



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 109/2023 z dnia 18 września 2023 roku  
w sprawie oceny leku Shingrix (glikoproteina E – antygen  
wirusa *Varicella zoster*) we wskazaniu profilaktyka  
półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie  
osób w wieku 65 lat i starszych

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Shingrix, szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem), proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fioł. 50 mcg proszku + 1 fioł. 0,5 ml zawiesiny, GTIN: 05909991364885, we wskazaniu: profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Półpasiec (herpes zoster, HZ) jest chorobą wirusową wywoływaną przez wirusa ospy wietrznej i półpaśca (VZV), ulegającego reaktywacji u osób, które wcześniej przebyły pierwotne zakażenie w postaci ospy wietrznej. VZV może rezydować w komórkach zwojowych rdzenia i zwojach nerwów czaszkowych w postaci latentnej, a w warunkach obniżenia odporności ulegać reaktywacji. Głównym czynnikiem ryzyka HZ jest obniżenie odporności typu komórkowego. Spadek odporności postępuje z wiekiem i czasem, który upłynął od pierwotnego zakażenia, a także związany jest z obecnością chorób współistniejących lub z przyjmowaniem leków immunosupresyjnych. Do czynników ryzyka zalicza się przede wszystkim wiek powyżej 65 lat, a szczególnie zagrożone są osoby w 8. i 9. dekadzie życia, z nowotworami złośliwymi, czy też leczone immunosupresyjnie. Szacuje się, że w Polsce roczna zapadalność na półpaśca w populacji ogólnej wynosi 3,39 na 1000 osobołat, w grupie 18-49 lat – 2,0/1000 osobołat, a w grupie osób  $\geq 50$  lat – 6,14/1000 osobołat.*

*U chorych immunokompetentnych rokowanie co do wyleczenia jest dobre, ale często przez wiele miesięcy utrzymuje się ból poherpetyczny (ang. post-herpetic neuralgia, PHN). U osób z upośledzoną odpornością i w przypadku powikłań ryzyko trwałych następstw i zgonu zależy od przebiegu półpaśca.*

Szczepionka Shingrix, poprzez połączenie antygeny swoistego dla VZV (glikoproteina E) z systemem adiuwantowym (AS01B), jest przeznaczona do wywoływania specyficznej antygenowo odpowiedzi immunologicznej u osób z wcześniej istniejącą odpornością wobec VZV. Terapia polega na podaniu dwóch dawek szczepionki. Produkt leczniczy Shingrix został zarejestrowany przez EMA dnia 21 marca 2018r.

Zgodnie z ChPL, szczepionka Shingrix jest wskazana w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 50 lat i starszych oraz osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec. Wskazanie refundacyjne obejmuje profilaktykę półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 65 lat i starszych, a więc stanowi zawężenie wskazania rejestracyjnego. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, szczepionka Shingrix będzie dostępna dla pacjentów w aptece na receptę przy 50% odpłatności.

Obecnie brak jest produktów leczniczych finansowanych ze środków publicznych w Polsce w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej.

Produkt Shingrix nie był dotychczas przedmiotem opinii Rady Przejrzystości.

#### Dowody naukowe

Podstawą klinicznej analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii były wyniki badań pierwotnych, tj. trzech RCT (ZOE-50, ZOE-70 oraz Chlibek 2013), w których zastosowano produkt Shingrix w porównaniu z placebo (PLC) w populacji pacjentów w wieku 65 lat i starszych. W populacji dorosłych, którzy otrzymali 2 dawki szczepionki (mTVC - zmodyfikowana analiza w całej zaszczipionej kohorcie; ang. The modified Total Vaccinated Cohort) stwierdzono IS niższe ryzyko wystąpienia półpaśca (HZ) w porównaniu do ramienia PLC. W metaanalizie wyników badań ZOE-50 i ZOE-70 dla populacji osób w wieku  $\geq 50$  lat wykazano, że zastosowanie szczepionki Shingrix w porównaniu do grupy PLC związane jest niższym ryzykiem wystąpienia HZ o ok. 94%, natomiast dla osób w wieku  $\geq 70$  lat redukcję ryzyka HZ oszacowano na ok. 91%. W odniesieniu do ryzyka wystąpienia neuralgii popółpaścowej (PHN) w populacji osób w wieku  $\geq 50$  zaszczipionych 2. dawkami leku, metaanaliza badań (ZOE-50, ZOE-70) wykazała IS niższe ryzyko wystąpienia PHN o 90% w porównaniu do PLC. Natomiast dla osób w wieku  $\geq 70$  lat redukcję ryzyka PHN oszacowano na ok. 89%. Ponadto, analiza wyników badań ZOE-50 i ZOE-70 wykazała, że w populacji mTVC częstość powikłań półpaśca innych niż PHN była IS niższa zarówno w grupie  $\geq 50$  lat oraz  $\geq 70$  lat, odpowiednio, o ok. 94% oraz 92%, w porównaniu do PLC. Około 50% uczestników badań ZOE-50 i ZOE-70 po ich ukończeniu zostało włączonych do fazy przedłużonej w badaniu otwartym (ZOE-LFTU). W populacji mTVC, jeśli półpasiec nie wystąpił w okresie 30 dni po podaniu drugiej dawki szczepionki/PLC, w ciągu 9,6 lat ryzyko wystąpienia HZ było IS niższe w grupie Shingrix vs PLC.

Metaanaliza wyników RCT (ZOE-50, ZOE-70, Chlibek 2013) w populacji TVC nie wykazała różnic między grupami Shingrix i PLC w liczbie zgonów oraz osób,

które nie ukończyły badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano IS różnic w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), ani SAE związanych ze szczepieniem. W bad. ZOE-50 i ZOE-70 nie wykazano IS różnic między szczepionką i PLC względem ryzyka wystąpienia chorób autoimmunologicznych ogółem ani związanych ze szczepieniem. Wykazano IS większe ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie Shingrix vs PLC. Stwierdzono też większe ryzyko wystąpienia miejscowych oraz systemowych niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) w ramieniu Shingrix w porównaniu z PLC.

Wytyczne polskich towarzystw naukowych wskazują, że szczepienie przeciwko półpaścowi powinno zalecać się wszystkim osobom >50. r.ż. (Kuchar 2023). Wytyczne zalecają również szczepienia przeciwko półpaścowi pacjentom >18. r.ż. z obniżoną odpornością (Kuchar 2023, Parczewski 2023). Podobne zalecenia zawarto w wytycznych zagranicznych (europejskie, amerykańskie, kanadyjskie, australijskie), w których wskazuje się na zasadność zastosowania szczepionki przeciwko półpaścowi u osób powyżej 50. r.ż.

#### Problem ekonomiczny

Stosowanie preparatu Shingrix vs brak szczepienia jest droższe i skuteczniejsze, a wartość ICUR znajduje się poniżej ustawowego progu opłacalności. Oszacowane wartości progowe cen zbytu netto jednej dawki szczepionki Shingrix są wyższe od cen wnioskowanych, w perspektywie NFZ jak i we wspólnej. Analiza wpływu na budżet w 5-letnim horyzoncie czasowym wskazuje, że podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla szczepionki Shingrix będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego; wydatki te będą wzrastać w ciągu pierwszych trzech lat refundacji, a następnie wyraźnie się zmniejszą. Podstawowym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej.

Odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych (JCVI 2018-2023, PBAC 2023, PHARMAC/PTAC 2022, CADTH/NACI 2018 -2022, ZIN 2021), które wskazują na zasadność stosowania inaktywowanej szczepionki Shingrix u osób  $\geq 50$  r.ż. (tylko PBAC zaleca szczepienie osób  $\geq 70$  r.ż.). Ponadto, w niemieckich rekomendacjach STIKO/ Robert Koch Institute z 2023 wskazano, że od 2018r. postępowaniem standardowym jest podanie inaktywowanej szczepionki Shingrix w zapobieganiu półpaścowi i PHN u osób w wieku  $\geq 60$  lat.

#### Główne argumenty decyzji

- Wyniki badań wskazują przede wszystkim na skuteczność technologii w populacji z zaburzoną odpornością.
- Niezaspokojona potrzeba kliniczna w populacji z zaburzoną odpornością.

- *Duże koszty płatnika wynikające ze szczepienia całej populacji powyżej 65- go roku życia.*

Uwagi Rady

*Rada uważa za zasadne finansowanie technologii w grupie chorych dużego ryzyka zachorowania na półpaśca i neuralgii półpaścowej tzn. zaburzeniami odporności po 18-tym roku życia.*

**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 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.0.14.2023 „Wniosek o objęcie refundacją szczepionki Shingrix we wskazaniu: profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych”; data ukończenia 7 września 2023 r.