



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 128/2021 z dnia 22 listopada 2021 roku
w sprawie oceny leku Gardasil, szczepionka przeciw wirusowi
brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18]
(rekombinowana, adsorbowana)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gardasil, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinowana, adsorbowana), zawieszina do wstrzykiwań, 1, amp.-strzyk. 0,5 ml + 2 igły, kod GTIN: 00191778016130, we wskazaniu: zapobieganie wystąpienia u osób w wieku od 9 lat: zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV); brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 50%, pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu zbliżonego do poziomu szczepionki obecnie refundowanej.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) prowadzi do zakażenia w obrębie skóry i błon śluzowych. Zidentyfikowano ok. 40 typów wirusa, które są odpowiedzialne za zakażenia narządów moczowo-płciowych kobiet i mężczyzn. Typy wysokoonkogenne mające szczególne znaczenie w populacji europejskiej to typy 16, 18, 31, 33, 35, 45, 56 i 58, przy czym typy 16 i 18 są odpowiedzialne aż za 73% wszystkich przypadków raka szyjki macicy (RSzM). Poza rozwojem RSzM zakażenia tymi wirusami mogą prowadzić również do innych nowotworów: odbytu, prącia, sromu, jamy ustnej i krtani. Typy niskoonkogenne, w szczególności 6 i 11, są zaś odpowiedzialne za powstawanie brodawek narządów moczowo-płciowych.

Gardasil jest zawierającą adiuwant, niezakaźną, rekombinowaną, czterowalentną szczepionką otrzymaną z wysokooczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek głównego białka L1 kapsydu wirusów HPV typu 6,



11, 16 i 18. Wirusopodobne cząsteczki nie zawierają wirusowego DNA, dlatego nie mają zdolności zakażenia komórek, namnażania się ani wywoływania choroby.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zgodnie z ChPL u osób w wieku od 9 do 13 lat włącznie Gardasil może zostać podany zgodnie z 2 dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 6 miesiącu). Jeżeli druga dawka jest podana wcześniej niż po 6 miesiącach od podania pierwszej dawki, należy zawsze podać trzecią dawkę. Gardasil może być podany również w schemacie 3 dawkowym (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu). U osób w wieku 14 lat i starszych Gardasil należy podawać zgodnie z 3 dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu).

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet płatnika założył jednak, że objęta szczepieniami zostanie populacja kobiet (dziewcząt) w wieku od 9 lat. Analizy te obejmują zatem populację węższą od wnioskowanego wskazania.

Od 1 listopada 2021 r. objęta refundacją jest szczepionka Cervarix, z dostępnością w aptece na receptę we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, za odpłatnością 50%. W stanowisku nr 54/2021 z dnia 17 maja 2021 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie tego produktu leczniczego refundacją. Rada stanęła przy tym na stanowisku, że dostępne szczepionki przeciw onkogennym typom wirusa brodawczaka ludzkiego powinny być objęte wspólną grupą limitową. Rada uznała ponadto za zasadne podjęcie negocjacji odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka do poziomu cen rynkowych konkurencyjnych szczepionek przeciw HPV.

Dowody naukowe

Liczne badania kliniczne i obserwacyjne potwierdzają skuteczność szczepionek przeciwko HPV w zapobieganiu zdarzeniom związanych z zakażeniem HPV, w tym skuteczność w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych. W niedawno opublikowanej publikacji Falcaro 2021 przedstawiono wyniki badania obserwacyjnego opartego na rejestrach, oceniającego efekty krajowego programu szczepień w Wielkiej Brytanii. Początkowo szczepieniami objęto dziewczęta w wieku 12-13 lat, w kolejnych latach prowadzono szczepienia wyrównawcze u dziewcząt w wieku 14-18 lat. Od 2019 r. szczepionka podawana jest również chłopcom. Obserwację prowadzono w grupie 13,7 mln kobiet. Porównano częstość występowania RSzM i stanów przedrakowych w postaci śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy stopnia 3 (CIN3) przed i po wprowadzeniu programu szczepień. Największą redukcję zachorowalności na RSzM (o 87%) obserwowano wśród kobiet, którym zaoferowano szczepionkę, gdy były w wieku 12–13 lat (obecnie są w wieku 20 lat). W grupie nastolatków zaszczepionych w wieku 14-16 lat odnotowano spadek na poziomie 75%,

a w grupie wiekowej 16-18 lat odnotowano spadek o 34%. Podobnie największą redukcję występowania stanów przedrakowych CIN3, wynoszącą 97%, odnotowano wśród kobiet, którym zaoferowano szczepionkę, gdy były w wieku 12–13 lat, w grupie wiekowej 14-16 lat odnotowano spadek na poziomie 75%, a w grupie wiekowej 16-18 lat wynoszącą 39%. Badanie dostarcza pierwszych bezpośrednich dowodów na wpływ programu szczepień przeciw HPV szczepionką dwuwalentną na zachorowalność RSzM. Do czerwca 2019 r. odnotowano około 450 mniej przypadków RSzM i 17 200 mniej stanów przedrakowych CIN3 w porównaniu do sytuacji oczekiwanej, gdyby szczepienia nie były realizowane.

Przedstawione przez wnioskodawcę dowody naukowe potwierdzają skuteczność szczepionki Gardasil w populacji dziewcząt od 9 r.ż. i młodych kobiet, natomiast brak jest danych w zakresie skuteczności względem jedynej obecnie refundowanej szczepionki w Polsce, tj. Cervarix.

Problem ekonomiczny

Analiza ekonomiczna zawiera wiele ograniczeń, stąd oszacowane wartości ICUR dla porównania Gardasil vs brak szczepień/Cervarix cechują się niską wiarygodnością. Nie przedstawiono dokładnych źródeł przyjętych parametrów dotyczących skuteczności, a wyniki analizy klinicznej wskazują na przewagę Gardasil względem Cervarix tylko w zakresie krótkoterminowego bezpieczeństwa. Wątpliwość budzi też brak uwzględnienia rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ na leczenie raka szyjki macicy i kłykcin kończystych, a także przyjęty poziom wyszczepialności.

Głównymi ograniczeniami analizy wpływu na budżet płatnika publicznego są niepewność związana z przyszłym odsetkiem zaszczepionych, wielkość udziału w rynku szczepionki Gardasil oraz brak uwzględnienia szczepienia populacji mężczyzn w oszacowaniach.

Główne argumenty decyzji

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują szczepienia przeciwko HPV jako ważny element profilaktyki przed m.in. RSzM. Odnalezione zalecenia rekomendują wykonywanie szczepień jak najwcześniej, z uwagi na optymalną odpowiedź immunologiczną, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn.

Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na 2022 rok szczepienia przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego należą do grupy szczepień zalecanych (szczególnie osobom od ukończenia 9 roku życia). Z kolei Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020–2030 przewiduje wprowadzenie refundacji szczepień przeciwko HPV dla chłopców i dziewcząt w wieku dojrzewania, wskazując na oczekiwany rezultat w postaci zaszczepienia przynajmniej 60% dziewcząt i chłopców w wieku dojrzewania przeciwko HPV do końca 2028 r. Do Sejmu został skierowany 2 sierpnia 2021 r. projekt ustawy umożliwiającej Ministrowi Zdrowia zakup szczepionek zalecanych w ramach PSO (druk nr 1449), co pozwoliłoby

na realizację celów wyznaczonych w NSO. Dotąd nie odbyło się jednak jego pierwsze czytanie.

Poziom wyszczepienia przeciw HPV w Polsce jest bardzo niski, znacząco odbiegając od oczekiwanego w NSO minimum. Zasadnym jest zatem wprowadzenie refundacji połączonej z propagowaniem szczepień w podstawowej opiece zdrowotnej. W przypadku zaś niedostatecznego wzrostu w kolejnym kroku należy rozważyć wprowadzenie szczepienia przeciw HPV jako szczepienia obowiązkowego. Rada zauważa potrzebę zagwarantowania ewentualnego zwiększenia liczby dostarczanych szczepionek przez podmiot odpowiedzialny w przypadku zwiększonego zapotrzebowania na szczepienie.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4230.19.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Gardasil, szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] we wskazaniu: zapobieganie wystąpienia u osób w wieku od 9 lat: zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV); brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego”, data ukończenia: 10 listopada 2021 r.