

Rekombinantná vakcína proti herpes zoster (Shingrix) u dospelých pacientov na prevenciu pásového oparu (herpes zoster) a postherpetickej neuralgie

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Štandardné hodnotenie lieku

Číslo žiadosti:

39278

ATC skupina:

J07BK03

ŠÚKL kód:

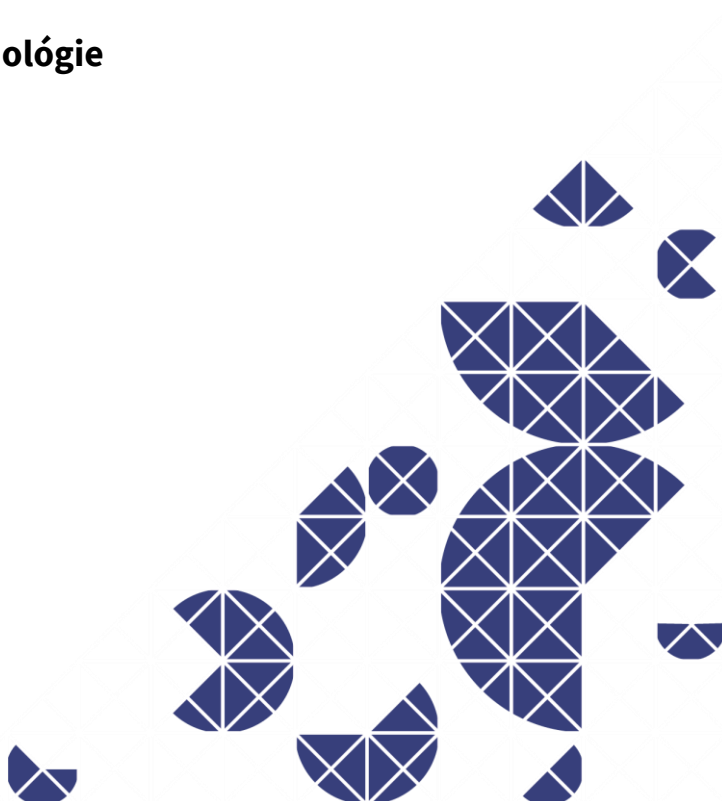
7535C

Publikované dňa:

02.10.2026

Link:

<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona č. 358/2021 Z. z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie vakcíny Shingrix v indikácii prevencia pásového oparu (herpes zoster) a postherpetickej neuralgie u dospelých pacientov, **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR) neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 157 € a zľave ■■■ % oproti požadovanej výške úhrady vo výške ■■■ €. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa § 7 zákona č. 363/2011 Z. z. s ohľadom na prahové hodnoty pre rok 2026.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti, preto odporúčame zvážiť požadovanie adekvátnej zľavy od DR, ktorá zníži túto neistotu.

Odôvodnenie

Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

- Herpes zoster (HZ), tiež známy ako pásový opar, vzniká reaktiváciou latentného vírusu varicella-zoster, ktorý po primárnej infekcii spôsobujúcej ovčie kiahne pretrváva v senzorických gangliách. Herpes zoster sa vyznačuje bolestivou, jednostrannou vezikulárnou erupciou (drobné, čírou tekutinou naplnené pľuzgieriky na koži alebo sliznici), ktorá sa zvyčajne vyskytuje v jednom alebo dvoch susediacich dermatómoch (oblasť kože, ktorá je inervovaná nervovými vláknami z jedného miechového koreňa). Najtypickejší je výsev vyrážok v oblasti trupu – na hrudi alebo v oblasti drieku spredu alebo zozadu. Menej ako 20 % pacientov, u ktorých sa objaví vyrážka, má významné systémové príznaky, ako je bolesť hlavy, horúčka, nevoľnosť alebo únava. Najčastejšou komplikáciou herpes zoster je postherpetická neuralgia (PHN). PHN sa často definuje ako výrazná bolesť pretrvávajúca 90 dní po vzniku vyrážky, ktorá sa vyskytuje u 10 až 15 % pacientov s herpes zoster, pričom jedinci nad 60 rokov tvoria 50 % týchto prípadov. Kožná diseminácia nie je život ohrozujúca. Aktuálne na Slovensku nie je kategorizovaná žiadna vakcína ani liek určený na prevenciu ochorenia.
- Hodnotený liečebný režim:
 - **RZV** = rekombinantná vakcína proti herpes zoster (z angl. recombinant zoster vaccine). Vakcína Shingrix nemá status lieku na ojedinelé ochorenia (z angl. orphan status). Vakcína nie je považovaná za inovatívnu liečbu (ATMP z angl. advanced therapy medicinal product).
- Komparátorom je:
 - **Režim bez vakcinácie**

Klinický dôkaz a jeho limitácie

Rekombinantná vakcína proti HZ preukázala v porovnaní s placebom účinnosť v znižovaní výskytu HZ. Klinický prínos bol preukázaný na základe štúdií ZOE-50 a ZOE-70 a ich združenej analýze, ktoré porovnávali účinnosť RZV voči placebo. Prínos voči relevantnému komparátoru režim bez vakcinácie (v štúdiách zastúpené placebo) považujeme za dokázaný.

- **Počas štúdií ZOE-50 a ZOE-70 na HZ-asociovanú mortalitu nezomrel žiadny pacient.** Výsledky neboli štatisticky spracované z dôvodu nízkeho výskytu udalostí. V rámci sledovania bezpečnosti bola sledovaná úmrtnosť z akejkoľvek príčiny, kde:
 - v štúdií ZOE-50 zomrelo 0,14 % pacientov v ramene s RZV a 0,19 % pacientov v ramene s placebom a
 - v štúdií ZOE-70 zomrelo 6,13 % pacientov v ramene s RZV a 6,6 % pacientov v ramene s placebom.
- **RZV viedla k štatisticky významnému zníženiu rizika výskytu HZ s účinnosťou:**
 - **97,4 % (95 % CI: 90,1 – 99,7; p < 0,001) u pacientov vo veku 60 – 69 rokov** (incidencia HZ 0,3 v ramene RZV a 10,8 v ramene s placebom) v štúdií ZOE-50,
 - **91,3 % (95 % CI: 86,0 – 94,9; p < 0,001) u pacientov vo veku 70 – 79 rokov** (incidencia HZ 0,8 v ramene RZV a 8,9 v ramene s placebom) a

- **91,4 % (95 % CI: 80,2 – 97,0; p < 0,001) u pacientov vo veku nad 80 rokov** (incidencia HZ 1,0 v ramene RZV a 11,1 v ramene s placebom) v združenej analýze štúdií ZOE-50 a ZOE-70.

Výsledky pokladáme za klinicky relevantné na základe vstupu klinickej odborníčky B, ktorá za klinicky významnú odpoveď považuje zníženie vzniku pásového oparu o viac ako 90% u dospelých vo veku 50 rokov a viac.

- **RZV viedla k zníženiu rizika výskytu PHN s účinnosťou:**

- **100,0 % (95 % CI: -442,9 – 100,0; p = 0,51) u pacientov vo veku 60 – 69 rokov** v štúdii ZOE-50,
- **93,0 % (95 % CI: 72,4 – 99,2; p < 0,001) u pacientov vo veku 70 – 79 rokov** a
- **71,2 % (95 % CI: -51,6 – 97,1; p = 0,18) u pacientov vo veku nad 80 rokov** v združenej analýze štúdií ZOE-50 a ZOE-70.

Výsledky boli štatisticky významné len u pacientov vo veku 70 – 79 rokov, pričom vo zvyšných dvoch vekových kategóriách bol podľa DR počet prípadov v ramene s placebom nedostatočný na dosiahnutie štatisticky významného výsledku.

- **Kvalita života bola v dotazníku EQ-5D (z angl. The EuroQol five-dimensions) sledovaná len u pacientov s výskytom HZ. Medzi pacientmi s HZ neboli zistené štatisticky významné rozdiely medzi ramenami RZV a placebo.** Porovnanie kvality života medzi ramenami v celkovej populácii (bez ohľadu na výskyt HZ) nemáme z dotazníka EQ-5D k dispozícii.

Pomocou dotazníka bolesti spôsobenej HZ – ZBPI (z angl. Zoster Brief Pain Inventory) boli zistené štatisticky významné rozdiely v prospech RZV v distribúcii kategórie „najhoršia bolesť“ za posledných 24 hodín v združenej analýze (p = 0,032) **a priemernej bolesti počas celého trvania HZ epizódy** v štúdii ZOE-50 (p = 0,049) a aj v združenej analýze (p = 0,043). RZV v porovnaní s placebom výrazne znížila celkovú záťaž HZ súvisiacu s bolesťou aj narušením bežných denných aktivít. Tento prínos však odráža najmä nižší počet prípadov HZ v očkovanom ramene, nie jednoznačne miernejší priebeh u pacientov, ktorí HZ napriek očkovaniu dostali.

- **V rámci sledovania bezpečnosti bola hodnotená reaktogenita RZV a bezpečnosť RZV.** Združená analýza údajov o reaktogenite zo štúdií ZOE-50 a ZOE-70 identifikovala bolesť v mieste vpichu ako najčastejšie hlásené lokálny príznak a bolesť svalov (myalgia), únavu a bolesť hlavy ako najčastejšie celkové príznaky v oboch ramenách. **Výskyt príznakov bol značne vyšší v ramene RZV.** Združená analýza údajov o bezpečnosti RZV zo štúdií ZOE-50 a ZOE-70 identifikovala podobnú mieru hlásenia SAE v ramenách RZV a placebo v časových bodoch 30 dní a 1 rok po poslednom očkovaní. Podiely fatálnych SAE boli podobné v oboch skupinách. **Výskyt SAE bol porovnateľný v oboch ramenách.**
- **Internú a externú validitu štúdie pokladáme za dobrú.** Identifikovali sme limitácie a zdroje neistoty, hlavné z nich sú **nezahrnutie imunokompromitovaných pacientov do štúdií ZOE-50 a ZOE-70 a nedostatočne veľká vzorka pacientov na posúdenie účinnosti vakcíny voči PHN.**

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

- **Vakcína Shingrix pri požadovanej výške úhrady ■■■ € za balenie nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti.**
- V pôvodnom nastavení modelu od DR dosiahla vakcína Shingrix voči režimu bez vakcinácie ICUR vo výške 48,0-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota bola 48,0-tisíc €/QALY.
V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje vakcína Shingrix voči režimu bez vakcinácie ICUR vo výške 56,0-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 48,0-tisíc €/QALY. Vakcína Shingrix dosahuje klinický prínos voči režimu bez vakcinácie +■■■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■■■ €¹.
- **Aby bola vakcína Shingrix nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 157 € a zľavu ■■■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■■■ €.**

¹ ■■■ QALY a inkrementálne náklady sú výsledkom modelovania, kedy rameno s intervenciou obsahuje očkovaných aj neočkovaných pacientov.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený so strednou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Hlavný zdroj neistoty je spôsob výpočtu poklesu QALY vplyvom HZ. Okrem toho ďalšie zdroje neistoty sú nemodelovanie poklesu disutilít vekom a použitie údajov britskej populácie a spôsob výpočtu poklesu QALY vplyvom PHN.

- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:

Úpravy so zverejneným vplyvom v časti 5:

- Úprava účinnosti RZV v prevencii HZ na základe výsledkov štúdií ZOE-50 a ZOE-70 (-3,3-tisíc €/QALY).
- Úprava poklesu QALY vplyvom HZ a PHN – úprava vo výpočte podielu imunokompromitovaných pacientov (-2,6-tisíc €/QALY).
- Úprava incidencie PHN – úprava vo výpočte podielu pacientov s HIV a transplantáciou hematopoetických buniek (-2,4-tisíc €/QALY).

Dopad na rozpočet

- Odhadujeme sumárnu úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) za profylaxiu vakcínou Shingrix pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí plávajúci rok od kategorizácie vakcíny vo výške ■■■■ €. Hrubý a čistý dopad sú rovnaké.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadovanej miery zaočkovanosti pacientov a jej časovom vývoji.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Obsah

Záver odborného hodnotenia	2
Obsah	5
Použité skratky	6
Časový priebeh hodnotenia	8
Informácie o dokumente	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritériá	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
2.3. Oslovení odborníci a pacientske organizácie	12
2.4. Metodické limitácie	13
3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	14
3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)	14
3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)	15
3.3. Opis intervencie (B0001)	15
3.4. Registrácia technológie (A0020)	16
3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0021)	16
3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)	16
3.7. Relevantné komparátory (B0001)	16
3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory	16
4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti	18
4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti	18
4.2. Výsledky účinnosti	22
4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti	26
4.4. Výsledky bezpečnosti	26
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	28
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	32
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoeconomického modelu (E0012, E0013)	32
5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoeconomického modelu (E0006)	37
5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)	38
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	40
6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO	40
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	42
7.1. Etická analýza	42
7.2. Organizačné aspekty	43
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	43
7.4. Právne aspekty	44
8. Zdroje	45
9. Apendix	47
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	47
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	56
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov	56
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov	56
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie	57

Tabuľky

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia	10
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií	18
Tabuľka 3: Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie ZOE-50 a ZOE-70	20
Tabuľka 4: Kohorty účastníkov v štúdii ZOE-50 a v štúdii ZOE-70	22

Tabuľka 5: Výsledky celkovej účinnosti vakcíny pri znižovaní rizika HZ v štúdiách ZOE-50, ZOE-70 a v združenej analýze	22
Tabuľka 6: Výsledky celkovej účinnosti vakcíny pri znižovaní rizika PHN v združenej analýze	23
Tabuľka 7: DR a NIHO nastavenie incidencie PHN	33
Tabuľka 8: DR a NIHO nastavenie účinnosti vakcíny po 2 dávke v prevencii HZ	34
Tabuľka 9: DR a NIHO nastavenie poklesu QALY vplyvom HZ a PHN	35
Tabuľka 10: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR	37
Tabuľka 11: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu	38
Tabuľka 12: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	38
Tabuľka 13: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky	40
Tabuľka 14: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	41

Obrázky

Obrázok 1: Vstupné charakteristiky pacientov v štúdii ZOE-50	21
Obrázok 2: Vstupné charakteristiky pacientov v štúdii ZOE-70 a v združenej analýze	21
Obrázok 3: Výsledky dotazníka EQ-5D v štúdii ZOE-50 a združenej analýze počas prvých 28 dní po objavení sa vyrážky	23
Obrázok 4: Priemerné EQ-5D skóre počas prvých 28 dní po objavení sa vyrážky v štúdii ZOE-50 a v združenej analýze v jednotlivých ramenách	24
Obrázok 5: Skóre závažnosti a zaťaženia chorobou HZ (na základe ZBPI kategórie „najhoršia bolesť“ za posledných 24 hodín) v štúdii ZOE-50 a v združenej analýze	24
Obrázok 6: Skóre závažnosti a interferencie s každodennými aktivitami u pacientov s HZ (na základe ZBPI skóre v každodenných aktivitách) v štúdii ZOE-50 a v združenej analýze	25
Obrázok 7: Distribúcia kategórie „najhoršia bolesť“ za posledných 24 hodín a priemernej bolesti nameranej dotazníkom ZBPI počas celého trvania HZ epizódy v štúdii ZOE-50 a v združenej analýze	25
Obrázok 8: AE v štúdii ZOE-50	27
Obrázok 9: AE v štúdii ZOE-70	28
Obrázok 10: Účinnosť vakcíny proti HZ v štúdiách ZOE 50 a ZOE-70 a v pokračujúcej štúdii ZOE-LTFU v mTVC populácii pacientov	30
Obrázok 11: Štruktúra farmakoekonomického modelu dodaného DR	33

Použité skratky

AE	Nežiaduca udalosť (z angl. Adverse Event)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemický kód, systém klasifikácie liečiv (z angl. The Anatomical Therapeutic Chemical code)
ATMP	Liek na inovatívnu liečbu (z angl. Advanced Therapy Medicinal Product)
CDC	Centrum pre kontrolu a prevenciu chorôb (z angl. Center for Disease Control and Prevention)
CE	Označenie európskej zhody (z fr. Conformité Européenne)
CI	Konfidenčný interval, interval spoľahlivosti (z angl. Confidence Interval)
CTCAE	Spoločné terminologické kritériá pre AE v 5.0 (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DR	Držiteľ registrácie
DRG	z angl. Diagnosis-Related Group
EBM	Medicína založená na dôkazoch (z angl. Evidence-Based Medicine)
EMA	Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency)
EQ-5D	Dotazník kvality života EuroQoL skupiny, 5 hodnotených oblastí (z angl. The EuroQoL five-dimensions)
EUnetHTA	Európska sieť HTA agentúr (z angl. European Network for Health Technology Assessment)
FEM	Farmakoekonomický model
FER	Farmakoekonomický rozbor
HDP	Hrubý domáci produkt
HIV	Vírus ľudskej imunodeficiencie (z angl. Human Immunodeficiency Virus)

HRQoL	Kvalita života súvisiaca so zdravím (z angl. Health Related Quality of Life)
HTA	Hodnotenie zdravotníckych technológií (z angl. Health Technology Assessment)
HZ	Herpes zoster
ICUR	Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov (z angl. Incremental Cost-Utility Ratio)
IO	Indikačné obmedzenie
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia
mTVC	Modifikovaná vakcinovaná kohorta (z angl. Modified Total Vaccinated Cohort)
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCI	Národný onkologický inštitút (z angl. National Cancer Institute)
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	Anglický Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva (z angl. The National Institute for Health and Care Excellence)
NIHO	Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
OS	Celkové prežívanie (z angl. Overall survival)
PHN	Postherpetická neuralgia
PICO	Populácia, intervencia, komparátor, ukazovatele (z angl. Population, Intervention, Comparator, Outcomes)
PLA	Placebo
QALY	Rok života v štandardizovanej kvalite (z angl. Quality-Adjusted Life Year)
RCT	Randomizovaná kontrolovaná klinická štúdia (z angl. Randomized Controlled Trial)
RZV	Rekombinantná vakcína proti herpes zoster (z angl. Recombinant Zoster Vaccine)
SAE	Závažná nežiaduca udalosť (z angl. Serious Adverse Event)
SPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics)
SÚKL	Český Štátny ústav pre kontrolu liečiv (z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv)
ŠÚ SR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TOT	Čas na liečbe (z angl. Time on Treatment)
TVC	Celková očkovaná kohorta (z angl. Total Vaccine Cohort)
VAS	Vizuálno-analógová stupnica
VE _{HZ}	Celková účinnosť vakcíny pri znižovaní rizika HZ, z angl. vaccine efficacy against herpes zoster
VE _{PHN}	Celková účinnosť vakcíny pri znižovaní rizika PHN, z angl. vaccine efficacy against postherpetic neuralgia
VZP	Verejné zdravotné poistenie
VZV	Vírus varicella-zoster
ZBPI	Dotazník bolesti spôsobenej HZ (z angl. Zoster Brief Pain Inventory)

Časový priebeh hodnotenia

Rozhodujúce začatie plynutia lehoty	10.03.2026
Vydanie NIHO hodnotenia	02.10.2026
Celkové trvanie hodnotenia	207 dní

Informácie o dokumente

Autori

RNDr. Jana Zagrabanová, PhD.
Mgr. Katarína Bratka Gáliková
Mgr. Ivan Piovarči, PhD.

Rola autorov: JZ je prvou autorkou hodnotenia; KBG dohliadala na vypracovanie medicínskych aspektov hodnotenia (najmä časti 3, 4 a 7); IP dohliadal na vypracovanie ekonomických aspektov hodnotenia (najmä časti 5 a 6).

Podpora

Klinickí odborníci:	Odborníčka A:	MUDr. Etela Janeková, PhD.
	Odborníčka B:	MUDr. Leitmann Tatiana
	Odborník C:	MUDr. Peter Mikuš, PhD.
	Odborníčka D:	MUDr. Andrea Vándorová

Vydavateľ a zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Zagrabanová J., Bratka Gáliková K., Piovarči I.: Rekombinantná vakcína (Shingrix) u dospelých pacientov na prevenciu pásového oparu (herpes zoster) a postherpetickej neuralgie. Štandardné hodnotenie lieku číslo L237; 2026; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade s internou smernicou NIHO o transparentnosti vypracovanou podľa princípov Vykonávacieho nariadenia Komisie (EÚ) 2024/2745 z 25. októbra 2024, ktorým sa stanovujú pravidlá uplatňovania nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2021/2282, pokiaľ ide o riadenie konfliktov záujmov v rámci spoločnej práce Koordinátnej skupiny členských štátov pre hodnotenie zdravotníckych technológií a jej podskupín. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO. Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model® verzia 3.0, vyvinutý v rámci EUnetHTA. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona č. 358/2021 Z. z.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť hodnotenej intervencie v porovnaní s relevantnými komparátormi na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a nežiaduce udalosti?
2. Splňa hodnotená intervencia zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade hradenia hodnotenej intervencie?
4. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady hodnotenej intervencie?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICOS - kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (Population)	
	Diagnóza: • Pásový opar (Herpes zoster), postherpetická neuralgia • MKCH-10²: B02, G53.0 Indikácia podľa EMA³: • Shingrix je indikovaný na prevenciu pásového oparu (herpes zoster, HZ) a postherpetickej neuralgie (PHN): ○ dospelým vo veku 50 rokov alebo starším; ○ dospelým vo veku 18 rokov alebo starším, ktorí majú zvýšené riziko vzniku HZ. Indikačné obmedzenie požadované držiteľom registrácie: • Vakcína ako hradená liečba sa môže indikovať na prevenciu pásového oparu (herpes zoster, HZ) a postherpetickej neuralgie (PHN) dospelým vo veku 60 rokov alebo starším.
Intervencia (Intervention)	
	RZV – rekombinantná vakcína proti herpes zoster • Farmakoterapeutická skupina: Očkovacie látky, očkovacie látky proti vírusu Varicella zoster • Neživá vakcína proti HZ • Shingrix sa má podávať intramuskulárne (odporúčanie je do deltového svalu). Základná očkovacia schéma pozostáva z dvoch 0,5 ml dávok: po prvej dávke nasleduje podanie druhej dávky o 2 mesiace neskôr.
Komparátor (Comparator)	
	Režim bez vakcinácie
Ukazovatele (Outcomes)	
○ Klinická účinnosť	Mortalita • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie) • Incidencia celkovej a HZ-asociovanej mortality

² MKCH-10 – Medzinárodná klasifikácia chorôb, 10. revízia.

³ EMA – Európska lieková agentúra (z angl. European Medicines Agency).

	Morbidita • VE_{HZ} (celková účinnosť vakcíny pri znižovaní rizika HZ, z angl. vaccine efficacy against herpes zoster) • VE_{PHN} (celková účinnosť vakcíny pri znižovaní rizika PHN, z angl. vaccine efficacy against postherpetic neuralgia) Kvalita života • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D⁴ a dotazníky špecifické pre ochorenie
○ Bezpečnosť	Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí: • závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) • nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (Study design)	
○ Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (z angl. randomized clinical trials, RCTs) a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> • ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov medicíny založenej na dôkazoch (z angl. evidence-based medicine, EBM)
○ Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich. <i>Ak nie sú dostupné, tak:</i> • Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie • Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu • Prospektívne observačné štúdie • Jednoramenné štúdie
○ Ekonomické hodnotenie	Farmakoeconomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
○ Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

⁴ [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí a svoje pociťované zdravie na vizuálno-analógovej stupnici. Vyššie skóre naznačuje lepšiu kvalitu života.

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1 boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmakoekonomický rozbor, publikácie, farmakoekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované pomocou formálneho konsenzuálneho procesu odborníkmi z rôznych oblastí.
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných slovenských a zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a ďalšie zdroje.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.

Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných agentúr pre hodnotenie zdravotníckych technológií (HTA):

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako už v minulosti hodnotila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine.
- Hodnotenia SÚKL sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Oznámenie o rozpracovaní hodnotenia bolo publikované na webe niho.sk dňa 25.5.2026.

V rámci zapojenia odborníkov boli 25.5.2026 oslovení zástupcovia Slovenskej geriatrickej spoločnosti, Slovenskej spoločnosti všeobecného praktického lekárstva, Slovenskej epidemiologickej a vakcinologickej spoločnosti, Slovenskej spoločnosti pre geriatriciu a hlavní odborníci pre geriatriciu, všeobecné lekárstvo, klinickú imunológiu

a alergológiu a epidemiológiu. Do hodnotenia sa zapojilo 5 odborníkov, pričom jedno hodnotenie z dôvodu nevyplnenia konfliktu záujmov nebolo možné zahrnúť do hodnotenia.

Pacientska organizácia bola vyhľadaná ručne a prvotne kontaktovaná 25.5.2026. Do hodnotenia sme oslovili pacientsku organizáciu Bodkáčik. Do hodnotenia sa nezapojila žiadna pacientska organizácia.

2.4. Metodické limitácie

Pri príprave hodnotenia vykonávame nesystematický prehľad literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov. Z dôvodu časových a kapacitných obmedzení zvyčajne nevytvárame vlastné modely, ale kriticky hodnotíme podklady od držiteľa registrácie. Získané vstupy odborníkov a zahrnuté dáta nemusia dostatočne reprezentovať klinickú prax na celom Slovensku.

Vysvetlenie k používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytneme MZ SR. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť príliš vysoká. Farmaceutické spoločnosti sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hrazené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 €, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 €.

Európske štáty vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hrazeným na Slovensku (DR si neohroží cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu, či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou, napríklad anglického NICE, zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčíernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií.

3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0025	Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

Ochorenie [1]

Infekcia vírusom varicella-zoster (VZV) spôsobuje dve klinicky odlišné ochorenia. Primárna infekcia VZV vedie k ovčím kiahňam (varicella). Herpes zoster (HZ), tiež známy ako pásový opar, vzniká reaktiváciou latentného VZV, ktorý sa počas ovčích kiahní dostal do senzorických ganglií.

Najčastejšou komplikáciou herpes zoster je postherpetická neuralgia (PHN). PHN sa často definuje ako výrazná bolesť pretrvávajúca 90 dní po vzniku vyrážky, ktorá sa vyskytuje u 10 až 15 % pacientov s herpes zoster, pričom jedinci nad 60 rokov tvoria 50 % týchto prípadov.

Rizikové faktory ochorenia [1]

Primárny rizikový faktor a nevyhnutná podmienka vzniku HZ je predošlá infekcia VZV. Prirodzený priebeh herpes zoster je ovplyvnený imunitným stavom pacienta. Reaktiváciu ovplyvňuje prirodzené starnutie imunitného systému (imunosenescencia), imunokompromitácia (poškodenie prirodzených obranných mechanizmov) súvisiaca s ochorením alebo iatrogénna imunosupresia (znížená funkcia imunitného systému spôsobená ako vedľajší účinok inej liečby). Rizikové skupiny pre vznik HZ sú starší pacienti, imunokompromitovaní pacienti (pacienti po transplantácii orgánov, autoimunitným ochorením, HIV⁵ infekciou a i.).

Závažnosť a symptómy [1, 2]

Herpes zoster sa vyznačuje bolestivou, jednostrannou vezikulárnou erupciou (drobné, čírou tekutinou naplnené pľuzgieriky na koži alebo sliznici), ktorá sa zvyčajne vyskytuje v jednom alebo dvoch susediacich dermatómoch (oblasť kože, ktorá je senzitivne zásobovaná nervovými vláknami z jedného miechového koreňa). Najtypickejším je výsev vyrážok v oblasti trupu – na hrudi alebo v oblasti drieku spredu alebo zozadu. Menej ako 20 % pacientov, u ktorých sa objaví vyrážka, má významné systémové príznaky, ako je bolesť hlavy, horúčka, nevoľnosť alebo únava. U niektorých pacientov sa vyvinú závažnejšie symptómy, ako napríklad PHN. U niektorých pacientov sa môže vyvinúť očné, ušné alebo neurologické ochorenie. Môže sa vyskytnúť aj diseminovaná infekcia, ktorá zahŕňa rozsiahle kožné alebo viscerálne postihnutie (pneumónia, hepatitída, meningitída, encefalitída, cievna mozgová

⁵ HIV = vírus ľudskej imunodeficiencie, z angl. Human Immunodeficiency Virus

príhoda a i.), ale typicky sa prejavuje u imunokompromitovaných pacientov. Kožná diseminácia nie je život ohrozujúca, je však znakom virémie, pri ktorej môže dôjsť ku komplikáciám.

Ochorenie väčšinou prebehne ako nepríjemné, ale u inak zdravého človeka samolimitujúce ochorenie v trvaní 14 – 21 dní. Približne 1 až 6 % jedincov zažije rekurenciu herpes zoster.

PHN sa často definuje ako výrazná bolesť pretrvávajúca 90 dní po vzniku vyrážky. Významná bolesť sa považuje za bolesť úrovne 3 alebo vyššej na stupnici bolesti od 1 do 10. Senzorické príznaky PHN môžu zahŕňať aj necitlivosť, dysestéziu (porucha vnemov), svrbenie a alodýniu (bolesť z podnetov, ktoré za normálnych okolností bolesť nespôsobujú, napr. jemný dotyk, oblečenie) v postihnutom dermatóme. Imunosuprimovaní pacienti majú vyššie riziko vývoja PHN. Pacienti, ktorí dostanú vakcínu proti herpes zoster, majú menšiu pravdepodobnosť vzniku PHN, a to aj v prípade, že sa herpes zoster vyskytne.

3.2. Manažment a liečba pacienta (A0025)

3.2.1 Národné a medzinárodné odporúčania

Medzinárodné odporúčania S2k⁶ na diagnózu a starostlivosť o pacientov s herpes zoster a postherpetickej neuralgie [3] uvádzajú, že nakoľko herpes zoster a jeho komplikácie predstavujú značnú výzvu v oblasti zdravotnej starostlivosti, je naliehavo indikovaná prevencia očkovaním. Primárnym cieľom očkovania proti herpes zoster je inhibovať reaktiváciu VZV a tým predchádzať herpes zoster, PHN a iným komplikáciám. Podľa odporúčaní sú k dispozícii dve vakcíny:

- Zostavax – atenuovaná živá vakcína, ktorá bola 01.06.2025 deregistrovaná EMA na žiadosť DR vakcíny [4];
- Shingrix - inaktivovaná adjuvantná podjednotková vakcína.

Podľa klinickej odborníčky A existuje štandardný postup pre manažment bolesti pri herpes zoster. Podľa štandardov sa na liečbu bolesti pri herpes zoster podľa závažnosti využívajú analgetiká, anxiolytiká, antihistaminiká, vitamíny, antivirotiká, nervové blokády, kortikosteroidy, antidepresíva, antikonvulzíva, neuroleptiká a lokálna liečba. Na liečbu bolesti pri PHN sa používajú v rámci farmakologickej liečby kontinuálne neuroaxiálne blokády [5].

3.2.2 Klinická prax na Slovensku

Klinickí odborníci neuvádzajú dostupnosť inej profylaktickej možnosti na prevenciu vzniku HZ a PHN. Klinickí odborníci uviedli len liečbu samotného ochorenia herpes zoster pomocou antivirotickej liečby, analgetík, lokálnej liečby pluzgierikov na urýchlenie hojenia a zabránenie sekundárnej infekcii, prípadné užívanie vitamínov. Na liečbu PHN sa používa terapia neuropatickej bolesti, niekedy sa podávajú antidepresíva a antiepileptiká.

3.3. Opis intervencie (B0001)

RZV (rekombinantná vakcína proti herpes zoster, z angl. recombinant zoster vaccine; Farmakoterapeutická skupina: Očkovacie látky, očkovacie látky proti vírusu Varicella zoster, ATC kód: J07BK03) Shingrix je neživá vakcína proti HZ, pozostávajúca z:

- subjednotkového antigénu - rekombinantnej skrátenej formy obalového glykoproteínu E vírusu varicella zoster,
- adjuvantného systému AS01B - pozostáva z lipozómov a dvoch imunostimulátorov.

Vakcína by mala zosilniť imunitnú odpoveď a zabezpečiť vysokú a dlhodobú ochranu proti HZ a jeho komplikáciám [6].

Shingrix je prášok a suspenzia na injekčnú suspenziu a má sa podávať intramuskulárne (odporúčanie je do deltového svalu). Základná očkovacia schéma pozostáva z dvoch 0,5 ml dávok: po prvej dávke nasleduje

⁶ Odporúčania vypracované pomocou formálneho konsenzuálneho procesu dermatológmi, virológmi, oftalmológmi, otorinolaryngológmi, neurológmi, pediatriami a anesteziológmi/specialistami na bolesť

podanie druhej dávky o 2 mesiace neskôr. Ak je potrebná flexibilita v očkovacej schéme, druhá dávka sa môže podať 2 až 6 mesiacov po prvej dávke [7].

3.4. Registrácia technológie (A0020)

Shingrix nemá status lieku určeného na ojedinelé ochorenia (orphan). Nejde o liek na inovatívnu liečbu (z angl. advanced therapy medicinal product, ATMP) [8].

Indikácia podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (z angl. Summary of Product Characteristics, SPC):

„Shingrix je indikovaný na prevenciu pásového oparu (herpes zoster, HZ) a postherpetickej neuralgie (PHN):

- dospelým vo veku 50 rokov alebo starším;
- dospelým vo veku 18 rokov alebo starším, ktorí majú zvýšené riziko vzniku HZ.“

3.5. Stav kategorizácie na Slovensku (A0021)

Na Slovensku liek Shingrix nie je kategorizovaný a DR v minulosti o kategorizáciu nežiadal. Nemáme k dispozícii indície, že by bol liek preplácaný cez tzv. výnimkový režim v zmysle § 88 Zákona 363/2011.

3.6. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR navrhuje maximálnu úhradu zdravotnej poisťovne za balenie lieku Shingrix prášok a suspenzia na injekčnú suspenziu (intramuskulárne podanie, plu inu 1x50 µg + 1x0,5 ml (liek.inj.skl.)) pre túto indikáciu vo výške ■■■ €, ktorá zodpovedá zľave ■■■ % z maximálnej ceny lieku vo verejnej lekární vo výške 156,78 €. Navrhovaná úhrada predpokladá nulový doplatok pacienta.

Požadované indikačné obmedzenie (IO), ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

„Vakcína ako hrazená liečba sa môže indikovať na prevenciu pásového oparu (herpes zoster, HZ) a postherpetickej neuralgie (PHN) dospelým vo veku 60 rokov alebo starším.“

Stanovisko k požadovanému indikačnému a preskripčnému obmedzeniu:

Akceptujeme navrhované indikačné obmedzenie (IO) a nezahrnutie preskripčného obmedzenia (PO). Indikačné obmedzenie je oproti indikácii v SPC zúžené.

3.7. Relevantné komparátory (B0001)

V hodnotenej indikácii považujeme za relevantný komparátor režim bez vakcinácie. Relevantný komparátor podľa NIHO je v súlade s názorom DR. Podrobnejšiu diskusiu k výberu komparátorov uvádzame nižšie.

Diskusia k výberu relevantných komparátorov

S komparátorom navrhnutým DR súhlasíme, nakoľko na prevenciu herpes zoster nie je na Slovensku aktuálne (k termínu 10/2026) kategorizovaný a ani v klinickej praxi využívaný žiadny liek ani vakcína. Porovnávanie profylaktickej liečby (vakcinácia) s neprofylaktickou liečbou nepovažujeme za adekvátne, vzhľadom na iný charakter liečby.

3.8. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

V hodnotenej indikácii nepovažujeme za relevantný komparátor atenuovanú živú vakcínu Zostavax, atenuovanú živú vakcínu Varivax a antivirotiká, lokálnu liečbu, analgetiká ani iné liečivá na liečbu HZ a PHN.

Atenuovaná živá vakcína Zostavax bola 01.06.2025 deregistrovaná EMA na žiadosť DR vakcíny [4]. Nemáme indikácie, že by bola v slovenskej klinickej praxi podávaná ako neregistrovaný liek.

Atenuovaná živá vakcína Varivax nie je relevantný komparátor, nakoľko je zameraný na prevenciu ovčích kiahní (Varicella) a nie na prevenciu herpes zoster. Podľa Centra pre kontrolu a prevenciu chorôb (z angl. Center for Disease Control and Prevention, CDC) je vakcína Shingrix odporúčaná aj u pacientov, ktorí boli predtým očkovaní vakcínou

proti ovčím kiahňam [9]. Predpokladáme, že vakcína Shingrix nebude v klinickej praxi nahrádzať vakcínu Varivax. Predpokladáme jej využitie u týchto pacientov aj v slovenskej klinickej praxi.

Antivirotiká, lokálnu liečbu, analgetiká a iné liečivá na liečbu HZ a PHN nepokladáme za relevantný komparátor, nakoľko slúžia na liečbu prebiehajúceho ochorenia. Za relevantné komparátory pokladáme tie, ktoré sú cielené na prevenciu ochorenia.

4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu s ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?

4.1. Klinické štúdie pre ukazovatele účinnosti

Nižšie uvádzame prehľad klinických dôkazov, ktoré považujeme za relevantné pre účely tohto hodnotenia.

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT01165177	Zoster-006 (ZOE-50)	RZV	PLA	15 411 (7 698:7 713)	ukončená
NCT01165229	Zoster-022 (ZOE-70)	RZV	PLA	13 163 (6 541:6 622)	ukončená

RZV = rekombinantná vakcína proti herpes zoster; PLA = placebo

[10, 11, 12, 13]

4.1.1 Základná charakteristika

ZOE-50 a ZOE-70 boli randomizované, placebom kontrolované, pre investigátora a pacientov zaslepené, multinárodné klinické štúdie fázy III, ktoré porovnávali účinok vakcíny RZV a placebo. Pacienti v oboch štúdiách boli do ramien rozdelení v pomere 1:1 a stratifikovaní boli na základe regiónu (Ázia a Austrália, Európa, Latinská Amerika, Severná Amerika) a vekovej skupiny (50 až 59, 60 až 69 a ≥70 rokov). Štúdia ZOE-50 zahŕňala pacientov vo veku 50 rokov a viac a štúdia ZOE-70 pacientov vo veku 70 rokov a viac. Pacienti vo veku nad 70 rokov boli najprv náhodne zaradení buď do štúdie ZOE-50, alebo ZOE-70 a až následne randomizovaní na podanie dvoch dávok RZV alebo placebo. Vakcína alebo placebo (fyziologický roztok) boli podané (0,5 ml) do deltového svalu v mesiaci 0 a 2. Vykonané boli 3 analýzy, v ktorých boli spracované:

- výsledky pacientov zo štúdie ZOE-50;
- výsledky pacientov zo štúdie ZOE-70;
- združená analýza výsledkov pacientov z oboch štúdií: ZOE-50 a ZOE-70 [12, 13].

Podľa protokolov štúdie ZOE-50 a ZOE-70, po ukončení štúdie (ak vakcína preukáže dostatočné dôkazy o účinnosti a bezpečnosti), pacientom v ramene s placebom môže byť ponúknutá vakcína RZV [12 – Study Protocol, 13 – Study Protocol]. Pacienti, ktorí dostali aspoň jednu dávku RZV, mohli pokračovať do štúdie ZOE-LTFU [14]. Štúdiu ZOE-LTFU nepokladáme za relevantnú pre tohto hodnotenie, nakoľko v nej boli zahrnutí iba očkovaní pacienti, preto jej výsledky nebudeme reportovať.

Sponzorom štúdií bol GlaxoSmithKline [10, 11].

4.1.2 Hodnotené ukazovatele

Mortalita

Incidencia celkovej a HZ-asociovej mortality definovaná ako incidencia celkovej a HZ-asociovej mortality počas trvania štúdie [12 – Study Protocol, 13 – Study Protocol]. V oboch štúdiách to bol sekundárny ukazovateľ.

Morbidita [12 – Study Protocol, 13 – Study Protocol]

Celková účinnosť vakcíny pri znižovaní rizika HZ (z angl. vaccine efficacy against herpes zoster, VE_{HZ}) bola hodnotená na základe výskytu potvrdených prípadov HZ v porovnaní s placebom u dospelých vo veku 50 rokov a starších (ZOE-50) alebo 70 rokov a starších (ZOE-70) v modifikovanej vakcinovanej kohorte (vylúčení boli pacienti, ktorí neobdržali druhú dávku očkovania alebo dostali HZ do 1 mesiaca po druhej dávke; z angl. modified total vaccinated cohort, mTVC). V štúdiách ZOE-50 a ZOE-70 to bol primárny ukazovateľ⁷. V rámci združenej analýzy z oboch štúdií bola VE_{HZ} tiež primárnym ukazovateľom.

Celková účinnosť vakcíny pri znižovaní rizika PHN (z angl. vaccine efficacy against postherpetic neuralgia, VE_{PHN}) bola hodnotená na základe výskytu prípadov PHN v porovnaní s placebom u dospelých vo veku 50 rokov a starších (ZOE-50) alebo 70 rokov a starších (ZOE-70) v mTVC. V štúdiách ZOE-50 a ZOE-70 to bol sekundárny ukazovateľ⁷. V rámci združenej analýzy z oboch štúdií bola VE_{PHN} primárnym ukazovateľom.

Kvalita života

EQ-5D (z angl. European Quality of Life 5 Dimensions) je štandardizovaný dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou troj- alebo päťstupňovej (3L/5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód. Skóre na vizuálno-analógovej stupnici (VAS) EQ-5D sa pohybuje od 0 do 100 a skóre indexovej utility sa pohybuje typicky od 0 do 1,0; vyššie skóre naznačuje lepší zdravotný stav.

Dotazník bolesti spôsobenej HZ (z angl. Zoster Brief Pain Inventory, ZBPI) je dotazník kvality života. V dotazníku pacienti hodnotenia štyri kategórie bolesti (najmenšia, najhoršia, priemerná za posledných 24 hodín a aktuálna) na 11-bodovej likertovej škále (0–10, pričom 10 označuje najhoršiu predstaviteľnú bolesť) [15]. Kategória „najhoršia bolesť“ za posledných 24 hodín sa podľa DR a iných zdrojov považuje za spoľahlivý indikátor bolesti a bola použitá na meranie celkovej účinnosti vakcíny pri znižovaní záťaže choroby súvisiacej s bolesťou pri HZ [15, 16, 17, 18]. Dotazník ZBPI tiež hodnotí mieru, do akej bolesť HZ interferuje so siedmimi každodennými aktivitami: všeobecná aktivita, nálada, schopnosť chôdze, práca, vzťahy s ostatnými, spánok a radosť zo života. Všetky sa hodnotia na 11-bodovej likertovej škále, kde 0 znamená „neinterferuje“ a 10 „úplne interferuje“. Súhrnné skóre každodenných aktivít sa vypočíta sprimerovaním skóre pre sedem aktivít [15].

4.1.3 Populácia

Inklúzne a exklúzne kritériá

Hlavné inklúzne a exklúzne kritériá v štúdiách ZOE-50 a ZOE-70 sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 3). Kompletne inklúzne a exklúzne kritériá je možné nájsť v protokoloch štúdií [12 – Study Protocol, 13 – Study Protocol].

⁷ Pôvodne bol v štúdií ZOE-70 protokolom definovaný koprímárny ukazovateľ zahŕňajúci VE_{HZ} a VE_{PHN} . Protokol štúdie ZOE-70 bol počas štúdie upravený tak, že VE_{HZ} bola primárnym ukazovateľom a VE_{PHN} sekundárnym.

Tabuľka 3: Inklúzne a exklúzne kritériá štúdie ZOE-50 a ZOE-70

Inklúzne kritériá
• vek 50 rokov alebo viac v čase podania prvej dávky vakcíny v štúdiu ZOE-50 a vek 70 rokov alebo viac v čase podania prvej dávky vakcíny v štúdiu ZOE-70 • poskytnutie písomného informovaného súhlasu • podľa posúdenia skúšajúceho lekára schopnosť a ochota dodržiavať požiadavky protokolu, napr. vyplňanie denníkových kariet/dotazníkov, účasť na kontrolných návštevách a pravidelný kontakt umožňujúci hodnotenie počas trvania štúdie
Exklúzne kritériá
• anamnéza HZ • predchádzajúce očkovanie proti varicelle alebo HZ, či už registrovaným prípravkom alebo v rámci účasti v predchádzajúcej vakcinačnej štúdiu (vrátane očkovania detskou vakcínou proti varicelle) • akýkoľvek potvrdený alebo suspektný stav imunosupresie alebo imunodeficiencie v dôsledku ochorenia (napr. malignita, infekcia HIV) alebo imunosupresívnej/cytotoxickéj liečby (napr. lieky používané pri chemoterapii nádorových ochorení, po transplantácii orgánov alebo pri liečbe autoimunitných ochorení) • anamnéza alergického ochorenia alebo alergických reakcií, ktoré by mohli byť zhoršené ktoroukoľvek zložkou vakcíny; to zahŕňalo aj alergické reakcie na iné materiály alebo vybavenie súvisiace s účasťou v štúdiu (napr. materiály potenciálne obsahujúce latex, ako rukavice či striekačky; vakcína a injekčné liekovky použité v tejto štúdiu však latex neobsahovali); • významné základné ochorenie, ktoré by podľa názoru skúšajúceho lekára mohlo brániť dokončeniu štúdie (napr. život ohrozujúce ochorenie s predpokladaným prežitím kratším ako 4 roky); • podanie imunoglobulínov alebo akýchkoľvek krvných derivátov v priebehu 90 dní pred podaním prvej dávky skúšanej vakcíny alebo plánované podanie takýchto prípravkov počas štúdie • akékoľvek iné ochorenie alebo stav (napr. rozsiahla psoriáza, chronický bolestivý syndróm, kognitívne poruchy, závažná porucha sluchu), ktoré by podľa názoru skúšajúceho lekára mohli interferovať s hodnoteniami požadovanými protokolom štúdie • chronické podávanie imunosupresív alebo iných imunomodulačných liekov (definované ako >15 po sebe nasledujúcich dní) v priebehu 6 mesiacov pred podaním prvej dávky vakcíny; v prípade kortikosteroidov bolo povolené podávanie prednizónu v dávke <20 mg/deň alebo ekvivalentu; inhalačné a lokálne kortikosteroidy boli povolené.

Zdroj: [6]

Opis populácie

Východiskové charakteristiky účastníkov v štúdiu ZOE-50, ZOE-70 a združenej analýzy ZOE-50 a ZOE-70 sú uvedené na obrázkoch nižšie (Obrázok 1, Obrázok 2). Pre hodnotenie je relevantná populácia pacientov nad 60 rokov, pre ktorú nemáme k dispozícii vstupné charakteristiky pacientov. Výsledky sú reportované len v relevantnej patientskej populácii.

Obrázok 1: Vstupné charakteristiky pacientov v štúdiu ZOE-50

Table 1. Characteristics of the Participants at Baseline (Total Vaccinated Cohort).*			
Characteristic	HZ/su Group (N = 7698)	Placebo Group (N = 7713)	All Participants (N = 15,411)
Age			
Mean ($\pm$ SD) at first dose	62.4 $\pm$ 9.0	62.3 $\pm$ 9.0	62.3 $\pm$ 9.0
Age group — no. (%)			
50–59 yr	3645 (47.3)	3644 (47.2)	7,289 (47.3)
60–69 yr	2244 (29.2)	2246 (29.1)	4,490 (29.1)
70 yr or older	1809 (23.5)	1823 (23.6)	3,632 (23.6)
Sex — no. (%)			
Female	4711 (61.2)	4713 (61.1)	9,424 (61.2)
Male	2987 (38.8)	3000 (38.9)	5,987 (38.8)
Race — no. (%)†			
White	5532 (71.9)	5535 (71.8)	11,067 (71.8)
Black	140 (1.8)	130 (1.7)	270 (1.8)
Asian	1466 (19.0)	1470 (19.1)	2,936 (19.1)
Other	560 (7.3)	578 (7.5)	1,138 (7.4)
Region — no. (%)			
Asia or Australia	1642 (21.3)	1642 (21.3)	3,284 (21.3)
Europe	3941 (51.2)	3948 (51.2)	7,889 (51.2)
Latin America	772 (10.0)	779 (10.1)	1,551 (10.1)
North America	1343 (17.4)	1344 (17.4)	2,687 (17.4)

* There were no significant differences between the groups. The percentages may not total 100 because of rounding.

† Race was self-reported.

Zdroj: [12]

Obrázok 2: Vstupné charakteristiky pacientov v štúdiu ZOE-70 a v združenej analýze

Characteristics	ZOE-70			Pooled ZOE-70 and ZOE-50		
	HZ/su group (N=6,950)	Placebo group (N=6,950)	Total (N=13,900)	HZ/su group (N=8,758)	Placebo group (N=8,773)	Total (N=17,531)
Age						
Mean age at first dose, yr $\pm$ SD*	75.6 $\pm$ 4.7	75.6 $\pm$ 4.7	75.6 $\pm$ 4.7	75.6 $\pm$ 4.7	75.5 $\pm$ 4.7	75.5 $\pm$ 4.7
70–79 yr, no. (%)	5,414 (77.9)	5,420 (78.0)	10,834 (77.9)	6,837 (78.1)	6,856 (78.1)	13,693 (78.1)
$\geq$ 80 yr, no. (%)	1,536 (22.1)	1,530 (22.0)	3,066 (22.1)	1,921 (21.9)	1,917 (21.9)	3,838 (21.9)
Sex, no. (%)						
Female	3,789 (54.5)	3,836 (55.2)	7,625 (54.9)	4,802 (54.8)	4,845 (55.2)	9,647 (55.0)
Male	3,161 (45.5)	3,114 (44.8)	6,275 (45.1)	3,956 (45.2)	3,928 (44.8)	7,884 (45.0)
Race, no. (%)†						
White	5,347 (76.9)	5,348 (76.9)	10,695 (76.9)	6,753 (77.1)	6,753 (77.0)	13,506 (77.0)
Black	79 (1.1)	67 (1.0)	146 (1.1)	91 (1.0)	88 (1.0)	179 (1.0)
Asian	1,216 (17.5)	1,218 (17.5)	2,434 (17.5)	1,538 (17.6)	1,536 (17.5)	3,074 (17.5)
Other	308 (4.4)	317 (4.6)	625 (4.5)	376 (4.3)	396 (4.5)	772 (4.4)
Region, no. (%)						
Asia or Australia	1,317 (18.9)	1,319 (19.0)	2,636 (19.0)	1,661 (19.0)	1,664 (19.0)	3,325 (19.0)
Europe	3,758 (54.1)	3,753 (54.0)	7,511 (54.0)	4,739 (54.1)	4,737 (54.0)	9,476 (54.1)
Latin America	537 (7.7)	538 (7.7)	1,075 (7.7)	662 (7.6)	671 (7.6)	1,333 (7.6)
North America	1,338 (19.3)	1,340 (19.3)	2,678 (19.3)	1,696 (19.4)	1,701 (19.4)	3,397 (19.4)

Zdroj: [6]

Údaje boli zberané pre:

- celkovú očkovanú kohortu (z angl. total vaccine cohort, TVC), v ktorej sa vykonala analýza bezpečnosti;
- modifikovanú TVC (mTVC), ktorá vylučovala účastníkov, ktorí nedostali druhú dávku vakcíny alebo u ktorých bol potvrdený výskyt HZ do 1 mesiaca po podaní druhej dávky.

- Reaktogenitovú podskupinu, v ktorej sa zaznamenávala incidencia a charakter lokálnych a celkových vopred sledovaných symptómov [6].

Počet účastníkov v jednotlivých kohortách je zobrazený v tabuľke nižšie (Tabuľka 4).

Tabuľka 4: Kohorty účastníkov v štúdií ZOE-50 a v štúdií ZOE-70

Definícia študijnej kohorty	ZOE-50 - RZV	ZOE-50 - placebo	ZOE-70 - RZV	ZOE-70 - placebo
Celková očkovaná kohorta	7 698	7 713	6 950	6 950
Modifikovaná celková očkovaná kohorta	7 344	7 415	6 541	6 622
Denníková / reaktogenitová podskupina	4 460	4 466	512	513

Zdroj:[6]

4.1.4 Čas analýzy dát

Medián dĺžky sledovania bol 3,2 roka od očkovania v štúdií ZOE-50 a 3,7 roka v štúdií ZOE-70 [6]. Obe štúdie mali v 04/2015 zozbierané dáta do finálnej analýzy a aktuálne sú ukončené [14].

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

Incidencia celkovej a HZ-asociovej mortality

Počas štúdií ZOE-50 a ZOE-70 na HZ-epizódu nezomrel žiadny pacient [10, 19]. V rámci sledovania bezpečnosti bola sledovaná úmrtnosť z akejkoľvek príčiny, kde zomrelo v štúdií ZOE-50 0,14 % pacientov v ramene s RZV a 0,19 % pacientov v ramene s placebom [10], v štúdií ZOE-70 6,13 % pacientov v ramene s RZV a 6,6 % pacientov v ramene s placebom [11].

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Celková účinnosť vakcíny pri znižovaní rizika HZ [6]

VE_{HZ} v mTVC je zobrazená v tabuľke nižšie (Tabuľka 5).

Tabuľka 5: Výsledky celkovej účinnosti vakcíny pri znižovaní rizika HZ v štúdiách ZOE-50, ZOE-70 a v združenej analýze

Štúdia / vek (roky)	RZV		Placebo		VE_{HZ}	
	n/N	Incidencia HZ*	n/N	Incidencia HZ*	VE_{HZ} , % (95 % CI)	p-hodnota
ZOE-50						
60-69	2/2141	0,3	75/2166	10,8	97,4 (90,1-99,7)	<0,001
≥70	1/1711	0,2	48/1724	9,4	97,9 (87,9-100,0)	<0,001
ZOE-70						
Celkovo (≥70)	23/6541	0,9	223/6622	9,2	89,8 (84,2-93,7)	<0,001
70-79	17/5114	0,9	169/5189	8,8	90,0 (83,5-94,4)	<0,001
≥80	6/1427	1,2	54/1433	11,0	89,1 (74,6-96,2)	<0,001
Združená analýza ZOE-70 a ZOE-50						
Celkovo (≥70)	25/8250	0,8	284/8346	9,3	91,3 (86,8-94,5)	<0,001
70-79	19/6468	0,8	216/6554	8,9	91,3 (86,0-94,9)	<0,001
≥80	6/1782	1,0	68/1792	11,1	91,4 (80,2-97,0)	<0,001

CI = konfidenčný interval, z angl. confidence interval; HZ = herpes zoster; n = počet pacientov s HZ; N = celkový počet pacientov; RZV = rekombinantná vakcína proti herpes zoster; VE_{HZ} = celková účinnosť vakcíny pri znižovaní rizika HZ (z angl. vaccine efficacy against herpes zoster)

* Incidencia bola vypočítaná ako podiel počtu potvrdených prípadov HZ a kumulatívneho času sledovania pacientov v riziku, (tzv. osobo-roky), tento podiel bol následne vynásobený 1 000 Zdroj: [6]

Celková účinnosť vakcíny pri znižovaní výskytu PHN [6]

VE_{PHN} v mTVC je zobrazená v tabuľke nižšie (Tabuľka 6).

Tabuľka 6: Výsledky celkovej účinnosti vakcíny pri znižovaní rizika PHN v združenej analýze

Vek (roky)	RZV		Placebo		VE _{HZ}	
	n/N	Incidenca PHN**	n/N	Incidenca PHN**	VE _{PHN} , % (95 % CI)	p-hodnota
ZOE-50 a združená analýza ZOE-70 a ZOE-50						
60-69	0/2140	0,0	2/2166	0,2	100,0 (-442,9 – 100,0)	0,51*
70-79	2/6468	0,1	29/6554	1,2	93,0 (72,4 – 99,2)	<0,001
≥80	2/1782	0,3	7/1792	1,1	71,2 (-51,6 – 97,1)	0,18*

CI = konfidenčný interval, z angl. confidence interval; n = počet pacientov s PHN; N = celkový počet pacientov; PHN = postherpetická neuralgia; RZV = rekombinantná vakcína proti herpes zoster; VE_{PHN} = celková účinnosť vakcíny pri znižovaní rizika PHN (z angl. vaccine efficacy against postherpetic neuralgia)

* Podľa DR bol počet prípadov v skupine s placebom nedostatočný na dosiahnutie štatisticky významného výsledku.

** Incidenca bola vypočítaná ako podiel počtu potvrdených prípadov HZ a kumulatívneho času sledovania pacientov v riziku, (tzv. osobo-roky), tento podiel bol následne vynásobený 1 000Zdroj: [6]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

EQ-5D [15, 20]

Medzi ramenami s pacientmi v ramene RZV a placebom sa v priebehu času nepozoroval žiadny štatisticky významný rozdiel v odhadovanom skóre užitočnosti EQ-5D alebo VAS EQ-5D [20]. Výsledky EQ-5D dotazníka sú uvedené nižšie (Obrázok 3 – zmena v kvalite života u pacientov, u ktorých sa HZ rozvinul, bez ohľadu na rameno; Obrázok 4 – rozdiel v kvalite života u pacientov, u ktorých sa HZ rozvinul medzi ramenami v čase).

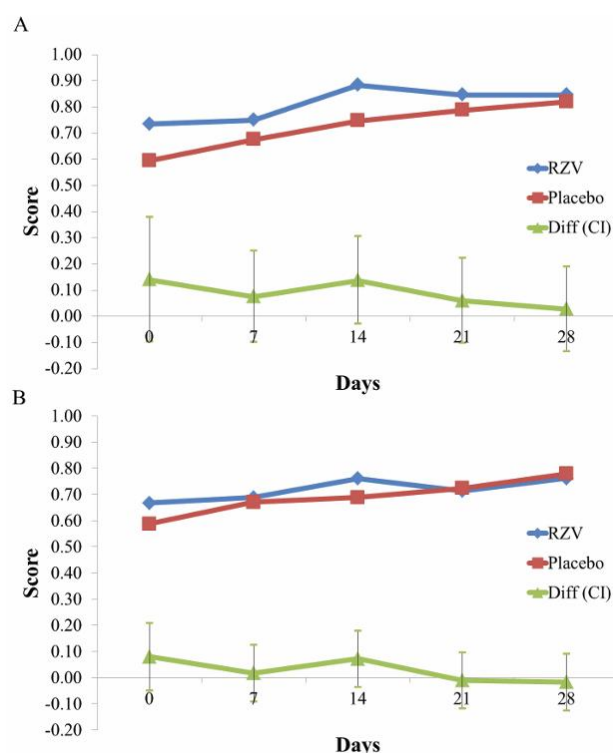
Obrázok 3: Výsledky dotazníka EQ-5D v štúdií ZOE-50 a združenej analýze počas prvých 28 dní po objavení sa vyrážky

Age Group (YOA)	Time Point	LS Means Estimate	Estimated Utility Loss	95% CI
ZOE-50 study 50–59	Pre-HZ	0.880		
	Day 0	0.622	0.258	(0.204, 0.313)
	Week 1	0.685	0.195	(0.136, 0.254)
	Week 2	0.736	0.145	(0.081, 0.208)
	Week 3	0.821	0.059	(–0.007, 0.125)
	Week 4	0.872	0.008	(–0.060, 0.076)
	Pre-HZ	0.879		
	Day 0	0.637	0.242	(0.176, 0.308)
	Week 1	0.713	0.166	(0.102, 0.230)
	Week 2	0.791	0.087	(0.020, 0.155)
60–69	Pre-HZ	0.800		
	Day 0	0.517	0.284	(0.209, 0.358)
	Week 1	0.610	0.190	(0.110, 0.270)
	Week 2	0.703	0.097	(0.011, 0.184)
	Week 3	0.713	0.087	(0.000, 0.175)
	Week 4	0.765	0.035	(–0.054, 0.124)
	Pre-HZ	0.840		
	Day 0	0.606	0.234	(0.191, 0.277)
	Week 1	0.674	0.166	(0.121, 0.210)
	Week 2	0.686	0.153	(0.107, 0.200)
Pooled ZOE-70 analysis 70–79	Pre-HZ	0.735		
	Day 0	0.542	0.211	(0.133, 0.289)
	Week 1	0.645	0.108	(0.030, 0.187)
	Week 2	0.686	0.067	(–0.017, 0.150)
	Week 3	0.682	0.071	(–0.015, 0.157)
	Week 4	0.749	0.004	(–0.083, 0.091)
	Pre-HZ	0.753		
	Day 0	0.542	0.211	(0.133, 0.289)
	Week 1	0.645	0.108	(0.030, 0.187)
	Week 2	0.686	0.067	(–0.017, 0.150)
≥80	Pre-HZ	0.840		
	Day 0	0.606	0.234	(0.191, 0.277)
	Week 1	0.674	0.166	(0.121, 0.210)
	Week 2	0.686	0.153	(0.107, 0.200)
	Week 3	0.735	0.105	(0.057, 0.152)
	Week 4	0.787	0.052	(0.004, 0.100)
	Pre-HZ	0.840		
	Day 0	0.606	0.234	(0.191, 0.277)
	Week 1	0.674	0.166	(0.121, 0.210)
	Week 2	0.686	0.153	(0.107, 0.200)

Notes: CI = confidence interval; EQ-5D = EuroQol-5 Dimension; HZ = herpes zoster; LS = least squares; YOA = years of age. An EQ-5D value of 1 represents the best possible health state.

Zdroj: [15]

Obrázok 4: Priemerné EQ-5D skóre počas prvých 28 dní po objavení sa vyrážky v štúdiu ZOE-50 a v združenej analýze v jednotlivých ramenách



A = štúdia ZOE-50; B = združená analýza, Diff = rozdiel; CI = konfidenčný interval, z angl. confidence interval

Zdroj: [15]

ZBPI

Výsledky ZBPI dotazníka sú uvedené nižšie (Obrázok 5, Obrázok 6, Obrázok 7).

Obrázok 5: Skóre závažnosti a zaťaženia chorobou HZ (na základe ZBPI kategórie „najhoršia bolesť“ za posledných 24 hodín) v štúdiu ZOE-50 a v združenej analýze

Age Group (YOA)	RZV				Placebo				VE (%)	95% CI for VE (%)
	<i>n</i>	<i>m</i>	ZBPI Severity of Illness Score ^a	ZBPI Burden of Illness Score	<i>n</i>	<i>m</i>	ZBPI Severity of Illness Score ^a	ZBPI Burden of Illness Score		
ZOE-50 study										
50–59	4	3,491	0.069	0.018	103	3,523	4.179	1.056	98.3	(83.8, 100)
60–69	3	2,140	0.082	0.020	89	2,165	4.274	1.067	98.1	(79.2, 100)
≥70	2	1,709	0.069	0.019	60	1,723	6.059	1.644	98.9	(72.1, 100)
Total	9	7,340	0.073	0.019	252	7,411	4.644	1.188	98.4	(92.2, 100)
Pooled ZOE-70 analysis										
70–79	19	6,468	0.316	0.084	214	6,552	6.369	1.690	95.1	(92.5, 97.7)
≥80	6	1,782	1.222	0.344	67	1,791	6.777	1.932	82.2	(77.2, 87.2)
Total	25	8,250	0.511	0.137	281	8,343	6.457	1.739	92.1	(90.4, 93.8)

Notes: CI = confidence interval; HZ = herpes zoster; m = total number of patients in this group; n = number of HZ cases in this group; RZV = adjuvanted recombinant zoster vaccine; VE = vaccine efficacy; YOA = years of age; ZBPI = Zoster Brief Pain Inventory.

^aZBPI severity of illness was calculated as the area under the curve (AUC), Days 0–182, of the ZBPI “worst-pain” score for patients with confirmed HZ cases. Patients without a confirmed HZ case were allocated an AUC score of 0. The ZBPI burden of illness score was calculated as the ZBPI severity of illness score divided by the total follow-up in years. In the ZOE-50 study and pooled ZOE-70 analysis, two and three patients in the placebo groups, respectively, had a confirmed HZ episode but did not have an evaluable ZBPI score and were therefore not included in this table. Score: 0–10, with 10 signifying the worst pain.

Zdroj: [15]

Obrázok 6: Skóre závažnosti a interferencie s každodennými aktivitami u pacientov s HZ (na základe ZBPI skóre v každodenných aktivitách) v štúdií ZOE-50 a v združenej analýze

Age Group (YOA)	RZV				Placebo				VE	95% CI for VE
	<i>n</i>	<i>m</i>	ZBPI Severity of Interference Score ^a	ZBPI Burden of Interference Score	<i>n</i>	<i>m</i>	ZBPI Severity of Interference Score ^a	ZBPI Burden of Interference Score		
ZOE-50 study										
50–59	4	3,491	0.024	0.006	103	3,523	2.850	0.720	99.2	(68.0, 100)
60–69	3	2,140	0.038	0.010	89	2,165	2.823	0.705	98.7	(63.8, 100)
≥70	2	1,709	0.024	0.006	60	1,723	4.004	1.087	99.4	(37.0, 100)
Total	9	7,340	0.028	0.007	252	7,411	3.110	0.796	99.1	(86.2, 100)
Pooled ZOE-70 analysis										
70–79	19	6,468	0.180	0.048	214	6,552	4.261	1.130	95.8	(92.3, 99.3)
≥80	6	1,782	1.353	0.381	67	1,791	5.110	1.457	73.8	(69.5, 78.1)
Total	25	8,250	0.434	0.116	281	8,343	4.443	1.196	90.3	(88.5, 92.1)

Notes: ADL = activities of daily living; CI = confidence interval; HZ = herpes zoster; *m* = total number of patients in this group; *n* = number of HZ cases in this group; VE = vaccine efficacy; YOA = years of age; ZBPI = Zoster Brief Pain Inventory.

^aZBPI severity of interference was calculated as the area under the curve (AUC), Days 0–182, of the ZBPI ADL score for patients with confirmed HZ cases. Patients without a confirmed HZ case were allocated an AUC score of 0. The ZBPI burden of interference score was calculated as the ZBPI severity of interference score divided by the total number of years of follow-up. Score: 0–10, with 0 signifying “does not interfere” and 10 “completely interferes.”

Zdroj: [15]

Obrázok 7: Distribúcia kategórie „najhoršia bolesť“ za posledných 24 hodín a priemernej bolesti nameranej dotazníkom ZBPI počas celého trvania HZ epizódy v štúdií ZOE-50 a v združenej analýze

ZBPI Scale	ZOE-50			Pooled ZOE-70		
	RZV (N = 8)	Placebo (N = 241)	<i>p</i> Value	RZV (N = 23)	Placebo (N = 263)	<i>p</i> Value
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)		<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
“Worst-pain” score						
≥3	7 (87.5)	211 (87.6)	.113	19 (82.6)	239 (90.9)	.032
0	1 (12.5)	13 (5.4)		1 (4.3)	18 (6.8)	
1	0	10 (4.1)		1 (4.3)	2 (0.8)	
2	0	7 (2.9)		2 (8.7)	4 (1.5)	
3	0	9 (3.7)		1 (4.3)	21 (8.0)	
4	2 (25.0)	13 (5.4)		4 (17.4)	14 (5.3)	
5	0	19 (7.9)		2 (8.7)	16 (6.1)	
6	1 (12.5)	13 (5.4)		2 (8.7)	8 (3.0)	
7	2 (25.0)	33 (13.7)		1 (4.3)	23 (8.7)	
8	2 (25.0)	38 (15.8)		3 (13.0)	50 (19.0)	
9	0	48 (19.9)		5 (21.7)	43 (16.3)	
10	0	38 (15.8)		1 (4.3)	64 (24.3)	
Mean	5.5	6.7		5.7	7.0	
SD	2.73	2.94		2.96	3.02	
“Average-pain” score						
0	1 (12.5)	14 (5.8)	.049	1 (4.3)	19 (7.2)	.043
1	0	13 (5.4)		2 (8.7)	8 (3.0)	
2	0	15 (6.2)		2 (8.7)	18 (6.8)	
3	2 (25.0)	13 (5.4)		4 (17.4)	18 (6.8)	
4	1 (12.5)	25 (10.4)		2 (8.7)	21 (8.0)	
5	3 (37.5)	23 (9.5)		3 (13.0)	26 (9.9)	
6	1 (12.5)	40 (16.6)		4 (17.4)	35 (13.3)	
7	0	30 (12.4)		3 (13.0)	46 (17.5)	
8	0	38 (15.8)		1 (4.3)	32 (12.2)	
9	0	17 (7.1)		0	21 (8.0)	
10	0	13 (5.4)		1 (4.3)	19 (7.2)	
Mean	3.9	5.5		4.5	5.6	
SD	1.89	2.74		2.50	2.81	

Notes: HZ = herpes zoster; N = number of HZ cases in each group; *n* = number of HZ cases in each category; ZBPI = Zoster Brief Pain Inventory. Includes only patients in the modified total vaccinated cohort HZ evaluable subgroup, that is, confirmed HZ cases with a ZBPI questionnaire completed during the first 14 days after HZ onset.

Zdroj: [15]

4.3. Klinické štúdie pre ukazovatele bezpečnosti

Základná charakteristika štúdií

Bezpečnosť bola meraná v štúdiách ZOE-50 a ZOE-70 (opísané v podkapitole 4.1), pričom analýza bezpečnosti bola sledovaná u populácie TVC a reaktogenitovej podskupine (viac v podkapitole 4.1.3). Medián dĺžky sledovania bol totožný z časom v analýze účinnosti: 3,2 roka od očkovania v štúdii ZOE-50 a 3,7 roka v štúdii ZOE-70 [6].

Hodnotený ukazovateľ

Nežiaduca udalosť (z angl. adverse event, **AE**) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [21] akýkoľvek škodlivý prejav u účastníka, ktorému sa podáva liek, ktorý nie je nevyhnutne zapríčinený touto liečbou.

Závažná nežiaduca udalosť (z angl. serious adverse events, **SAE**) je v klinickom skúšaní podľa definície platnej v EÚ [21] akýkoľvek neočakávaný škodlivý prejav, ktorý po podaní akejkoľvek dávky vyžaduje neodkladnú hospitalizáciu alebo predĺženie existujúcej hospitalizácie, má za následok trvalé alebo významné zdravotné postihnutie alebo práceneschopnosť, prejavuje sa vrodenu odchýlkou alebo chybou, predstavuje ohrozenie na živote alebo vyústi do úmrtia.

Klasifikácia stupňa intenzity AE

Stupeň intenzity AE bol hodnotený podľa Spoločných terminologických kritérií pre AE v 5.0 (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) [22] Národného onkologického inštitútu (z angl. National Cancer Institute, NCI) na päťbodovej stupnici (stupeň 1 až 5):

- Stupeň 1: mierne AE. Bez príznakov alebo mierne príznaky, len klinické alebo diagnostické pozorovanie, intervencia nie je indikovaná.
- Stupeň 2: stredne ťažké AE. Indikovaný je minimálny, lokálny alebo neinvazívny zásah; obmedzenie aktivít každodenného života je veku primerané.
- Stupeň 3: ťažké AE alebo medicínsky významné AE, ale nie bezprostredne život ohrozujúce. Je indikovaná hospitalizácia alebo predĺženie hospitalizácie; vyskytuje sa znefunkčnenie alebo obmedzenie sebaobsluhy pri aktivitách každodenného života.
- Stupeň 4: život ohrozujúce AE. Indikovaný je urgentný zásah.
- Stupeň 5: smrť súvisiaca s AE.

Ukončenie liečby v dôsledku AE.

Reaktogenita sledovaná 7 dní po vakcinácii 1. alebo 2. dávkou. Sledované boli nasledujúce AE:

- Lokálne AE: bolesť, začervenanie alebo opuch v mieste podania injekcie.
- Všeobecné AE: únava, horúčka, gastrointestinálne príznaky (nevoľnosť, vracanie, hnačka a/alebo bolesť brucha), bolesť hlavy, bolesť svalov, zimnica.

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Reaktogenita RZV

Združená analýza údajov o reaktogenite zo štúdií ZOE-50 a ZOE-70 (N = 29 305) identifikovala bolesť v mieste vpichu ako najčastejšie hlásené lokálny príznak a bolesť svalov (myalgia), únavu a bolesť hlavy ako najčastejšie celkové príznaky v oboch ramenách [6]. Výskyt príznakov bol značne vyšší v ramene RZV. Podrobné výsledky analýzy reaktogenity RZV v štúdiách ZOE-50 a ZOE-70 sú zobrazené na obrázkoch nižšie (Obrázok 8, Obrázok 9).

Bezpečnosť RZV

Združená analýza údajov o bezpečnosti RZV zo štúdií ZOE-50 a ZOE-70 (N = 29 305) identifikovala podobnú mieru hlásenia SAE v ramenách RZV a placebo v časových bodoch 30 dní a 1 rok po poslednom očkovaní. Podiely fatálnych SAE boli taktiež podobné (4,3 – 4,6 %) v oboch skupinách; najčastejšími príčinami úmrtí boli nádorové ochorenia, srdcové poruchy a infekcie/infestácie dýchacích ciest. Výskyt SAE bol porovnateľný v oboch ramenách. Podrobné výsledky analýzy bezpečnosti RZV v štúdiách ZOE-50 a ZOE-70 sú zobrazené na obrázkoch nižšie (Obrázok 8, Obrázok 9).

Obrázok 8: AE v štúdiu ZOE-50

Table 3. Adverse Events and Reactogenicity.*				
Variable	HZ/su Group		Placebo Group	
	no. of participants/total no.	% (95% CI)	no. of participants/total no.	% (95% CI)
Reactogenicity subgroup	4460		4466	
Within 30 days after vaccination				
Unsolicited report of adverse event	1308	29.3 (28.0–30.7)	1226	27.5 (26.1–28.8)
Grade 3 unsolicited report of adverse event†	208	4.7 (4.1–5.3)	151	3.4 (2.9–4.0)
Within 7 days after vaccination				
Solicited or unsolicited report of adverse event	3765	84.4 (83.3–85.5)	1689	37.8 (36.4–39.3)
Grade 3 solicited or unsolicited report of adverse event†	760	17.0 (15.9–18.2)	145	3.2 (2.7–3.8)
Grade 3 solicited or unsolicited report of adverse event related to vaccination	694	15.6 (14.5–16.7)	83	1.9 (1.5–2.3)
Solicited report of injection-site reaction	3571/4382	81.5 (80.3–82.6)	522/4377	11.9 (11.0–12.9)
Pain	3464/4382	79.1 (77.8–80.2)	490/4377	11.2 (10.3–12.2)
Redness	1664/4382	38.0 (36.5–39.4)	59/4377	1.3 (1.0–1.7)
Swelling	1153/4382	26.3 (25.0–27.6)	46/4377	1.1 (0.8–1.4)
Grade 3 solicited report of injection-site reaction†	417/4382	9.5 (8.7–10.4)	16/4377	0.4 (0.2–0.6)
Solicited report of systemic reaction	2894/4375	66.1 (64.7–67.6)	1293/4378	29.5 (28.2–30.9)
Myalgia	2025/4375	46.3 (44.8–47.8)	530/4378	12.1 (11.2–13.1)
Fatigue	2008/4375	45.9 (44.4–47.4)	728/4378	16.6 (15.5–17.8)
Headache	1716/4375	39.2 (37.8–40.7)	700/4378	16.0 (14.9–17.1)
Shivering	1232/4375	28.2 (26.8–29.5)	259/4378	5.9 (5.2–6.7)
Fever	939/4375	21.5 (20.3–22.7)	132/4378	3.0 (2.5–3.6)
Gastrointestinal symptoms	788/4375	18.0 (16.9–19.2)	387/4378	8.8 (8.0–9.7)
Grade 3 solicited report of systemic reaction†	498/4375	11.4 (10.5–12.4)	106/4378	2.4 (2.0–2.9)
Total vaccinated cohort	7698		7713	
Throughout study period				
Serious adverse event‡	689	9.0 (8.3–9.6)	686	8.9 (8.3–9.6)
Potential immune-mediated disease	78	1.0 (0.8–1.3)	97	1.3 (1.0–1.5)
Death	167	2.2 (1.9–2.5)	174	2.3 (1.9–2.6)
Within 30 days after vaccination				
Serious adverse event‡	87	1.1 (0.9–1.4)	97	1.3 (1.0–1.5)
Serious adverse event related to vaccination§	1	0.0 (0.0–0.1)	3	0.0 (0.0–0.1)
Death	8	0.1 (0.0–0.2)	7	0.1 (0.0–0.2)

* Additional details regarding adverse events are provided in Tables S1 through S4 and Fig. S2 in the Supplementary Appendix.

† Redness and swelling at the injection site were scored as 0 for reactions of less than 20 mm diameter, 1 for those between 20 mm and 50 mm, 2 for those of more than 50 mm to 100 mm, and 3 for those more than 100 mm. Temperature was scored as 0 for less than 37.5°C, 1 for 37.5 to 38.0°C, 2 for 38.1 to 39.0°C, and 3 for more than 39.0°C. (The preferred route for recording temperature was oral.) All other symptoms were scored as 0 for absent, 1 for easily tolerated, 2 for interfering with normal activity, and 3 for preventing normal activity.

‡ Serious adverse events were defined as events that resulted in death, were life-threatening, required hospitalization or prolongation of existing hospitalization, and resulted in disability or incapacity.

§ The four serious adverse events that were considered to be related to vaccination by the investigators were hypotension with syncope, mononeuritis, neurosensory deafness, and musculoskeletal chest pain.

Zdroj: [12]

Obrázok 9: AE v štúdií ZOE-70

Table 2. Vaccine Reactogenicity and Safety Overall.				
Time Period and Event	HZ/su Group		Placebo Group	
	no. of participants/ total no.	% (95% CI)	no. of participants/ total no.	% (95% CI)
Within 7 days after vaccination in the reactogenicity subgroup*				
Any reaction	399/505	79.0 (75.2–82.5)	149/505	29.5 (25.6–33.7)
Grade 3 reaction†	60/505	11.9 (9.2–15.0)	10/505	2.0 (1.0–3.6)
Injection-site reaction	374/505	74.1 (70.0–77.8)	50/505	9.9 (7.4–12.8)
Pain	347/505	68.7 (64.5–72.7)	43/505	8.5 (6.2–11.3)
Redness	198/505	39.2 (34.9–43.6)	5/505	1.0 (0.3–2.3)
Swelling	114/505	22.6 (19.0–26.5)	2/505	0.4 (0.0–1.4)
Grade 3 injection-site reaction†	43/505	8.5 (6.2–11.3)	1/505	0.2 (0.0–1.1)
Systemic reaction	267/504	53.0 (48.5–57.4)	127/505	25.1 (21.4–29.2)
Fatigue	166/504	32.9 (28.8–37.2)	77/505	15.2 (12.2–18.7)
Myalgia	157/504	31.2 (27.1–35.4)	41/505	8.1 (5.9–10.9)
Headache	124/504	24.6 (20.9–28.6)	55/505	10.9 (8.3–13.9)
Shivering	75/504	14.9 (11.9–18.3)	22/505	4.4 (2.7–6.5)
Fever	62/504	12.3 (9.6–15.5)	13/505	2.6 (1.4–4.4)
Gastrointestinal symptoms	55/504	10.9 (8.3–14.0)	40/505	7.9 (5.7–10.6)
Grade 3 systemic reaction†	30/504	6.0 (4.1–8.4)	10/505	2.0 (1.0–3.6)
Throughout the study period in the total vaccinated cohort‡				
Serious adverse event	1153/6950	16.6 (15.7–17.5)	1214/6950	17.5 (16.6–18.4)
Serious adverse event considered as related to vaccination §	12/6950	0.2 (0.1–0.3)	8/6950	0.1 (0.0–0.2)
Potential immune-mediated disease	92/6950	1.3 (1.1–1.6)	97/6950	1.4 (1.1–1.7)
Death	426/6950	6.1 (5.6–6.7)	459/6950	6.6 (6.0–7.2)

* Reports within 7 days after vaccination in the reactogenicity subgroup (a randomly selected subgroup of age-stratified participants) were solicited reports of injection-site reactions (pain, redness, and swelling) and systemic reactions (fatigue, fever, gastrointestinal symptoms, headache, myalgia, and shivering).

† Redness and swelling at the injection site were scored as 0 if the affected area was less than 20 mm in diameter, 1 if the affected area was 20 to 50 mm, 2 if the affected area was more than 50 to 100 mm, and 3 if the affected area was more than 100 mm. Fever was scored as 0 for a body temperature lower than 37.5°C, 1 for 37.5°C to 38.0°C, 2 for 38.1°C to 39.0°C, and 3 for higher than 39.0°C (the preferred route for recording temperature was oral). All other symptoms were scored as 0 for absent, 1 for easily tolerated, 2 for interferes with normal activity, and 3 for prevents normal activity. Serious adverse events were defined as events that resulted in death, were life-threatening, led to hospitalization or prolongation of existing hospitalization, resulted in disability or incapacity, or caused a congenital anomaly or birth defect in the child of a participant.

‡ Details are provided in Tables S5 through S8 in the Supplementary Appendix.

§ The serious adverse events considered by the investigator to be related to the trial intervention were lymphadenitis, acute myocardial infarction, ulcerative colitis, acute pancreatitis, administration-site erythema, administration-site pain, chills, pyrexia, allergic granulomatous angiitis, bacterial arthritis, erysipelas, herpes zoster oticus, eczema, neutropenic sepsis, and acute myeloid leukemia in the HZ/su group and poly-myalgia rheumatica, gastric adenocarcinoma, cerebral infarction, cerebrovascular accident, the Guillain-Barré syndrome, loss of consciousness, syncope, and glomerulonephritis in the placebo group. Some participants had more than one event.

Zdroj: [13]

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.5.1 Validita klinických dát

Interná validita

Štúdie ZOE-50 a ZOE-70 predložené DR akceptujeme z hľadiska internej validity. Pri hodnotení validity klinických štúdií sme vychádzali z hodnotenia EMA [20]. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Podľa EMA boli štúdie ZOE-50 a ZOE-70 adekvátne dizajnované, randomizácia, stratifikácia a rozdelenie pacientov do podskupín podľa veku boli vhodne vykonané [20, str. 125].

- Podľa EMA analýzy nemali dostatočnú silu na preukázanie VE_{PHN} z dôvodu nedostatočnej veľkosti vzorky. EMA upresňuje, že z toho dôvodu bola VE_{PHN} hodnotená na základe vopred špecifikovaných združených analýz ako ko-primárny ukazovateľ, t. j. VE_{HZ} a VE_{PHN} u subjektov ≥ 70 rokov zo štúdií ZOE-50 a ZOE-70, avšak napriek tomu štúdie nemali dostatočnú silu na preukázanie VE_{PHN} u subjektov s potvrdeným prípadom HZ [20, str. 126].
- PHN bola v štúdiách definovaná ako prítomnosť „najhoršej“ bolesti⁸ spojenej s HZ, ktorá pretrváva alebo sa objavuje viac ako 90 dní po nástupe vyrážky spôsobenej HZ. Boli použité aj alternatívne definície PHN, založené na trvaní bolesti 30, 60, 120 a 180 dní. Neexistuje žiadny medzinárodný štandard týkajúci sa presnej definície PHN a rozdiely v definíciách prípadov PHN môžu ovplyvniť odhady incidencie PHN. Väčšina štúdií vo všeobecnosti definuje PHN ako (neuropatickú) bolesť pretrvávajúcu dlhšie ako 3 – 4 mesiace po nástupe herpetickej vyrážky, t. j. ako kritérium nepoužíva pojem „najhoršia“ bolesť a ani skóre [20, str. 126-127].
- Štúdie boli ukončené skôr (v čase finálnej analýzy štúdie ZOE-50), než bolo pôvodne plánované, z dôvodu vysokej účinnosti vakcinácie pri znižovaní rizika HZ v štúdii ZOE-50. Následne bola pacientom v ramene s placebom umožnená vakcinácia. Podľa EMA bol v časovom bode, kedy sa zbierali údaje, dosiahnutý vopred stanovený počet prípadov HZ a PHN v oboch štúdiách a preto vedecká integrita štúdií nebola predčasným ukončením ovplyvnená [20, str. 127].
- Limitáciou predložených materiálov DR je porovnanie kvality života z dotazníka EQ-5D iba u pacientov s vyvinutou HZ, pričom predpokladáme, že v štúdii boli zbierané pre celú populáciu.
- Limitáciou predložených materiálov DR a zverejnených publikácií je absencia bližšieho popisu konkrétnych SAE, celkových AE a AE stupňa 3 a viac.
- V protokole štúdií ani publikáciách nie je definované, či bol použitý dotazník EQ-5D-5L alebo EQ-5D-3L.
- V štúdii ZOE-70 bola malá vzorka pacientov v reaktogenitovej skupine, t. j. skupine, ktorá bola vopred vybraná, aby si po očkovaní viedla denník AE (viac v Tabuľka 4).

Externá validita

Štúdie ZOE-50 a ZOE-70 predložené DR akceptujeme z hľadiska externej validity. Pri hodnotení validity klinických štúdií sme vychádzali z hodnotenia EMA [20]. Diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- Limitáciou štúdií je nezahrnutie imunokompromitovaných pacientov (imunodeficientní alebo imunosuprimovaní pacienti v dôsledku ochorenia alebo liečby). Z pohľadu požadovaného IO je táto populácia do cieľovej populácie zahrnutá, hoci klinický dôkaz o účinnosti a bezpečnosti pre ňu predložený nebol. Podľa SPC zostáva pretrvávanie účinnosti v imunokompromitovanej populácii neznáme [7]. Je istý predpoklad, že v tejto populácii pacientov by mohla mať vakcína nižšiu účinnosť. Podľa hodnotenia EMA potenciálne využitie RZV vakcíny u imunokompromitovaných pacientov na základe dostupných údajov nepredstavuje riziko z pohľadu nedostatočnej účinnosti [20, str. 135]. Nižšie predkladáme sumár výsledkov v niektorých skupinách imunokompromitovaných pacientov:
 - Dospelí pacienti po hematopoetickej transplantácii: štúdia NCT01610414 (ZOE-HSCT). Spomedzi 1 846 účastníkov, ktorí obdržali aspoň 1 dávku RZV vakcíny, bola pri mediáne sledovania 21 mesiacov po administrácii vakcíny účinnosť vakcíny 68,2 % (95% CI: 55,6 – 77,5) [23, 24].
 - Dospelí pacienti s hematologickými malignitami: štúdia NCT01767467. Spomedzi 562 účastníkov, ktorí obdržali obe dávky RZV vakcíny, bola pri mediáne sledovania 11,1 mesiaca od 30. dňa po druhej dávke účinnosť vakcíny 87,2 % (95% CI: 44,3 – 98,6) [24].

Podľa EMA vakcína preukázala účinnosť u dospeljej populácie s oslabenou imunitou, vzhľadom na konzistentne vysokú VE_{HZ} u starších dospelých v štúdii ZOE-70 vrátane najstaršej vekovej skupiny, ktorá má vo všeobecnosti slabšiu imunitnú odpoveď. Podľa EMA a ďalších publikácií prebiehajú alebo prebehli ešte štúdie u pacientov s HIV, transplantáciou solídnych orgánov, solídnymi tumormi a iné [20, str. 135; 24], avšak DR nepredložil ich výsledky. Nepredpokladáme riziká použitia RZV v týchto skupinách pacientov.

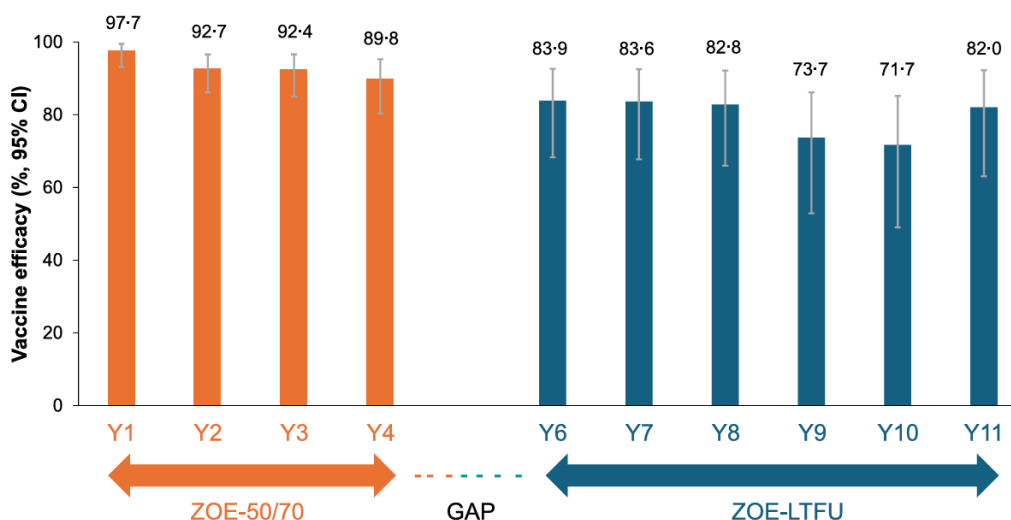
- Podľa SPC lieku Shingrix potreba posilňovacích dávok po základnej očkovacej schéme nebola stanovená [7]. Pacienti z ramien RZV zo štúdií ZOE-50 a ZOE-70 boli naďalej sledovaní v štúdii ZOE-LTFU. Na základe štúdie ZOE-LTFU, ktorá pacientov sledovala spolu so ZOE-50 a ZOE-70 počas 11 rokov, mierne klesla VE_{HZ} (Obrázok 10), avšak podľa publikácie si vakcína zachovala klinický benefit [14]. Potrebu revakcinácie v uvedenom časovom okne nepredpokladáme.
- Podľa EMA v štúdiách môžu byť nedostatočne zastúpené špecifické subpopulácie pacientov, napr. starší pacienti s viacerými komorbiditami. Cieľová populácia podľa požadovaného IO má mnoho

⁸intenzita ≥ 3 body na škále ZBPI (rozsah 0–10, kde 10 predstavuje najväčšiu možnú bolesť)

komorbiditných stavov, napr. kardiovaskulárne ochorenia, rakovina, diabetes. Hoci do štúdií boli zahrnuté určité komorbidity a vylučovacie kritériá neboli veľmi reštriktívne, podľa EMA môžu byť v štúdiách nedostatočne zastúpené špecifické subpopulácie, napr. slabí starší ľudia vrátane tých s viacerými komorbiditami. Preto je možné, že skúmaná populácia bola zdravšia ako všeobecná populácia, ktorá je cieľom očkovania. Podľa EMA po zvážení bola celkovo cieľová populácia primeraná pre určenú indikáciu, t. j. dospelí vo veku 50 rokov a viac. [20, str. 126].

- Pacienti s anamnézou HZ boli vylúčení, pričom v klinickej praxi pravdepodobne bude dochádzať k očkovaniu aj týchto pacientov. SPC lieku takéto použitie nevylučuje. Podľa SPC štúdie nenaznačujú zvýšené riziko recidívy HZ po očkovaní RZV u jedincov s predchádzajúcou anamnézou ochorenia [7]. Štúdia NCT04091451 (ZOSTER-062) sledovala účinnosť RZV vakcíny u pacientov s predchádzajúcim výskytom HZ. Spomedzi 1426 účastníkov, ktorí dostali ≥ 1 dávku RZV (714)/placeba (712), bolo potvrdených osem prípadov recidívy HZ, všetky v ramene s placebom. RZV bol imunogénny a výsledky bezpečnosti boli v súlade so známym bezpečnostným profilom vakcíny, čo poskytuje dôkazy na podporu použitia RZV v tejto populácii [25].
- Pacienti s predchádzajúcim očkovaním proti varicelle boli vylúčení, pričom v klinickej praxi pravdepodobne bude dochádzať aj k očkovaniu týchto pacientov. SPC lieku takéto použitie nevylučuje [7] a, ako bolo uvedené v podkapitole 3.8, podľa CDC je vakcína Shingrix odporúčaná aj u pacientov, ktorí boli predtým očkovaní vakcínou proti ovčím kiahňam [9]. Podľa publikácií v prípade očkovania proti ovčím kiahňam sú v prípade vzniku HZ prejavy zvyčajne menej závažné, charakterizované zníženým počtom kožných lézií a zníženou intenzitou bolesti. Taktiež sa predpokladá, že sa tým znižuje pravdepodobnosť vzniku PHN [26]. Preto predpokladáme nižší prínos vakcíny u pacientov, ktorí mali v minulosti podanú vakcínu proti ovčím kiahňam.
- Ako bolo uvedené vyššie, PHN nemá jasnú medzinárodnú definíciu, preto výsledky VE_{PHN} môžu byť pre slovenskú populáciu skreslené, nakoľko nie je zjavné, na základe akej definície je PHN diagnostikovaná v slovenskej klinickej praxi.
- Podľa IO je vakcína indikovaná u pacientov nad 60 rokov, pričom v štúdii ZOE-50 to predstavuje 52,7 % pacientov. Základné charakteristiky pacientov a niektoré výsledky (napr. bezpečnosti) sú uvedené pre celú populáciu v štúdii a z toho dôvodu môžu byť skreslené.

Obrázok 10: Účinnosť vakcíny proti HZ v štúdiách ZOE 50 a ZOE-70 a v pokračujúcej štúdii ZOE-LTFU v mTVC populácii pacientov



Zdroj: [14]

4.5.2 Sumár výsledkov a ich interpretácia

Rekombinantná vakcína proti herpes zoster preukázala v porovnaní s placebom účinnosť v znižovaní výskytu HZ. Klinický prínos bol preukázaný na základe štúdií ZOE-50 a ZOE-70 a ich združenej analýze, ktoré porovnávali účinnosť RZV voči placebo. Prínos voči relevantnému komparátoru režim bez vakcinácie (v štúdiách zastúpené placebom) považujeme za dokázaný.

Počas štúdií ZOE-50 a ZOE-70 na HZ-asociovanú mortalitu nezomrel žiadny pacient. Výsledky neboli štatisticky spracované z dôvodu nízkeho výskytu udalostí. V rámci sledovania bezpečnosti bola sledovaná úmrtnosť z akejkoľvek príčiny, kde v štúdií ZOE-50 zomrelo 0,14 % pacientov v ramene s RZV a 0,19 % pacientov v ramene s placebom a v štúdií ZOE-70 zomrelo 6,13 % pacientov v ramene s RZV a 6,6 % pacientov v ramene s placebom.

RZV viedla k štatisticky významnému zníženiu rizika výskytu HZ s účinnosťou:

- 97,4 % (95 % CI: 90,1 – 99,7; $p < 0,001$) u pacientov vo veku 60 – 69 rokov (incidencia HZ 0,3 v ramene RZV a 10,8 v ramene s placebom) v štúdií ZOE-50,
- 91,3 % (95 % CI: 86,0 – 94,9; $p < 0,001$) u pacientov vo veku 70 – 79 rokov (incidencia HZ 0,8 v ramene RZV a 8,9 v ramene s placebom) a
- 91,4 % (95 % CI: 80,2 – 97,0; $p < 0,001$) u pacientov vo veku nad 80 rokov (incidencia HZ 1,0 u pacientov v ramene RZV a 11,1 u pacientov s placebom) v združenej analýze štúdií ZOE-50 a ZOE-70.

Výsledky pokladáme za klinicky relevantné na základe vstupu klinickej odborníčky B, ktorá za klinicky významnú odpoveď považuje zníženie vzniku pásového oparu o viac ako 90% u dospelých vo veku 50 rokov a viac.

RZV viedla k zníženiu rizika výskytu PHN s účinnosťou:

- 100,0 % (95 % CI: -442,9 – 100,0; $p = 0,51$) u pacientov vo veku 60 – 69 rokov v štúdií ZOE-50,
- 93,0 % (95 % CI: 72,4 – 99,2; $p < 0,001$) u pacientov vo veku 70 – 79 rokov a
- 71,2 % (95 % CI: -51,6 – 97,1; $p = 0,18$) u pacientov vo veku nad 80 rokov v združenej analýze štúdií ZOE-50 a ZOE-70.

Výsledky boli štatisticky významné len u pacientov vo veku 70 – 79 rokov, pričom vo zvyšných dvoch vekových kategóriách bol podľa DR počet prípadov v ramene s placebom nedostatočný na dosiahnutie štatisticky významného výsledku.

Kvalita života bola v dotazníku EQ-5D (z angl. The EuroQol five-dimensions) sledovaná len u pacientov s výskytom HZ. Medzi pacientmi s HZ neboli zistené štatisticky významné rozdiely medzi ramenami RZV a placebo. Porovnanie kvality života medzi ramenami v celkovej populácii (bez ohľadu na výskyt HZ) nemáme z dotazníka EQ-5D k dispozícii.

Pomocou dotazníka bolesti spôsobenej HZ – ZBPI (z angl. Zoster Brief Pain Inventory) boli zistené štatisticky významné rozdiely v prospech RZV v distribúcii kategórie „najhoršia bolesť“ za posledných 24 hodín v združenej analýze ($p = 0,032$) a priemernej bolesti počas celého trvania HZ epizódy v štúdií ZOE-50 ($p = 0,049$) a aj v združenej analýze ($p = 0,043$). RZV v porovnaní s placebom výrazne znížila celkovú záťaž HZ súvisiacu s bolesťou aj narušením bežných denných aktivít. Tento prínos však odráža najmä nižší počet prípadov HZ v očkovanom ramene, nie jednoznačne miernejší priebeh u pacientov, ktorí HZ napriek očkovaniu dostali.

V rámci sledovania bezpečnosti bola hodnotená reaktogenita RZV a bezpečnosť RZV. Združená analýza údajov o reaktogenite zo štúdií ZOE-50 a ZOE-70 identifikovala bolesť v mieste vpichu ako najčastejšie hlásené lokálny príznak a bolesť svalov (myalgia), únavu a bolesť hlavy ako najčastejšie celkové príznaky v oboch ramenách. Výskyt príznakov bol značne vyšší v ramene RZV. Združená analýza údajov o bezpečnosti RZV zo štúdií ZOE-50 a ZOE-70 identifikovala podobnú mieru hlásenia SAE v ramenách RZV a placebo v časových bodoch 30 dní a 1 rok po poslednom očkovaní. Podiely fatálnych SAE boli podobné v oboch skupinách. Výskyt SAE bol porovnateľný v oboch ramenách.

Internú a externú validitu štúdie pokladáme za dobrú. Identifikovali sme limitácie a zdroje neistoty, hlavné z nich sú nezahrnutie imunokompromitovaných pacientov do štúdií ZOE-50 a ZOE-70 a nedostatočne veľká vzorka pacientov na posúdenie účinnosti vakcíny voči PHN.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátory?

5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmakoekonomického modelu (E0012, E0013)

5.1.1 Popis a základné nastavenie farmakoekonomického modelu

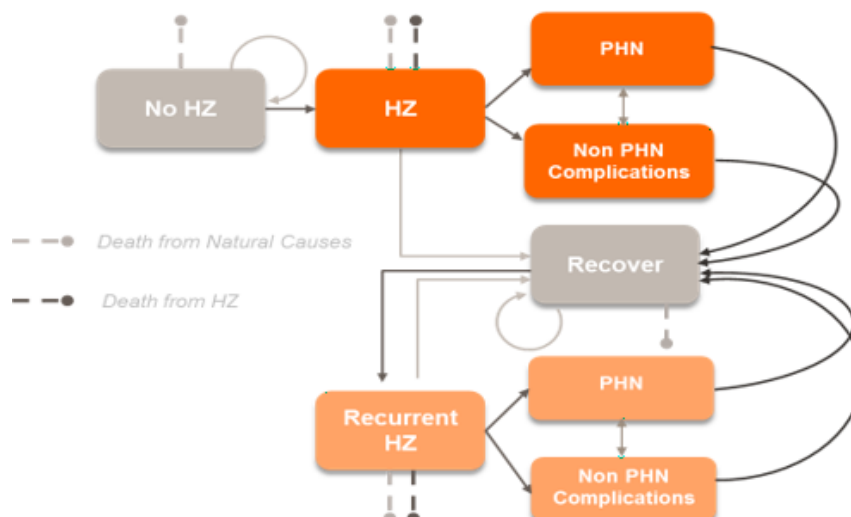
DR na posúdenie nákladovej efektívnosti vakcíny Shingrix voči relevantnému komparátoru režim bez vakcinácie predložil Markovov farmakoekonomický model (FEM). FEM porovnáva situáciu na Slovensku v prítomnosti vakcíny Shingrix so situáciou, kedy vakcína nie je prítomná. Do FEM vstupuje len relevantná kohorta pacientov z pohľadu vekovej hranice požadovanej v IO. Údaje o výskyte HZ v relevantnej populácii predpokladá na základe údajov Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) a údaje o výskyte PHN predpokladá na základe zahraničných publikácií.

Pacienti vstupujú do modelu v stave bez HZ, pričom v závislosti od ramena podstupujú alebo nepodstupujú vakcináciu (vakcináciu podstupuje iba časť pacientov, miera zaočkovanosti bola odhadnutá DR na základe priemernej ročnej miery imunizácie pozorovanej v Európe). Rameno RZV je zastúpené tromi populáciami pacientov: neočkovaní pacienti, očkovaní 1 dávkou, očkovaní dvoma dávkami. Rameno bez vakcinácie je zastúpené iba neočkovanými pacientmi. Pacienti môžu od vstupu do modelu v priebehu času zaznamenať výskyt ochorenia (stav HZ), následne môžu zostať v stave vyliečenia (Recover) alebo opätovne dostať HZ (Recurrent HZ). V štádiu HZ a Recurrent HZ môžu pacientov sprevádzať komplikácie (PHN, kožné, očné, neurologické a iné). Každý zo zdravotných stavov môže vyústiť do smrti pacienta, pričom tento stav je absorbujúci (Obrázok 11).

Dĺžka jedného cyklu je 1 rok, pričom v modeli sa používa korekcia na polovicu cyklu pri prínosoch aj nákladoch. Bola zvolená perspektíva platcu, celoživotný časový horizont (do 100 rokov pacienta) a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady.

DR využíva na modelovanie prínosu (VE_{HZ} , VE_{PHN}), vyprchanie prínosu a AE dáta z populácie v štúdiách ZOE-50, ZOE-70 a ZOE-LTFU. Mortalitu asociovanú s HZ a kvalitu života odvádza na základe zahraničných údajov. Na modelovanie všeobecnej mortality a komplikácií DR využíva lokálne dáta. Na modelovanie nákladov DR používa údaje z databázy jednotkových nákladov, klasifikačného systému DRG (z angl. diagnosis-related group) a žiadosti NCZI (náklady na podanie liekov, manažment ochorenia a AE).

Obrázok 11: Štruktúra farmakoeconomického modelu dodaného DR



Zdroj: [6]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.2 Populácia

Neakceptujeme predložené nastavenie DR z dôvodu chyby vo výpočte podielov pacientov s HIV a transplantáciou hematopoetických buniek pri odvádzaní incidence PHN. V rámci žiadosti o súčinnosť č. 1 sme kontaktovali DR so žiadosťou o poskytnutie podrobnejšieho vysvetlenia výpočtu incidence PHN. DR doplnil v emailovej komunikácii potrebné materiály, pričom vo výpočte sme objavili chybu vo výpočte podielu pacientov s HIV a transplantáciou hematopoetických buniek. Ide o technickú chybu, kedy boli percentá pacientov nesprávne vypočítané (napr. DR aplikoval ■■■ % namiesto ■■■ % uvedených v zdroji údajov). Tieto údaje sa využívali na váženie pri výpočte celkovej incidence PHN u imunokompetentných aj imunokompromitovaných pacientov. Súbor, v ktorom bola incidencia PHN prepočítaná, sme presunuli do modelu a chybu opravili, pričom sme upravené hodnoty zapracovali do modelu. Výsledná incidencia PHN po vážení je uvedená v tabuľke nižšie (Tabuľka 7). Úprava viedla k zvýšeniu ICUR RZV voči režimu bez vakcinácie o 2,1-tisíc €.

Tabuľka 7: DR a NIHO nastavenie incidence PHN

Vek pacientov	DR nastavenie	NIHO nastavenie
60-64 rokov	■■■	■■■
65-69 rokov	■■■	■■■
70-79 rokov	■■■	■■■
80+ rokov	■■■	■■■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov dodaných DR

Neistota spočíva v použití starších údajov (z roku 2009) britskej populácie [27], ktoré nemusia byť v súlade so súčasnou slovenskou praxou. Nakoľko nie sú k dispozícii lokálne dáta, nie je možné odhadnúť vplyv neistoty na výsledok.

5.1.3 Klinická účinnosť

Celkové prežívanie

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Preferovali by sme neagregovať celkové prežívanie podľa všeobecnej mortality na 5-ročné skupiny, namiesto toho by sme preferovali ročné odpočítavanie zomretých pacientov. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Mortalita asociovaná s HZ

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Preferovali by sme neaplikovanie mortality asociovej s výskytom HZ, nakoľko nastáva u malého počtu pacientov, ktorí sú zároveň započítaní vo všeobecnej mortalite. Okrem toho ide o externé údaje, pričom DR na základe nich modeluje prínos v mortalite, ktorý v predložených štúdiách nebol štatisticky významný (iba numericky lepší pre rameno RZV). Nastavenie akceptujeme, keďže je modelovaná mortalita nízka a zmena nastavenia nemá významný vplyv na výsledok.

Miera zaočkovanosti

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Zároveň popisujeme diskrepanciu medzi zaočkovanosťou prvou dávkou použitou DR (■ %) a vyjadrením odborníkov (5-10 %), avšak nakoľko zmena nemá významný vplyv na výsledok, nastavenie akceptujeme.

Účinnosť v prevencii HZ

Neakceptujeme predložené nastavenie DR, model sme upravili tak, aby modelovanie účinnosti po 2. dávke vakcíny vychádzalo zo štúdií ZOE-50 a ZOE-70, nakoľko v týchto štúdiách bolo komparatívne rameno (viac v tabuľke nižšie (Tabuľka 8). Účinnosť vakcíny po 1 dávke sme akceptovali, nakoľko DR modeluje ■ podiel pacientov iba s jednou dávkou. DR odhaduje účinnosť po 2 dávkach na základe štúdií ZOE-50, ZOE-70 a ich dlhodobého sledovania ZOE-LTFU podľa Giannelos et al. [28]. Modelovanie na základe výsledkov štúdie ZOE-LTFU nepokladáme za adekvátne, nakoľko ide o štúdiu s nízkou validitou, keďže je to jednoramenná štúdia, ktorá sa porovnáva s historickou kontrolou zo štúdií ZOE-50 a ZOE-70. Nastavenie zvyšuje ICUR RZV voči režimu bez vakcinácie o 3,0-tisíc €.

Tabuľka 8: DR a NIHO nastavenie účinnosti vakcíny po 2 dávke v prevencii HZ

Vek pacientov	DR nastavenie	NIHO nastavenie
60-64 rokov	97,8 %	97,4 %
65-69 rokov	97,8 %	97,4 %
70-79 rokov	99,4 %	91,3 %
80+ rokov	99,4 %	91,4 %

Zdroj: [28, 12, 13]

Akceptujeme rovnakú účinnosť vakcíny u imunokompetentných aj imunokompromitovaných pacientov na základe štúdií ZOE-50, ZOE-70 a ZOE-LTFU. Exklúzne kritériá štúdií vylučovali imunokompromitovaných pacientov a u týchto pacientov môže byť znížená účinnosť vakcíny (viac k účinnosti vakcíny v uvedenej subpopulácii pacientov je uvedené v podkapitole 4.5.1). Avšak v NIHO nastavení je populácia imunokompromitovaných pacientov malá a modelovanie rôznej účinnosti by nemalo významný vplyv na výsledok.

Účinnosť v prevencii PHN

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Vyprchanie prínosu

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.4 Klinická bezpečnosť

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Neakceptujeme predložené nastavenie DR. V rámci žiadosti o súčinnosť č. 1 sme kontaktovali DR so žiadosťou o poskytnutie podrobnejšieho vysvetlenia výpočtu poklesu QALY v dôsledku výskytu HZ a PHN. DR doplnil v emailovej komunikácii potrebné materiály. DR vo výpočte odvodzoval proporciu imunokompromitovaných pacientov na základe proporcie PHN, pričom tento výpočet následne použil na váženie celkového poklesu QALY pri HZ aj PHN. DR dostatočne nevysvetlil, prečo využíva vo výpočte proporciu PHN pacientov. Nastavenie považujeme za nepodložené a chybné, nakoľko nepovažujeme za vhodné pri odvodzovaní zastúpenia imunokompromitovaných pacientov využívať proporciu PHN pacientov. Súbor, v ktorom boli poklesy QALY prepočítané, sme presunuli do modelu a na odvodenie zastúpenia imunokompromitovaných pacientov pre účely výpočtu poklesu QALY vplyvom HZ a PHN sme použili výpočet proporcie imunokompromitovaných pacientov použitý pri výpočte incidencie PHN (viac v podkapitole 5.1.2). Výsledné hodnoty sme zapracovali do modelu. Výsledný pokles v QALY vplyvom HZ a PHN po vážení je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 7). Úprava viedla k zvýšeniu ICUR RZV voči režimu bez vakcinácie o 2,4-tisíc €.

Tabuľka 9: DR a NIHO nastavenie poklesu QALY vplyvom HZ a PHN

Vek pacientov	HZ		PHN	
	DR nastavenie	NIHO nastavenie	DR nastavenie	NIHO nastavenie
60-64 rokov	■	■	■	■
65-69 rokov	■	■	■	■
70-79 rokov	■	■	■	■
80+ rokov	■	■	■	■

Zdroj: NIHO spracovanie na základe podkladov dodaných DR

Akceptujeme zapracovanie zmeny utilít vplyvom veku v 2 časových bodoch. Modelovanie poklesu utilít vplyvom veku v ročných poklesoch by viedlo ku klinicky dôveryhodnejším výsledkom. Nastavenie akceptujeme, keďže jeho zmena nemá významný vplyv na výsledok.

Neistota spočíva v tom, že DR nemodeluje pokles disutilít v čase a aplikuje aditívne rovnaký pokles QALY bez ohľadu na vek pacienta. Disutility, rovnako ako utility, môžu spolu s vekom v absolútnej hodnote klesať a nedá sa vylúčiť, že pokles QALY by bol u starších pacientov multiplikatívny a teda nižší ako modeluje DR.

Akceptujeme použitie multiplikátora ■ na predĺženie trvania PHN v populácii imunokompromitovaných pacientov. V DR základnom scenári z tohto nastavenia vyplýva neistota, nakoľko ho DR neodvádza na základe relevantných dát a nepredložil dôkazy, ktoré by potvrdzovali relevantnosť jeho použitia. V NIHO nastavení po úprave podielu imunokompromitovaných pacientov z tohto nastavenia nevyplýva neistota.

Neistota spočíva v spôsobe výpočtu poklesu QALY vznikom HZ z dôvodu, že DR odvádza trvanie HZ na základe PHN. DR modeluje exponenciálny pokles pacientov s HZ tak, aby na konci 3. mesiaca nemal udalosť žiadny z pacientov s HZ, ktorý nemá PHN (bolesť dlhšia ako 3 mesiace je definícia pre PHN). Použitie exponenciálnej krivky je odhad DR, ktorý ničím nepodkladá. Týmto spôsobom sú modelované HZ epizódy dlhšie ako 1 mesiac (v priemere ■ mesiac), pričom podľa východiskového zdroja Gauthier et al. [27] bolo predpokladané trvanie HZ udalosti na nie dlhšie ako 1 mesiac. Nakoľko úprava tohto nastavenia výrazne ovplyvňuje výsledok nákladovej efektívnosti, neistotu považujeme za významnú.

Neistota spočíva v spôsobe výpočtu poklesu QALY vznikom PHN z nasledujúcich dôvodov:

- Odpočítavanie utilít získaných zo štúdie Serpell et al. [29] od utilít všeobecnej populácie podľa Ara a Brazier [30], môže viesť ku skresleniu výsledkov z dôvodu použitia dvoch rôznych zahraničných zdrojov bez vyhodnotenia rozdielov v populáciách. Tieto výsledky zároveň nepredstavovali výsledky z komparatívnej štúdie.
- Podľa uvedenej štúdie majú pacienti s miernou bolesťou vyššiu utilitu ako pacienti bez bolesti, čo nepokladáme za klinicky plauzibilné.
- Nie je zrejmé, na základe akých kritérií boli pacienti zaradení do jednotlivých levelov bolesti. Zároveň v štúdii bola aj kategória označená ako žiadna bolesť, čo nie je v súlade s definíciou PHN, ktorá predstavuje pretrvávajúcu bolesť.

5.1.6 Náklady

Čas na liečbe (z angl. time on treatment, TOT)

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Náklady na intervenciu a komparátory

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Náklady na následnú liečbu

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

Ostatné náklady

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.7 Ostatné aspekty a kvalita predloženej dokumentácie

Informácie uvedené vo farmakoekonomickom rozbere (FER) boli zrozumiteľné a zodpovedali predloženým nastaveniam v modeli. Objasnenie niektorých vzorcov sme pýtali v rámci žiadosti o súčinnosť č. 1. FER spĺňa požiadavky definované v metodической príručke, hoci niektoré nastavenia sme v rámci hodnotenia upravili za účelom vyššej klinickej plauzibility.

FEM prepočítava výsledky automaticky, pričom výpočet trvá od pár sekúnd po približne 2 minúty v závislosti od zmeny. Vo FEM sa nachádza hárok C-E curves, ktorý spúšťa analýzu senzitivity, po ktorej sa náklady na Shingrix menia na nulové. Hárky sú prehľadné a usporiadané.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmakoekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Tabuľka 10: Výsledky nákladovej efektívnosti v základnom scenári predloženom DR

Výsledky	RZV	Režim bez vakcinácie
Roky života (diskontované)	■	■
QALY	■	■
Náklady (€)		
Vakcinácia	■	■
Ostatné náklady	■	■
Spolu	■	■
RZV vs režim bez vakcinácie		
Inkrementálne prínosy	-	■
Inkrementálne náklady	-	■
ICUR	-	48 023 €/QALY
Prahová hodnota ⁹	-	48 029 €/QALY

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR

5.2.2 Úpravy vykonané NIHO

V predloženom základnom scenári sme identifikovali viaceré nedostatky, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie. Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení modelu oproti základnému scenáru predloženého DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1. Zátvorka obsahuje vplyv na ICUR v prípade vypnutia tejto zmeny v NIHO nastavení.

Úpravy so zverejneným vplyvom:

- Úprava účinnosti RZV v prevencii HZ na základe výsledkov štúdií ZOE-50 a ZOE-70 (-3,3-tisíc €/QALY).
- Úprava poklesu QALY vplyvom HZ a PHN – úprava vo výpočte podielu imunokompromitovaných pacientov (-2,6-tisíc €/QALY).
- Úprava incidencie PHN – úprava vo výpočte podielu pacientov s HIV a transplantáciou hematopoetických buniek (-2,4-tisíc €/QALY).

5.2.3 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Podľa NIHO nastavenia dosahuje vakcína RZV voči režimu bez vakcinácie ICUR vo výške 56,0-tisíc €/QALY, pričom prahová hodnota je 48,0-tisíc €/QALY. Vakcína RZV dosahuje klinický prínos voči režimu bez vakcinácie +■ QALY pri inkrementálnych nákladoch vo výške ■ €.

Aby vakcína Shingrix bola nákladovo efektívna podľa § 7 odsek 2 zákona č. 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške ■ €, čo predstavuje zľavu ■ % oproti maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 156,78 € a zľavu ■ % voči požadovanej úhrade vo výške ■ €.

⁹ Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre hrubý domáci produkt (HDP) z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona č. 363/2011 Z. z.

Tabuľka 11: Výsledky nákladovej efektívnosti podľa NIHO nastavenia modelu

Výsledky	RZV	Režim bez vakcinácie
Roky života (diskontované)		
QALY		
Náklady (€)		
Vakcinácia		
Ostatné náklady		
Spolu		
RZV vs režim bez vakcinácie		
Inkrementálne prínosy	-	
Inkrementálne náklady	-	
ICUR	-	55 969 €/QALY
Prahová hodnota ¹⁰	-	48 029 €/QALY

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.3. Neistota výsledku (E0010, E0012)

NIHO odporúča požadovanie dodatočnej zľavy v závislosti od miery rizika, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti sa vyskytuje aj v zahraničných postupoch, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20 – 30-tisíc €/QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 12: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej.
Nízka až mierna	Bez potreby dodatočnej zľavy
Stredná	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Vysoká	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy
Extrémna	Odporúčame zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za strednú. To znamená, že vnímame stredné riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto zvážiť požadovanie dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie.

Model obsahoval viaceré zdroje neistoty, na základe ktorých môže byť výsledok nákladovej efektívnosti optimistický:

- Spôsob výpočtu poklesu QALY vznikom HZ z dôvodu, že DR odvádza trvanie HZ na základe PHN. DR modeluje exponenciálny pokles pacientov s HZ tak, aby na konci 3. mesiaca nemal udalosť žiadny z pacientov s HZ, ktorý nemá PHN (bolesť dlhšia ako 3 mesiace je definícia pre PHN). Použitie exponenciálnej krivky je odhad DR, ktorý ničím nepodkladá. Týmto spôsobom sú modelované HZ epizódy dlhšie ako 1 mesiac (v priemere ■■■ mesiaci), pričom podľa východiskového zdroja Gauthier et al. [27] bolo predpokladané trvanie HZ udalosti na nie dlhšie ako 1 mesiac. Nakoľko úprava tohto nastavenia výrazne ovplyvňuje výsledok nákladovej efektívnosti, neistotu považujeme za významnú.

¹⁰ Používame rozdielne údaje na určenie prahovej hodnoty, ako je definované v metodologickej príručke MZ SR. Vychádzame z údajov Štatistického úradu (ŠÚ SR): pre HDP z údaju „nu0007rs“ a pre určenie stredného stavu počtu obyvateľov z údaju „om7011rr“. Uvedená zmena vyplynula z konzultácie so ŠÚ SR. Tento postup bližšie zodpovedá definícii na základe zákona č. 363/2011 Z. z.

- DR nemodeluje pokles disutilít v čase a aplikuje aditívne rovnaký pokles QALY bez ohľadu na vek pacienta. Disutility, rovnako ako utility, môžu spolu s vekom v absolútnej hodnote klesať a nedá sa vylúčiť, že pokles QALY by bol u starších pacientov multiplikatívny a teda nižší ako modeluje DR.

Model obsahoval viaceré zdroje neistoty, ktorých vplyv na výsledok nákladovej efektívnosti je nejasný:

- Použitie starších údajov (z roku 2009) britskej populácie [27], ktoré nemusia byť v súlade so súčasnou slovenskou praxou. Nakoľko nie sú k dispozícii lokálne dáta, nie je možné odhadnúť vplyv neistoty na výsledok.
- Spôsob výpočtu poklesu QALY vznikom PHN, nakoľko:
 - Odpočítavanie utilít získaných zo štúdie Serpell et al. [31] od utilít všeobecnej populácie podľa Ara a Brazier [32], môže viesť ku skresleniu výsledkov z dôvodu použitia dvoch rôznych zahraničných zdrojov bez vyhodnotenia rozdielov v populáciách. Tieto výsledky zároveň nepredstavovali výsledky z komparatívnej štúdie.
 - Podľa uvedenej štúdie majú pacienti s miernou bolesťou vyššiu utilitu ako pacienti bez bolesti, čo nepokladáme za klinicky plauzibilné.
 - Nie je zrejmé, na základe akých kritérií boli pacienti zaradení do jednotlivých levelov bolesti. Zároveň v štúdii bola aj kategória označená ako žiadna bolesť, čo nie je v súlade s definíciou PHN, ktorá predstavuje pretrvávajúcu bolesť.

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.1.1 Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR

Akceptujeme s neistotou predložený dopad na rozpočet dodaný DR. Neistota vyplýva z uvedenej zaočkovanosti pacientov. Klinickí odborníci A a D predpokladajú celkovú zaočkovanosť pacientov 5 – 10 %, pričom DR predpokladá ročnú zaočkovanosť pacientov v medzi ■■■ %, pričom v treťom roku je to okolo ■■■ %.

6.1.2 Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Odhadujeme sumárnu úhradu z verejného zdravotného poistenia (VZP) za profylaxiu vakcínou Shingrix pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí plávajúci rok od kategorizácie vakcíny vo výške ■■■ €. Hrubý a čistý dopad sú rovnaké. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä zo zaočkovanosti pacientov. Podrobnosti sú uvedené v tabuľkách nižšie (Tabuľka 13 a Tabuľka 14).

Tabuľka 13: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na kalendárne roky

	2027*	2028	2029	2030	2031
Počet očkovaných aspoň jednou dávkou v danom roku spolu (očkovanie podstupujú postupne)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet zaočkovaných druhou dávkou z predchádzajúceho obdobia spolu (k 1. mesiacu daného obdobia)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Počet pacientov spolu	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na vakcínu Shingrix pri požadovanej úhrade (■■■ €)**	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na vakcínu Shingrix pri nákladovo efektívnej úhrade (■■■ €)**	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

DR vo FER uvádza hodnoty aj s nákladmi na podanie. Uvedené hodnoty tieto náklady neobsahujú.

*Predpokladaný dátum vstupu 01.03.2027

**Náklady na liek = hrubý dopad = čistý dopad

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 14: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 - 12 mesiacov	13 - 24 mesiacov	25 - 36 mesiacov
Počet očkovaných aspoň jednou dávkou v danom roku spolu (očkovanie podstupujú postupne)	■	■	■
Počet zaočkovaných druhou dávkou z predchádzajúceho obdobia spolu (k 1. mesiacu daného obdobia)	■	■	■
Počet pacientov spolu	■	■	■
Náklady na vakcínu Shingrix pri požadovanej úhrade (■ €)*	■	■	■
Náklady na vakcínu Shingrix pri nákladovo efektívnej úhrade (■ €)*	■	■	■

DR vo FER uvádza hodnoty aj s nákladmi na podanie. Uvedené hodnoty tieto náklady neobsahujú.

*Náklady na liek = hrubý dopad = čistý dopad

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
Etická analýza	
F0010	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplýva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
C0007	Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1 Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Klinické dáta preukazujú štatisticky významný prínos RZV oproti režimu bez vakcinácie v znižovaní rizika výskytu HZ. Z daného vyplýva pozitívny dopad vakcinácie RZV na prevenciu ochorenia a tým pozitívny vplyv na jeho celkovú spoločenskú a zdravotnú záťaž. Prínos v znižovaní rizika výskytu PHN je neistý, nakoľko zaznamenaný počet prípadov v štúdiu nebol vo všetkých vekových skupinách dostatočný na dosiahnutie štatisticky významného výsledku.

Pacienti mali hlásené lokálne komplikácie v mieste vpichu počas krátkej doby, z dlhodobého hľadiska neboli identifikované žiadne komplikácie asociované s RZV. Na základe týchto údajov neboli identifikované potenciálne

významné straty na zdraví v dôsledku implementácie RZV. RZV v porovnaní s režimom bez vakcinácie (v štúdií zastúpené placebom) výrazne znížila celkovú záťaž HZ súvisiacu s bolesťou.

Neboli identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie.

7.1.2 Profesionálne hodnoty (F0007)

Podľa klinickej odborníčky B implementácia vakcíny Shingrix do klinickej praxe na Slovensku neprináša zásadný etický konflikt, v zmysle výhrady svedomia, keďže ide o neživú rekombinantnú vakcínu. Za výzvu považuje zmenu myslenia lekárov z úlohy liečby HZ na prevenciu HZ, čo zahŕňa proaktívne vyhľadávanie vhodných pacientov, presvedčanie, aby súhlasili s aplikáciou, možný konflikt medzi pacientom a lekárom pri výskyte AE. Možný zdroj konfliktu vníma aj medzi jednotlivými lekármi, ak vakcínu odporučí špecializovaná ambulancia, ale podávať ju má všeobecná ambulancia.

7.1.3 Rovnosť (F0012)

Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (VZP) na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1 Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, C0002, B0004, B0008)

Očkovacia látka RZV sa podáva ambulantne vo forme intramuskulárnej injekcie (odporúčané je podanie do deltového svalu pacienta). Dodatočnú záťaž pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti oproti režimu bez vakcinácie očakávame vo forme dodatočných návštev ambulancie z dôvodu podania vakcíny. Záťaž navyše môže pre lekárov potenciálne plynúť z edukácie pacientov o novej možnosti profylaktickej liečby voči HZ a PHN. Kategorizovanie vakcíny Shingrix by prinieslo pacientom profylaktickú liečbu voči HZ, ktorá momentálne nie je na Slovensku dostupná.

Podľa klinických odborníkov A a B administrovanie prebieha v primárnej alebo špecializovanej ambulantnej starostlivosti. Ambulancie zdravotníckych zariadení disponujú vyškoleným personálom a materiálno-technickým zabezpečením na podávanie vakcín.

7.2.2 Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

DR nežiada obmedzenie úhrady preskripcným obmedzením.

Podľa klinickej odborníčky A by vakcína nemala mať preskripcné obmedzenie. Vakcína by mala byť dostupná najmä u všeobecného lekára pre dospelých ako poskytovateľa prvého kontaktu. Podľa klinickej odborníčky B by vakcína mala byť predpisovaná všeobecným lekárom, internistom, geriatrom, imuno-alergológom, neurológom alebo infektológom. Podľa klinického odborníka C by to mal byť všeobecný lekár, geriatra, internista alebo dermatovenerológ. Podľa klinickej odborníčky D by to mal byť obvodný lekár, geriatra, internista, infektológ, hematológ, onkológ, prípadne ďalší špecialisti predpisujúci imunosupresívnu terapiu.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1 Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Do hodnotenia sa nezapojili žiadne pacientske organizácie. Predpokladáme, že oproti režimu bez vakcinácie budú pacienti očakávať, že počas života nebudú mať HZ alebo budú mať len slabé príznaky. U pacientov s opakovaným výskytom HZ predpokladáme, že bude očkovanie zabraňovať opakovaným výskytom HZ a rozvoju chronických bolestí.

7.3.2 Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Podľa klinickej odborníčky A v súčasnosti nemajú dobrý prístup k terapiám pacienti, ktorí majú odmietavý postoj k očkovaniu. Podľa klinickej odborníčky B to budú pacienti zo sociálno-ekonomicky znevýhodnených skupín, starší pacienti nad 75 rokov, pri ktorých zlyháva preventívna terapia a ktorí majú nežiaduce účinky terapie chronickej bolesti z dôvodu zníženej mobility (zmätenosť, poruchy stability, pády). Klinický odborník C uvádza pacientov, ktorí aktívne nevyhľadávajú obvodných lekárov. Klinická odborníčka spomína vo všeobecnosti seniorov.

7.3.3 Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Do hodnotenia sa nezapojili žiadne patientske organizácie. Predpokladáme, že po podaní vakcíny oproti režimu bez vakcinácie sa môžu vyskytnúť AE všeobecne súvisiace s podaním vakcín (začervenanie, bolesť, opuch v mieste vpichu, horúčka, únava a i.). Uvedené AE môžu na niekoľko dní po podaní obmedziť každodenné fungovanie jednotlivca. Na druhú stranu, v prípade redukcie výskytu HZ a PHN, prináša vakcína prínos oproti režimu bez vakcinácie z dlhodobého hľadiska.

7.3.4 Komunikácia lekár-pacient (H0203)

Podľa klinickej odborníčky B je dôležité, aby pacienti pochopili, že HZ nie sú len vyrážky, ale aby boli informovaní aj o ostatných komplikáciách spôsobených výskytom HZ (slepota, PHN). Vhodných pacientov treba aktívne vyhľadávať a presvedčať, aby súhlasili s vakcináciou. Podľa odborníčky je riziko vzniku konfliktu medzi pacientom a lekárom v prípade výskytu AE.

Predpokladáme, že je dôležité, aby pacienti vedeli o možných AE súvisiacich s očkovaním a aby boli informovaní o nevyhnutnosti podania druhej dávky.

7.3.5 Zraniteľné patientske skupiny (C0005, C0007, F0005)

Vakcína Shingrix sa podľa požadovaného IO podáva dospelým pacientom nad 60 rokov. Shingrix sa má podávať opatrne osobám s trombocytopéniou alebo s akoukoľvek poruchou zrážanlivosti krvi, pretože po intramuskulárnom podaní môže u týchto osôb nastať krvácanie [7].

Medzi zraniteľnú patientsku skupinu patria najmä imunokompromitovaní pacienti. Vakcína Shingrix bola testovaná u pacientov s HIV, transplantáciou hematopoetických buniek, hematologickými malignitami a iné. Podľa hodnotenia EMA potenciálne využitie RZV vakcíny u imunokompromitovaných pacientov na základe dostupných údajov nepredstavuje riziko z pohľadu nedostatočnej účinnosti [20, str. 135]. Viac k tejto patientskej populácii je uvedené v podkapitole 4.5.1. Podľa klinickej odborníčky A by liečivo bolo vhodné aj pre onkologických pacientov nad 18 rokov a pacientov pred aplikáciou biologickej liečby. Podľa klinickej odborníčky B by bolo liečivo vhodné u všetkých pacientov vo veku 50 – 70 rokov, imunokompromitovaných pacientov starších ako 18 rokov, vysoko vhodné by bolo u pacientov s opakovaným výskytom HZ, nakoľko by očkovanie zabránilo recidívam a rozvoju chronických bolestí. Podľa klinickej odborníčky D by bolo vhodné u seniorov, imunosuprimovaných pacientov, onkologických pacientov užívajúcich imunosupresívnu terapiu.

7.4. Právne aspekty

Neboli identifikované žiadne relevantné právne aspekty súvisiace špecificky s týmto hodnotením.

8. Zdroje

- [1] Albrecht MA, Levin MJ. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of herpes zoster. UpToDate, 11/2025; <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-herpes-zoster>
- [2] Hrubíško M. Herpes zoster: závažná, ale preventabilná choroba. *Via pract.*, 2015, 12(2): 59–63; <https://www.solen.sk/storage/file/article/e5b83aeb2b17c04ba2c30960e98a84cd.pdf>
- [3] Gross GE, Eisert L, Doerr HW, et al. S2k guidelines for the diagnosis and treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(1):55–78; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31951098/>
- [4] EMA; Zostavax: Overview. Dostupné 21.05.2026 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zostavax>
- [5] Slovenská spoločnosť pre štúdium a liečbu bolesti – org.zložka SLS; Kulichová M.; Štandardné postupy v diagnostike a liečbe bolesti: POSTHERPETICKÁ NEURALGIA; Dostupné 18.06.2026 z: https://pain.sk/standardy_bolest_postherpeticka.php
- [6] DR. Farmakoeconomický rozbor lieku Shingrix a jeho prílohy na účely kategorizácie. ID 39278 – typ A1N – Shingrix (rekombinantná vakcína proti herpes zoster). Dostupné 21.05.2026 z: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/39278>. Plné znenie poskytnuté prostredníctvom neverejnej zóny.
- [7] ŠÚKL; Súhrn charakteristických vlastností lieku Shingrix; dostupné 21.05.2026 z: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/shingrix-epar-product-information_sk.pdf
- [8] EMA; Shingrix: Authorisation details. Dostupné 21.05.2026 z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/shingrix#authorisation-details>
- [9] CDC; Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases; Chapter 23 – Zoster; 2024; Dostupné 06/2026 online z: https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-23-zoster.html#cdc_report_pub_study_section_9-contraindications-and-precautions-to-vaccination
- [10] ClinicalTrials.gov; Study to Evaluate Efficacy, Safety and Immunogenicity of GSK Biologicals' Herpes Zoster (HZ) Vaccine GSK1437173A in Adults Aged 50 Years and Older; dostupné 06/2026 online z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01165177>
- [11] ClinicalTrials.gov; Study to Evaluate Efficacy, Safety and Immunogenicity of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' Herpes Zoster (HZ) Vaccine GSK1437173A in Adults Aged 70 Years and Older; dostupné 06/2026 online z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01165229?term=NCT01165229&viewType=Card&rank=1>
- [12] Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015;372(22):2087–2096; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25916341/>
- [13] Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 2016;375(11):1019–1032; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27626517/>
- [14] Strezova A, Díez Domingo J, Cunningham AL, et al. Final analysis of the ZOE-LTFU trial to 11 years post-vaccination: efficacy of the adjuvanted recombinant zoster vaccine against herpes zoster and related complications. *EClinicalMedicine.* 2025;83:103241; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40630610/>
- [15] Curran D, Oostvogels L, Heineman T, et al. Quality of Life Impact of an Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Adults Aged 50 Years and Older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019 Jul 12;74(8):1231–1238; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6625590/>
- [16] Coplan PM, Schmader K, Nikas A, et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. *J Pain.* 2004;5(6):344–356; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15336639/>
- [17] Atkinson TM, Mendoza TR, Sit L, Passik S, Scher HI, Cleeland C, Basch E. The Brief Pain Inventory and its "pain at its worst in the last 24 hours" item: clinical trial endpoint considerations. *Pain Med.* 2010 Mar;11(3):337–46; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3806650/>
- [18] Cancer UT MD Anderson: The Brief Pain Inventory; dostupné 04.08.2026 z: [https://www.mdanderson.org/research/departments-labs-institutes/departments-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/brief-pain-inventory.html#:~:text=Time%20required%3A%20Five%20minutes%20or%20less%20\(short,ranges%20from%200.77%20to%200.91.%20BPI%20Versions.](https://www.mdanderson.org/research/departments-labs-institutes/departments-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/brief-pain-inventory.html#:~:text=Time%20required%3A%20Five%20minutes%20or%20less%20(short,ranges%20from%200.77%20to%200.91.%20BPI%20Versions.)
- [19] Kovac M, Lal H, Cunningham AL, et al. Complications of herpes zoster in immunocompetent older adults: Incidence in vaccine and placebo groups in two large phase 3 trials. *Vaccine.* 2018;36(12):1537–1541; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29463421/>

-
- [20] EMA; Shingrix: Assessment report, Procedure No. EMEA/H/C/004336/0000; 01/2018; dostupné 29.06.2026 z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/shingrix-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [21] Official Journal of the European Union, L 158, 27 May 2014 (OJ L 158 27.05.2014,)
- [22] U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017. Dostupné 05/2025 online z: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
- [23] Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, et al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(2):123-133; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31287523/>
- [24] Mwakingwe-Omari A, Lecrenier N, Naficy A, Curran D, Posiuniene I. Recombinant zoster vaccine in immunocompetent and immunocompromised adults: A review of clinical studies. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Dec 15;19(3):2278362; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10653762/>
- [25] Jegede B, Zhou Y, Hawksworth H, et al. Herpes zoster recurrence, and safety and immunogenicity of the recombinant zoster vaccine in adults aged ≥50 years with a history of herpes zoster: A phase 3, randomized controlled trial. *J Infect*. 2025;91(3):106573; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40780591/>
- [26] Park HS, Byeon GJ. Impact of varicella vaccination on the epidemiology of herpes zoster and postherpetic neuralgia: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci*. 2026;43:22; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC13107090/#b6-jyms-2026-43-22>
- [27] Gauthier A, Breuer J, Carrington D, Martin M, Rémy V. Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2009;137(1):38-47; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18466661/>
- [28] Giannelos N, Curran D, Matthews S, Carrico J, Cunningham AL. The Potential Impact of Increased Recombinant Zoster Vaccine Uptake in Older Adults Worldwide. *Infect Dis Ther*. 2025;14(6):1327-1341; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40399558/>
- [29] Serpell M, Gater A, Carroll S, Abetz-Webb L, Mannan A, Johnson R. Burden of post-herpetic neuralgia in a sample of UK residents aged 50 years or older: findings from the Zoster Quality of Life (ZQOL) study. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Jun 11;12:92; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4063222/>
- [30] Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value Health*. 2011;14(4):539-545; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21669378/>
- [31] Serpell M, Gater A, Carroll S, Abetz-Webb L, Mannan A, Johnson R. Burden of post-herpetic neuralgia in a sample of UK residents aged 50 years or older: findings from the Zoster Quality of Life (ZQOL) study. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Jun 11;12:92; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4063222/>
- [32] Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value Health*. 2011;14(4):539-545; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21669378/>

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

Vstup klinického odborníka A

Rekombinantná vakcína Shingrix určená na prevenciu pásového oparu (herpes zoster) a postherpetickej neuralgie u dospelých

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva . Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>. Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku: - Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. - Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. - Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. - Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O vás	
Vaše meno	Etela Janeková
Názov organizácie	In Clinic s.r.o
Pracovná pozícia	Konateľ, lekár
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. Účinnosť a bezpečnosť liečby 2. Zníženie výskytu herpes zoster v populácii a tým zníženie výskytu postherpetickej neuralgie 3. Áno, má klinický prínos pre zníženie výskytu herpes zoster a pre zníženie výskytu postherpetickej neuralgie
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Akú očakávate zaočkovanosť pacientov?	1. Nie je jednoduché predpokladať, za mesiac september 2024 bol výskyt nahlásených v systéme EPIS 140 v SR vo všetkých vekových skupinách, avšak liek je indikovaný aj pri profylaxii rizikových pacientov nad 18 rokov. 2. Zaočkovanosť je možné porovnať so zaočkovanosťou vo vekových skupinách nad 50 rokov s chrípkou a tá je cca 10%.

3. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	3. Áno, nad 18 rokov onkologický pacienti a pacienti pred aplikáciou biologickej liečby
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Bolo by vhodné používať liečivo len registrovaných indikáciách
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. Pacient vo väčšine prípadov je pacientom všeobecnej ambulancie pre dospelých a dermatovenerologickej ambulancia. 2. Základom diagnostiky pásového oparu je klinické vyšetrenie, pri ktorom lekár pozorne skúma vzhľad kožnej vyrážky a jej rozloženie na tele. Typická vyrážka pri pásovom opare sa objavuje vo forme zoskupených pluzgierikov naplnených tekutinou, ktoré sa nachádzajú pozdĺž dráhy jedného alebo viacerých nervov, zvyčajne len na jednej strane tela. V prípadoch, keď je klinický obraz nejasný alebo keď je potrebné diagnózu potvrdiť, lekár môže pristúpiť k laboratórnym testom. Medzi základné diagnostické metódy patrí odobratie vzorky tekutiny z pluzgierikov, ktorá sa následne vyšetruje v laboratóriu. Tento postup umožňuje priamu identifikáciu vírusu varicella-zoster, ktorý spôsobuje pásový opar. 3. Existuje len ŠDTP pre bolesť pri Herpes Zoster 4. Očkovanie nemá ďalšiu líniu liečby
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Administrovanie prebieha v ambulanciách zdravotníckych zariadení s vyškoleným personálom a MTZ
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Áno, existujú. Jedná sa o pacientov, ktorí majú negatívny prístup k očkovaniu.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	Predpisovaním liečiva s dobrým EBM je pre vzdelaný zdravotnícky personál výzva k zabezpečeniu účinnej, bezpečnej a dostupnej terapie
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Liečivo by nemalo mať preskripčné obmedzenie, stačí naplnenie registrovaných indikácií. Malo by byť isto dostupné pre prvý kontakt teda všeobecného lekára pre dospelých.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	- Jedná sa o chorých pacientov, ktorí majú záujem starať sa o svoje zdravie, preto by spoluúčasť pacienta mala byť akceptovateľná.
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu:	

• Zabezpečenie liečby , ktorá momentálne nie je na trhu • Zníženie nákladov na zdravotnú starostlivosť, preventívnym očkovaním • Zabezpečenie prevencie pred infekciou aj pre imunokompromitovaných pacientov •
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!

Vstup klinického odborníka B

Rekombinantná vakcína Shingrix určená na prevenciu pásového oparu (herpes zoster) a postherpetickej neuralgie u dospelých

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva .

Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.

Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument *Vyhlásenie o konflikte záujmov*.

Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku:

- Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu.
- Neužívajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu.
- Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie.
- Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.

O vás	
Vaše meno	MUDr.Leitmann Tatiana
Názov organizácie	Špecializovaná nemocnica pre ortopedickú protetiku n.o.
Pracovná pozícia	Lekár interna a geriatrická ambulancia, konziliárny lekár na odd.ortopedickej protetiky, Hlavný odborník MZ SR za odbor geriatria
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☒ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☐ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov

Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. Zníži sa incidencia herpes zoster a postherpetickej neuralgie (PHN) 2. Zníženie vzniku pásového oparu o viac ako 90% u dospelých vo veku 50 rokov a viac, zníženie rizika rozvoj (PHN) o viac ako 80% v porovnaní s placebom u osôb starších ako 50 rokov, dlhodobé pretrvávajúce ochrany- nad 80% udržanie vysokej účinnosti po dobu minimálne 10 rokov. 3. Hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so súčasťou štandardnou liečbou. Liečime až infekciu, prevencia nieje. Pacientovi sa podávajú systémové antivirotiká a lieči sa bolesť. Minulá vakcína Zostavax bola živá, kdežto Shingrix je neživá rekombinantná. Zostavax bola kontraindikovaná u imunodeficientných pacientov, Shingrix je u nich bezpečná.
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov	1. Ak zoberieme ,že 90-95% populácie prekonal o ovčie kiahne. Vakcína sa aplikuje u dospelých nad 50 rokov + imunokompromitovaní pacienti od 18 do 50 rokov vohdných by bolo cca 2 000 000 ľudí.

vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Akú očakávate zaočkovanosť pacientov? 3. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	2. Nevieť sa vyjadriť, predpokladám, že ak by sa z nepovinného očkovania stalo povinné, postupne by začali očkovať všeobecní lekári, internisti, geriatry, nástup by bol pozvoľní v priebehu prvých 5 rokov. 3. Všetci pacienti od 50-70 rokov, imunokompromitovaní pacienti starší ako 18 rokov, vysoko vhodné by to bolo u pacientov s opakovaným výskytom herpes zoster, očkovanie by zabránilo recidívam a rozvoju chronickým bolestí.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	U pacientov s ťažkými imunodeficitami pod 18 rokov, u onkologických pacientov pred plánovanou chemoterapiou v skrátenom režime podávania, u pacientov na antikoagulačnej liečbe ak by bola aplikácia subkutánne.
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. Ochorenie je diagnostikované kliniky a symptomaticky. Pacient navštívi najčastejšie všeobecného lekára alebo dermatológa, internistu či geriatra v štádiu už klinických príznakov (bolesť páľavá, vysokej intenzity, svrbenie v mieste, následne výsev pluzgierikov). Laboratórna diagnostika sa nevyužíva často. 2. Nasadí sa do 72 hodín systémová antivirotická liečba per os, pri diseminovanej forme intravenózne. Lokálne sa môže aplikovať tekutý púder, antiseptické roztoky na urýchlenie vysušenia pluzgierikov a zabráneniu sekundárnej bakteriálnej infekcie. 3. Nevieť o nich. 4. Pri rozvoji postherpetickej neuralgie (PHN) terapia neuropatickej bolesti. Niekedy podávanie antidepresív.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Proces prebieha v prostredí primárnej alebo špecializovanej ambulantnej starostlivosti. Pri generalizovanej forme a komplikáciách cestou hospitalizácie na infekčnom oddelení.
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Socioekonomicky znevýhodnené skupiny, starší pacienti nad 75 rokov -zlyhávajú staršej preventívnej terapie, nežiadúce účinky terapie chronickej bolesti (zmätenosť, poruchy stability, pády).
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	Implementácia vakcíny Shingrix do klinickej praxe na Slovensku neprináša zásadný etický konflikt, v zmysle výhrady svedomia, keďže ide o neživú rekombinantnú vakcínu. Výzvou je zmena myslenia lekárov z úlohy liečby už prepúsknutej infekcie na prevenciu- proaktívne vyhľadavanie vhodných pacientov, ich presvedčanie aby súhlasili s aplikáciou, možný konflikt pri výskyte nežiadúcich účínov medzi pacientom a lekárom, ďalší možný zdroj konfliktu kompetencie (vakcínu doporučí špecializovaná ambulancia- podávať má všeobecná ambulancia) .
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Všeobecní lekár, internista, geriatra, imuno-alergológ, neurológ, infektológ.
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	- Možný drop-out pacient sa na druhú dávku nedostaví do ambulancie (zabudne, výskyt minimálnych nežiadúcich účínov. Jedna dávka nezabezpečí ochranu. - Znehodnotenie očkovacej látky ak sa bude zle skladovať (pacient ju po prevzatí z lekárne nedá do ladničky, alebo ju bude prenášať do ambulancie v letnom období a dlhšie čakať v čakárni)

	Nutná osveta pacientov, že herpes zoster nie su len „vyrážky“. Riziko vzniku PHN, slepoty ...
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu: - Z môjho pohľadu geriatra nie je infekcia herpes zoster len epizodické infekčné ochorenie, ale nesie so sebou vysoké riziko komplikácií, s ktorým sa intermitentne na ambulancii stretávam. - Prínosom vakcíny by bola eliminácia PHN, následne eliminácia nežiadúcich účinkov terapie neuropatickej bolesti (gabapentin, antidepresíva...) ako je zmätenosť, sedácia, pády a následná invalidizácia. - Vakcína Shingrix ako neživá rekombinantná vakcína spĺňa bezpečný profil pre pacientov 50+.	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Vstup klinického odborníka C

Rekombinantná vakcína Shingrix určená na prevenciu pásového oparu (herpes zoster) a postherpetickej neuralgie u dospelých

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva. Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>. Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku: - Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. - Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. - Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. - Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O vás	
Vaše meno	MUDr. Peter Mikuš, PhD.
Názov organizácie	Klinika geriatrickej LF SZU a UNB
Pracovná pozícia	Prednosta kliniky
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☒ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☐ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vypĺňa NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní	1. Zníženie výskytu herpes zoster. 2. Zníženie výskytu postherpetickej neuralgie. 3. Predchádzanie neuralgie znížením výskytu Herpes zoster, resp. jeho miernejším priebehom je najúčinnnejším liečebným prístupom.

so štandardom zdravotnej starostlivosti?	
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Akú očakávate zaočkovanosť pacientov? 3. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	1. Rádovo v desiatkach tisíc. 2. Optimálne nad 50% seniorskej populácie. 3. Cieľiť na seniorskú populáciu.
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. Lekár prvého kontaktu, dermatológ, nemocničný lekár. 2. Účinok protivírusovej liečby vs účinok imunizácie. 3. 4. Antivirotiká, následne liečba bolesti vrátane podávania antiepileptík.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Pacienti bez aktívneho vyhľadávania najmä lekárom prvého kontaktu.
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Všeobecný lekár, geriatier, internista, dermatovenerológ
Ďalšie problémy	

Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu: • Aktívna imunizácia predchádza následným komplikácia ochorenia. • Prístup k vakcíne čo najširšej cieľovej populácii (seniori). • Nevyhnutná je informovanosť profesionálov, ktorá by viedla k aktívnemu prístupu.	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

Vstup klinického odborníka D

Rekombinantná vakcína Shingrix určená na prevenciu pásového oparu (herpes zoster) a postherpetickej neuralgie u dospelých

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva.	
Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia.	
Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i> .	
Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku: • Do tohto dokumentu prosím nevkladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. • Neužívajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. • Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. • Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O vás	
Vaše meno	MUDr.Andrea Vándorová
Názov organizácie	FN Trnava, Geriatrické odd.
Pracovná pozícia	primárka
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☐ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☒ iné (uveďte):geriater - s týmto ochorením u pac. často stretáva, ale t.č. nemôže preskribovať antivirotiká, ani niektoré liečivá na liečbu postherpetickej neuralgie, preto musí pacienta odoslať infektológovi, ev. dermatológovi
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Bez konfliktu záujmov
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	1. Pri očkovaní zníženie výskytu ochorenia v rizikových skupinách populácie 2. Vakcína zabráni vzniku ochorenia, prípadne prebehne len s minimálnymi príznakmi /ľahký priebeh/ 3. áno

A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Akú očakávate zaočkovanosť pacientov? 3. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	1. Nemôžem sa jednoznačne vyjadriť, ale predpokladám minimálne 100 000 pac. 2. V seniorskej populácii 5-10% 3. Seniori, hlavne v inštitúciách, imunosuprimovaní pacienti /onkologickí, užívaní imunosupresívnu terapiu/
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátory) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Čo je zaužívaná následná liečba?	1. OL alebo špecialista /geriater, internista/ diagnostikujú ochorenie, alebo vyslovia podozrenie naň a odošlú na potvrdenie ochorenia infektológovi /v našom regióne/ alebo dermatológovi, pri lokalizácii na oku oftalmológovi 2. Ideálne čo najskôr treba nasadiť antivirotiká do 72 hod + analgetiká+ lokálna th, vitamíny... 3. je štandardná terapia, ktorá sa používa aj v iných krajinách, podrobnejšie sa k terapii môže vyjadriť infektológ alebo dermatológ, ktorí liečbu antivirotikom indikujú /žiaľ geriater túto preskripciu zatiaľ nemá schválenú/ 4. analgetiká, antikonvulzíva, prípadne tricyklické antidepresíva + lokálna terapia
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	Seniori
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	Očkovanie rizikových skupín by bolo prínosom
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Obvodný lekár, geriater, internista, infektológ, hematológ, onkológ, prípadne ďalší špecialisti predpisujúci imunosupresívnu terapiu
Ďalšie problémy	

Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	• •
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu: • Očkovanie rizikových skupín obyvateľov proti herpes zoster by bolo prínosom • Preskripcia tejto očkovacej látky by mala byť dostupná širokej skupine lekárov s rôznymi špecializáciami • Možnosť preskripcie antivirov ako i ostatných liekov na herpes zoster by malo byť dostupné aj geriatrom	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiadny vstup od odbornej organizácie alebo odborníka, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiadny vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiadny vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia vakcíny RZV v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 1 žiadosti o súčinnosť prostredníctvom elektronickej pošty. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie.

Žiadosť o súčinnosť číslo 1 (komunikácia emailom)

Požadované doplnenia Dátum poslania: 24.08.2026	Odpoveď DR Dátum odpovede: 07.09.2026	Vyhodnotenie odpovede DR
Poskytnutie podrobnejšieho vysvetlenia, presného výpočtu s uvedením vzorcov, číselných hodnôt a presnými zdrojmi týchto hodnôt, pomocou ktorých bola vypočítaná incidencia PHN a upresnenie, prečo je počítaná zvlášť incidencia PHN u pacientov s HIV (a iných imunokompromitovaných pacientov).	DR doplnil požadované dáta.	Odpoveď akceptujeme.
Poskytnutie podrobnejšieho vysvetlenia, presného výpočtu s uvedením vzorcov a číselných hodnôt a presnými zdrojmi týchto hodnôt, pomocou ktorých bol vypočítaný pokles QALY v dôsledku výskytu HZ a PHN.	DR doplnil požadované dáta.	Odpoveď akceptujeme.