



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2024033672

Datum 21 oktober 2024
Betreft GVS advies Recombinant Zoster Vaccin met Adjuvans (RZV),
Shingrix®

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
Dhr. E. De Groot
e-mail: warcg@zinl.nl

Onze referentie
2024033672

Geachte mevrouw Agema,

Zorginstituut Nederland adviseert u over een aanpassing van bijlage 2 voor het reeds al in het Geneesmiddelen vergoedingssysteem (GVS) opgenomen 'Recombinant Zoster Vaccin met Adjuvans (RZV), Shingrix®, voor de preventie van gordelroos en postherpetische neuralgie voor volwassen patiënten (≥ 18 jaar) die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressieve biological of Janus Kinase (JAK)-remmer. Aanleiding voor dit advies vormde uw verzoek in de brief van 24 juni 2024 (CIBG-24-07072).

Herpes zoster, beter bekend als gordelroos, is een huidziekte waarbij pijn jeuk en blaasjes op de huid ontstaan. Gordelroos wordt veroorzaakt door een virus. Na een infectie met het virus op kinderleeftijd, blijft het virus slapend achter in de zenuwen. Bij een verminderde weerstand kan het virus weer actief worden. Patiënten met een verzwakt immuunsysteem door ziekte of behandeling hebben een groter risico op gordelroos en op een gecompliceerd beloop ervan, waarbij patiënten na de infectie blijvende pijn ervaren (postherpetische neuralgie). Bij patiënten die behandeld (gaan) worden met een immuunonderdrukkend geneesmiddel zoals een biological of JAK-remmer is sprake van een verzwakt immuunsysteem.

RZV is sinds mei 2021 in het GVS opgenomen in bijlage 1B voor een aantal medische risicogroepen; het gaat nu om een aanpassing (indicatie-uitbreiding) van de nadere voorwaarden in bijlage 2.

De Gezondheidsraad heeft in 2019 een positief advies uitgebracht over het gebruik van RZV bij ouderen van 60 jaar en ouder. Dit programma is echter nog niet geïmplementeerd vanwege de hoge kosten die daarmee gepaard gaan.

Geregistreerde indicatie

RZV is geïndiceerd voor preventie van herpes zoster (gordelroos) en daaraan gerelateerde postherpetische neuralgie (PHN) (secundaire preventie van Varicella-zosterinfectie) bij:

- volwassenen ≥ 50 jaar
- volwassenen ≥ 18 jaar met een verhoogd risico op herpes zoster

Het vaccin is beschikbaar als Shingrix poeder en suspensie. Het poeder moet

worden opgelost voorafgaand aan intramusculaire injectie. Het primaire vaccinatieschema bestaat uit twee doses van elk 0,5 ml: een eerste dosis gevolgd door een tweede dosis 2 maanden later.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Claim registratiehouder

De registratiehouder claimt een meerwaarde van Recombinant Zoster Vaccin met Adjuvans (RZV) (Shingrix®) ten opzichte van geen vaccinatie voor volwassen patiënten (≥ 18 jaar) die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressieve biological of Janus Kinase (JAK)-remmer. De registratiehouder verzoekt om opname in het GVS voor deze indicatie.

Datum
18 oktober 2024

Onze referentie
2024033672

Advies

RZV is al in het GVS opgenomen in bijlage 1B en bijlage 2 voor een aantal medische risicogroepen. Het Zorginstituut adviseert u naast de bestaande medische risicogroepen de volgende groep toe te voegen:

Verzekerde die behandeld (gaat) worden met een immunosuppressieve biological of Janus Kinase (JAK)-remmer.

Huidige bijlage 2 voorwaarden:

Uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder:

- 1 die onlangs een stamceltransplantatie (allogeen of autoloog) ondergaan heeft, of bij wie een stamceltransplantatie gepland staat,
- 2 met een solide tumor of hematologische kanker, die behandeld wordt met een immuunsuppressieve behandeling, bij wie vaccinatie vóór, tijdens of na de behandeling toegediend kan worden,
- 3 die onlangs een orgaantransplantatie ondergaan heeft, of bij wie een orgaantransplantatie gepland staat, of
- 4 die geïnfecteerd is met het Humaan Immundeficiëntie Virus (HIV).

Het Zorginstituut adviseert u aan de reeds bestaande bijlage 2 voorwaarden het volgende toe te voegen:

- 5 die behandeld (gaat) worden met een immunosuppressieve biological of Janus Kinase (JAK)-remmer.

Op basis van het aantal uitgaven zoals gerapporteerd in de GIP-databank kan berekend worden dat er momenteel ongeveer € 2,9 miljoen in totaal is uitgegeven aan het RZV voor de middels het GVS vergoede risicogroepen sinds opname in het pakket. Door uitbreiding van de risicogroepen schat het Zorginstituut dat daar de komende 3 jaren na opname van voorliggende indicatie nog ongeveer € 2,3 miljoen per jaar bovenop kan komen, gevolgd door ongeveer € 0,7 miljoen per jaar in de vervolgjaren, jaar 4 en verder.

Op basis van de toename in de uitgaven aan het vaccin en de uitspraak van de Gezondheidsraad over de hoge kosten van RZV adviseert het Zorginstituut een prijsonderhandeling te overwegen.

Wij lichten de totstandkoming van dit advies hieronder nader toe.

Inhoudelijke beoordeling

Therapeutische waarde

Uit de beoordeelde literatuur blijkt dat het voorkomen van herpes zoster (HZ) afneemt met circa 60% na 2 doses RZV bij patiënten >60 jaar, die behandeld

werden met systemische immunosuppressie. De gevonden positieve effecten op immunogeniciteit lijken in de dezelfde orde van grootte te liggen als bij andere medische risicogroepen waarvoor RZV al vergoed wordt, zoals patiënten met hematologische maligniteiten, solide tumoren, niertransplantatie en een HIV-infectie. Deze risicogroepen hebben eenzelfde risico op HZ en PHN als de groep patiënten in deze beoordeling.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
18 oktober 2024

Onze referentie
2024033672

Deze resultaten tezamen met een aangetoonde zeer hoge effectiviteit bij immunocompetente 50-plussers (inclusief patiënten met comorbiditeiten) leiden ertoe dat vaccinatie met RZV een klinisch relevant voordeel heeft bij de bovenstaande immuungecompromitteerde patiëntengroepen. Daarnaast acht het Zorginstituut het aannemelijk dat een vergelijkbare effectiviteit zal worden gevonden bij deze medisch risicogroep, namelijk volwassen patiënten van 18 jaar en ouder die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressieve biologische of JAK-remmer.

Het Zorginstituut heeft daarom, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), geconcludeerd dat RZV bij genoemde indicatie een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van geen vaccinatie.

Budgetimpactanalyse

Het Zorginstituut schat dat er in totaal 14.725 prevalentie en 6.775 nieuwe incidentie patiënten behandeld zullen worden met RZV gedurende de eerste 3 jaar na opname in het pakket van de voorliggende indicatie. De totale kosten per patiënt per komen uit op €321,20. Rekening houdend met de verschillende aannames met betrekking tot patiënten aantallen en marktpenetratie zal uitbreiding van de indicatie van RZV voor de voorliggende indicatie gepaard gaan met meerkosten van ongeveer €2,3 miljoen per jaar. Het Zorginstituut neemt aan dat na 3 jaar alle prevalentie patiënten die in aanmerking komen, ook daadwerkelijk behandeld zullen zijn. Daarna zullen de meerkosten ten laste van het farmaciebudget nog ongeveer €0,7 miljoen per jaar bedragen. In een scenario, gebaseerd op een schatting van de beroepsgroep wat betreft de marktpenetratie van RZV indien het vaccin in een nationaal programma opgenomen wordt, ziet het Zorginstituut dat de meerkosten op kunnen lopen tot 8,6 miljoen per jaar in de eerste 3 jaar na opname, gevolgd door ongeveer 2,7 miljoen in de vervolgjaren.

Kosteneffectiviteit

Het Zorginstituut heeft de registratiehouder vrijstelling verleend voor een farmaco-economische evaluatie, op basis van de budgetimpact die minder dan €10 miljoen wordt geschat.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (farmacotherapeutisch rapport en budgetimpactanalyse).

Hoogachtend,



Mark Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport Recombinant Zoster Vaccin met adjuvans (Shingrix®) voor volwassenen die geïndiceerd zijn voor het gebruik van een immunosuppressieve biological of JAK-remmer

Uitbreiding nadere voorwaarde in het kader van het
geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | 15 oktober 2024

Colofon

| | |
|----------------|--|
| Zaaknummer | 2024013426 |
| Volgnummer | 2024020521 |
| Contactpersoon | Dhr. dr. E. De Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl |
| Auteur(s) | mw. I.B. (Ingrid) de Groot |
| Afdeling | Sector Zorg, afdeling Pakket |

Inhoudsopgave

| | | |
|----------|--|-----------|
| | Colofon | 2 |
| | Afkortingen | 5 |
| | Samenvatting | 6 |
| 1 | Inleiding | 7 |
| 1.1 | Aanleiding | 7 |
| 1.2 | Achtergronden | 8 |
| 1.2.1 | Aandoening | 8 |
| 1.2.2 | Symptomen en ernst | 8 |
| 1.2.3 | Prevalentie en incidentie | 9 |
| 1.2.4 | Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling | 10 |
| 2 | Methode systematisch literatuuronderzoek | 11 |
| 2.1 | Vraagstelling | 11 |
| 2.1.1 | PICO(ts) | 11 |
| 2.1.2 | Uitkomstmaten en klinische relevantiegrens | 11 |
| 2.2 | Zoekstrategie | 12 |
| 2.3 | Selectiecriteria | 12 |
| 3 | Resultaten | 13 |
| 3.1 | Resultaten literatuursearch | 13 |
| 3.2 | Kenmerken geïncludeerde studies | 13 |
| 3.3 | Gunstige effecten interventie | 14 |
| 3.3.1 | Cruciale uitkomsten | 14 |
| 3.3.2 | Belangrijke uitkomsten | 14 |
| 3.3.3 | Overige overwegingen . | 17 |
| 3.4 | Ongunstige effecten | 19 |
| 3.4.1 | Overige overwegingen | 20 |
| 3.5 | Ervaring | 21 |
| 3.6 | Toepasbaarheid | 21 |
| 3.7 | Gebruiksgemak | 22 |
| 4 | Eindbeoordeling | 23 |
| 4.1 | Bespreking relevante aspecten | 23 |
| 4.2 | Eindconclusie | 24 |
| 5 | Farmacotherapeutisch Kompas | 25 |
| 5.1 | Oud advies | 25 |
| 5.2 | Nieuw advies | 25 |
| | Bijlage 1: Zoekstrategie | 26 |
| | Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies | 28 |
| | Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden | 31 |
| | Bijlage 5: Risico op bias | 32 |
| | Bijlage 6: GRADE evidence profiel | 36 |

Afkortingen

| Afkorting | Omschrijving |
|------------------|---|
| BI | Betrouwbaarheidsinterval |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use |
| DMARDs | Disease-Modifying Antirheumatic Drugs |
| EBM | Evidence Based Medicine |
| EMA | European Medicine Agency |
| EPAR | European public assessment reports |
| EQ5D | Euro-QoL 5 Dimension |
| FU | Follow up |
| GMC | Geometric mean concentration |
| GR | Gezondheidsraad |
| GRADE | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation |
| HR | Hazard ratio |
| HZ | Herpes zoster (gordelroos) |
| IBD | Inflammatory Bowel Disease |
| JAK-remmer | Janus Kinase-remmer |
| MCID | Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference) |
| PHN | Postherpetische neuralgie |
| RCT | Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek |
| RR | Relatieve risico (risk ratio) |
| RZV | Herpes Zoster Vaccin, recombinant met adjuvans (Shingrix®) |
| SLE | Systemische Lupus Erythematodes |
| SmPC | Samenvatting van de productkenmerken |
| VZV | Varicella Zoster Virus |
| ZBPI | Zoster brief pain inventory |

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van 'Recombinant Zoster Vaccin met Adjuvans (RZV), Shingrix®, voor de preventie van gordelroos en postherpetische neuralgie bij volwassen patiënten (≥ 18 jaar) die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressieve biological of Janus Kinase (JAK)-remmer. Het RZV vaccin is daarbij vergeleken met geen vaccinatie op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Recombinant herpes zoster vaccin is de werkzame stof. De merknaam is Shingrix®. Het vaccin is een injectie. Het recombinant herpes zoster vaccin (RZV) (Shingrix®) is geïndiceerd voor het voorkomen van herpes zoster (gordelroos) en daaraan gerelateerde postherpetische neuralgie (zenuwpijn na een gordelroosinfectie). In mei 2021 heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat dit vaccin meerwaarde heeft ten opzichte van geen vaccinatie bij een aantal medische risicogroepen. De fabrikant heeft nu vergoeding aangevraagd voor de volgende medische risicogroep: Patiënten (≥ 18 jaar) die geïndiceerd zijn voor het gebruik van een immunosuppressieve biological of Janus kinase (JAK)-remmer.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat voor de vaccinatie van volwassenen van 18 jaar of ouder met een verhoogd risico op herpes zoster én die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressieve biological of JAK-remmer het recombinant herpes zoster vaccin (met adjuvans) een meerwaarde heeft ten opzichte van geen vaccinatie.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van recombinant herpes zoster vaccin (met adjuvans; Shingrix®) bij volwassenen die geïndiceerd zijn voor een immunosuppressieve biological of JAK-remmer

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 8 juli 2024.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van Recombinant Zoster Vaccin met Adjuvans (RZV), Shingrix®, voor de preventie van gordelroos en postherpetische neuralgie bij volwassen patiënten (≥ 18 jaar) die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressieve biological¹ of JAK-remmer² t.o.v. de placebo of geen vaccinatie.

Recombinant herpes zostervaccin (met adjuvans; RZV; Shingrix®); poeder en suspensie voor injectie

Geregistreerde indicatie: Preventie van herpes zoster (gordelroos) en daaraan gerelateerde postherpetische neuralgie (secundaire preventie van Varicella-zosterinfectie) bij: volwassenen ≥ 50 jaar; volwassenen ≥ 18 jaar met een verhoogd risico op herpes zoster.^[1]

Claim van de registratiehouder: De registratiehouder claimt een meerwaarde van Recombinant Zoster Vaccin met Adjuvans (RZV), Shingrix® ten opzichte van geen vaccinatie voor volwassen patiënten (≥ 18 jaar) die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressief biological of Janus Kinase (JAK)-remmer.

Doseringsadvies: Het primaire vaccinatieschema bestaat uit twee doses van elk 0,5 ml: een eerste dosis gevolgd door een tweede dosis 2 maanden later. Indien flexibiliteit in het vaccinatieschema noodzakelijk is, kan de tweede dosis 2 tot 6 maanden na de eerste dosis worden toegediend.^[1]

Bij personen bij wie sprake is of bij wie in de toekomst sprake zou kunnen zijn van immunodeficiëntie of immuunsuppressie vanwege ziekte of behandeling en die baat zouden kunnen hebben bij een korter vaccinatieschema, kan de tweede dosis 1 tot 2 maanden na de eerste dosis worden gegeven. De behoefte aan booster doses na het primaire vaccinatieschema is niet vastgesteld.

RZV (Shingrix®) kan met hetzelfde schema worden toegediend aan personen die eerder zijn gevaccineerd met levend verzwakt herpes zoster vaccin.

RZV (Shingrix®) is niet geïndiceerd voor de preventie van een primaire infectie door varicellazoster virus (waterpokken)

Samenstelling: Bevat per dosis à 0,5 ml: varicellazoster virus-glycoproteïne E-antigeen 50 microg met AS01B als adjuvans met daarin 50 microg plantenextract van Quillaja saponaria Molina, fractie 21 (QS-21) en 50 microg 3-O-desacyl-4'-monofosforyllipide A (MPL) afkomstig van Salmonella minnesota.^[1]

Werkingsmechanisme: Door het varicellazostervirus-specifieke antigeen (gE) te combineren met een adjuvantsysteem (AS01B) is Shingrix ontworpen om antigeen specifieke cellulaire en humorale immunoresponsen op te roepen bij personen met een al bestaande immuniteit tegen varicellazostervirus. Niet-klinische gegevens tonen aan dat AS01B een lokale en voorbijgaande activering van het aangeboren immuunsysteem oproept via specifieke moleculaire routes. Dit faciliteert de rekrutering en activering van antigeen-presenterende cellen die van gE-afgeleide antigenen transporteren naar de drainerende lymfeklier, wat

¹ Immunosuppressieve biological: Dupilumab, Tralokinumab, Everolimus, Natalizumab, Abatacept, Eculizumab, Belimumab, Belatacept, Apremilast, Vedolizumab, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol, Golimumab, Anakinra, Ustekinumab, Tocilizumab, Canakinumab, Secukinumab, Siltuximab, Brodalumab, Ixekizumab, Sarilumab, Guselkumab, Tildrakizumab, Risankizumab.

² JAK-remmers: Baricitinib, Upadacitinib, Filgotinib, Tofacitinib, Ruxolitinib, Fedratinib, Abrocitinib.
DEFINITIEF | 15 OKTOBER 2024 | Farmacotherapeutisch rapport
Recombinant Zoster Vaccin met adjuvans (Shingrix®) voor volwassenen die geïndiceerd zijn voor het gebruik van een immunosuppressieve biological of JAK-remmer 2024020521

vervolgens leidt tot de vorming van gE-specifieke CD4+-T-cellen en antilichamen. Het adjuvante effect van AS01B wordt veroorzaakt door interacties tussen MPL en QS-21 geformuleerd in liposomen.^[1]

Bijzonderheden:

Advies Zorginstituut Nederland (2021)

In juni 2021 heeft het Zorginstituut Nederland de minister geadviseerd om recombinant herpes zoster vaccin met adjuvans (Shingrix®) op te nemen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering uitsluitend voor een verzekerde van 18 jaar of ouder:

- die onlangs een stamceltransplantatie (allogeen of autoloog) ondergaan heeft, of waarbij een stamceltransplantatie gepland staat;
- met een solide tumor of hematologische kanker, die behandeld wordt met een immuunsuppressieve behandeling;
- die onlangs een orgaantransplantatie ondergaan heeft, of waarbij een orgaantransplantatie gepland staat;
- die geïnfecteerd is met het Humaan Immundeficiëntie Virus (HIV).

Advies Gezondheidsraad (2019)

Vaccinatie tegen gordelroos is in Nederland niet opgenomen in een publiek vaccinatieprogramma. In 2019 oordeelde de Gezondheidsraad (GR) positief over het aanbieden van vaccinatie met een recombinant zostervaccin (RZV, Shingrix) aan volwassenen van 60 jaar en ouder, mits de prijs aanzienlijk daalt, waardoor de vaccinatie kosteneffectief wordt (Gezondheidsraad 2019). In juni 2023 besloot het kabinet om programmatische gordelroosvaccinatie vanwege de hoge kosten niet op te nemen in de begroting.^[2]

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Herpes zoster (HZ), beter bekend als gordelroos, wordt veroorzaakt door het varicella-zoster virus (VZV). De primaire infectie van VZV manifesteert zich, meestal op kinderleeftijd, als waterpokken.^[3] Meer dan 95% van de kinderen die in Nederland opgroeien heeft op de leeftijd van zes jaar waterpokken gehad. Na deze primaire infectie blijft VZV latent achter in de sensorische zenuwen. Bij een verminderde cellulaire (en/of humorale) immuniteit kan het virus worden gereactiveerd, waarbij het zich verspreidt via de zenuwbanen naar de huid en HZ veroorzaakt. HZ komt daarom ook vaker voor bij personen met een verminderde afweer, zoals ouderen en immuungecompromitteerde patiënten.^[4]

1.2.2 Symptomen en ernst

HZ wordt gekenmerkt door unilaterale en segmentaal gegroepeerde blaasjes in het verzorgingsgebied van één of meer sensibele zenuwen. Meestal zijn er enkele dagen voor het ontstaan van de uitslag prodromale verschijnselen, zoals tintelingen, overgevoeligheid van de huid, pijn of jeuk. Daarnaast kunnen koorts, algehele malaise en pijnlijke, regionale lymfeklierzwellingen optreden. HZ komt vooral voor op de romp (80-90%) en soms in het gelaat (10-20%). De huidlaesies kunnen gepaard gaan met hevige pijn. De uitslag geneest meestal in 2 tot 4 weken, maar kan blijvende littekens en pigmentveranderingen achterlaten. Naarmate huidlaesies verdwijnen, neemt de pijn af en verdwijnt deze gewoonlijk volledig binnen 4 tot 6 weken.

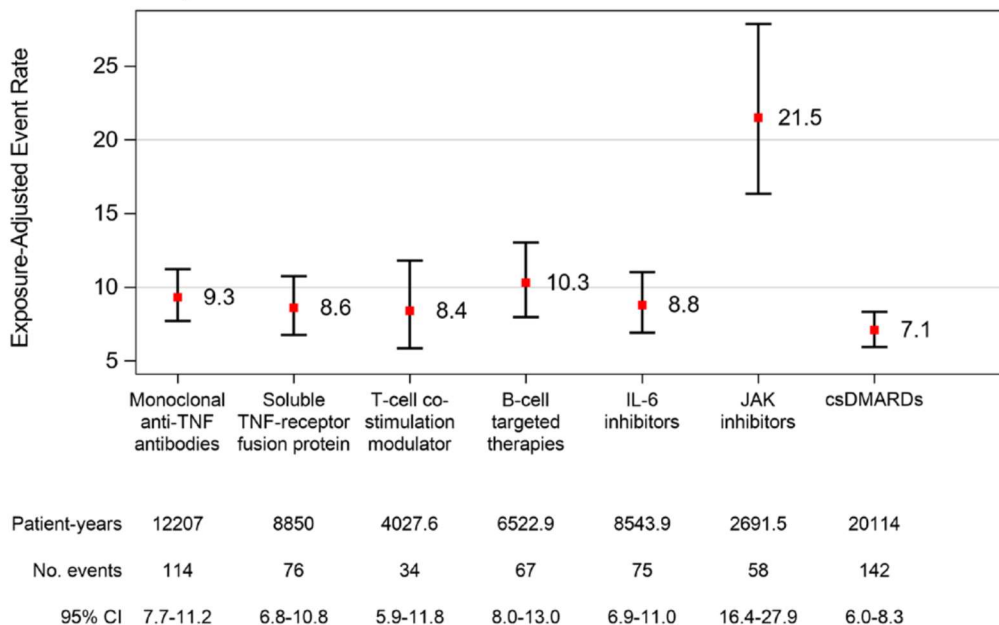
Postherpetische neuralgie (PHN) is de meest voorkomende complicatie van HZ (5 tot 30%) en wordt gekenmerkt door een persisterende ernstige vorm van pijn (>3 maanden na ontstaan van herpes zoster) die achterblijft nadat de gordelroos is genezen. Minder voorkomende complicaties zijn: bacteriële huidinfectie (2,3%), oculaire complicaties (1,6%), motorische neuropathie (0,9%), meningitis (0,5%) en gehoorschade bij herpes

zoster oticus (0,2%).^[5, 6]

Personen met een verminderd immuunsysteem hebben kans op een ernstig beloop van de ziekte. Bij personen die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressieve biological of JAK-remmer is er sprake van een verzwakt immuunsysteem. Zij hebben daarmee een verhoogd risico op het krijgen van herpes zoster.^[7]

1.2.3 Prevalentie en incidentie

De gemiddelde jaarlijkse incidentie van HZ in Nederland bedraagt ongeveer 530 per 100.000 inwoners. Jaarlijks bezoeken circa 88.000 mensen de huisarts vanwege een gordelroosepisode. Het gaat vooral om oudere volwassenen. In ongeveer 14% van de gevallen is sprake van pijn die langer dan drie maanden aanhoudt.^[8] Jaarlijks veroorzaakt gordelroos ongeveer 500 ziekenhuisopnames en mogelijk 20 sterfgevallen.^[3, 9] Naast ouderen zijn er medische risicogroepen aan te wijzen waarbij er sprake is van een sterk verhoogde incidentie van HZ door verminderde werking van het immuunsysteem. Onderzoek uitgevoerd in de US door Chen et al. (2014) laat zien dat de incidentie bij deze groepen hoger ligt en dat de incidentie van HZ bij reumatoïde artritis (RA), systemische lupus erythematoses (SLE) en Inflammatory Bowel Disease (IBD) vergelijkbaar met andere medische risicogroepen zoals HIV en na een orgaantransplantatie. De incidentie was 931 voor patiënten met IBD 1.224 voor RA-patiënten en 1.519 voor patiënten met SLE per 100.000 persoonsjaren. Binnen deze patiëntengroepen wordt een deel behandeld met immunosuppressieve biologicals of JAK-remmers.^[10] Deze geneesmiddelen zorgen er voor dat patiënten immuungecompromitteerd worden en daarmee een verhoogd risico op gordelroos hebben. Bij RA wordt een incidentie van HZ van 840 tot 1.030 per 100.000 personenjaren waargenomen en 2.150 per 100.000 personenjaren bij gebruik van immunosuppressieve biologicals en JAK-remmers, respectievelijk.^[11] Onderstaand figuur laat zien dat de kans op HZ verhoogd is onder gebruik van verschillende immunosuppressieve geneesmiddelen en dat de kans op HZ het hoogst is onder gebruik van een JAK-remmer en het laagst onder gebruik van conventionele DMARDS. Wanneer bovendien gecorrigeerd wordt voor leeftijd, geslacht en glucocorticoïdegebruik, wordt een toegenomen risico op HZ gevonden onder behandeling van immunosuppressieve biologicals (HR variërend van 1,4 tot 1,7) en JAK-remmers (HR 3,2) vergeleken met behandeling met conventionele DMARDS³.



Figuur 1: kans op herpes zoster onder gebruik van verschillende immunosuppressieve middelen

³ Monoclonal anti-TNF antibodies (HR 1,73, 95% BI 1,34 tot 2,24), soluble TNF receptor fusion protein (HR 1,45, 95% BI 1,09 tot 1,94), B cell targeted therapy (HR 1,62, 95% BI 1,21 tot 2,18), IL-6 inhibitors (HR 1,41, 95% BI 1,06 tot 1,89) en JAK-remmers (HR 3,23, 95% BI 2,32 tot 4,48) vergeleken met behandeling met csDMARDs.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De behandeling van HZ is in het algemeen gericht op symptoombestrijding door middel van indroging van de blaasjes, vermindering van jeuk en irritatie met behulp van indifferente middelen met zinkoxide of zinksulfaat. Eventueel kan hier lokaal lidocaïne aan toegevoegd worden. Wanneer lokale pijnbestrijding onvoldoende effect heeft, kan tevens systemische pijnbestrijding worden gegeven. Paracetamol is dan eerste keus.

Bij neuropathische pijn in het kader van herpes zoster neuralgie zal dit niet effectief zijn, het advies is dan om laagdrempelig te starten met amitriptyline (nortriptyline bij ouderen). Orale antivirale geneesmiddelen worden geadviseerd bij HZ in het gelaat ter voorkoming van oogcomplicaties. Patiënten met een verstoorde cellulaire afweer worden in de tweede lijn behandeld en hierbij kan ongeacht lokalisatie van de HZ eventueel intraveneuze behandeling met een antiviraal middel, aciclovir, worden gestart.^[5, 12]

Het recombinant zoster vaccin (RZV) is het eerste gordelroosvaccin dat bij immunogecompromitteerde patiënten kan worden ingezet. Voor de preventie van HZ is wel al langer het varicella zoster vaccin (Zostavax®) beschikbaar. Dit betreft een levend verzwakt vaccin en is daarom gecontra-indiceerd voor immunogecompromitteerde patiënten.^[1] De Gezondheidsraad (GR) raadt vaccinatie met dit varicella zoster vaccin af, vanwege beperkte werkzaamheid en de relatief korte beschermingsduur.^[3]

In de NHG-behandelrichtlijn gordelroos (2019) wordt de voorkeur uitgesproken voor het RZV.^[5] Immunostart⁴ beveelt vaccinatie met RZV bij meerdere risicogroepen aan, waaronder voor patiënten ouder dan 50 jaar met chronisch inflammatoire aandoeningen, patiënten met een auto-immuunziekte die behandeld worden met een JAK-remmer of patiënten met een auto-immuunziekte die eerder HZ hebben doorgemaakt. Eerder werd door de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR), Nederlandse Vereniging van Internist-Infectiologen (NVII) en de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL) al in een plaatsbepaling opgenomen dat deze beroepsgroepen een plek te zien voor RZV-vaccinatie in de behandeling van immunogecompromitteerde patiënten. Ook in enkele andere landen en internationale richtlijnen wordt vaccinatie met RZV bij immunogecompromitteerde patiënten aangeraden (zie Vaccinatie volgens richtlijnen in sectie 3.3.6).

⁴ Het immunostart project is een kwaliteitsproject met als doel de preventieve zorg voor immunogecompromitteerde patiënten te verbeteren, d.m.v. vaccinatie, screening en profylaxe, om zo ernstige infectieuze complicaties te voorkomen.

<https://immunostart.nl/>

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van Recombinant herpes zostervaccin (met adjuvans; Shingrix®) bij volwassenen (≥ 18 jaar) die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressieve biological of JAK-remmer vergeleken met placebo of geen vaccinatie?

2.1.1 PICO(ts)

Tabel 1 PICO(ts)

| PICO(ts) | |
|------------------------------|---|
| Patiëntenpopulatie (P) | Volwassenen (≥ 18 jaar) die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressieve biological of JAK-remmer. Bij deze patiënten is sprake van een verzwakt immuunsysteem door ziekte en/of behandeling en zij hebben daarmee een verhoogd risico op het krijgen van herpes zoster. |
| Interventie (I) | Recombinant herpes zostervaccin (met adjuvans; Shingrix®) |
| Controle-interventie (C) | Placebo / geen vaccinatie |
| Cruciale uitkomsten (O) | Werkzaamheid tegen herpes zoster en postherpetische neuralgie. Ernstige ongunstige effecten. |
| Relevante follow-up duur (t) | Bij voorkeur levenslang, maar minimaal enkele jaren |
| Studiedesign (s) | Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat gerandomiseerd, geblindeerd, gecontroleerd onderzoek wenselijk is. |

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrens

Werkzaamheid tegen herpes zoster en postherpetische neuralgie

De werkzaamheid van RZV wordt uitgedrukt in een percentage, dat aangeeft hoeveel reductie in de incidentie van HZ en PHN optreedt in de vaccinarm ten opzichte van de placeboarm/geen vaccinatiearm van de studie.

Immunogeniciteit

De mogelijkheid van een vaccin om een immuunrespons te ontlokken, zowel humoraal als celgemedieerd, wordt immunogeniciteit genoemd. Dit is een surrogaat uitkomstmaat voor werkzaamheid.

- De humorale immuniteit na vaccinatie met het RZV wordt bepaald aan de hand van de met een ELISA gemeten anti-gE antilichaamconcentratie in het bloed. Hierbij wordt de geometrisch gemiddelde concentratie (GMC) vermeld.
- De celgemedieerde afweer wordt bepaald aan de hand van de met Intracellular Cytokine Staining gemeten aantal gE-specifieke CD4+ T-cellen die minstens twee van de volgende vier activatiemarkers hebben: interferon-gamma, interleukin-2, tumour necrosis factor- α , en CD40 ligand.

Immunogeniciteit wordt meegenomen als een belangrijke uitkomstmaat. Een immunologisch correlaat van bescherming is niet vastgesteld; derhalve is het niveau van immuunrespons dat bescherming biedt tegen herpes zoster onbekend.^[13]

Intensiteit en duur van de pijn

De intensiteit en duur van de pijn wordt meegenomen als belangrijke uitkomstmaat in deze beoordeling. De intensiteit van herpes zoster gerelateerde pijn kan worden gemeten met de gevalideerde Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI) vragenlijst (schaal van 0-10; 10 is ergste pijn

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt meegenomen als belangrijke uitkomstmaat. Kwaliteit van leven kan worden gemeten met de Euro-QoL 5 Dimension (EQ-5D) en de Short form-36 (SF36) vragenlijsten, deze zijn niet ziekte specifiek.^[14, 15]

Ernstige ongunstige effecten

Het Zorginstituut beoordeelt de incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten en de stakers als gevolg van ongunstige effecten als cruciale uitkomstmaten.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in mei 2024 een literatuursearch gedaan naar publicaties over recombinant herpes zostervaccin met adjuvans en placebo/geen vaccinatie bij volwassenen van 18 jaar of ouder die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressieve biological of JAK-remmer. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerd onderzoek of systematische review met meta-analyse
- Engelstalige artikelen

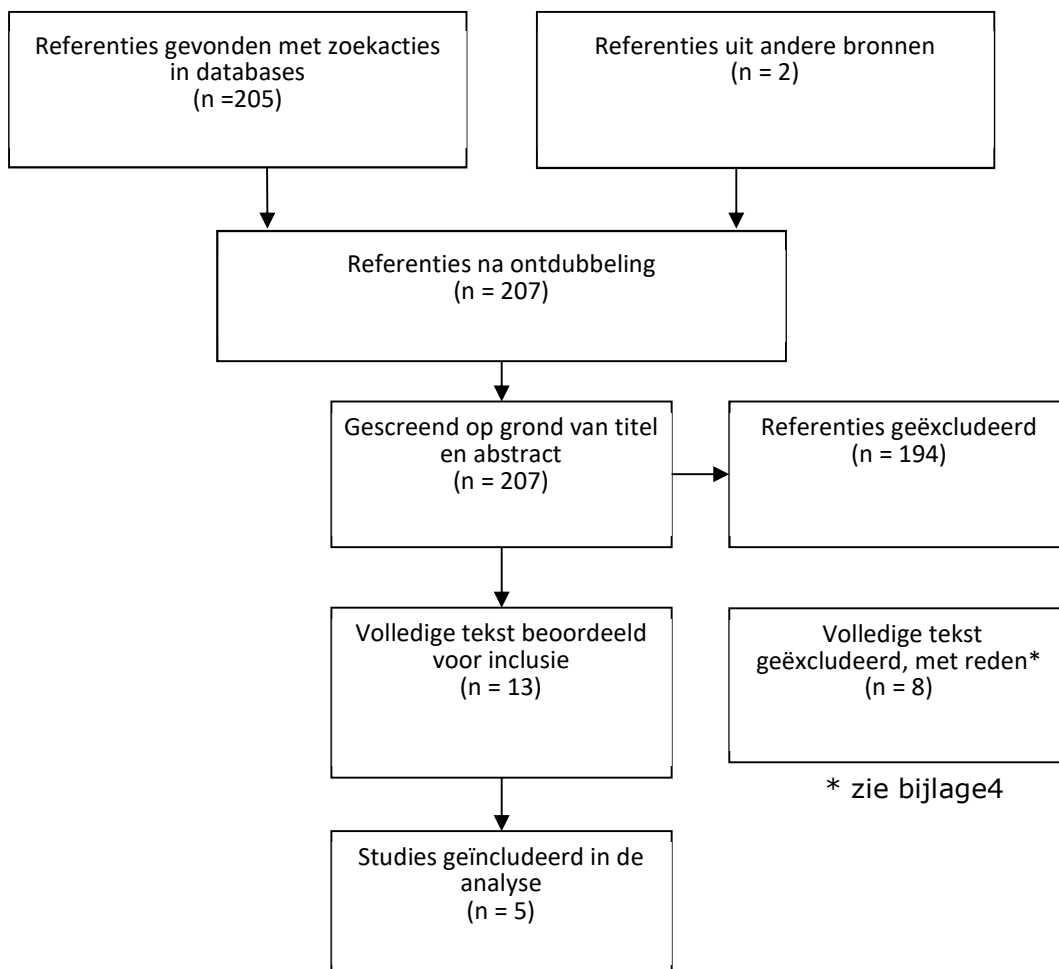
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen
- Beschouwend en de artikelen (expert opinies, niet-systematische reviews)

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 205 referenties, waarvan 10 publicaties full-tekst bekeken zijn. Hiervan voldeden 5 gepubliceerde studies aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

De volgende 5 uitgevoerde studies rapporteren over de werkzaamheid, immunogeniciteit of veiligheid van 2 doses RZV bij volwassenen van 18 jaar en ouder die behandeld worden met een immunosuppressieve biological of JAK-remmer.

- Khan et al. (2022): retrospectieve cohortstudie, waarin de werkzaamheid van 2 doses RZV tegen HZ is onderzocht bij stabiele 4885 IBD-patiënten (≥ 50 jaar) en 26.549 IBD-controles zonder vaccinatie. Een deel van de patiënten werd behandeld met anti-TNF medicatie of Vedolizumab. Er is een subgroepanalyse uitgevoerd op medicatie.^[16]

- Venerito et al. (2023): prospectieve cohortstudie waarin de immunogeniciteit en veiligheid van 2 doses RZV is onderzocht bij 52 RA-patiënten (18-85 jaar) die op baseline behandeld werden met een immunosuppressieve biological of JAK-remmer en 33 controles zonder deze behandeling.^[17]
- Kojima et al. (2024): prospectieve cohortstudie waarin de immunogeniciteit, ziekteactiviteit veiligheid van 2 doses RZV is onderzocht bij 53 RA-patiënten (≥ 50 jaar) die op baseline behandeld werden met een immunosuppressieve biological en 10 controles zonder deze behandeling.^[18]
- Kallmark et al. (2023): prospectieve cohortstudie waarin de immunogeniciteit en veiligheid van 2 doses RZV is onderzocht bij 82 RA-patiënten (≥ 18 jaar), die tenminste 3 maanden behandeld worden met een JAK-remmer, en 51 controles zonder deze behandeling.^[19]
- Esteban et al. (2023): retrospectieve niet-vergelijkende studie waarin de immunogeniciteit en veiligheid van 2 doses RZV is onderzocht bij 49 patiënten (≥ 18 jaar) met immuungemediateerde inflammatoire ziekten die behandeld worden met een JAK-remmer.^[20]

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 5.

3.3.1 Cruciale uitkomsten

Werkzaamheid tegen HZ

Als naar alle medicatie gezamenlijk gekeken wordt in de groep IBD-patiënten > 60 jaar die voor systemische immuunsuppressie zorgen werd een incidentie gevonden van HZ van 10,17 per 1.000 persoonsjaren (PY) (n = 8.257 PY) ten opzichte van 3,7 per 1.000 PY (n = 540 PY) in de groep met 2 doseringen RZV.

Tabel 1 Werkzaamheid van RZV (Shingrix®) tegen HZ bij immuungecompromitteerde volwassenen >60 jaar onder behandeling van systemische immunosuppressie

| Aantal HZ events | Persoonsjaren | Incidentie per 1.000 persoonsjaren | Aantal HZ events | Persoonsjaren | Incidentie per 1.000 persoonsjaren |
|------------------|---------------|------------------------------------|--------------------------------|---------------|------------------------------------|
| Ongevaccineerden | | | Gevaccineerden met 2 doses RZV | | |
| 84 | 8257,46 | 10,17 | 2 | 540,01 | 3,7 |

De incidenties van HZ voor een immunosuppressieve biological, namelijk anti-TNF, vedolizumab, ustekinumab en tofacitinib apart waren respectievelijk 8,51/1000 PY, 13,83/1.000 PY, 0/1000 PY en 11,31/1.000 PY bij ongevaccineerde IBD patiënten > 60 jaar en 0/1000 PY na 1,13 jaar follow-up bij gevaccineerden in deze medicatiegroepen. De aantallen zijn echter klein en daarom is dit niet opgenomen in de GRADE tabel. In de groep van 50-60 jaar was de incidentie van HZ voor zowel bij ongevaccineerden als gevaccineerde patiënten 0/1000 PY.

Werkzaamheid tegen PHN is niet beoordeeld in de geïncludeerde studies.

Gradeconclusie: Het is onzeker of RZV leidt tot een klinisch relevante afname van het aantal HZ events bij volwassenen > 60 jaar die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressieve biological of JAK-remmer. Er is afgewaardeerd op indirect bewijs (zie GRADE tabel in bijlage 6).

3.3.2 Belangrijke uitkomsten

Immunogeniciteit

De gE-specifieke immuunresponsen (humorale en celgedeelteerde immuniteit) die 6 weken tot 3 maanden na de laatste dosis werden opgeroepen door RZV (Shingrix®) in de studies bij immuungecompromitteerde populaties staan in Tabel 2 en 3.

In vier studies is de humorale immunogeniciteit onderzocht bij volwassenen boven 18 jaar die behandeld werden met een immunosuppressieve biological of Jak-remmer. Deze studies laten allemaal zien dat immunogeniciteit optreedt na 6 weken tot 3 maanden na de 2^{de} vaccinatie. De mediane toename in concentratie t.o.v. pre-vaccinatie ligt in de studies bij patiënten in de range van 2,8 tot 5,8 keer hoger bij behandeling met een immunosuppressieve biological en 13 keer hoger bij behandeling met een Jak-remmer. Bij de controles zonder behandeling met een immunosuppressieve biological of JAK-remmer is de mediane toename van de concentratie 5,6 tot 22,5 keer hoger t.o.v. pre-vaccinatie. Het percentage vaccinatierespons wordt in de studies verschillend gedefinieerd en varieert daardoor in de studies tussen 38,9% en 96% patiënten die behandeld worden met de genoemde medicatie en bij mensen zonder deze behandeling is dit minstens 90% (2 studies).

Tabel 2 Humorale immunogeniciteit van RZV (Shingrix®) bij immuungecompromitteerde volwassenen ≥ 18 jaar

| | 6 weken tot 3 maanden follow-up Gemiddeld (SD) of mediaan (IQR) | Mediane (IQR) x-voudige toename van concentratie t.o.v. pre-vaccinatie | Percentage vaccinatierespons |
|---|--|--|--|
| Venerito et al.^[17] | | | |
| immunosuppressieve biological (n=26) | 2583 mIU/mL (822) | Niet gerapporteerd | >20% toename concentratie t.o.v. pre-vaccinatie: 92,3% |
| Jak-remmer (n=26) | 2347 mIU/ml (975) | Niet gerapporteerd | >20% toename concentratie t.o.v. pre-vaccinatie: 96,2% |
| Geen behandeling met immunosuppressieve biological of JAK-remmer (n=33) | 2258 mIU/ml (156)* | Niet gerapporteerd | Niet gerapporteerd |
| Kojima et al.^[18] | | | |
| immunosuppressieve biological (n=53) | 4100 mIU/mL (1310-6400) | 5,8 (4,0-15,8) | ≥2x toename concentratie t.o.v. pre-vaccinatie: 69,6% |
| Geen behandeling met immunosuppressieve biological (n=10) | 7950 mIU/ml (4656-10575) | 5,6 (2,8-8,1) | ≥2x toename concentratie t.o.v. pre-vaccinatie: 90,0% |
| Kallmark et al.^[19] | | | |
| Jak-remmer (n=81) | 26.916 ng/ml | 13,0 (4,8-30,8) | ≥4x toename concentratie t.o.v. pre-vaccinatie: 80,5% |
| Geen behandeling met JAK-remmer (n=51) | 63.665 ng/ml** | 22,5 (11,3-51,8) | ≥4x toename concentratie t.o.v. pre-vaccinatie: 98,0% |
| Esteban et al.^[20] | | | |
| immunosuppressieve biological(n=49) | 2968 ug/ml (2002-3853) | 2,8 | >2x toename concentratie t.o.v. pre-vaccinatie: 81,6% |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | >3x toename concentratie t.o.v. pre- vaccinatie: 44,9% |
| | | | >4x toename concentratie t.o.v. pre-vaccinatie: 38,8% |

*1 maand na eerste vaccinatie

** Post-vaccination antibody levels were lower among patients than controls [ratio 0.44 (95% CI 0.31, 0.63), P<0.0001]

Eén studie laat zien dat er celgemedieerde immunogeniciteit optreedt bij volwassenen boven 18 jaar die behandeld werden met een immunosuppressieve biological. Bij 69,6% van de patiënten en 90% van de controles trad een toename t.o.v. pre-vaccinatie op van tenminste 4x.⁵

Tabel 3 Celgemedieerde immunogeniciteit van RZV (Shingrix®) bij immuungecompromitteerde volwassenen ≥ 18 jaar

| | 3 maanden follow-up mediaan (IQR) | Mediane(IQR) x-voudige toename van concentratie t.o.v. pre-vaccinatie | Percentage vaccinatierespons |
|---|-----------------------------------|---|---|
| Kojima et al. | | | |
| immunosuppressieve biological (n=53) | 1120 (275-2595) | 6,7 (2,9-9,7) | ≥4x toename concentratie t.o.v. pre-vaccinatie: 69,6% |
| Geen behandeling met immunosuppressieve biological (n=10) | 1369 (811-2239) | 4,5 (1,5-8,7) | ≥4x toename concentratie t.o.v. pre-vaccinatie: 90.0% |

Intensiteit en duur van de pijn

In de geïncludeerde studies zijn intensiteit en duur van de pijn niet als uitkomst meegenomen.

Kwaliteit van leven

In de geïncludeerde studies is kwaliteit van leven niet als uitkomst meegenomen.

⁵ Dit verschil is niet statistisch significant tussen controles en patiënten die een immunosuppressieve biological gebruikten.
DEFINITIEF | 15 OKTOBER 2024 | Farmacotherapeutisch rapport
Recombinant Zoster Vaccin met adjuvans (Shingrix®) voor volwassenen die geïndiceerd zijn voor het gebruik van een immunosuppressieve biological of JAK-remmer 2024020521
Pagina 16 van 38

3.3.3 Overige overwegingen .

Werkzaamheid in de algemene populatie (50-plussers)

De werkzaamheid van RZV tegen HZ en PHN is bewezen in twee grote, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase 3 studies bij gezonde immunocompetente 50- en 70-plussers (ZOE-50 en ZOE-70). De werkzaamheid tegen HZ bedroeg 97% na een follow-up van 3,2 jaar bij 15.000 50-plussers (ZOE-50) en 91% na follow-up 3,7 jaar bij 14.000 70-plussers (ZOE-70). De gepoolde analyse van deze twee klinische studies liet zien dat de werkzaamheid tegen PHN 91% en 89% was in studiepopulaties van respectievelijk 50 en 70 jaar en ouder. In een studie naar de immuunrespons na RZV-vaccinatie bij personen ≥ 60 jaar werd aangetoond dat zowel de humorale als de celgedieerde immuunrespons ten minste 10 jaar aanhoudt en op basis van mathematische modellering werd voorspeld dat deze waarschijnlijk 20 jaar na vaccinatie nog steeds aanwezig is.

Werkzaamheid in medische risicogroepen

Het Zorginstituut heeft in 2021 geconcludeerd dat vaccinatie met RZV resulteert in een klinisch relevante vermindering van HZ (bewijs van hoge kwaliteit) en in een statistisch significante en mogelijk klinisch relevante vermindering van PHN (bewijs van lage kwaliteit) bij patiënten die een autologe HSCT hebben ondergaan. De werkzaamheid bedraagt respectievelijk 64% (95% BI 52-73%) en 89% (95% BI 23-100%) tegen HZ en PHN. Daarnaast resulteert vaccinatie met RZV waarschijnlijk in een klinisch relevante vermindering van HZ (werkzaamheid van 87% (95% BI 44-99%)) bij patiënten met hematologische maligniteiten (bewijs van redelijke kwaliteit). Bij patiënten met respectievelijk hematologische maligniteiten, solide tumoren, niertransplantatie en HIV-infectie werd een duidelijke immunogeniciteit, zowel humoraal als cellulair, gevonden na vaccinatie met RZV. Deze resultaten tezamen met de aangetoonde zeer hoge werkzaamheid bij immunocompetente 50-plussers (inclusief patiënten met comorbiditeiten) leiden ertoe dat vaccinatie met RZV werkzaam wordt geacht bij de bovenstaande immuungecompromitteerde patiëntengroepen. Daarnaast acht het Zorginstituut het aannemelijk dat een vergelijkbare werkzaamheid zal worden gevonden bij vergelijkbare groepen waarvoor de registratiehouder vergoeding aanvroeg, namelijk patiënten met een allogene HSCT en patiënten met een orgaantransplantatie anders dan de nier.

Werkzaamheid bij volwassen patiënten (≥ 18 jaar) die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressief biological of Janus Kinase (JAK)-remmer

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de effectiviteit van RZV ter preventie van HZ bij volwassen patiënten (≥ 18 jaar) die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressief biological of Janus Kinase (JAK)-remmer. Het is bekend dat effectiviteitsstudies naar vaccins, waarbij idealiter aangetoond dient te worden wat het vermogen is van het vaccin om optreden van infectie te voorkomen, niet altijd haalbaar zijn. Effectiviteitsstudies naar vaccins zijn in het bijzonder moeilijk bij medische risicogroepen, waarbij het vaak om kleine groepen patiënten gaat. Daarbij kan het onethisch zijn om placebo vergelijkend onderzoek uit te voeren, vooral als het vaccin in de algemene populatie effectief is gebleken. De ideale studieopzet voor het bepalen van de effectiviteit van RZV is dus een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek van voldoende omvang en kwaliteit (RCT) waarbij RZV wordt vergeleken met het placebo of geen vaccinatie bij volwassen patiënten (≥ 18 jaar) die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressief biological of JAK-remmer. Er zijn geen RCT's gevonden waarin de werkzaamheid van RZV is onderzocht bij deze patiëntengroep. Hoewel het totale aantal patiënten dat jaarlijks voor huidige indicatie voor RZV in aanmerking komt wordt geschat op 109.000 (zie BIA), is de groep uiteindelijk toch nog relatief klein omdat het uitgangrisico laag lijkt. Een RCT lijkt hierdoor niet goed mogelijk. Daarnaast lijkt het onethisch om bij de huidige beschikbare evidence nog een RCT te verwachten.

Eén retrospectieve cohortstudie (Khan et al. 2022) onderzocht de incidentie van HZ na één jaar bij patiënten >60 jaar die behandeld werden met systemische immunosuppressie. De incidentie nam af van 10,17 per 1000 persoonsjaren naar 3,7 per 1000 persoonsjaren. De kwaliteit van bewijs op deze uitkomst is zeer laag.

Daarnaast hebben 4 studies gegevens over de humorale en cellulaire immuunrespons (immunogeniciteit) gerapporteerd. Dit is een surrogaat uitkomstmaat voor de werkzaamheid.

Deze studies laten zien dat er humorale (anti-gE GMC) en cellulaire (concentratie van CD42+T-cellen) immunogeniciteit optreedt tot 3 maanden na vaccinatie; de concentratie van anti-gE GMC nam 2,8 tot 13 keer toe ten opzichte van baseline bij patiënten onder behandeling van een immunosuppressieve biological of JAK-remmer en bij controles 5,8 tot 22,5 keer. De concentratie van CD42+ T-cellen nam bij patiënten 4,5 keer toe t.o.v. baseline en bij controles 6,7 keer. De gevonden positieve effecten op immunogeniciteit lijken in de dezelfde orde van grootte te liggen als in de beoordeling van 2021. De follow-up in de studies is kort waardoor niet bekend is of de immunogeniciteit verandert na 3 maanden. In de beoordeling van 2021 werd gezien dat bij alle populaties de humorale (anti-gE GMC) en cellulaire respons (frequentie van CD42+T-cellen) op 1 maand na de tweede dosis het hoogst was en dat hoewel deze met de tijd afnamen, de waarden 24 maanden na de tweede dosis hoger bleven dan vóór vaccinatie. We verwachten dat dit niet anders zal zijn bij deze medische risicogroep, maar we weten nu niet of een hervaccinatie nodig is. De registratiehouder vraagt uitbreiding aan voor patiënten die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressieve behandeling of JAK-remmer. In de studies zijn patiënten geïnccludeerd die al behandeld worden met immunosuppressieve biological of JAK-remmer. Een van de belangrijkste factoren voor een verhoogd risico op het ontwikkelen van HZ is een afname van immuniteit wat kan ontstaan door toenemende leeftijd en door het gecompromitteerde raken van het immuunsysteem door gebruik van immunosuppressieve middelen. Daarom wordt de vaccinatie idealiter gegeven worden vóór start van de behandeling met de immunosuppressieve behandeling of JAK-remmer, omdat dan de best mogelijke immuunrespons bereikt/verwacht wordt. Hoewel de werkzaamheid niet is onderzocht bij patiënten die nog behandeld gaan worden met deze medicatie, is de verwachting dat de werkzaamheid vergelijkbaar tot beter zal zijn. Echter, data hierover ontbreken. In de eerdere beoordeling uit 2021 is bij een aantal medische risicogroepen op basis van studies over immunogeniciteit geconcludeerd dat RZV meerwaarde heeft t.o.v. geen vaccinatie. Het Zorginstituut achtte het destijds aannemelijk dat een vergelijkbare werkzaamheid zou worden gevonden bij de groep patiënten met eenzelfde hoog risico op HZ en HZ gerelateerde infecties, waarbij de werkzaamheid was aangetoond met hoge kwaliteit van bewijs. In de beoordeling van 2021 zijn gegevens beschreven voor andere immuungecompromitteerde groepen patiënten die eenzelfde hoog risico op HZ en HZ gerelateerde infecties hebben als de medische risicogroep in deze huidige beoordeling. Omdat we nu resultaten zien in dezelfde orde van grootte hebben we er vertrouwen in dat werkzaamheid van RZV bij volwassen patiënten vanaf 18 jaar of ouder die behandeld gaan worden met een immunosuppressieve biological of JAK-remmer, ondanks de zeer lage kwaliteit van bewijs, vergelijkbaar is met de eerder beoordeelde medische risicogroepen.

Werkzaamheid bij volwassen SLE patiënten (>18 jaar) niet behandeld met immuunsuppressieve biologicals of JAK-remmers

Eén RCT (Park et al)^[21], waarin patiënten die gevaccineerd worden met 2 doses RZV worden vergeleken met placebo bij patiënten met SLE is niet opgenomen in deze beoordeling. De reden is dat in deze studie patiënten niet worden behandeld met immunosuppressieve biologicals of JAK-remmers. Hiermee voldoet de studie niet volledig aan de in de PICOT gedefinieerde P. Deze studie onder 60 patiënten laat zien dat 98% van de patiënten in de vaccinatie-arm na 4 weken een positieve vaccin respons had waarbij de initiële anti-gE IgG concentratie meer dan 4 keer zo hoog was. In de placebo arm had 0% (0 van de 11) patiënten een respons. Na 8 weken werd een respons gezien bij 78% versus 0% in de placebo arm. Na twee doseringen nam de anti-gE IgG antilichaam concentratie 21,8-voudig toe ten opzichte van baseline. In 67% van de patiënten in de vaccinatie-arm werd ook een positieve cellulaire vaccin response gevonden na 4 weken.

Vaccinatie volgens richtlijnen

In de NHG-behandelrichtlijn gordelroos (2019) wordt de voorkeur uitgesproken voor het RZV. Immunostart beveelt vaccinatie met RZV bij meerdere risicogroepen aan, waaronder voor patiënten met chronisch inflammatoire aandoeningen ouder dan 50 jaar, patiënten met een auto-immuunziekte die behandeld worden met een JAK-remmer of patiënten met een auto-immuunziekte en eerder doorgemaakte HZ. Ook in enkele andere landen en internationale richtlijnen wordt vaccinatie met RZV bij immuungecompromitteerde patiënten aangeraden.

Vaccinatie tegen gordelroos is in Nederland niet opgenomen in een publiek vaccinatieprogramma. In 2019 oordeelde de Gezondheidsraad (GR) positief over het aanbieden van vaccinatie met een recombinant zoster vaccin (RZV, Shingrix) aan volwassenen van 60 jaar en ouder, mits de prijs aanzienlijk daalt, waardoor de vaccinatie kosteneffectief wordt (Gezondheidsraad 2019). In juni 2023 besloot het kabinet om programmatische gordelroosvaccinatie vanwege de hoge kosten niet op te nemen in de begroting. In de Verenigde Staten, Canada, Duitsland, Oostenrijk en het Verenigd Koninkrijk wordt vaccinatie met RZV geadviseerd voor (sommige) immuungecompromitteerde patiënten vanaf 50 jaar.^[22-27] Sinds 2020 wordt in Canada, Spanje en Oostenrijk ook geadviseerd om immuungecompromitteerde patiënten onder 50 jaar te vaccineren.^[23, 28, 29] In Nieuw-Zeeland wordt RZV aanbevolen en vergoed bij o.a. volwassenen boven 18 jaar die behandeld (gaan) worden met ziektemodificerende anti-reumatische geneesmiddelen, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD's) – gerichte synthetische, biologische of conventionele synthetische) voor polymyalgia rheumatica, systemische lupus erythematosus of reumatoïde artritis.

Conclusie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de effectiviteit van RZV ter preventie van HZ bij volwassen patiënten (≥ 18 jaar) die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressief biological of Janus Kinase (JAK)-remmer. De incidentie van HZ neemt af met circa 60% af na 2 doses bij patiënten >60 jaar die behandeld werden met systemische immunosuppressie. We zijn echter onzeker hierover. De gegevens over de humorale en cellulaire immuunrespons (immunogeniciteit) laten echter zien dat immunogeniciteit optreedt tot 3 maanden na vaccinatie; de concentratie van anti-gE GMC nam 2,8 tot 13 keer toe ten opzichte van baseline bij patiënten onder behandeling van een immunosuppressieve biological of JAK-remmer en bij controles 5,8 tot 22,5 keer. De concentratie van CD442+ T-cellen nam bij patiënten 4,5 keer toe t.o.v. baseline en bij controles 6,7 keer. De gevonden positieve effecten op immunogeniciteit lijken in de dezelfde orde van grootte te liggen als bij andere medische risicogroepen die eenzelfde risico op HZ en PHN hebben als de groep patiënten in deze beoordeling.

Deze resultaten tezamen met een aangetoonde zeer hoge werkzaamheid bij immunocompetente 50-plussers (inclusief patiënten met comorbiditeiten) leiden ertoe dat vaccinatie met RZV klinisch relevant effectief wordt geacht bij de bovenstaande immuungecompromitteerde patiëntengroepen. Het Zorginstituut acht het aannemelijk dat een vergelijkbare effectiviteit zal worden gevonden bij deze groep waarvoor de registratiehouder vergoeding aanvraagt, namelijk volwassenen van 18 jaar en ouder die behandeld gaan worden met een immunosuppressieve biological of JAK-remmer.

3.4 Ongunstige effecten

De SmPC vermeldt dat bij volwassenen van 50 jaar of ouder de meest gemelde bijwerkingen pijn op de injectieplaats (68,1% totaal/dosis; 3,8% ernstig/dosis), myalgie (32,9% totaal/dosis; 2,9% ernstig/dosis), vermoeidheid (32,2% totaal/dosis; 3,0% ernstig/dosis) en hoofdpijn (26,3% totaal/dosis; 1,9% ernstig/dosis) waren, zie Tabel 3. De meeste van deze reacties hielden niet lang aan (mediane duur van 2 tot 3 dagen). Bijwerkingen die als 'ernstig' werden gemeld, duurden 1 tot 2 dagen. Over het algemeen kwam het veiligheidsprofiel bij volwassenen ≥ 18 jaar met immuundeficiëntie of immunosuppressie vanwege ziekte of behandeling overeen met het veiligheidsprofiel dat is gezien bij volwassenen van 50 jaar of ouder. Daarbij was de incidentie van pijn op de injectieplaats, vermoeidheid, myalgie, hoofdpijn, rillingen en koorts hoger bij immuungecompromitteerde volwassenen van 18-49 jaar in vergelijking met mensen van 50 jaar of ouder.

Tabel 4: Ongunstige effecten van recombinant herpes zoster vaccin (met adjuvans) vergeleken met geen vaccinatie bij patiënten met volwassenen van 18 jaar of ouder met een verhoogd risico op herpes zoster

recombinant herpes zoster vaccin (met adjuvans)

| | |
|----------------|---|
| meest frequent | <p>Zeer vaak (> 10%): injectieplaatsreacties (zoals pijn, roodheid, zwelling), vermoeidheid, koude rillingen, koorts. Hoofdpijn. Maag-darmklachten (waaronder misselijkheid, braken, diarree en/of buikpijn). Myalgie.</p> <p>Vaak (1-10%): jeuk op de injectieplaats, malaise</p> |
| ernstig | Immuungemedieerde stoornissen |

*Gebaseerd op een gepoolde analyse van gegevens uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken met 5.887 volwassenen van 50-69 jaar en 8.758 volwassenen van \geq 70 jaar.

Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

Koijma et al. vermeldt dat er geen ernstige bijwerkingen waren in zowel de groep patiënten als in de groep met controles en dat de bijwerking mild of matig zijn. Ook Venerito et al. meldde geen ernstige bijwerkingen en dat de meeste bijwerkingen mild of matig waren. Het beoordelen van de bijwerkingen volgen de CTCAE was volgens in de studie van Kallmark et al. niet mogelijk vanwege een gebrek aan specificerende gegevens. De onderzoekers gaan ervanuit dat de bijwerkingen milde tot matige ernst waren omdat er geen meldingen van bijwerkingen gedaan die opname in een ziekenhuis vereisten. In de studie van Esteban et al. is één ernstige ongunstig bijwerking opgetreden. Het ging om lokale blijvende zwelling die behandeld werd met 5 dagen antibiotica. In dezelfde studie kreeg een patiënt 34 dagen na de eerste vaccinatiedosis een hersenbloeding. Na analyse van de medische geschiedenis werd geconcludeerd dat dit niet te wijten was aan de vaccinatie, maar aan cardiovasculaire factoren en behandeling met antistollingsmiddelen.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In één studie (Kallmark et al.) wezen 3 patiënten (3,7%) de tweede vaccindosis af vanwege bijwerkingen. Eén van deze patiënten meldde na de eerste vaccindosis bijwerkingen als koorts, hoofdpijn, malaise, gastro-intestinale symptomen en jeukende huiduitslag, niet beoordeeld als HZ. Eén patiënt trok zich terug uit het onderzoek vanwege pijn en zwelling in de gevaccineerde arm, artralgie en algemene pijn na de eerste dosis. Verder trok één patiënt zich terug vanwege koude rillingen, malaise en nadat de behandeling met de JAK-remmer was stopgezet vanwege een ontoereikend behandelingseffect.

3.4.1 Overige overwegingen

Het is belangrijk dat de vaccinatie niet leidt tot opvlamming of toename van de ziekteactiviteit (van bijvoorbeeld reuma of IBD). In een aantal studies is dit onderzocht. In de studie van Venerto et al. leidt de vaccinatie niet tot een opvlamming van de ziekte. De scores op de vragenlijsten die de ziekteactiviteit of beperkingen bij het uitvoeren van dagelijkse activiteit meten (Das28-ES⁶ en HAQ-DI⁷) blijven stabiel. Dit geldt zowel voor de groep patiënten die behandeld wordt met een immunosuppressieve biological als in de groep behandeld met een JAK-remmer. In de studie van Kallmark et al. wordt wel een toename van ziekteactiviteit⁸ waargenomen bij zes patiënten (6,5%) na vaccinatie; bij twee patiënten na de eerste vaccinatie, bij drie patiënten na de tweede vaccinatie en bij 1 patiënt na beide doses. In de studie van Esteban et al. werd een opvlamming van de ziekte gemeld bij drie patiënten (1,9%) in de vier weken na de vaccinatie waarvoor een corticosteroïdencyclus nodig was; geen van hen had een verhoging van de basismedicatiedosis nodig.

In studie van Kallmark et al. ontwikkelde één patiënt met een voorgeschiedenis van eerdere HZ, behandeld met JAK-remmer bij de eerste vaccindosis gelokaliseerde HZ 6 dagen na de eerste vaccindosis (PCR bevestigd). Na het onderbreken van de JAK-behandeling en het ontvangen van

⁶ Disease Activity Score-28 for Rheumatoid Arthritis with ESR (DAS28-ESR), een instrument om de ziekteactiviteit bij mensen met Reumatoïde Artritis te meten

⁷ De HAQ-DI is een door de patiënt zelf in te vullen vragenlijst, die beperkingen bij het uitvoeren van activiteiten van het algemeen dagelijks leven (ADL) meet.

⁸ Verhoogde ziekteactiviteit werd in deze studie geëvalueerd door twee onderzoekers en geïnterpreteerd op basis van klinisch oordeel, op basis van de antwoorden van de patiënten op de AE-vragenlijsten en, indien nodig geholpen door evaluatie van de elektronische medische dossiers en/of ontstekingsmarkers van patiënten.

een antivirale behandeling herstelde de patiënt volledig. De JAK-therapie werd na 2-3 maanden hervat en de patiënt kreeg de tweede vaccindosis 7 maanden na de eerste dosis. Een andere patiënt met een voorgeschiedenis van eerdere HZ, behandeld met JAK-monotherapie rapporteerde HZ <2,5 maanden na de tweede vaccindosis. Deze patiënt onderbrak de JAK-therapie, kreeg een antivirale behandeling en herstelde volledig.

Een aantal studies naar veiligheid van RZV bij verschillende groepen patiënten (IBD, RA) zijn niet opgenomen in deze beoordeling. De redenen staan vermeld in bijlage 3. In deze studies worden ook geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd en stakten 15-23% van patiënten ≥ 50 jaar het vaccinatieschema.

Conclusie

RZV leidt niet tot ernstige bijwerkingen of tot ernstige opvlamming van de ziekte. RZV heeft een acceptabel bijwerkingenprofiel bij immunocompetente ouderen, de meest voorkomende bijwerkingen zijn koorts, pijn en roodheid na vaccinatie, die na enkele dagen overgaan. Het bijwerkingenprofiel bij immuungecompromitteerde patiënten is vergelijkbaar.

3.5 Ervaring

In verschillende landen, zoals in de Verenigde Staten, Canada, Australië, Oostenrijk en het Verenigd Koninkrijk wordt RZV-vaccinatie al programmatisch aangeboden voor ouderen en in enkele landen ook voor immuungecompromitteerde patiënten. Wereldwijd zijn er al meer dan 59 miljoen personen met RZV gevaccineerd, het merendeel bij ouderen van 50+ in de Verenigde Staten.

In Nederland is RZV sinds juni 2020 verkrijgbaar voor consumenten. Sinds het beschikbaar komen van RZV zijn in 2021 570, in 2022 4.206 en in 2023 8.030 personen per jaar gevaccineerd.^[30] Daarnaast is sinds augustus 2021 RZV vergoed beschikbaar voor een aantal risicogroepen.

De ervaring met recombinant herpes zostervaccin (met adjuvans) is weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Ervaring met recombinant herpes zostervaccin (met adjuvans)

| <i>recombinant herpes zostervaccin (met adjuvans)</i> | |
|--|----------|
| <i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i> | X (2020) |
| <i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i> | |
| <i>ruim: > 10 jaar op de markt</i> | |

Conclusie

De ervaring met RZV is ruim bij immunocompetente ouderen, maar nog beperkt bij immuungecompromitteerde patiënten.

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Praktische implementatie

Vaccinatie met RZV kan voor of tijdens behandeling met immunosuppressieve biologicals of JAK-remmers plaatsvinden. Op dit moment wordt reeds met RZV gevaccineerd voor vergelijkbare

risicogroepen, waarvoor medisch specialisten de patiënten doorverwijzen naar de huisarts. Een dergelijke route voor RZV-vaccinatie zou ook van toepassing zijn voor deze indicatie.

Contra-indicaties

Er zijn van RZV geen klinisch relevante contra-indicaties bekend.

Specifieke groepen

Bij zwangerschap wordt gebruik ontraden wegens onvoldoende gegevens.

Interacties

Kan samen worden gegeven met een geïnactiveerd seizoensgebonden influenzavaccin zonder adjuvans, een 23-valent pneumokokkenvaccin of een difterie–acellulair kinkhoest–tetanusvaccin (DTP). De vaccins moeten op verschillende injectieplaatsen worden toegediend. Gelijktijdig gebruik met andere vaccins wordt niet aanbevolen vanwege gebrek aan gegevens.

De immunogeniciteit van het vaccin kan worden verminderd door een immunosuppressieve behandeling.

Waarschuwingen en voorzorgen

Stel de vaccinatie uit bij personen die een acute, ernstige met koorts gepaard gaande ziekte hebben. Voorzichtig zijn bij mensen met trombocytopenie of een coagulatieaandoening; na intramusculaire toediening kan een bloeding optreden.

Overig

Vaccinatie met RZV is breed toepasbaar, ook bij immuungecompromitteerde patiënten.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Recombinant herpes zoster (met adjuvans) is weergegeven in tabel 6.

Tabel6: Gebruiksgemak van Recombinant herpes zoster vaccin (met adjuvans) vergeleken met placebo/geen vaccinatie

| Recombinant herpes zoster vaccin, met adjuvans | |
|---|----------------------------------|
| Toedieningswijze | Intramusculaire injectie |
| Toedieningsfrequentie | 2 doses met 1-2 maanden interval |

Conclusie

Het gebruiksgemak van RZV is acceptabel.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Herpes zoster (HZ), beter bekend als gordelroos, wordt veroorzaakt door het varicella-zoster virus (VZV). Na een primaire infectie met VZV op kinderleeftijd blijft VZV latent achter in de sensorische zenuwen. Bij een verminderde cellulaire (en/of humorale) immuniteit kan het virus worden gereactiveerd, waarbij het zich verspreidt via de zenuwbanen naar de huid en HZ veroorzaakt. Patiënten met een door ziekte of behandeling verzwakt immuunsysteem hebben niet alleen een groter risico op herpes zoster, maar ook een groter risico op een gecompliceerd beloop daarvan. Bij patiënten die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressieve biological of JAK-remmer is sprake van een verzwakt immuunsysteem. RZV (Shingrix®) is momenteel het enige vaccin dat kan worden toegepast bij deze patiënten.

De registratiehouder claimt een meerwaarde van Recombinant Zoster Vaccin met Adjuvans (RZV), Shingrix® ten opzichte van geen vaccinatie voor volwassen patiënten (>18 jaar) die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressief biological of Janus Kinase (JAK)-remmer.

RZV heeft een bewezen hoge werkzaamheid in de algemene populatie van 50- en 70-plussers tegen HZ (97% en 91%) en PHN (91% en 89%), maar deze effectiviteitsdata zijn niet te extrapoleren naar volwassen (>18 jaar) patiënten die behandeld gaan worden met een immunosuppressief biological of Janus Kinase (JAK)-remmer. De ideale studieopzet voor het bepalen van de effectiviteit van RZV is een RCT waarbij RZV wordt vergeleken met placebo of geen vaccinatie bij volwassen patiënten (≥ 18 jaar), die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressief biological of JAK-remmer. Echter, dit is om verschillende redenen niet haalbaar. De werkzaamheid tegen HZ is onderzocht in 1 studie en de immunogeniciteit bij 4 cohortstudies. In de eerdere beoordeling uit 2021 is ook bij een aantal medische risicogroepen op basis van studies over immunogeniciteit geconcludeerd dat RZV meerwaarde heeft t.o.v. geen vaccinatie. Het Zorginstituut achtte het destijds aannemelijk dat een vergelijkbare werkzaamheid zou worden gevonden bij de groep patiënten met eenzelfde hoog risico op HZ en HZ gerelateerde infecties, waarbij de werkzaamheid was aangetoond met hoge kwaliteit van bewijs. Ook de patiëntengroep in deze huidige beoordeling heeft een eenzelfde hoog risico op HZ als de medische risicogroepen die beoordeeld zijn in 2021.

Uit de beoordeelde literatuur blijkt dat de incidentie van HZ afneemt met circa 60% na 2 doses bij patiënten >60 jaar, die behandeld werden met systemische immunosuppressie. We zijn echter onzeker hierover omdat de kwaliteit van bewijs zeer laag is. De gegevens over de humorale en cellulaire immunorespons (immunogeniciteit) laten echter zien dat immunogeniciteit optreedt tot 3 maanden na vaccinatie; de concentratie van anti-gE GMC nam 2,8 tot 13 keer toe ten opzichte van baseline bij patiënten die een immunosuppressieve biological of JAK-remmer gebruikten en bij controles 5,8 tot 22,5 keer. De concentratie van CD42+ T-cellen nam bij patiënten 4,5 keer toe t.o.v. baseline en bij controles 6,7 keer. De gevonden positieve effecten op immunogeniciteit lijken in de dezelfde orde van grootte te liggen als bij andere medische risicogroepen, zoals patiënten met hematologische maligniteiten, solide tumoren, niertransplantatie en een HIV-infectie. Deze risicogroepen hebben eenzelfde risico op HZ en PHN hebben als de groep patiënten in deze beoordeling.

Deze resultaten tezamen met een aangetoonde zeer hoge werkzaamheid bij immunocompetente 50-plussers (inclusief patiënten met comorbiditeiten) leiden ertoe dat vaccinatie met RZV klinisch relevant effectief wordt geacht bij de bovenstaande immunogecompromitteerde patiëntengroepen. Daarnaast acht het Zorginstituut het aannemelijk dat een vergelijkbare effectiviteit zal worden gevonden bij deze groep waarvoor de registratiehouder vergoeding aanvraagt, namelijk volwassen patiënten van 18 jaar en ouder die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressieve biological of JAK-remmer.

RZV heeft een acceptabel bijwerkingenprofiel bij immunocompetente ouderen, de meest voorkomende bijwerkingen zijn koorts, pijn en roodheid na vaccinatie, die na enkele dagen overgaan. Het bijwerkingenprofiel bij immunogecompromitteerde patiënten is vergelijkbaar.

De ervaring met RZV is nog beperkt bij immunogecompromitteerde patiënten. Vaccinatie met RZV is breed toepasbaar, ook bij immunogecompromitteerde patiënten. Het gebruiksgemak van RZV is acceptabel.

Tot slot merkt het Zorginstituut nog het volgende op:

- In de NHG-behandelrichtlijn gordelroos (2019) wordt de voorkeur uitgesproken voor het RZV.
- Eerder werd door de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR), Nederlandse Vereniging van Internist-Infectiologen (NVII) en de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL) al in een plaatsbepaling opgenomen dat deze beroepsgroepen een plek te zien voor RZV-vaccinatie in de behandeling van immunogecompromitteerde patiënten
- Immunostart beveelt vaccinatie met RZV bij meerdere risicogroepen aan, waaronder voor patiënten met chronisch inflammatoire aandoeningen ouder dan 50 jaar, onder behandeling van een JAK-remmer of eerder doorgemaakte HZ. In enkele andere landen en internationale richtlijnen wordt vaccinatie met RZV bij immunogecompromitteerde patiënten aangeraden van 18 jaar en ouder.

4.2 Eindconclusie

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat voor de vaccinatie van volwassenen van 18 jaar of ouder met een verhoogd risico op herpes zoster én die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressieve biological of JAK-remmer het recombinant herpes zostervaccin (met adjuvans) een meerwaarde heeft ten opzichte van geen vaccinatie.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

De Gezondheidsraad adviseert in beginsel positief over het vaccineren van ouderen op de leeftijd van 60 jaar tegen gordelroos met dit zoster vaccin (Recombinant Zoster Vaccine, RZV). Zie Vaccinatie tegen gordelroos van de Gezondheidsraad, juli 2019.

Vaccinatie met het recombinant zoster vaccin (RZV) wordt geadviseerd aan personen die, afgezien van de leeftijd, een verhoogd risico hebben op gordelroos en aan gordelroos-gerelateerde complicaties, zoals postherpetische neuralgie. Onder de medische risicogroepen vallen patiënten die behandeld worden voor een hematologische kanker of een solide tumor, patiënten die een orgaan of stamceltransplantatie ondergaan en patiënten die geïnfecteerd zijn met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV).

5.2 Nieuw advies

De Gezondheidsraad adviseert in beginsel positief over het vaccineren van ouderen op de leeftijd van 60 jaar tegen gordelroos met dit zoster vaccin (Recombinant Zoster Vaccine, RZV). Zie Vaccinatie tegen gordelroos van de Gezondheidsraad, juli 2019.

Vaccinatie met het recombinant zoster vaccin (RZV) wordt geadviseerd aan personen die, afgezien van de leeftijd, een verhoogd risico hebben op gordelroos en aan gordelroos-gerelateerde complicaties, zoals postherpetische neuralgie. Onder de medische risicogroepen vallen patiënten die behandeld worden voor een hematologische kanker of een solide tumor, patiënten die een orgaan of stamceltransplantatie ondergaan, patiënten die geïnfecteerd zijn met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of patiënten die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressieve biological of Janus Kinase (JAK)-remmer.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

Er is gezocht in Embase via Embase.org (1971-heden), Medline via Ovid (1946-heden) en Cochrane Central via Wiley (1992-heden) respectievelijk aangeduid als E, M, C databases (Db).

| #-Db | Zoekstrategie opdrachten | T | O |
|-------------------------------------|---|-----|-----|
| Zoeken in alle velden / PICO | | | |
| 1-E | <p>(<i>adult</i>/exp OR <i>adult*</i> OR <i>grownup*</i> OR <i>'grown-up*</i>) AND ((<i>'immunosuppressive agent</i>/exp OR <i>immunosuppress*</i> OR <i>'immune suppressant</i>' OR <i>'immuno suppressive drug</i>' OR <i>'Dupilumab</i>' OR <i>'Tralokinumab</i>' OR <i>'Everolimus</i>' OR <i>'Natalizumab</i>' OR <i>'Abatacept</i>' OR <i>'Eculizumab</i>' OR <i>'Belimumab</i>' OR <i>'Belatacept</i>' OR <i>'Apremilast</i>' OR <i>'Vedolizumab</i>' OR <i>'Alemtuzumab</i>' OR <i>'Ocrelizumab</i>' OR <i>'Etanercept</i>' OR <i>'Infliximab</i>' OR <i>'Adalimumab</i>' OR <i>'Certolizumab</i>' <i>'pegol</i>' OR <i>'Golimumab</i>' OR <i>'Anakinra</i>' OR <i>'Ustekinumab</i>' OR <i>'Tocilizumab</i>' OR <i>'Canakinumab</i>' OR <i>'Secukinumab</i>' OR <i>'Siltuximab</i>' OR <i>'Brodalumab</i>' OR <i>'Ixekizumab</i>' OR <i>'Sarilumab</i>' OR <i>'Guselkumab</i>' OR <i>'Tildrakizumab</i>' OR <i>'Risankizumab</i>) OR (<i>janus kinase inhibitor</i>/exp OR ((<i>janus</i> OR <i>'jak</i>' OR <i>'jak1</i>' OR <i>'jak2</i>' OR <i>'jak3</i>' OR <i>'tyk2</i>) <i>NEAR/3 inhibitor*</i>) OR <i>'Baricitinib</i>' OR <i>'Upadacitinib</i>' OR <i>'Filgotinib</i>' OR <i>'Tofacitinib</i>' OR <i>'Ruxolitinib</i>' OR <i>'Fedratinib</i>' OR <i>'Abrocitinib</i>) AND (<i>'varicella zoster vaccine</i>/exp OR <i>'zoster vaccine</i>' OR <i>'gsk 1437173a</i>' OR <i>'gsk1437173a</i>' OR <i>'shingles vaccine</i>' OR <i>'shingrix</i>' OR <i>'varilrix</i>' OR <i>'zostavax</i>) NOT ((<i>'animal</i>/exp OR <i>animal*:de</i> OR <i>'nonhuman</i>/de) NOT <i>'human</i>/exp OR <i>'animal experiment</i>/exp OR <i>'experimental animal</i>/exp OR <i>'animal model</i>/exp OR <i>'rodent</i>/exp OR <i>rat:ti</i> OR <i>rats:ti</i> OR <i>mouse:ti</i> OR <i>mice:ti</i>) NOT (<i>[conference abstract]</i>/lim OR <i>'letter</i>'/it OR <i>'note</i>'/it OR <i>'chapter</i>'/it OR <i>'conference abstract</i>'/it OR <i>'conference paper</i>'/it OR <i>'conference review</i>'/it OR <i>'editorial</i>'/it OR <i>'erratum</i>'/it)</p> | 93 | 92 |
| 2-M | <p>(exp <i>Young Adult</i>/ OR exp <i>Adult</i>/ OR exp <i>Middle Aged</i>/ OR <i>adult*</i> OR <i>grownup*</i> OR <i>grown-up*</i>) AND ((exp <i>Immunosuppressive Agents</i>/ OR <i>immunosuppress*</i> OR <i>immune suppressant</i> OR <i>immuno suppressive drug</i> OR <i>Dupilumab</i> OR <i>Tralokinumab</i> OR <i>Everolimus</i> OR <i>Natalizumab</i> OR <i>Abatacept</i> OR <i>Eculizumab</i> OR <i>Belimumab</i> OR <i>Belatacept</i> OR <i>Apremilast</i> OR <i>Vedolizumab</i> OR <i>Alemtuzumab</i> OR <i>Ocrelizumab</i> OR <i>Etanercept</i> OR <i>Infliximab</i> OR <i>Adalimumab</i> OR <i>Certolizumab</i> <i>pegol</i> OR <i>Golimumab</i> OR <i>Anakinra</i> OR <i>Ustekinumab</i> OR <i>Tocilizumab</i> OR <i>Canakinumab</i> OR <i>Secukinumab</i> OR <i>Siltuximab</i> OR <i>Brodalumab</i> OR <i>Ixekizumab</i> OR <i>Sarilumab</i> OR <i>Guselkumab</i> OR <i>Tildrakizumab</i> OR <i>Risankizumab</i>) OR (exp <i>Janus Kinase Inhibitors</i>/ OR ((<i>janus</i> OR <i>'jak</i>' OR <i>'jak1</i>' OR <i>'jak2</i>' OR <i>'jak3</i>' OR <i>'tyk2</i>) <i>ADJ3 inhibitor*</i>) OR <i>'Baricitinib</i>' OR <i>'Upadacitinib</i>' OR <i>'Filgotinib</i>' OR <i>'Tofacitinib</i>' OR <i>'Ruxolitinib</i>' OR <i>'Fedratinib</i>' OR <i>'Abrocitinib</i>) AND (exp <i>Herpes Zoster Vaccine</i>/ OR <i>zoster vaccine</i> OR <i>'gsk 1437173a</i>' OR <i>'gsk1437173a</i>' OR <i>'shingles vaccine</i> OR <i>'shingrix</i>' OR <i>'varilrix</i>' OR <i>'zostavax</i>) NOT (<i>news</i> OR <i>congres*</i> OR <i>abstract*</i> OR <i>book*</i> OR <i>chapter*</i> OR <i>dissertation abstract*</i>).pt.</p> | 124 | 112 |
| 3-C | <p>(<i>[mh ^"Young Adult"]</i>) OR <i>[mh ^"Adult"]</i>) OR <i>[mh ^"Middle Aged"]</i>) OR <i>adult*</i> OR <i>grownup*</i> OR <i>grown-up*</i>) AND ((<i>[mh ^"Immunosuppressive Agents"]</i>) OR <i>immunosuppress*</i> OR <i>"immune suppressant"</i> OR <i>"immuno suppressive drug"</i> OR <i>"Dupilumab"</i> OR <i>"Tralokinumab"</i> OR <i>"Everolimus"</i> OR <i>"Natalizumab"</i> OR <i>"Abatacept"</i> OR <i>"Eculizumab"</i> OR <i>"Belimumab"</i> OR <i>"Belatacept"</i> OR <i>"Apremilast"</i> OR <i>"Vedolizumab"</i> OR <i>"Alemtuzumab"</i> OR <i>"Ocrelizumab"</i> OR <i>"Etanercept"</i>)</p> | 1 | 1 |

| | | | |
|-------|---|-----|------------|
| | <p>OR "Infliximab" OR "Adalimumab" OR "Certolizumab" "pegol" OR "Golimumab" OR "Anakinra" OR "Ustekinumab" OR "Tocilizumab" OR "Canakinumab" OR "Secukinumab" OR "Siltuximab" OR "Brodalumab" OR "Ixekizumab" OR "Sarilumab" OR "Guselkumab" OR "Tildrakizumab" OR "Risankizumab")</p> <p>OR ([mh ^"janus kinase inhibitor"] OR (("janus" OR "jak" OR "jak1" OR "jak2" OR "jak3" OR "tyk2") NEAR/3 inhibit*) OR "Baricitinib" OR "Upadacitinib" OR "Filgotinib" OR "Tofacitinib" OR "Ruxolitinib" OR "Fedratinib" OR "Abrocitinib"))</p> <p>AND ([mh ^"varicella zoster vaccine"] OR "zoster vaccine" OR "gsk 1437173a" OR "gsk1437173a" OR "shingles vaccine" OR "shingrix" OR "varilrix" OR "zostavax")</p> | | |
| Total | | 218 | 205 |

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

| Eerste auteur, jaar van publicatie | Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur | Aantal patiënten | Patiëntkenmerken | Interventie en vergelijkende behandeling | Relevante uitkomstmaten | Commentaar, risk of bias |
|------------------------------------|---|--|--|--|--|--------------------------|
| Khan et al. (2022) | Retrospectieve cohortstudie Follow-up: Gemiddeld: 1,13 jaar na tweede vaccinatie. | 50-60 jaar: Ongevaccineerd/gevaccineerde met 2 doses RZV: 5995/655 >60 jaar: Ongevaccineerd/gevaccineerde met 2 doses RZV: 20.554/4220 | Stabiele ⁹ IBD patiënten (ulceratieve colitis (UC) en ziekte van Crohn), ≥ 50 jaar. Patiënten hadden tenminste twee medicaties voorgeschreven gekregen van 1 van de volgende IBD-medicaties: 1 tot 5: <ol style="list-style-type: none"> Mesalamine alleen Thiopurines, Anti-tumor necrosis factor (TNF) agents, Combinatie van thiopurines en anti-TNF, Vedolizumab. Het is niet beschreven hoeveel patiënten behandeld werden met vedolizumab. | RZV vaccinatie 2 doses vs. geen vaccinatie De studiepopulatie werd verdeeld in twee leeftijdsgroepen; 50 tot 60 jaar en > 60 jaar. | Werkzaamheid tegen herpes zoster | Korte follow-up |
| Venerito et al. (2023) | Prospectieve single center cohortstudie. Follow-up: 3 maanden na vaccinatie | 52 patiënten 33 gezonde controles | Patiënten (18-85 jaar) met reumatoïde artritis volgens ACR/EULAR criteria, die behandeld worden met een immunosuppressieve biological (n=26) (abatacept and rituximab) of JAK-remmer (n=26) Gezonde controles zonder behandeling met een immunosuppressieve biological of JAK-remmer (n =33) | RZV vaccinatie met 2 doses | Immunogeniciteit (vaccin respons werd gedefinieerd als 20% stijging t.o.v. baseline) en veiligheid | Korte follow-up |

⁹ The patient was considered to have stable IBD if he/she met the following criteria: [1] diagnosed with IBD at least 1 year prior to the start of the observation period, [2] on the same IBD medication[s] within the 1 year prior to the start of the observation period with no change in the dose of the medication[s], [3] no corticosteroid use at any point during the 1 year prior to the start of the observation period, and [4] no elevation of C-reactive protein [CRP], erythrocyte sedimentation rate [ESR] or faecal calprotectin during the 1 year prior to the start of the observation period.

| | | | | | | |
|------------------------|--|--------------------------------------|---|----------------------------|--|-----------------|
| Kojima et al. (2024) | Prospectieve cohortstudie Follow-up: 3 maanden na vaccinatie (voor immunogeniciteit), 6 maanden na vaccinatie voor ziekteactiviteit en flares | 53 patiënten 10 controles | Patiënten (≥ 50 jaar) met reumatoïde artritis, volgens ACR/EULAR criteria, die behandeld worden met een immunosuppressieve biological. Controles (gezond n = 5, Sjogren's syndroom n = 3, systemische sclerose n = 2), zonder behandeling met een immunosuppressieve biological in de voorgaande 6 maanden. Leeftijd: gemiddeld (SD): 57,5 (11,6) | RZV vaccinatie met 2 doses | Immunogeniciteit Ziekteactiviteit en flares | Korte follow-up |
| Kallmark et al. (2023) | Prospectieve cohortstudie Follow-up: 6 weken na vaccinatie | 82 patiënten 51 gezonde controles | Patiënten (>18 jaar) met reumatoïde artritis, die tenminste 3 maanden behandeld worden met een JAK-remmer (baricitinib, upadacitinib of tofacitinib). controles (n = 51), zonder diagnose van een reumatische ziekte of een andere conditie waarvoor een behandeling met een immunosuppressieve behandeling nodig is. Leeftijd: mediaan (IQR): 62 (53-71) | RZV vaccinatie met 2 doses | Immuogeniciteit Veiligheid | Korte follow-up |
| Esteban et al. (2023) | Retrospectieve niet vergelijkende voor-na single center studie | 49 patiënten | Patiënten (≥ 18 jaar) met immuungemedieerde inflammatoire ziekten (reumatoïde artritis, psoriatische artritis, spondyloartritis, systemische erythematosus lupus) die tenminste 4 weken behandeld worden met een JAK-remmer (upadacitinib, baricitinib, filgotinib, of tofacitinib). ¹⁰ Leeftijd: gemiddeld (SD): 58,2 (11,0) | RVZ vaccinatie met 2 doses | Immuogeniciteit Veiligheid | Korte follow-up |

¹⁰ Patients who interrupted the JAK- i treatment during the period of vaccination, or who did not complete vaccination, were also excluded from the study.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

| Eerste auteur, jaar van publicatie | Reden van exclusie |
|------------------------------------|---|
| Xia et al. (2022) | In deze meta-analyse zijn geen studie geïnccludeerd die passen bij de PICOT. |
| Izuzrieta et al. (2021) | In de studie van Izurieta gaat het om een real-world prospectieve cohortstudie in de VS bij patiënten ≥ 65 jaar, waaronder patiënten met een auto-immuunziekte (o.a. MS, Graves, Psoriasis, RA, SLE en IBD). Bij deze patiënten kunnen JAK-remmers en immunosuppressieve biologicals onderdeel zijn van de behandeling. Dit is echter niet vermeld in de studie. Het is daarmee niet bekend of deze patiënten behandeld (gaan) worden met deze medicatie. Hiermee voldoet de studie niet volledig aan de in de PICOT gedefinieerde P. |
| Khan et al. (2022) | In de studie van Khan zijn patiënten van 50 jaar of ouder met stabiele (>1 jaar) IBD geïnccludeerd. Iedere patiënt die RZV kreeg, werd 90 dagen opgevolgd en random gematcht aan een niet gevaccineerde patiënt op basis van leeftijd, geslacht en type IBD. Bij deze IBD-patiënten kunnen JAK-remmers en immunosuppressieve biologicals onderdeel zijn van de behandeling. In studie werden echter geen patiënten hiermee behandeld. Ook was niet beschreven of deze patiënten behandeld (gaan) worden met deze medicatie. Hiermee voldoet de studie niet volledig aan de in de PICOT gedefinieerde P. (studie naar veiligheid) |
| Leung et al. (2022) | In de studie van Leung gaat het om patiënten (≥ 50 jaar) met een immuungemedieerde inflammatoire ziekte. Er is niet vermeld hoeveel patiënten behandeld worden met een immunosuppressieve biological of JAK-Remmer. Ook is niet vermeld dat deze patiënten behandeld gaan worden met deze medicatie. Hiermee voldoet de studie niet volledig aan de in de PICOT gedefinieerde P. (studie naar veiligheid) |
| Raza et al. (2022) | In deze retrospectieve cohortstudie van Raza (2022) zijn 47 patiënten (≥ 50 jaar) met reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses, fibromyalgie, vasculitis en het Sjögren syndroom) geïnccludeerd die gevaccineerd werden met 2 doses RZV. Slechts zes patiënten (12,8%) werden behandeld met Abatacept, Rituximab of Tofacitinib. Hiermee voldoet de studie niet volledig aan de in de PICOT gedefinieerde P. (studie naar veiligheid) |
| Lenfant et al. (2021) | In de studie van Lenfant bestaat het cohort uit 622 patiënten waarvan 359 patiënten met een immuungemedieerde inflammatoire ziekte (≥ 18 jaar) die behandeld werden voor een inflammatoire aandoening. Hiervan werden slechts 17 patiënten (14%) behandeld met een JAK-remmer. Hiermee voldoet de studie niet volledig aan de in de PICOT gedefinieerde P. (studie naar veiligheid) |
| Gupta et al. (2022) | In de studie van Gupta zijn medische dossiers bekeken van 65 patiënten (≥ 18 jaar) met reuma die 1 RZV vaccinatie (23%) hadden gekregen. Slechts zestien patiënten (27%) werden behandeld met een biologische DMARD TNF- α , IL-6, IL-12, en IL-23 rituximab, abatacept. Hiermee voldoet de studie niet volledig aan de in de PICOT gedefinieerde P. (studie naar veiligheid) |
| Park et al. (2024) | In de studie van Park werden patiënten behandeld met RZV en controles met een placebo. In deze studie worden patiënten behandeld met een immunosuppressiva, maar niet specifiek met immunosuppressieve biologicals of JAK-remmers. Hiermee voldoet de studie niet volledig aan de in de PICOT gedefinieerde P. (studie naar werkzaamheid en veiligheid). |

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

| Organisatie, ref | Datum | Titel |
|--|--|--|
| Europees Medicijn Agentschap | https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/shingrix-eparproduct-information_en.pdf . Geraadpleegd 24 mei 2024 | Samenvatting van de productkenmerken recombinant herpes zostervaccin (met adjuvans) |
| EMA | | European Public Assessment Report (EPAR) recombinant herpes zostervaccin (met adjuvans) - indicatieuitbreiding |
| Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) | 2019 | NHG-behandelrichtlijn Gordelroos |
| Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) | 2018 | NHG-behandelrichtlijn Pijn |
| Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) | 2014 | Richtlijn Gordelroos LCI |
| Nederlandse Vereniging van HIV behandelaren (NVHB) | https://richtlijnhiv.nvhb.nl/index.php/Inhoud geraadpleegd 24 mei 2024 | Richtlijn HIV-vaccinatiebeleid |
| Immunostart | https://immunostart.nl/ geraadpleegd 24 mei 2024 | Screening- en vaccinatieadvies bij afweerstoornissen |
| Nederlandse Transplantatie Vereniging (NTV) | 2022 | Richtlijn vaccinatie pre-niertransplantatie voor volwassenen |
| Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) | 2023 | Vaccinatie bij hematologische aandoeningen |
| Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) | https://lci.rivm.nl/richtlijnen/vaccinatie-bij-chronisch-inflammatoire-aandoeningen Geraadpleegd 24 mei 2024 | Vaccinatie bij chronische inflammatoire aandoeningen |
| Richtlijndatabase FMS | 2023 | Richtlijn Multiple Sclerose |

Bijlage 5: Risico op bias

De methodologische kwaliteit van de niet-gerandomiseerde niet-vergelijkende studies is gedaan m.b.v. de Newcastle Ottawa Scale for cohort studies (https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)

| | Khan (2022) | Venerito (2023) | Kojima (2024) | Kallmark (2023) | Esteban (2023) |
|---------------------------|---|---|---|---|---|
| Selection | | | | | |
| Selection of (non)exposed | De groep patiënten is ≥ 50 jaar waarvan een deel behandeld werd met immunosuppressieve biologicals (Vedolizumab, Ustekinumab, Tofacitinib). De inclusiecriteria in de studie sluiten daarmee grotendeels aan bij de P van de PICOT. De gevaccineerden en niet gevaccineerden komen uit dezelfde community. | De groep patiënten is > 18 jaar behandeld met immunosuppressieve biologicals of JAK-remmer. De inclusiecriteria in de studie sluiten daarmee aan bij de P van de PICOT. Patiënten van 65 jaar en ouder zonder auto-immuun-inflammatoire reumatische ziekten, diabetes, hart- en vaatziekten of actieve immuunsuppressie die RZV kregen op hetzelfde vaccinatiecentrum volgens lokaal beleid in de bovengenoemde observatieperiode werden beschouwd als gezonde controles (HC's). | De groep patiënten met RA is > 50 jaar en werd behandeld met een immunosuppressieve biological. De inclusiecriteria in de studie sluiten daarmee aan bij de P van de PICOT. De controles (5 gezonde en 5 immuungemedieerd) zonder voorgeschiedenis met een immunosuppressieve biological komen uit dezelfde community. | De groep patiënten is > 18 jaar behandeld met een JAK-remmer ≥ 3 mnd (2 die behandeld gaan worden met JAK-remmer). De inclusiecriteria in de studie sluiten daarmee aan bij de P van de PICOT. De controles, volwassen vrijwilligers zonder diagnose van reumatische aandoeningen of andere aandoeningen die immunosuppressieve behandeling vereisten, dienden als controlegroep en komen uit dezelfde community. | De groep patiënten is > 18 jaar behandeld met een JAK-remmer. De inclusiecriteria in de studie sluiten daarmee aan bij de P van de PICOT. |
| Ascertainment of exposure | De potentieel in aanmerking komende | Demografische en klinische kenmerken | Informatie over bijwerkingen werd | Alle deelnemers werd gevraagd contact op te | De veiligheid werd geëvalueerd tijdens de |

| | | | | | |
|---|---|--|---|---|---|
| | <p>onderzoekspopulatie omvatte veteranen met een ICD-9-CM- of ICD-10-CM-diagnose voor IBD op of vóór 3 januari 2018, de eerste datum voor alle patiënten met IBD die RZV krijgen in de VA-dataset. IBD werd gedefinieerd door de aanwezigheid van een intramurale of poliklinische diagnosecode van CD (556.xx), (K51.xx) en/of UC (555.xx), (K50.xx), respectievelijk.</p> | <p>omvatten ziektefenotypes, klinimetrie (Disease Activity Score on 28 Joints-Erythrocyte Sedimentation Rate, DAS28-ESR) en door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI) die werden geregistreerd tijdens het basisconsult vóór de behandeling. vaccinatie uit e-gezondheidsdossiers van ziekenhuizen</p> | <p>verzameld met behulp van een vragenlijst over reacties op de injectieplaats (pijn, roodheid en zwelling) en algemene symptomen (vermoeidheid, koorts, hoofdpijn, maag-darmsymptomen, myalgie, artralgie en huiduitslag).</p> | <p>nemen met de onderzoeksverpleegkundige in geval van zorgen over bijwerkingen of vermoedelijke HZ. Bij verdenking op HZ moesten PCR-analyses worden uitgevoerd. De onderzoeker en/of onderzoeksverpleegkundige vroeg de deelnemers ook naar bijwerkingen toen de vragenlijsten werden verzameld. Als de AE-vragenlijsten blanco werden teruggestuurd, werd er niet uitgegaan van AE's of verhoogde RA-ziekteactiviteit. Niet-geretourneerde AE-vragenlijsten werden geclassificeerd als ontbrekend of achteraf verkregen door een gesprek met de studiedeelnemer.</p> | <p>medische bezoeken na vaccinatie.</p> |
| <p>Demonstration that outcome of interest was not present at start of study</p> | <p>Voor correctie van blootstelling aan het eerdere HZ-vaccin aan te passen bekend als Zostavax (die werd aanbevolen aan patiënten van 60 jaar of ouder) is de onderzoekspopulatie</p> | <p>Personen die ermee instemden RZV te ontvangen, namen tussen december 2021 en juni 2022 deel aan dit onderzoek.</p> | <p>Personen die binnen 1 jaar een levend verzwakt vaccin tegen varicella of HZ kregen en die binnen 1 jaar een voorgeschiedenis van HZ hadden, werden uitgesloten. All patients with RA received the same</p> | <p>Exclusiecriteria waren leeftijd <18 jaar, zwangerschap, het ontvangen van het levende zoster vaccin in de voorgaande 5 jaar, bekende allergieën voor eerdere vaccins of vaccincomponenten en</p> | <p>Patiënten die de JAK-behandeling tijdens de vaccinatieperiode onderbraken of die de vaccinatie niet voltooiden, werden van het onderzoek uitgesloten. Patiënten die een andere VZV vaccinatie hadden</p> |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|--|
| | verdeeld in 2 leeftijdsgroepen: (1) 50 tot 60 jaar (groep zonder mogelijkheid tot eerdere HZ blootstelling aan vaccins) en (2) >60 jaar (groep met kans voor eerdere blootstelling aan het HZ-vaccin). | | treatment for at least 3 months prior to the first vaccination. | huidige koorts of infectie. Patiënten werden aangemoedigd om RA-medicijnen [waaronder glucocorticoiden (GC's)], indien mogelijk, onveranderd te houden tijdens de onderzoeksperiode (vanaf de eerste dosis vaccin tot het verlaten van de bloedmonsters na de vaccinatie). Indien er medicatiewijzigingen nodig waren, werd patiënten gevraagd dit aan de onderzoekers te melden. | gekregen in de afgelopen 5 jaar werden geëxcludeerd. |
| Comparability | | | | | |
| Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis | Er zijn verschillen tussen de gevaccineerde en ongevaccineerde groep. De gevaccineerde groep had o.a. meer comorbiditeit en meer dan 13 ziekenhuisbezoeken in het jaar voorafgaand aan de studie dan niet gevaccineerde groep. Er is een sensitiviteitsanalyse gedaan bij patiënten die meer dan 13 visits per jaar hadden. | Patiënten en controles verschilden niet van leeftijd. | De kenmerken van patiënten en controles op baseline waren vergelijkbaar | Patiënten en de controlegroep was van vergelijkbare leeftijd en de meesten waren vrouwelijk. Comorbiditeiten van welke aard dan ook en van andere inflammatoire/auto-immuunziekten kwamen vaker voor bij patiënten. | n.v.t |

| Outcome | | | | | |
|---|---|--|--|--|--|
| Assessment of outcome | HZ werd bepaald door de relevante ICD-9-CM (053.xx) en ICD-10-CM (B02.xx) codes voor HZ en hun complicaties. De klinische aantekeningen en de laboratorium gegevens van elke patiënt die de code had, werden beoordeeld door 2 teamleden om zeker te zijn dat de codes HZ-events reflecteerden. | De uitkomstmaat immunogeniciteit wordt gedaan aan de hand van bloedsamples. Gevaccineerde patiënten werden gedurende 7 dagen gevolgd om eventuele bijwerkingen op te sporen na immunisatie; voor elke dosis werd een post-vaccinatiedagboek opgesteld waarin eventuele bijwerkingen werden gemeld. | De uitkomstmaat immunogeniciteit wordt gedaan aan de hand van bloedsamples. Informatie over bijwerkingen werd verzameld met behulp van een vragenlijst over reacties op de injectieplaats (pijn, roodheid en zwelling) en algemene symptomen (vermoeidheid, koorts, hoofdpijn, gastro-intestinale symptomen, myalgie, artralgie en huiduitslag). | De uitkomstmaat immunogeniciteit wordt gedaan aan de hand van bloedsamples. Informatie over bijwerkingen werd verzameld via vragenlijsten en contact met onderzoeks-verpleegkundige. | De uitkomstmaat immunogeniciteit wordt gedaan aan de hand van bloedsamples. De veiligheid werd geëvalueerd tijdens de medische bezoeken na vaccinatie. |
| Was follow-up long enough for outcomes to occur | follow-up was kort | Follow-up was kort | Follow-up was kort | Follow-up was kort | Follow-up was kort |
| Adequacy of follow up of cohort | Er zijn geen patiënten lost to follow-up | Er zijn geen patiënten lost to follow-up | Er zijn geen patiënten lost to follow-up | Er zijn geen patiënten lost to follow-up | Er zijn geen patiënten lost to follow-up |

Bijlage 6: GRADE evidence profiel

Vraagstelling: RZV versus placebo/geen vaccinatie voor volwassenen die behandeld (gaan) worden met een immunosuppressieve biological of JAK-remmer

| Certainty assessment | | | | | | | Aantal patiënten | | Effect | | kwaliteit van bewijs | Importantie |
|----------------------|-------------|-----------------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------|
| Aantal studies | Studieopzet | Risico op vertekening | Inconsistentie | Indirect bewijs | Onnauwkeurigheid | Andere factoren | RZV | placebo/geen vaccinatie | Relatief (95% CI) | Absoluut (95% CI) | | |

Werkzaamheid tegen herpes zoster bij patiënten onder behandeling van systemische suppressie (> 60 jaar) (follow up: gemiddeld 1.13 jaar)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------------------------|--------------|---------------------|----------------------|---------------------------------|---------------|---------------|----------------|--------------------|---------------|-------------------|----------|
| 1 | observationele studie ^a | niet ernstig | niet van toepassing | ernstig ^b | niet te beoordelen ^c | niet gevonden | 3,70/1000 pjr | 10,17/1000 pjr | niet gerapporteerd | 6,47/1000 pjr | ⊕○○○ Zeer laag | CRUCIAAL |
|---|------------------------------------|--------------|---------------------|----------------------|---------------------------------|---------------|---------------|----------------|--------------------|---------------|-------------------|----------|

Explanations

- Evidence afkomstig van observationele studies start als lage kwaliteit door gebrek aan randomisatie. Vervolgens kunnen risico op bias, inconsistente of niet-precieze resultaten, indirectheid van het bewijs en publicatie bias leiden tot een lager oordeel over de kwaliteit van de evidence.
- De follow up is kort met 1 jaar.
- Vanwege het ontbreken van een betrouwbaarheidsinterval

Literatuur

1. EMA. Shingrix: EPAR - Product Information Amsterdam: European Medicines Agency; 2023 [updated 05/12/2023. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/shingrix#product-info>.
2. LCI. RIVM -. Gordelroosvaccinatie (Factsheet): Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu - Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding; 2024 [updated 23 januari 2024. Available from: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/gordelroosvaccinatie>.
3. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen gordelroos: Gezondheidsraad; 2019 [updated 15-07-2019. Available from: <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2019/07/15/vaccinatie-tegen-gordelroos>.
4. LCI. RIVM -. Gordelroos (Richtlijn): Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu - Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding; 2024 [updated 18-06-2024 Available from: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/gordelroos>.
5. Wichers IM Opstelten W. NHG-Behandelrichtlijn Gordelroos: Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG); 2019 [updated december 2020. versie 1.1:[Available from: <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/gordelroos#volledige-tekst>.
6. Mueller N. H., Gildea D. H., Cohrs R. J., Mahalingam R., Nagel M. A. Varicella Zoster Virus Infection: Clinical Features, Molecular Pathogenesis of Disease, and Latency. *Neurologic Clinics*. 2008;26(3):675-97.
7. Smitten A. L., Choi H. K., Hochberg M. C., Suissa S., Simon T. A., Testa M. A., et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2008;35(3):387-93.
8. Gauthier A., Breuer J., Carrington D., Martin M., Rémy V. Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom. *Epidemiology and Infection*. 2009;137(1):38-47.
9. van Lier EA de Melker HE. Herpes zoster in the Netherlands : Background information for the Health Council [Gordelroos in Nederland : Achtergrondinformatie voor de Gezondheidsraad] Bilthoven, The Netherlands: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2018 [updated 2019-01-15. Available from: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2018-0110.html>.
10. Chen S. Y., Suaya J. A., Li Q., Galindo C. M., Misurski D., Burstin S., et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection*. 2014;42(2):325-34.
11. Redeker I., Albrecht K., Kekow J., Burmester G. R., Braun J., Schäfer M., et al. Risk of herpes zoster (shingles) in patients with rheumatoid arthritis under biologic, targeted synthetic and conventional synthetic DMARD treatment: Data from the German RABBIT register. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;81(1):41-7.
12. Kompas Farmacotherapeutisch. Huidinfectie, herpes virus Diemen, The Netherlands: Zorginstituut Nederland | The National Health Care Institute; 2020 [Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/huidinfectie_herpes_virus#huidinfectie_herpes_virus_behandelplan_3.
13. EMA. Shingrix-H-C-4336-II-0022 : EPAR - Assessment report - Variation. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020 28/09/2020.
14. Wyrwich K. W., Tierney W. M., Wolinsky F. D. Further evidence supporting an SEM-based criterion for identifying meaningful intra-individual changes in health-related quality of life. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1999;52(9):861-73.
15. Rabin R., De Charro F. EQ-5D: A measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine*. 2001;33(5):337-43.
16. Khan N., Wang L., Trivedi C., Pernes T., Patel M., Xie D., et al. Efficacy of Recombinant Zoster Vaccine in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(7):1570-8.e1.
17. Venerito V., Stefanizzi P., Cantarini L., Lavista M., Galeone M. G., Di Lorenzo A., et al. Immunogenicity and Safety of Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Rheumatoid Arthritis Patients on Anti-Cellular Biologic Agents or JAK Inhibitors: A Prospective Observational Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(8).
18. Kojima S., Iwamoto T., Kobayashi Y., Kato M., Takizawa F., Ida T., et al. Immunogenicity and influence on disease activity of recombinant zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis treated with DMARDs. *RMD Open*. 2024;10(1).

19. Källmark H., Bergström T., Nagel J., Gullstrand B., Einarsson J. T., Bengtsson A. A., et al. Serologic immunogenicity and safety of Herpes Zoster subunit vaccine in patients with Rheumatoid Arthritis receiving Janus Kinase inhibitors. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2023.
20. Esteban-Vazquez A., Steiner M., Castañeda E., Andreu-Vazquez C., Thiussard I. J., Somodevilla A., et al. The Real-World Study of Immunogenicity and Safety of the Adjuvant Recombinant Vaccine against Varicella Zoster Virus in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases Treated with Janus Kinase Inhibitors. *Vaccines*. 2023;11(10).
21. Park J. K., Kim M., Jung J. I., Kim J. Y., Jeong H., Park J. W., et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of two-dose adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in patients with systemic lupus erythematosus in South Korea: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Rheumatology*. 2024;6(6):e352-e60.
22. Instituut. Robert Koch. Recommendations from the Standing Committee on Vaccination at the Robert Koch Institute - 2019/2020.: Robert Koch Instituut.; 2019.
23. Bundesministerium für Soziales Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK). The Austrian Vaccination Plan 2023/2024 [Impfplan Österreich] Wien: ederal Ministry of Social Affairs, Health, Care and Consumer Protection and the members of the National Vaccination Committee; 2023 [updated 14 May 2024. Available from: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html>.
24. Kingdom NITAG United. Minute of the meeting held on 06 February 2019 Wellington House, Waterloo Road, London: JOINT COMMITTEE ON VACCINATION AND IMMUNISATION (JCVI); 2019 [Available from: <https://www.nitag-resource.org/resources/minute-meeting-held-06-february-2019>.
25. (NACI). An Advisory Committee Statement (ACS) & National Advisory Committee on Immunization. Updated Recommendations on the Use of Herpes Zoster Vaccines: Public Health Agency of Canada; 2018 [updated 2018-08-27. Available from: <https://www.canada.ca/en/services/health/publications/healthy-living/updated-recommendations-use-herpes-zoster-vaccines.html>.
26. Warrington R., Ismail S. Summary of the NACI Update on Herpes Zoster Vaccines. (1188-4169 (Print)).
27. Dooling K. L., Guo A., Patel M., Lee G. M., Moore K., Belongia E. A., et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2018;67(3):103-8.
28. (CIQ) Comité sur l'immunisation du Québec. Vaccination of immunosuppressed individuals aged 18 to 49 years and adults with chronic diseases: adjuvanted subunit vaccine against shingles (ZonaSU): INSPQ; 2020 [updated 11 novembre 2020. Available from: <https://www.inspq.qc.ca/publications/2705>.
29. System. Interterritorial Council of the National Health. Specific vaccination in adults (≥ 18 years old) with risk conditions.: Interterritorial Council of the National Health System of Spain.; 2020 [updated 25 march 2021. Available from: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/HerpesZoster_RecomendacionesVacunacion.pdf.
30. Genees- en hulpmiddelen Informatie Project (GIP) Diemen, The Netherlands: Zorginstituut Nederland | The National Health Care Institute; 2024 [Available from: <https://www.gipdatabank.nl/>.



Budgetimpactanalyse van Recombinant Herpes Zoster Vaccin (Shingrix®) voor de vaccinatie van volwassenen van 18 jaar of ouder met een verhoogd risico op Herpes Zoster, die behandeld worden met een JAK-remmer of immunosuppressieve biological

Uitbreiding nadere voorwaarde in het kader van het
geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Colofon

| | |
|------------------|--|
| Zaaknummer | 2022049067 |
| Volgnummer | 2024022511 |
| Contactpersoon | Dhr. dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl |
| Auteur(s) | P.C.G. Klein |
| Afdeling Team | Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen |
| Fabrikant | GSK |

Inhoudsopgave

| | | |
|----------|---------------------------------|-----------|
| | Colofon | 2 |
| 1 | Inleiding | 4 |
| 1.1 | Geregistreerde indicatie | 4 |
| 1.2 | Plaats in het behandelalgoritme | 4 |
| 2 | Uitgangspunten | 6 |
| 2.1 | Aantal patiënten | 6 |
| 2.2 | Substitutie | 7 |
| 2.3 | Kosten per patiënt per jaar | 8 |
| 2.4 | Aannames | 9 |
| 3 | Budgetimpactanalyse | 10 |
| 4 | Conclusie | 11 |
| 5 | Referenties | 12 |

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als Recombinant Herpes Zoster Vaccin (Shingrix®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische gelijke waarde/meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Recombinant Herpes Zoster Vaccin (RZV) is geregistreerd voor de vaccinatie van volwassenen van 18 jaar of ouder met een verhoogd risico op Herpes Zoster, ter preventie van Herpes Zoster (HZ) en Postherpetische Neuralgie (PHN).

Binnen dit label is RZV sinds augustus 2021 vergoed voor specifieke immuun-gecompromitteerde patiëntgroepen met een verhoogd risico op HZ en PHN, namelijk:

- Volwassen patiënten met een HIV-infectie^[1],
- Volwassen patiënten die een autologe stamceltransplantatie ondergaan^[2, 3],
- Volwassen patiënten met hematologische kanker^[4],
- Volwassen patiënten met solide tumoren^[5],
- Volwassen patiënten die een niertransplantatie ondergaan^[6],
- Volwassen patiënten die een andere orgaantransplantatie ondergaan hebben dan niertransplantatie^[7],
- Volwassen patiënten die een allogene stamceltransplantatie ondergaan^[7].

Via deze procedure wordt verzocht twee aanvullende groepen toe te voegen aan het vergoedingslabel, te weten: Het gebruik van immunosuppressieve biologicals en het gebruik van janus-kinase (JAK) remmers. Het is bekend dat deze medicaties een immuun onderdrukkend effect hebben, waardoor patiënten een verhoogd risico ondervinden voor verschillende infectieziekten, waaronder HZ^[8-11].

Naast deze data zijn er ook nieuwe data gepubliceerd over de werkzaamheid en veiligheid van RZV in verschillende immuun gecompromitteerde groepen.

- Veiligheid RZV in patiënten met reuma^[12-14].
- Werkzaamheid RZV in patiënten met reuma die JAK-remmers gebruiken^[15].
- Werkzaamheid en veiligheid RZV in patiënten met inflammatoire darmziekte (IBD)^[16, 17].

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

HZ, beter bekend als gordelroos, is een infectieziekte die wordt veroorzaakt doordat een eerdere varicella zoster infectie (waterpokken) opnieuw tot uiting komt. Op lange termijn kan HZ PHN veroorzaken, een zenuwpijn die lange tijd kan aanhouden. Wanneer het lichaam de varicella zoster infectie heeft afgeweerd trekt het virus zich terug in de zenuwknopen. Het virus kan later weer actief worden doordat de weerstand tegen het virus afneemt. De kans om gordelroos te krijgen neemt toe met de leeftijd, met name vanaf 50 jaar, of bij mensen met een verminderde cellulaire immuniteit als gevolg van ziekte of de behandeling van een ziekte. Hierdoor is het risico op en de ernst van gordelroos groter.^[18, 19]

Sinds augustus 2021 is RZV beschikbaar voor een aantal subgroepen van patiënten met een verhoogd risico op HZ. Een ander vaccin wat ook geïndiceerd is voor HZ (Zostavax®) heeft

een contra-indicatie bij immuun-gecompromiteerde patiënten, omdat dit een levend verzwakt vaccin is. Doorgaans worden patiënten met een verhoogd risico op HZ vooral behandeld met interventies die meer van therapeutische aard zijn na blootstelling aan het virus. Voorbeelden van therapeutische behandelingen zijn immunoglobulinen of famciclovir.

RZV is het eerste HZ vaccin dat gebruikt mag worden bij risicogroepen van immuun-gecompromiteerde patiënten. Het RZV is een recombinant vaccin en bevat kleine hoeveelheden van een oppervlakteantigeen (eiwit van het oppervlak) van het virus, die het lichaam ertoe aanzetten antilichamen tegen het virus aan te maken. Het vaccin bevat ook een 'adjuvans' gemaakt van stoffen die de immuunreacties op het vaccin helpen versterken. Patiënten die RVZ toegediend hebben gekregen, zijn sneller in staat antilichamen tegen het virus aan te maken wanneer het virus wordt gereactiveerd en zijn daardoor beschermd tegen de ziekte.

Recentelijk is er vanuit het Immunostart initiatief een vaccinatierichtlijn voor immuun-gecompromiteerde patiënten ontwikkeld, waarin RZV geadviseerd wordt voor patiënten met auto-immuunziekte/chronische inflammatoire aandoeningen; bij >50 jaar, bij behandeling met JAK-remmers of bij eerdere doorgemaakte HZ. Eerder werd door de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR), Nederlandse Vereniging van Internist-Infectiologen (NVII) en de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL) al in een plaatsbepaling opgenomen dat deze beroepsgroepen een plek te zien voor RZV-vaccinatie in de behandeling van immuun-gecompromiteerde patiënten.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Om de budget impact van RZV voor medische risicogroepen te kunnen schatten is een incidentie / prevalentie analyse uitgevoerd voor de additionele risicogroepen. Per risicogroep is hieronder een korte beschrijving gegeven met een schatting van het aantal patiënten. Hierbij is zowel een schatting gemaakt van het aantal nieuwe patiënten per jaar en het aantal bestaande patiënten.

De registratiehouder heeft alle risicogroepen, inclusief de risicogroepen waarvoor reeds vergoeding bestaat, meegenomen in de aangeleverde BIA om zo een zo volledig mogelijke schatting te kunnen maken van de totale budget impact van het RZV. Echter, in deze BIA kijkt het Zorginstituut alleen naar de twee patiëntgroepen waar de registratiehouder momenteel vergoeding voor aanvraagt. Dit zijn patiënten die behandeld worden met 1) een JAK-remmer, of 2) een immunosuppressieve biological.

Prevalentie en incidentie

Voor het bepalen van de omvang van de patiëntgroepen die gebruikmaken van JAK-remmers en immunosuppressieve biologicals heeft de registratiehouder prevalentie en incidentiecijfers bepaald op basis van rapportage van de GIP-databank.^[20, 21] De registratiehouder heeft de data van 2021 gebruikt voor het bepalen van de omvang van de prevalentie populatie. Door de gemiddelde jaarlijkse toename te berekenen tussen de jaren 2017 en 2021 is een schatting gemaakt van het aantal nieuwe patiënten voor de komende 3 jaar. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze aanpak. De geschatte patiënt aantallen voor de BIA staan in Tabel 1.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten voor de vaccinatie van volwassenen van 18 jaar of ouder met een verhoogd risico op Herpes Zoster, die behandeld worden met een JAK-remmer of immunosuppressieve biological dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met RZV

| Jaar 1 - 3 | | |
|---|---------------|----------------|
| | Incidentie | Prevalentie |
| Gebruik van JAK-remmers | 2.395 | 7.132 |
| Gebruik van immunosuppressieve biologicals | 14.399 | 102.362 |
| Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor nieuwe indicaties in aanmerking komt voor RZV | 16.794 | 109.494 |

Marktpenetratie

Op basis van het klinische profiel van Shingrix werd in 2021 verondersteld dat RZV een relatief hoge marktpenetratie zou hebben. Echter sinds de vergoeding van RZV sinds augustus 2021 is de marktpenetratie lager dan in het advies destijds verondersteld. Om tot een zo nauwkeurig mogelijke schatting te komen van de budget impact is de marktpenetratie gebruikt op basis van de actuele marktpenetratie gedurende de afgelopen periode.

De totale populatie patiënten die binnen het huidige vergoedingslabel vallen, is in de voorgaande budgetimpactanalyse geschat op 67.992 per jaar. Dit komt overeen met maximaal 135.984 uitgiften (= 67.992 * 2 doseringen; zie behandelingschema) Op basis van de GIP-databank (ATC code: J07BK03) is inzichtelijk dat er in totaal 706, 5.977 en 11.604 uitgiften van RZV waren in respectievelijk 2021, 2022 en 2023. In totaal komt dit uit op 18.287 uitgiften sinds de vergoeding van RZV voor de in hoofdstuk 1.1 beschreven risicogroepen.

Omgerekend betreft dit 13,45% (= 18.287 / 135.984) van de maximale schatting van uitgiften die binnen het huidige vergoedingslabel vallen. Voor deze BIA rekent het Zorginstituut met een marktpenetratie van 13,45% voor de nieuw te vergoeden indicatie(s). Vanwege onzekerheid rondom de daadwerkelijke marktpenetratie, en omdat de beroepsgroep aangegeven heeft dat de marktpenetratie na vergoeding en eventuele opname in een nationaal programma een stuk hoger zou kunnen liggen, rekent het Zorginstituut met een marktpenetratie van 50% in een scenario.

Totaal aantal te behandelen patiënten

Zoals in tabel 1 is beschreven, betreft de totale incidente en prevalentie populatie voor de nieuwe indicaties respectievelijk 16.794 en 109.494 patiënten. Niet al deze patiënten zullen ook daadwerkelijk behandeld worden met RZV. Om het jaarlijks aantal nieuwe (incidente) patiënten die worden behandeld met RZV te berekenen wordt de incidentie vermenigvuldigd met de bovenstaande marktpenetratie. Om het jaarlijks aantal bestaande (prevalente) patiënten die worden behandeld met RZV te berekenen neemt het Zorginstituut aan dat de marktpenetratie over 3 jaar verdeeld zal worden. De marktpenetratie voor prevalentie patiënten wordt evenredig verdeeld over de 3 jaar tijdshorizon van de BIA en bedraagt daarmee 4,48% (= 13,45% / 3). Het aantal patiënten dat per jaar gevaccineerd kan worden wordt vervolgens berekend door de jaarlijkse marktpenetratie (= 4,48%) te vermenigvuldigen met de prevalentie. Het Zorginstituut neemt aan dat na 3 jaar alle te behandelen prevalentie patiënten ook daadwerkelijk behandeld zullen zijn. In de vervolgjaren, na de tijdshorizon van deze BIA, worden er naar verwachting alleen nog incidente patiënten behandeld met RZV. In tabel 2 staan het geschat aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor RZV beschreven.

Tabel 2 Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor RZV.

| Indicatie | Totaal aantal incidente patiënten | Dekkings- graad incidentie | Totaal aantal prevalente patiënten | Dekkings- graad prevalentie | Aantal incidente patiënten per jaar | Aantal prevalente patiënten per jaar |
|---|--|----------------------------------|---|-----------------------------------|--|---|
| JAK-remmer gebruik | 2.395 | 13,45% | 7.132 | 4,48% | 322 | 320 |
| Immunosuppressieve biologicals gebruik | 14.399 | 13,45% | 102.362 | 4,48% | 1.936 | 4.589 |
| Totaal huidige indicatie uitbreiding | 16.794 | 13,45% | 109.494 | 4,48% | 2.258 | 4.908 |

Vanwege de onzekerheid rondom de marktpenetratie van RZV in de Nederlandse praktijk rekent het Zorginstituut in een scenario met een hogere marktpenetratie van 50% in jaar 3. Voor de prevalentie patiënten wordt de jaarlijkse marktpenetratie daarmee 16,67% (= 50% / 3).

Indicatieverbreding/ off-label gebruik

De registratiehouder stelt dat het risico op off-label gebruik zeer beperkt is aangezien er bijlage 2 restricties van toepassing zijn. Daarnaast verwacht de registratiehouder op korte termijn geen indicatie uitbreidingen. In 2023 werd besloten dat RZV niet opgenomen zal worden in een nationaal programma vanwege de hoge kosten van het vaccin.^[22]

2.2 Substitutie

Op dit moment is er geen alternatief vaccin beschikbaar voor immuun-gecompromitteerde patiënten met een verhoogd risico op HZ. Het enige vaccin wat ook geïndiceerd is voor HZ (Zostavax®) is contra geïndiceerd voor immuun-gecompromitteerde patiënten.

Op dit moment worden patiënten met HZ vooral behandeld met interventies die worden ingezet na de blootstelling met of uiting van het HZ virus. Voorbeelden hiervan zijn immunoglobulinen of famciclovir. Het is mogelijk dat er minder immuun-gecompromiteerde patiënten behandeld worden met bovengenoemde interventies als ze gevaccineerd worden met RZV.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Behandelschema

Het primaire vaccinatieschema van RZV bestaat uit twee doses van elk 0,5ml: een eerste dosis gevolgd door een tweede dosis 2 maanden later. Indien flexibiliteit gewenst is in het vaccinatieschema, kan de tweede dosis tussen 1 en 6 maanden na de eerste dosis gegeven worden.^[23]

AIP

De A.I.P. van RZV is op dit moment € 160,60 per dosis. Een volledig behandelingschema bestaande uit twee injecties zal dus €321,20 kosten.

Tabel 3: Kosten per patiënt van RZV

| RZV | |
|---|-----------------|
| Dosering per toediening* | 0,5 ml |
| Aantal toedieningen voor volledig behandelingschema | 2 |
| Inkoopkosten per 0,5 ml (A.I.P.) | € 160,60 |
| Totale kosten per jaar | € 321.20 |

* gebaseerd op de DDD van de WHO

Een patiënt zal maximaal eenmaal het behandelingschema aangeboden krijgen, overeenkomend met twee injecties. Ter versimpeling van de BIA neemt het Zorginstituut aan dat de tweede injectie toegediend zal worden in hetzelfde jaar als de eerste injectie. In de jaren na behandeling is de patiënt beschermd en wordt er verondersteld dat de patiënt geen herhaalbehandeling zal krijgen. De werkelijke duur van de bescherming van RZV is nog onbekend. De registratiehouder concludeert dat huidige follow-up data aantoont dat er weinig afname in immunogeniciteit wordt waargenomen tot ten minste 8 jaar na vaccinatie. De registratiehouder geeft aan dat modelleringsstudies een beschermend effect van minimaal 20 jaar na vaccinatie laten zien.

Therapietrouw

Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw en er is geen rekening gehouden met het eigen risico.

Eventuele besparingen door RZV vaccinatie, zowel therapeutische als profylactische interventies, worden in deze BIA buiten beschouwing gelaten.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

§2.1

- Het Zorginstituut rekent met in totaal 16.794 incidente en 109.494 prevalentie patiënten voor de huidige indicatie uitbreiding.
- Het Zorginstituut rekent met een marktpenetratie van 13,45% gebaseerd op de huidige inzichten van het maximaal aantal afgeleverde vaccins.
- Het zorginstituut neemt aan dat na 3 jaar alle te behandelen prevalentie patiënten ook daadwerkelijk behandeld zullen zijn. De marktpenetratie wordt geschat op 4,48% per jaar (= 13,45%/ 3).
- In een scenario wordt gerekend met een alternatieve marktpenetratie van 50%.

§2.3

- De RZV vaccinatie zal volgens de geregistreerde indicatie verlopen (2 doses per patiënt).
- Alle injecties worden in hetzelfde jaar gegeven.
- Een therapietrouw van 100% wordt verondersteld.
- Eventuele besparingen door vaccinatie (zowel therapeutische als profylactische interventies) worden buiten beschouwing gelaten.

3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 4 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer Recombinant Herpes Zoster Vaccin aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie voor de vaccinatie van volwassenen van 18 jaar of ouder met een verhoogd risico op Herpes Zoster, die behandeld worden met een JAK-remmer of immunosuppressieve biological.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van RZV aan het behandelarsenaal voor de vaccinatie van volwassenen van 18 jaar of ouder met een verhoogd risico op Herpes Zoster, die behandeld worden met een JAK-remmer of immunosuppressieve biological.

| | Marktpenetratie incident/prevalent | Aantal incidente patiënten per jaar | Aantal prevalentie patiënten per jaar | Totale kosten/jaar RZV |
|--|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|
| Jaar 1 t/m 3 | | | | € 2.302.040 |
| JAK-remmer gebruik | 13,45%/ 4,48% | 322 | 320 | € 206.210 |
| Immunosuppressieve biologicals gebruik | 13,45%/ 4,48% | 1936 | 4589 | € 2.095.830 |
| Vervolgjaren | | | | € 725.270 |
| JAK-remmer gebruik | 13,45% | 322 | 0 | € 103.426 |
| Immunosuppressieve biologicals gebruik | 13,45% | 1936 | 0 | € 621.843 |

Op basis van het aantal uitgiften zoals gerapporteerd in de GIPdatabank kan berekend worden dat er momenteel ongeveer € 2,9 miljoen (= 18.287 uitgiften * € 160,60) in totaal uitgegeven is aan het RZV voor de reeds vergoedde risicogroepen sinds opname in het pakket. Door uitbreiding van de risicogroepen schat het Zorginstituut dat daar de komende jaren nog ongeveer € 2,3 miljoen per jaar bovenop kan komen in de periode jaar 1 tot en met 3, gevolgd door ongeveer € 0,7 miljoen in de vervolgjaren (jaar 4 en verder). Uit het alternatieve scenario met een maximale marktpenetratie van 50% blijkt dat de meerkosten in dat geval ongeveer € 8,6 miljoen per jaar in jaar 1 tot en met 3 en ongeveer € 2,7 miljoen per jaar in de vervolgjaren.

4 Conclusie

Het Zorginstituut schat dat er in totaal 14.725 prevalentie en 6.775 nieuwe patiënten behandeld zullen worden met RZV gedurende de tijdshorizon van de BIA. Rekening houdend met de verschillende aannames met betrekking tot patiënten aantallen en marktpenetratie zal uitbreiding van de indicatie van Recombinant Herpes Zoster Vaccin (RZV; Shingrix®) voor de vaccinatie van patiënten die momenteel behandeld worden met een JAK-remmer of immunosuppressieve biologicals met een verhoogd risico op herpes zoster gepaard gaan met meerkosten van ongeveer €2,3 miljoen per jaar. Het Zorginstituut neemt aan dat na 3 jaar alle te behandelen prevalentie patiënten ook daadwerkelijk behandeld zullen zijn. Daarna zullen de meerkosten ten laste van het farmaciebudget nog ongeveer €0,7 miljoen per jaar bedragen.

In de basecase berekening gaat het Zorginstituut uit van een vaccinatiegraad van 13,45% gebaseerd op een berekening van het maximaal aantal afgeleverde vaccins van RZV voor de reeds vergoede indicaties. Vanwege de onzekerheid rondom de marktpenetratie, en omdat de beroepsgroep aangegeven heeft dat de marktpenetratie mogelijk hoger zal uitvallen na vergoeding en eventuele opname in een nationaal programma, rekent het Zorginstituut in een scenario met een marktpenetratie van 50%. In dit scenario schat het Zorginstituut de meerkosten van opname op ongeveer 8,6 miljoen per jaar. In de vervolgjaren, als alle prevalentie patiënten reeds behandeld zijn, zullen de meerkosten 2,7 miljoen per jaar bedragen.

In deze BIA bestaat, naast de marktpenetratie, voornamelijk onzekerheid over het aantal patiënten behorende tot de specifieke risicogroepen dat de komende jaren gevaccineerd zal worden met RVZ, mede door het ontbreken van een eenduidig en routinematig vaccinatiebeleid binnen de ziekenhuizen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van [\[Klik hier en typ Datum\]](#).

5 Referenties

1. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink H-J, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *The Journal of infectious diseases* 2015; 211: 1279-87.
2. 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: 123-33.
3. Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, et al. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2014; 124: 2921-9.
4. Dagnew AF, Ilhan O, Lee W-S, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *The Lancet infectious diseases* 2019; 19: 988-1000.
5. Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: a randomized trial. *Cancer* 2019; 125: 1301-12.
6. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in chronically immunosuppressed adults following renal transplant: a phase 3, randomized clinical trial. *Clinical Infectious Diseases* 2020; 70: 181-90.
7. Chen S-Y, Suaya J, Li Q, et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection* 2014; 42: 325-34.
8. Liao T-L, Chen Y-M, Liu H-J, et al. Risk and severity of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis receiving different immunosuppressive medications: a case-control study in Asia. *BMJ open* 2017; 7: e014032.
9. Redeker I, Albrecht K, Kekow J, et al. Risk of herpes zoster (shingles) in patients with rheumatoid arthritis under biologic, targeted synthetic and conventional synthetic DMARD treatment: data from the German RABBIT register. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022; 81: 41-7.
10. Winthrop KL, Harigai M, Genovese MC, et al. Infections in baricitinib clinical trials for patients with active rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2020; 79: 1290-7.
11. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology* 2014; 66: 2675-84.
12. Gupta S, Arasaratnam RJ, Solow EB, et al. A medical records review study assessing safety of zoster vaccine recombinant, adjuvanted in patients with rheumatic disease. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2022; 28: e528-e31.
13. Lenfant T, Jin Y, Kirchner E, et al. Safety of recombinant zoster vaccine: a retrospective study of 622 rheumatology patients. *Rheumatology* 2021; 60: 5149-57.
14. Stevens E, Weinblatt ME, Massarotti E, et al. Safety of the zoster vaccine recombinant adjuvanted in rheumatoid arthritis and other systemic rheumatic disease patients: a single center's experience with 400 patients. *ACR Open Rheumatology* 2020; 2: 357-61.
15. Kallmark H, Gullstrand B, Nagel J, et al. (2020). Immunogenicity of adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with Janus kinase inhibitors and controls: preliminary results. *Arthritis & Rheumatology*, Wiley 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
16. Khan N, Wang L, Trivedi C, et al. Efficacy of recombinant zoster vaccine in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2022; 20: 1570-8. e1.
17. Satyam VR, Li P-H, Reich J, et al. Safety of recombinant zoster vaccine in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases and Sciences* 2020; 65: 2986-91.
18. Gezondheidsraad (2019). Vaccinatie tegen gordelroos.
19. RIVM (2020). Gordelroosvaccinatie.
20. GIPdatabank.nl. Biologicals, gebruikers van 2017-2021 2022.
21. GIPdatabank.nl. Oncolytica, gebruikers van 2017-2021 2022.
22. RIVM (2023). Gordelroosvaccinatie. factsheet. .
23. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen gordelroos. 2019.