ograniczeniami, w tym niepewnością dotyczącą liczebności populacji docelowej w pierwszym roku refundacji i poziomu wyszczepialności.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, zakładające (AR wnioskodawcy, rozdz. 10):



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania szczepionki Shingrix we wskazaniu profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Belgia – <https://www.health.belgium.be/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dniu 30.10.2024 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Shingrix. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych: francuskie (HAS), nowozelandzkie (PHARMAC), australijskie (PBAC), brytyjskie (JCVI), holenderskie (ZIN), kanadyjskie (NACI) oraz jedną pozytywną warunkową belgijską (SHC). Nie odnaleziono rekomendacji negatywnych. W odnalezionych rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na wyniki punktów końcowych dotyczących skuteczności szczepienia oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa, a także na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej.

W pięciu analizowanych rekomendacjach wskazuje się na zasadność stosowania inaktywowanej szczepionki Shingrix w populacji osób powyżej 18 r.ż. ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na półpasiec u osób:

- **przed lub po przeszczepieniu komórek macierzystych:** 4 pozytywne rekomendacje: ZIN, SHC (warunkowa), PHARMAC, PBAC;
- **z nowotworem litym lub hematologicznym, leczonych immunosupresyjnie:** 5 pozytywnych rekomendacji: ZIN, SCH (warunkowa), PBAC, HAS, PBAC
- **po niedawnym lub planowanym przeszczepieniu organu:** ZIN, SCH (warunkowa), PHARMAC, PBAC
- **zakażonych wirusem HIV:** 5 pozytywnych rekomendacji: ZIN, SCH (warunkowa), PHARMAC, HAS, PBAC
- **przyjmujących leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs):** 3 pozytywne rekomendacje: PHARMAC, PBAC, SHC (warunkowa)
- **z końcowym stadiem choroby nerek** 2 pozytywne rekomendacje: PHARMAC, PBAC
- **z pierwotnym niedoborem odporności:** 3 pozytywne rekomendacje: HAS, PHARMAC, PBAC

W większości rekomendacji refundacyjnych zwraca się uwagę, że włączenie szczepionki Shingrix do publicznego programu szczepień jest uzasadnione zarówno z perspektywy zdrowotnej, jak i ekonomicznej, ponieważ pozwoli uniknąć kosztów związanych z leczeniem i hospitalizacją osób cierpiących na półpasiec i jego powikłania.

W oparciu o analizę kosztów, skuteczności oraz korzyści zdrowotnych Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) w 2022 r. zdecydowała, aby dodać szczepionkę Shingrix do listy leków refundowanych w Nowej Zelandii. Podobnie holenderski Zorginstituut Nederland (ZIN) zauważył, że włączenie Shingrix do programu szczepień będzie miało pozytywny wpływ na zdrowie publiczne, zmniejszając liczbę przypadków półpaśca i komplikacji z nim związanych, co z kolei przełoży się na oszczędności w systemie opieki zdrowotnej w dłuższym okresie. Szczepionka od czerwca 2021 roku jest refundowana dla osób w wieku 18 lat i starszych z określonych grup ryzyka.

W 2024 r. francuski Haute Autorité de Santé (HAS) zarekomendował profilaktykę półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych oraz osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych ze zwiększonym ryzykiem półpaśca.

W 2022 r. belgijski Superior Health Council (SHC) pozytywnie warunkowo zarekomendował szczepienie przeciwko półpaścowi rekombinowaną szczepionką z adiuwantem (Shingrix) dla dorosłych ≥ 60 lat oraz dla osób z obniżoną odpornością, w tym tych, którzy są w trakcie terapii immunosupresyjnej w wieku ≥ 16 lat oraz pacjentów poddawanych terapii z wykorzystaniem inhibitorów JAK. SCH zasugerował uwzględnienie badań kosztów i efektywności, które miały zostać przedstawione w raporcie KCE (Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg). Analiza KCE wykazała, że szczepionka Shingrix stosowana we wnioskowanych grupach docelowych, obecnie nie jest kosztowo efektywna. Oczekiwana korzyść zdrowotna ze szczepionki jest stosunkowo ograniczona, a aktualna cena jest zbyt wysoka. Ostatecznie szczepionka Shingrix od 1 listopada 2023 roku jest refundowana dla osób dorosłych: z nowotworem hematologicznym lub innym nowotworem złośliwym, zakażonych wirusem HIV oraz pacjentów, po transplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych lub transplantacji narządów, lub którzy kwalifikują się do transplantacji.

Natomiast brytyjski Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) i kanadyjski National Advisory Committee on Immunization (NACI) rekomendują szczepienie dorosłych w wieku 50 lat i starszych. JCVI zalecił zmianę krajowego programu szczepień, tak aby szczepionka Shingrix była rutynowo podawana osobom w wieku 60 lat i osobom z obniżoną odpornością w wieku 50 lat i więcej. NACI pracuje obecnie nad wprowadzeniem nowych wytycznych dla szczepionki Shingrix: wskazanie RZV dla dorosłych w wieku 18 lat i starszych, którzy są lub będą narażeni na zwiększone ryzyko półpaśca z powodu niedoborów odporności lub immunosupresji spowodowanej znaną chorobą lub terapią. Raport nie został jeszcze opublikowany.

Ponadto szczepionka na półpasiec jest refundowana w Niemczech w ramach systemu publicznego ubezpieczenia zdrowotnego GKV "Gesetzliche Krankenversicherung, dla określonych grup wiekowych i osób z podwyższonym ryzykiem. Od 2019 r. zgodnie z rekomendacjami Ständigen Impfkommision (STIKO), szczepionka Shingrix jest uznawana za standardową szczepionkę dla osób powyżej 60. roku życia oraz dla osób powyżej 50. roku życia, które mają zwiększone ryzyko z powodu chorób podstawowych lub osłabienia układu odpornościowego. W przypadku spełnienia określonych warunków, osoby ubezpieczone w GKV mogą otrzymać szczepienie bezpłatnie.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 55. Rekomendacje refundacyjne dla szczepionki przeciw półpaścowi Shingrix

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2024 (Francja)	Profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych oraz osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych ze zwiększonym ryzykiem półpaśca	<p>Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W treści rekomendacji zwrócono uwagę na stałą potrzebę medyczną dotyczącą dostępu do szczepionek o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu półpaścowi i neuralgii półpaścowej, w szczególności u osób z czynnikami ryzyka, a także na udowodnioną skuteczność szczepionki Shingrix w porównaniu z placebo u osób z prawidłową odpornością w wieku 50 lat i starszych oraz u osób z obniżoną odpornością w wieku 18 lat i starszych. Wskazano również na inne dostępne dane, w tym z dziesięcioletniego badania obserwacyjnego, sugerujące ogólną skuteczność szczepionki Shingrix na poziomie 81,6% oraz z metaanalizy sieciowej sugerujące wyższą skuteczność w stosunku do szczepionki Zostavax, a także na korzystny profil bezpieczeństwa leku Shingrix. Odnotowano jednak brak solidnych danych porównawczych dotyczących stosowania obydwóch tych szczepionek u osób z prawidłową odpornością oraz niepewność dotyczącą w szczególności skuteczności długoterminowej i potrzeby stosowania dawek przypominających, zwłaszcza u osób z obniżoną odpornością. Zwrócono również uwagę na fakt, iż konieczność podawania dawek przypominających nie została określona przez producenta. W rekomendacji zalecono stawkę refundacji wynoszącą 65%.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi HAS z 29.02.2024 r. zwiększone ryzyko półpaśca dotyczy osób, u których występuje niedobór odporności spowodowany zaburzeniami wrodzonymi (np. pierwotny niedobór odporności) lub nabytymi (np. immunosupresja związana z zakażeniem HIV) lub stosowanym leczeniem (np. długotrwała terapia kortykosteroidami lub leczenie immunosupresyjne).</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>PHARMAC 2023 i 2024 (Nowa Zelandia)</p>	<p>1. Osoby w wieku 65 lat 2. Osoby z osłabionym układem odpornościowym w wieku 18 lat i starsze: A. Osoby przed i po przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku kostnego lub terapii komórkowej B. Osoby przed lub po przeszczepieniu narządów stałych C. Osoby z nowotworami hematologicznymi D. Osoby żyjące z niedostatecznie kontrolowaną infekcją HIV E. Osoby planujące lub otrzymujące leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs) z powodu: - polimialgii reumatycznej - toczenia rumieniowatego układuowego - reumatoidalnego zapalenia stawów F. Osoby z końcowym stadium choroby nerek (CKD 4 lub 5) G. Osoby z pierwotnym niedoborem odporności</p>	<p>Rekomendacja pozytywna Uzasadnienie: Od 1 lipca 2024 roku szczepionka Shingrix jest rekomendowana w dla wszystkich osób w wieku 65 lat; lub dla osób w wieku 18 lat i starszych we wskazaniach: a. przed lub po przeszczepieniu komórek macierzystych; b. po przeszczepie narządu stałego; c. osób z nowotworami hematologicznymi; d. osób żyjących z źle kontrolowanym zakażeniem HIV; e. planujących lub przyjmujących leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs) w przypadku toczenia rumieniowatego, polimialgii reumatycznej lub reumatoidalnego zapalenia stawów; f. schyłkową niewydolnością nerek (CKD 4 lub 5); g. pierwotną immunosupresją. Komitet uznał, że grupy osób z osłabionym układem odpornościowym uwzględnione w proponowanych kryteriach kwalifikacji mają takie samo lub większe ryzyko wystąpienia półpaśca i jego ciężkości w porównaniu do obecnie kwalifikującej się grupy wiekowej 65 lat, w oparciu o dostępne dowody kliniczne. Komitet kalkuluje, że około 15 000 osób z osłabionym układem odpornościowym skorzysta z szczepionki przeciwko półpaścowi w ciągu pierwszych dwóch lat finansowania, a kolejnych 2000 osób rocznie po tym okresie. Redukcja HZ i PHN prowadzi do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niższej śmiertelności związanej z HZ • Poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem • Zmniejszenia liczby hospitalizacji i wizyt w poradniach. <p>Komitet uznał, że finansowanie szczepionki RVZV skutkowało by znacznym zmniejszeniem liczby konsultacji w opiece podstawowej, ponieważ oczekiwano, że mniej osób będzie rozwijać półpaśiec i neuralgię popółpaścową (PHN). Komitet oszacował, że jeśli szczepionka zostanie sfinansowana, a jej przyjęcie wśród osób z osłabionym układem odpornościowym wyniesie od 50% do 80%, przy czym otrzyma ją 100% osób z ciężką immunosupresją (tj. tych, które przeszły przeszczep komórek macierzystych). Komitet uznał, że wskaźnik szczepień będzie podobny do przyjęcia szczepionki przeciwko grypie wśród osób w wieku 65 lat oraz wśród Māori i osób z wysp Pacyfiku w wieku 55 lat i starszych. Komitet zauważył, że leczenie półpaśca i PHN, takie jak walacyklowir, wciąż będzie stosowane w populacji z osłabionym układem odpornościowym w przypadku niepowodzenia szczepionki. Komitet zaznaczył, że szczepionkę RVZV można podać jednocześnie ze szczepionką przeciwko grypie, co wymagałoby podania dwóch szczepionek na jednej wizycie, a oszczędności w tym przypadku będą prawdopodobnie minimalne. Komitet zauważył, że skuteczność szczepionki prawdopodobnie będzie malała szybciej u osób z ciężką immunosupresją niż w populacji osób w wieku 65 lat i starszych. Komitet uznał, że właściwe byłoby dostosowanie założeń dotyczących malejącej skuteczności, które zostały użyte w poprzednich modelach dla szczepionki RVZV, dla podgrup zdefiniowanych według wieku. Zauważono brak dowodów dotyczących malejącej skuteczności wśród osób z osłabionym układem odpornościowym, a w przypadku braku danych uznano za stosowne dostosowanie wcześniejszych modeli w oparciu o badania kliniczne ZOE-50 i ZOE-70. Komitet wyraził zainteresowanie omówieniem odpowiedniego czasu na ponowne szczepienie, gdy dane zostaną opublikowane.</p>
<p>PBAC 2023 (Australia)</p>	<p>Profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 65 lat i starszych (w grupie rdzennych mieszkańców Australii w wieku 50 lat i starszych) oraz u osób w wieku 18 lat i starszych, u których występuje umiarkowane do wysokiego ryzyko zakażenia</p>	<p>Rekomendacja pozytywna Uzasadnienie: Rekomendacja z marca 2023 roku wraz z uzupełnieniami poszerzającymi populację docelową z lipca 2023 roku oraz z listopada 2023 roku. W treści rekomendacji oceniono skuteczność szczepienia po podaniu dwóch dawek (90-97%) jako wysoką i mimo spadku z czasem, pozostającą wysoką po 8 latach od szczepienia (84%). Przychylnono się także do twierdzenia wnioskodawcy, że pod względem bezpieczeństwa szczepienie jest „nieznacznie gorsze” w porównaniu z placebo. Podkreślono, że z uwagi na fakt, iż ocena efektywności kosztowej opiera się na założeniach dotyczących skuteczności długoterminowej szczepienia, wymagane jest monitorowanie tej skuteczności i ponowna ocena efektywności kosztowej, jeśli potrzebna okazałaby się dawka przypominająca szczepienia lub jeśli skuteczność długoterminowa byłaby niższa niż przewidywano. Wydanie decyzji uzupełniających wynikało z kwestii dotyczących efektywności kosztowej (lipiec 2023 r.: znacząco rozszerzono kryterium wieku w przypadku osób spoza grupy rdzennych mieszkańców Australii) oraz dodatkowo z potrzeby odpowiedniego zdefiniowania populacji pacjentów o zwiększonym ryzyku zakażenia (listopad 2023 r.). Ostateczna lista osób o średnim do wysokiego ryzyku zakażenia obejmuje:</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> osoby z ostrymi lub przewlekłymi nowotworami hematologicznymi, zakażeniem wirusem HIV (z liczbą komórek CD4+ <200/μl), niektórymi wrodzonymi niedoborami odporności (w tym agammaglobulinemią sprzężoną z chromosomem X, ciężkim złożonym niedoborem odporności, przewlekłą chorobą ziarniniakową) i chorobą nerek w stadium 5 lub poddawane dializie, osoby otrzymujące leczenie: terapiami komórkowymi, przeciwciałami monoklonalnymi ukierunkowanymi na komórki B i T, konwencjonalną chemioterapią nowotworów hematologicznych lub guzów narządów mięszkowych, terapią immunosupresyjną zapobiegającą odrzuceniu narządu, niektórymi konwencjonalnymi lekami immunosupresyjnymi (w tym metotreksatem w dużych dawkach, merkaptopuryną, azatiopryną, mykofenolanem, inhibitorami kalcyneuryny, inhibitorami mTOR, kladrybiną), niektórymi terapiami biologicznymi (w tym inhibitorami TNF-α, abataceptem, dupilumabem, mepolizumabem, tocilizumabem), lekami immunomodulującymi (w tym inhibitorami sfingozyno-1-fosforanu) i niektórymi doustnymi terapiami ukierunkowanymi na małe cząsteczki (w tym inhibitorami JAK, inhibitorami BTK, inhibitorami BCR-ABL).
<p>JCVI 2018-2023 (Wielka Brytania)</p>	<p>1. Osoby z ciężką immunosupresją od 50 r.ż.:</p> <p>A. Osoby z pierwotnymi lub nabytymi niedoborami odporności z powodu takich schorzeń jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> Białaczki ostre i przewlekłe oraz chłoniaki Przewlekłe choroby proliferacyjne Immunosupresją z powodu HIV/AIDS Pierwotne lub nabyte niedobory odporności Osoby, po przeszczepieniu komórek macierzystych <p>B. Osoby przyjmujące leki immunosupresyjne lub immunomodulujące</p> <p>C. Osoby z przewlekłymi chorobami zapalnymi przyjmujące terapie immunosupresyjne</p> <p>2. Osoby w wieku 60-79 lat.</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wg JCVI z 2018 r. szczepionka Shingrix była zalecana dla osób z obniżoną odpornością, w przypadku przeciwwskazań do szczepionki Zostavax u osób w wieku od 70 do 79 r.ż., jednakże w tym czasie zapasy szczepionki Shingrix były niewystarczające, aby wdrożyć tę rekomendację.</p> <p>Od 1 września 2021 r. szczepionka Shingrix była oferowana wszystkim osobom, które kwalifikowały się do szczepienia przeciwko półpaścowi, ale miały kliniczne przeciwwskazania do żywej szczepionki Zostavax ze względu na obniżoną odporność.</p> <p>W lutym 2019 r. w oparciu o model efektywności kosztowej JCVI zalecił zmianę krajowego programu szczepień, tak aby szczepionka Shingrix była rutynowo podawana osobom w wieku 60 lat i osobom z obniżoną odpornością w wieku 50 lat i więcej. JCVI zaleciło również stopniowe szczepienie osób w wieku od 60 do 70 lat. Zalecenie oparto na wysokiej skuteczności, bezpieczeństwie i immunogenności produktu Shingrix obserwowanych w badaniach klinicznych. Dowody przemawiające za wprowadzeniem szczepionki w młodszym wieku, sugerują, że Shingrix zapewnia znacznie dłuższy czas trwania ochrony przed półpaścem niż szczepionka Zostavax.</p> <p>Od 1 września 2023 r. zgodnie z Zieloną Księgą JCVI zaleciło, aby Shingrix zastąpił Zostavax w rutynowym programie szczepień oraz aby program obejmował osoby od 60. roku życia. Wdrożenie programu będzie miało miejsce w ciągu kilku lat, zaczynając od osób w wieku 65 i 70 lat. Osoby, które wcześniej były kwalifikowane, będą mogły korzystać z programu aż do swoich 80. urodzin.</p>
<p>SHC 2022 (Belgia)</p>	<p>Szczepienie przeciwko półpaścowi rekombinowaną szczepionką z adiuwantem (Shingrix) dla następujących grup docelowych: dorośli w wieku ≥60 lat, osoby z obniżoną odpornością, w tym pacjenci w wieku ≥ 16 lat, którzy są w trakcie terapii immunosupresyjnej oraz pacjenci przyjmujący inhibitory JAK.</p>	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowo:</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wyniki badań klinicznych i badań po wprowadzeniu do obrotu rekombinowanej szczepionki z adiuwantem przeciwko półpaścowi (Shingrix) wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> Badanie ZOE-50 (NEJM 2015) wykazało skuteczność szczepionki (VE) na poziomie 96% po 4-letnim okresie. Wyniki potwierdzono wśród osób starszych powyżej 70. roku życia (badanie ZOE-70). U pacjentów z obniżoną odpornością stwierdzono silną odpowiedź immunologiczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. Rekombinowana szczepionka podjednostkowa przeciwko półpaścowi zmniejsza również ryzyko neuralgii po półpaścu, z VE wynoszącą od 89% do 91%. Wyniki potwierdzono w badaniach skuteczności praktycznej, które wykazały VE w zakresie od 70% do 86%. Wyniki VE są wyższe dla rekombinowanych szczepionek podjednostkowych przeciwko półpaścowi w porównaniu do szczepionki żywej atenuowanej (Zostavax). Pośrednie wyniki długoterminowych badań kontrolnych pokazują, że VE pozostaje wysoka (powyżej 90%) po 7 latach obserwacji. <p>Szczepienie przeciwko półpaścowi jest bezpieczne. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz łagodne do umiarkowanych reakcje ogólnoustrojowe. Poważne zdarzenia niepożądane były podobne między grupą szczepioną a grupą kontrolną.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>SHC jest świadome wysokich kosztów szczepienia i sugeruje uwzględnienie badań dotyczących kosztów i efektywności przeprowadzonych przez KCE. W analizie tej stwierdzono, że szczepienie szczepionką Shingrix we wnioskowanych grupach docelowych, obecnie nie jest kosztowo efektywne. Oczekiwana korzyść zdrowotna z tej szczepionki jest stosunkowo ograniczona, a aktualna cena jest zbyt wysoka. KCE rekomenduje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie refundować szczepionki po aktualnej oficjalnej cenie 170,26 € za dawkę, niezależnie od tego, czy osoba zaszczepiona należy do jednej z grup docelowych (immunokompetentni \geq 60 lat i immunosupresyjni \geq 16 lat). • Rozważyć refundację szczepionki tylko w przypadku znacznego obniżenia jej ceny. Jako punkt odniesienia można przyjąć maksymalną cenę na poziomie około 30 € za dawkę, ustaloną na podstawie belgijskiej oceny ekonomicznej. • Jeśli uda się uzyskać obniżkę ceny, ale wpływ refundacji na budżet zostanie uznany przez RIZIV za zbyt wysoki, to RIZIV powinno rozważyć refundację szczepionki tylko dla pacjentów z obniżoną odpornością i ocenić, czy wpływ budżetowy tego bardziej ograniczonego podejścia jest akceptowalny. <p>Szczepionka Shingrix od 1 listopada 2023 roku jest refundowana w kategorii zapobiegania półpaścowi i neuralgii półpaścowej u osób dorosłych: z nowotworem hematologicznym lub innym nowotworem złośliwym, zakażonych wirusem HIV oraz pacjentów, po transplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych lub transplantacji narządów, lub którzy kwalifikują się do transplantacji.</p>
ZIN 2021 (Holandia)	<p>Szczepienie w celu zapobiegania półpaścowi u osób w wieku 18 lat i starszych z podwyższonym ryzykiem półpaśca oraz należących do następujących grup ryzyka:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. osoby, u których niedawno przeprowadzono procedurę przeszczepienia komórek macierzystych (allo-h lub autoH SCT) lub osoby, które mają zaplanowane przeszczepienie komórek macierzystych; 2. osoby z nowotworem litym lub nowotworem hematologicznym, które są leczone immunosupresyjnie, przy czym szczepienie musi być podane przed, w trakcie lub po leczeniu; 3. osoby, po przeszczepieniu organów lub przed zaplanowanym przeszczepieniu organów; 4. osoby zakażone wirusem (HIV) 	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Po uwzględnieniu kryteriów takich jak: korzystne efekty, niekorzystne efekty, doświadczenie, zastosowalność i łatwość użycia ZIN ocenił, iż rekombinowana szczepionka na półpaśca z adiuwantem (Shingrix) ma wartość dodaną w porównaniu do braku szczepienia.</p> <p>ZIN zalecił uwzględnienie rekombinowanej szczepionki przeciwko półpaścowi z adiuwantem (Shingrix) na Liście 1B i Liście 2 w Rozporządzeniu o Ubezpieczeniach Zdrowotnych.</p> <p>Umieszczenie RZV na Liście 1B spowoduje dodatkowe koszty, w zależności od wskaźnika szczepień.</p> <p>Zaleca się, aby RZV zostało włączone do regulacji dotyczących ubezpieczenia zdrowotnego, szczególnie dla osób z wyższym ryzykiem wystąpienia półpaśca. Raport zwraca również uwagę na potrzebę monitorowania dostępności szczepionki oraz jej kosztów, aby zapewnić jej opłacalność.</p>
NACI 2018 (Kanada)	<p>Zapobieganie półpaścowi i neuralgii po półpaścu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. u dorosłych w wieku 50 lat i starszych, którzy nie mają przeciwwskazań. 2. u dorosłych w wieku \geq 50 lat bez przeciwwskazań, którzy wcześniej byli szczepieni żywą, atenuowaną szczepionką przeciwko półpaścowi, powinno się oferować szczepienie dwudawkową serią RZV. Reszczepienie RZV może być rozważane co najmniej rok po LZV. 3. u dorosłych w wieku \geq 50 lat bez przeciwwskazań, którzy mieli wcześniejszy epizod HZ, powinno się oferować szczepienie dwudawkową serią RZV. Szczepienie RZV może być rozważane co najmniej rok po 	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W badaniach oceniających immunogenność szczepionki stwierdzono, że odpowiedź immunologiczna na RZV była silniejsza niż odpowiedź na żywą, atenuowaną szczepionkę przeciwko półpaścowi (LZV). Ponadto, immunogenność utrzymywała się do 9 lat po immunizacji i była podobna wśród wszystkich grup wiekowych powyżej 50. roku życia.</p> <p>Szczepionki przeciwko półpaścowi znacząco zmniejszają częstość występowania półpaśca i neuralgii półpaścowej (PHN), a także czas trwania i nasilenie HZ. Choć ochrona przed HZ pozostaje statystycznie istotna przez okres do 3 lat po immunizacji LZV, znaczące osłabienie ochrony zaobserwowano rok po immunizacji, szczególnie w starszych grupach wiekowych.</p> <p>Szczepionka RZV w porównaniu do LZV, ma lepszą efektywność kosztową we wszystkich grupach wiekowych, przez co jest bardziej opłacalnym rozwiązaniem. W grupie wiekowej 65-79 lat, RZV jest najbardziej opłacalny w porównaniu do innych grup wiekowych, ze względu na wyższe obciążenie chorobami związanymi z wiekiem (zwiększone ryzyko hospitalizacji i neuralgii półpaścowej) oraz prawdopodobieństwo, że szczepionka będzie skuteczna w latach, gdy obciążenie chorobami jest wysokie (chyba że skuteczność szczepionki osłabnie szybciej niż przewidywano).</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	epizodzie HZ. Osoby z aktywnym HZ nie powinny być szczepione przeciwko HZ. Osoby z aktywnym HZ nie powinny być szczepionką przeciwko HZ.	NACI prowadzi aktualnie prace w kontekście ostatnich zmian w następującej monografii produktu SHINGRIX: wskazanie RZV dla dorosłych w wieku 18 lat i starszych, którzy są lub będą narażeni na zwiększone ryzyko półpaśca z powodu niedoborów odporności lub immunosupresji spowodowanej znaną chorobą lub terapią. Raport nie został jeszcze opublikowany. ⁸

ZIN – Zorginstituut Nederland, **SHC** – Superior Health Council, **KCE** – Klinisch Effectiviteitsonderzoek, **RIZIV** – Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering, **NACI** – National Advisory Committee on Immunization, **HZ** – Herpes zoster, **PHN** – Postherpetic neuralgia, **LZV** – Live attenuated herpes zoster vaccine, **RZV** – recombinant subunit herpes zoster vaccine, **GKV** – Gesetzliche Krankenversicherung, **STIKO** – Ständigen Impfkommission, **HAS** – Haute Autorité de Santé; **JCVI** – Joint Committee on Vaccination and Immunisation; **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **PHARMAC** – Pharmaceutical Management Agency

⁸ [https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-\(shingles\)-vaccine.html](https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-(shingles)-vaccine.html)

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 56. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę (stan na 31.10.2023 r.) szczepionka Shingrix jest finansowana w 6 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 18.08.2024 r. znak PLR.4500.2333.2023.9.WMO (data wpływu do AOTMiT 18.08.2024), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego i ustalenie urzędowej ceny zbytu:

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

we wskazaniu: profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27.09.2024 r., znak OT.423.0.7.2024.9.AKI. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.10.2024 r. pismem znak GSK/WAW/DRZ/AOTM/UK/151024/1 z dnia 18.10.2024 r.

Problem zdrowotny

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

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

Na całym świecie, zapadalność na półpasiec waha się w zakresie od 1,2 do 3,4 przypadku na 1000 osób rocznie, wzrastając do 3,9–11,8 na 1000 osób, wśród osób powyżej 65. roku życia.

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

Alternatywne technologie medyczne

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

Analiza skuteczności

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono siedem pierwotnych badań z randomizacją porównujących zastosowanie szczepionki Shingrix® względem placebo/braku szczepienia przeciwko półpaścowi w populacji osób dorosłych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

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

- 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).

Ponadto włączono pięć badań oceniających skuteczność praktyczną szczepionki Shingrix® w populacji osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec: Baumrin 2021, Desai 2024, Izurieta 2021, Khan 2022, Kochhar 2021.

W analizie uwzględniono także jedenaście przeglądów systematycznych: Carta 2024, Gidengil 2021, Hamad 2021, Jia 2023, Mbinta 2022, Parikh 2023, Racine 2020, Senderovich 2019, Tricco 2018, Xia 2022, Zeevaert 2023.

W badaniach RCT u pacjentów z grup ryzyka, którzy zostali zaszczepieni szczepionką Shingrix, w porównaniu z grupą placebo zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść ocenianej interwencji w zakresie: potwierdzonego półpaśca: badania ZOSTER-039 (nowotwory hematologiczne) i ZOSTER-002 (pacjenci po aHSCT); podejrzenia półpaśca: ZOSTER-041 (pacjenci po przeszczepieniu nerki). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wystąpienia półpaśca w badaniach: ZOSTER-015 (pacjenci zakażone HIV) i Park 2024 (toczeń), w zakresie podejrzenia półpaśca – w badaniu ZOSTER-028 (guzy lite).

We wszystkich włączonych do analizy badaniach RCT w grupie zaszczepionej Shingrix w porównaniu do grupy placebo zaobserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź humoralna i odpowiedź komórkowa.

Dostępne badania RCT wykazały skuteczność szczepionki Shingrix w zmniejszaniu ryzyka zachorowania na półpasiec, a także w zakresie odpowiedzi humoralnej i komórkowej. Należy jednak zwrócić uwagę, że przedstawione przez wnioskodawcę dowody naukowe w niewielkim stopniu odnoszą się do wpływu szczepienia na przebieg późniejszego zachorowania na półpasiec. Ankietowani przez Agencję eksperci jako istotne klinicznie punkty końcowe wskazali nasilenie bólu w przebiegu półpaśca i w przebiegu PHN oraz związaną z tym jakość życia pacjentów. Te punkty końcowe były uwzględnione jedynie w badaniu ZOSTER-002 obejmującym pacjentów po aHSCT. Z pewną niepewnością wiąże się też czas utrzymywania się odporności po zaszczepieniu.

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest fakt, że odnalezione dowody naukowe nie obejmują części subpopulacji wskazanych w APD wnioskodawcy jako grupy o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec. Badania RCT obejmują następujące subpopulacje pacjentów: po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (aHSCT) (badanie ZOSTER 002/ZOE-HSCT oraz badanie ZOSTER-001), zakażonych HIV (badanie ZOSTER-015), po przeszczepie nerki (badanie ZOSTER-041), z nowotworami hematologicznymi (badanie ZOSTER-039), z guzami litymi (badanie ZOSTER-028), z toczeniem rumieniowatym układowym (SLE) (badanie Park 2024). Badania skuteczności praktycznej dotyczą pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit (Desai 2024, Khan 2022, Kochhar 2021), pacjentów po przeszczepie allogenicznym HCT w wieku ≥ 18 lat (Baumrin 2021), pacjentów immunokompetentnych i z upośledzeniem odporności (Izurieta 2021). Wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz przedstawił dodatkowo dowody naukowe z niższego poziomu wiarygodności obejmujące pacjentów po przeszczepieniu narządów mięszzowych, allogenicznym i autogenicznym HCT, pacjentów z CLL lub makroglobulinemią Waldenströma. Jednak w dalszym ciągu nie wyczerpuje to wszystkich grup pacjentów o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

Ponadto należy zwrócić uwagę, że większość badań skuteczności praktycznej obejmowała pacjentów w wieku od 50 lat. Jedynie w badaniu Baumrin 2021 zakres wieku pacjentów wynosił 19-76 lat, jednakże średnia wieku wynosiła 55 lat.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki metaanalizy badań ZOSTER-028 (guzy lite), ZOSTER-039 (nowotwory hematologiczne), ZOSTER-002 (pacjenci po aHSCT), ZOSTER-041 (pacjenci po przeszczepieniu nerki), ZOSTER-015 (pacjenci zakażone HIV), Park 2024 (toczeń) nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla porównania Shingrix vs placebo w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych: utrata z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, nawrót lub pogorszenie choroby podstawowej, ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem, potencjalne choroby o podłożu autoimmunologicznym, niespodziewane zdarzenia niepożądane ocenione jako związane ze szczepieniem, niespodziewane zdarzenia niepożądane ogółem.

Istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej interwencji wykazano w zakresie zdarzeń niepożądanych z kategorii: spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne, spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne 3. stopnia, spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne, spodziewane systemowe niepożądane odczyny poszczepienne 3. stopnia ciężkości uniemożliwiające codzienną aktywność

(oprócz zaburzeń żołądkowo-jelitowych), a także w przypadku niespodziewanych zdarzeń niepożądanych w 3. stopniu ciężkości.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie szczepionki Shingrix w porównaniu do braku szczepienia w populacji pacjentów po aH SCT jest terapią skuteczniejszą. Z perspektywy NFZ jest również terapią tańszą (dominującą nad komparatorem), natomiast z perspektywy wspólnej – terapią efektywną kosztowo (wartości ICUR były niższe od ustawowego progu opłacalności [redacted] w wariancie z RSS i ok. 41 tys. PLN/QALY w wariancie bez RSS). Wartości współczynników ICUR dla pozostałych subpopulacji, dla których możliwe było przedstawienie wyników w ramach wariantów populacyjnych, a także dla wariantu uśrednionego mieszczą się poniżej ustawowego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY) niezależnie od przyjętej perspektywy analizy. Natomiast z perspektywy NFZ w 14 z 22 przypadków (a także w przypadku uśrednionego wariantu) wnioskowana technologia dominuje nad komparatorem (jest jednocześnie tańsza i skuteczniejsza).

Oszacowane progowe ceny zbytu netto wnioskowanego leku [redacted]. W związku z brakiem refundowanego komparatora dla wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność przedstawionych wyników analizy ([redacted]). Największy wpływ na wyniki ICUR w stosunku do scenariusza podstawowego uzyskano dla wariantów, w których przyjęto: [redacted]. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują, że prawdopodobieństwo tego, iż wnioskowana technologia będzie kosztowo efektywna względem braku szczepienia (poniżej progu opłacalności 217 641 PLN/QALY) wynosi [redacted].

Ograniczeniem analizy jest fakt, iż [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Shingrix w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpaśiec. Wnioskodawca oszacował, że pozytywna decyzja o refundacji technologii wnioskowanej spowoduje, iż skorzysta z niej w I roku refundacji [redacted] pacjentów, w II roku – [redacted] pacjentów, w III roku – [redacted] pacjentów, w IV roku – [redacted] pacjentów i w V roku – [redacted] pacjentów.

Wyniki przedstawionej analizy z perspektywy NFZ wskazują na [redacted] wydatków wynoszący w pierwszych 5 latach refundacji w wariancie z RSS od [redacted] do [redacted] rocznie. Z perspektywy wspólnej prognozowany [redacted] wydatków wynosi w wariancie z RSS od [redacted] do [redacted] rocznie. Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że największy wpływ na wyniki miało [redacted]

Według analityków Agencji analiza wnioskodawcy wiąże się z ograniczeniami, w tym niepewnością dotyczącą liczebności populacji docelowej w pierwszym roku refundacji i poziomu wyszczepialności.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych: francuskie (HAS), nowozelandzkie (PHARMAC), australijskie (PBAC), brytyjskie (JCVI), holenderskie (ZIN), kanadyjskie (NACI) oraz jedną pozytywną warunkową belgijską (SHC). Nie odnaleziono rekomendacji negatywnych.

Dostępność refundacji jest zazwyczaj ograniczona do osób powyżej 65. lub 50. roku życia, ale w pięciu analizowanych rekomendacjach wskazuje się na zasadność stosowania inaktywowanej szczepionki Shingrix w populacji osób powyżej 18 r.ż. ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na półpasiec, m.in. u osób:

- przed lub po przeszczepieniu komórek macierzystych (ZIN, SHC, PHARMAC, PBAC);
- z nowotworem litym lub hematologicznym, leczonych immunosupresyjnie (ZIN, SCH, PBAC, HAS, PBAC)
- po niedawnym lub planowanym przeszczepieniu organu (ZIN, SCH, PHARMAC, PBAC)
- zakażonych wirusem HIV: 5 pozytywnych rekomendacji (ZIN, SCH, PHARMAC, HAS, PBAC)
- przyjmujących leki modyfikujące przebieg choroby (PHARMAC, PBAC, SHC)
- z końcowym stadium choroby nerek (PHARMAC, PBAC)
- z pierwotnym niedoborem odporności (HAS, PHARMAC, PBAC)

W odnalezionych rekomendacjach zwraca się głównie uwagę, że włączenie szczepionki Shingrix do publicznego programu szczepień jest uzasadnione zarówno z perspektywy zdrowotnej, jak i ekonomicznej, ponieważ pozwoli uniknąć kosztów związanych z leczeniem i hospitalizacją osób cierpiących na półpasiec i jego powikłania.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- 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).
- 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.
- Bengolea A, et al. Effectiveness and safety of the recombinant herpes zoster vaccine in different population groups: a systematic review and meta-analysis. ISSN 1669-9106 *MEDICINA* (Buenos Aires) 2024; 84: 00-00. https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol84-24/destacado/revision_290.pdf
- 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.
- 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.
- 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.
- 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
- 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, Piatkowska-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.
- Dagnew 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
- 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.
- 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.
- 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.

- Hirzel 2021 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.
- Izurieta 2021 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.
- Jia 2023 Jia YH, Dong YB, Jiang HY, Li AJ. Effects of herpes zoster vaccination and antiviral treatment on the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2023 May 17;14:1176920. doi: 10.3389/fneur.2023.1176920.
- Khan 2022 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
- Kochhar 2021 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.
- L'Huillier 2021 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.
- Mbinta 2022 Mbinta JF, Nguyen BP, Awuni PMA, Paynter J, Simpson CR. Post-licensure zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev*. 2022 Apr;3(4):e263-e275. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00039-3.
- Parikh 2023 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.
- Park 2024 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.
- Pleyer 2022 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.
- Racine 2020 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.
- Senderovich 2019 Senderovich H, Grewal J, Mujtaba M. Herpes zoster vaccination efficacy in the long-term care facility population: a qualitative systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2019 Aug;35(8):1451-1462. doi: 10.1080/03007995.2019.1600482.
- Stadtmauer 2014 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.
- Tricco 2018 Tricco AC, Zarin W, Cardoso R, Veroniki AA, Khan PA, Nincic V, Ghassemi M, Warren R, Sharpe JP, Page AV, Straus SE. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2018 Oct 25;363:k4029. doi: 10.1136/bmj.k4029.
- Vink 2019 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).

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.

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.

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

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACIP/CDC 2023 Advisory Committee on Immunization Practices. Vaccine Recommendations and Guidelines from ACIP: Altered Immunocompetence. Accessed April 2023. - <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>

Albrecht 2024 Albrecht MA, Levin MJ. Vaccination for the prevention of shingles (herpes zoster). 2024 <https://www.uptodate.com/contents/vaccination-for-the-prevention-of-shingles-herpes-zoster>

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

Baker 2017 Baker RJ, Mark PB, Patel RK, Stevens KK, Palmer N. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC Nephrol*. 2017 Jun 2;18(1):174.

Christopeit 2021 Christopeit M, Schmidt-Hieber M, Sprute R, Buchheidt D, Hentrich M, Karthaus M, Penack O, Ruhnke M, Weissinger F, Cornely OA, Maschmeyer G. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2021 Feb;100(2):321-336.

Cordonnier 2017 Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, Di Blasi R, Mikulska M, Rieger C, de Lavallade H, Gallo G, Lehrnbecher T, Engelhard D, Ljungman P; European Conference on Infections in Leukaemia group. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019 Jun;19(6):e200-e212.

Dębska-Ślizień 2023 Dębska-Ślizień A, Durlik M, Wawrzynowicz-Syczewska M, Sobieszcańska-Matek M, Flisiak R, Urik M. Recommendations for the prevention of Herpes zoster in solid organ transplant recipients in Poland - https://journals.viamedica.pl/renal_disease_and_transplant/article/view/97835

Ganò 2023 Ganò M, Beretta M, Lepore M, Abete R, Benatti SV, Grassini MV, Camagni S, Chiodini G, Vargiu S, Vittori C, Iachini M, Terzi A, Neri F, Pinelli D, Casotti V, Di Marco F, Ruggenenti P, Rizzi M, Colledan M, Fagioli S. Vaccination Recommendations in Solid Organ Transplant Adult Candidates and Recipients. *Vaccines (Basel)*. 2023 Oct 18;11(10):1611.

HAS 2024 SHINGRIX (adjuvanted recombinant herpes zoster vaccine) - Zoster vaccine), https://www.has-sante.fr/jcms/p_3511387/en/shingrix-adjuvanted-recombinant-herpes-zoster-vaccine-zoster-vaccine

Shingles vaccination recommendations and the role of the Shingrix vaccine; https://www.has-sante.fr/jcms/p_3498915/en/shingles-vaccination-recommendations-and-the-role-of-the-shingrix-vaccine

Henze 2022 Henze, L., Buhl, C., Sandherr, M. et al. Management of herpesvirus reactivations in patients with solid tumours and hematologic malignancies: update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) on herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and varicella zoster virus. *Ann Hematol* 101, 491–511 (2022).

Hibberd 2024 Hibberd PL, Garland JM. Immunizations in persons with HIV. 2024. <https://www.uptodate.com/contents/immunizations-in-persons-with-hiv>

JCVI 2023 shingles-vaccination-guidance-for-healthcare-professionals: <https://www.gov.uk/government/publications/shingles-vaccination-guidance-for-healthcare-professionals/shingles-immunisation-programme-information-for-healthcare-practitionerscare-practitioners> - GOV.UK [dostęp 30.10.2024]

KCE 2022	Evaluation of Shingrix vaccine against herpes zoster; https://database.inahta.org/article/22814 [dostęp: 15.10.2024]
Kroger 2022	Kroger A, Bahta L, Hunter P. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) - https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf
Ministry of Health NZ. 2020	Ministry of Health NZ. 2020. Immunisation Handbook. Chapter 23. Zoster (herpes zoster/shingles). Wellington: Ministry of Health - https://www.health.govt.nz/publication/immunisation-handbook-2020
Mirowska-Guzel 2024	Mirowska-Guzel D., Nojszewska M., Nitsch-Osuch A., et al. Komentarz Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej i Polskiego Towarzystwa Wakcynologii w sprawie stosowania szczepionki przeciwko półpaścowi u chorych na stwardnienie rozsiane i choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego - https://www.sm-ptneuro.pl/artukul/stosowanie-szczepionki-przeciwko-polpascowi-u-chorych-na-stwardnienie-rozsiane-i-spektrum
NACI 2018	An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI). Updated Recommendations on the Use of Herpes Zoster Vaccines. June 2018 – https://www.canada.ca/en/services/health/publications/healthy-living/updated-recommendations-use-herpes-zoster-vaccines.html [dostęp: 15.10.2024]
NACI 2023	Government of Canada. Herpes zoster (shingles) vaccine: Canadian Immunization Guide - Herpes zoster (shingles) vaccine: Canadian Immunization Guide - Canada.ca [dostęp: 15.10.2024]
NHS England 2023	NHS England. Changes to the GP Contract in 2023/24. https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2023/03/PRN00257-changes-to-the-gp-contract-in-23-24.pdf
PBAC 2023:	Public Summary Document – March 2023 PBAC Meeting; Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) Varicella zoster virus recombinant vaccine: Injection [1 vial] & adjuvant substance diluent [0.5 mL vial]; Shingrix® Public Summary Document – July 2023 PBAC Meeting; Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) Varicella zoster virus recombinant vaccine: Injection [1 vial] & adjuvant substance diluent [0.5 mL vial]; Shingrix®
	Public Summary Document - November 2023 PBAC meeting; Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) Varicella Zoster Virus Recombinant Vaccine: Injection 1 vial & adjuvant substance diluent 0.5 mL vial; Shingrix®
PHARMAC 2023	Recommendations made by the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) in November 2023 relating to the listing of drugs on the Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) Recommendations made by the PBAC – November 2023
PHARMAC 2023	Immunisation Advisory Committee Meeting held on 9 November 2023 https://pharmac.govt.nz/assets/2023-11-09-Immunisation-Advisory-Committee-Record.pdf [dostęp 30.10.2024]
PHARMAC 2023	Immunisation Advisory Committee Meeting held on 26 March 2024 https://pharmac.govt.nz/assets/2024-03-26-Immunisation-Advisory-Committee-Record.pdf [dostęp 30.10.2024]
PTD 2024	Narbutt J, Żuber Z, Lesiak A, Bień N, Szepietowski JC. Vaccinations in Selected Immune-Related Diseases Treated with Biological Drugs and JAK Inhibitors—Literature Review and Statement of Experts from Polish Dermatological Society. <i>Vaccines</i> . 2024; 12(1):82
PTG 2023	Eder P, Łodyga M, Gawron-Kiszka M, et al.. Guidelines for the management of ulcerative colitis. Recommendations of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology. <i>Prz Gastroenterol</i> . 2023;18(1):1-42.
PTHiT i PALG 2023	Hus I, Giannopoulos K, Jamroziak K, et al. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists, and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2023. <i>Acta Haematol Pol</i> 2023;54(6):342-371.
PTN AIDS 2023	Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2023 - https://www.ptnaids.pl/images/pliki/aids_2023-zakladki.pdf
PTW / PTMR / PTD / PTBB / PTN 2023	Kuchar E., Rudnicka L., Kocot-Kępska M. i wsp.: Szczepienie przeciwko półpaścowi. Zalecenia grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Wakcynologii, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. <i>Med. Prakt.</i> , 2023; 5: 64–72. https://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/wytyczne/polpasiec-wytyczne/321988,szczepienie-przeciwko-polpascowi-zalecenia-grupy-ekspertow-ptw-ptmr-ptd-ptbb-i-ptn

SHC 2022	Superior Health Council. Vaccination against herpes zoster; https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20220906_shc-9684_herpes_zoster_vweb.pdf [dostęp: 15.10.2024]
Stanowisko ekspertów Kucharz 2023	Kucharz J., Wysocki P., Krzakowski M., et al. Zapobieganie zakażeniom wirusem herpes zoster u chorych na nowotwory łagłe — stanowisko ekspertów. <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> - 2023
STIKO 2024	Epidemiologisches Bulletin 4/2024; RKI; https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/04_24.pdf?_blob=publicationFile [dostęp: 15.10.2024]
ZIN 2021	Zorginstituut Nederland. GVS advice RZV (Shingrix®) for the prevention of herpes zoster and related post-herpetic neuralgia 2021; https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2021/06/14/gvs-advice-shingrix [dostęp: 15.10.2024]

Pozostałe publikacje

Albrecht 2023	Albrecht P., Goryński P. Zagrożenie półpaścem i jego powikłaniami w Polsce wobec możliwości zapobiegania drogą szczepień. <i>Terapia w gabinecie lekarza rodzinnego</i> . 2023; 4(423):20-29. https://terapia.com.pl/sites/default/files/2023-08/20-29_04_2023.pdf
ChPL Shingrix	Charakterystyka Produktu Leczniczego Shingrix (data ostatniej aktualizacji 05.12.2023) https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/shingrix-epar-product-information_pl.pdf
Giannelos 2024	Giannelos N, Francq B, Curran D. Differential Utility Losses in Herpes Zoster Cases Between Vaccinated and Unvaccinated Subjects: A Meta-analysis of Three Clinical Trials. <i>Clin Drug Investig</i> . 2024 May;44(5):293-301.
Kuchar 2023	Kuchar E.; Półpasiec - objawy, przyczyny, powikłania, leczenie; https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/choroby/zakazenia-wirusowe/158210.polpasiec-objawy-przyczyny-powiklania-leczenie [dostęp 24.10.2024]
Morrison 2015	Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, Zhang JH, Looney DJ, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. <i>Clin Infect Dis</i> . 2015 Mar 15;60(6):900-9.
Zaborowski 2018	Zaborowski P, Dubiel B. Półpasiec. W: <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna</i> 2018; 2386-2388.

