



Rekomendacja nr 129/2024 z dnia 19 listopada 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny szczepionki Shingrix we wskazaniu: profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją szczepionki Shingrix we wskazaniu profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec, z poziomem odpłatności dla pacjenta 50%, w istniejącej grupie limitowej **pod warunkiem** doprecyzowania wskazania (pacjenci po aHSCT, z nowotworami hematologicznymi).

Uzasadnienie rekomendacji

Szczepionka Shingrix była oceniana w 2023 r. we wskazaniu profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych i wówczas uzyskała negatywną rekomendację Prezesa Agencji nr 106/2023. Ostatecznie szczepionka została objęta refundacją w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u pacjentów w wieku 65 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec¹.

Wnioskowane wskazanie dotyczy osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec. W analizie wnioskodawcy doprecyzowano wskazania do szczepienia zgodne z Programie Szczepień Ochronnych na 2024 r. (PSO 2024), za wyjątkiem zapisu dotyczącego ryzyka określonego w PSO 2024 jako ukończenie 50 r.ż. ponieważ wnioskodawca uznał, że wniosek nie dotyczy populacji pacjentów w wieku od 50 lat bez czynników ryzyka. Należy podkreślić, że w PSO 2024 wskazania do szczepienia przeciw półpaścowi różnią się od tych już ujętych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia dla populacji 65+, analizę tych różnic ujęto w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA).

Wytyczne polskie i zagraniczne zalecają szczepienie przeciwko półpaścowi osób dorosłych z obniżoną odpornością, a także z chorobami współistniejącymi zwiększającymi ryzyko zachorowania na półpasiec.

¹ Wskazanie z Obwieszczenia Ministra Zdrowia: profilaktyka półpaśca i neuralgii półpaścowej u pacjentów w wieku 65 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego, reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, nieswoistym zapaleniem jelit, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, stwardnieniem rozsianym, toczniem układowym.

Mając powyższe na uwadze można uznać, że potrzeba zdrowotna nie jest aktualnie wystarczająco zabezpieczona dostępnymi i refundowanymi technologiami.

Skuteczność Shingrix została oceniona na podstawie m.in.: randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji osób dorosłych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec. Przedstawione w analizie wyniki wskazują, że zastosowanie Shingrix w porównaniu z placebo (PLC) istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko zachorowania na tą jednostkę chorobową w populacji pacjentów po aHSCT i z nowotworami hematologicznymi natomiast w populacji guzy łagodne, pacjenci po przeszczepieniu nerki, pacjenci zakażone HIV, toczeń różnic nie były istotne statystycznie. Przedstawione przez wnioskodawcę dowody naukowe w niewielkim stopniu (tylko jedno badanie populacja po aHSCT) odnoszą się do wskazanych przez ekspertów klinicznie istotnych punktów końcowych oceniających wpływ szczepienia na przebieg późniejszego zachorowania na półpasiec, tj. nasilenia bólu oraz związanej z tym jakości życia.

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

Głównym ograniczeniem analizy jest fakt, iż odnalezione dowody naukowe obejmują jedynie część subpopulacji tj. pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych (HSCT), zakażonych HIV, po przeszczepie nerki, z nowotworami hematologicznymi, z guzami litymi, z toczniem rumieniowatym układowym, z nieswoistym zapaleniem jelit (skuteczność praktyczna), z upośledzeniem odporności (skuteczność praktyczna), po przeszczepieniu narządów mięszkowych, pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub makroglobulinemią Waldenströma (dowody naukowe z niższego poziomu).

Wartości oszacowanych przez wnioskodawcę współczynników ICUR we wszystkich populacjach, dla których możliwe było przedstawienie wyników, mieszczą się poniżej ustawowego progu opłacalności niezależnie od przyjętej perspektywy analizy.

Głównym ograniczeniem analizy jest fakt, iż przedstawione dowody i wyniki dotyczą jedynie części z subpopulacji wchodzących w skład całej populacji docelowej określonej przez wnioskodawcę.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu Shingrix ze środków publicznych prognozowany wzrost wydatków wyniesie w wariantcie z RSS od [redacted] w pierwszych 5 latach refundacji dla perspektywy NFZ.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność założeń dotyczących oszacowań populacji docelowej i przyjętego poziomu wyszczepialności.

Mając na względzie powyższe, w szczególności wyniki i ograniczenia analiz przedstawionych przez wnioskodawcę Prezes Agencji rekomenduje jak w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta 50%, lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, finansowany w istniejącej grupie limitowej nr. 269.0. "Szczepionki przeciw półpaścowi". Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Półpasiec (ang. shingles, łac. herpes zoster, zoster, HZ) jest chorobą wirusową wywołaną przez wirusa ospy wietrznej i półpaśca (ang. Varicella Zoster Virus, VZV, oraz jako Human Herpesvirus-3 – HHV-3), ulegający reaktywacji w stanach obniżonej odporności u osób, które wcześniej przebyły pierwotne zakażenie w postaci ospy wietrznej, niezależnie od stopnia ciężkości zakażenia pierwotnego. VZV może rezydować w komórkach zwojowych rdzenia i zwojach nerwów czaszkowych w postaci latentnej, a w warunkach sprzyjających (obniżeniu odporności) ulegać reaktywacji.

Najczęstszym powikłaniem półpaśca jest neuralgia popółpaścowa (nerwoból postherpetyczny, ang. postherpetic neuralgia, PHN).

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

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

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

Według danych CeZ w okresie od 1.01.2024 r. do 25.09.2024 r. produkt leczniczy Shingrix został zrefundowany u 6 800 osób.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne i aktualną praktykę kliniczną w Polsce wnioskodawca za komparator dla Shingrix uznał brak szczepienia. Wybór komparatora uznaje się za prawidłowy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Szczepionka Shingrix, poprzez połączenie antygenu swoistego dla VZV (gE) z systemem adiuwantowym (AS01B), jest przeznaczona do wywoływania specyficznej antygenowo odpowiedzi immunologicznej (komórkowej i humoralnej) u osób z wcześniej istniejącą odpornością wobec VZV.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Shingrix jest wskazany w profilaktyce HZ oraz PHN u:

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

Wnioskowane wskazanie jest węższe niż zarejestrowane ponieważ dotyczy osób w wieku 18 lat i starszych, o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do głównej części analizy klinicznej wnioskodawcy włączono:

- 7 randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki Shingrix względem placebo (PLC)/braku szczepienia przeciwko półpasiec w populacji osób dorosłych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec tj. (ZOSTER-028 - pacjenci z guzami litymi (N=232), ZOSTER-039 - pacjenci z nowotworami hematologicznymi (N=562), ZOSTER-002/ZOE-HSCT, ZOSTER-001 - pacjenci po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (aHSCT, odpowiednio N=1846 i N=91), ZOSTER-041 - pacjenci po przeszczepie nerki (N=264), ZOSTER-015 - pacjenci zakażeni HIV (N=123), Park 2024 - pacjenci z toczeniem rumieniowatym układowym (SLE; N=65)). Okresy obserwacji w badaniach wynosiły od 12 miesięcy (ZOSTER-028, ZOSTER -039, ZOSTER -041 i Park 2024) do 21 miesięcy (ZOSTER -002/ZOE-HSCT) po drugiej dawce szczepionki.

Ryzyko błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane zostało ocenione jako niskie (ocena wnioskodawcy).

Wnioskodawca uwzględnił także:

- pięć badań oceniających skuteczność praktyczną szczepionki Shingrix w populacji osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec (w czterech badaniach populacja od 50 r.ż., w jednym 19-76 lat jednak średnia wieku pacjentów w badaniu to 55 lat): Baumrin 2021, Desai 2024, Izurieta 2021, Khan 2022, Kochhar 2021. Wg skali NOS (9 punktowa) badanie Kochhar 2021 oceniono na 7 punktów, a pozostałe na 9 (ocena wnioskodawcy).
- jedenaście przeglądów systematycznych: Carta 2024, Gidengil 2021, Hamad 2021, Jia 2023, Mbinta 2022, Parikh 2023, Racine 2020, Senderovich 2019, Tricco 2018, Xia 2022, Zeevaert 2023. Jakość oceniono skalą AMSTAr-2 jako wysoką dla Zeevaert 2023, umiarkowaną dla Mbinta 2022, krytycznie niską Parikh 2023, a w przypadku pozostałych określono ją jako niską (ocena wnioskodawcy).

Ponadto w ramach dodatkowych dowodów (włączone w ramach uzupełnień do analizy) wnioskodawca ujął dowody o niższej jakości: Camargo 2020; Hirzel 2021; L'Huillier 2021; Pleyer 2022, Brady 2023.

Wszystkie badania włączone do analizy wnioskodawcy są omówione w dostarczonej przez niego Analizie Klinicznej (AKL) oraz uzupełnieniach tej analizy.

Skuteczność kliniczna

Shingrix vs PLC (ZOSTER-028, ZOSTER-039, ZOSTER-002/ZOE-HSCT, ZOSTER-001, ZOSTER-041, ZOSTER-015, Park 2024)

Wyniki istotne statystycznie na korzyść ocenianej technologii w porównaniu z PLC uzyskano dla:

- potwierdzonego półpaśca² w populacji:
 - nowotwory hematologiczne: 0,8% Shingrix vs 4,7% PLC; RR=0,16 [95% CI: 0,04; 0,64] (ZOSTER-039; wynik dla populacji CCP³); 0,8% Shingrix vs 5,5% PLC; RR=0,14 [95% CI: 0,04; 0,55] ZOSTER-039; wynik dla populacji mTVC⁴);
 - po aHSCT: 5,6% Shingrix vs 159% PLC; RR=0,36 [95% CI: 0,26; 0,48] (ZOSTER-002).
Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie: półpaśca⁵ dla populacji zakażonej HIV (ZOSTER-015), z toczeniem (Park 2024); podejrzenia półpaśca populacja guzy lite (ZOSTER-028) i pacjenci po przeszczepieniu nerki (ZOSTER-041);
- odpowiedzi humoralnej w populacji (najdłuższy okres obserwacji):
 - guzy lite: 51,5% Shingrix vs 0% PLC; RR=72,04 [95% CI: 7,87; 693,35] (ZOSTER-028);
 - nowotwory hematologiczne: 52,1% Shingrix vs 3,6%; RR=14,59 [95% CI: 6,36; 34,33] (ZOSTER-039);
 - pacjenci po aHSCT: 44,7% Shingrix vs 14,8% PLC; RR=3,02 [95% CI: 1,25; 7,97] (ZOSTER-002);
 - po przeszczepieniu nerki: 66,7% Shingrix vs 6,4% PLC; RR= 10,38 [95% CI: 5,19; 21,42] (ZOSTER-041);
 - zakażeni HIV: 91,9% Shingrix vs 0% PLC; RR=68,81 [95% CI: 7,92; 658,89] (ZOSTER-015);
 - toczeń: 98% Shingrix vs 0% PLC; RR= 22,54 [95% CI: 3,15; 215,09] (Park 2024);
- odpowiedzi komórkowej w populacji (najdłuższy okres obserwacji):
 - nowotwory hematologiczne: 66,7% Shingrix vs 6,5%; RR=10,33 [95% CI: 3,12; 37,92] (ZOSTER-039);
 - pacjenci po aHSCT: 70,8% Shingrix vs 12,5% PLC; RR=5,672 [95% CI: 1,87; 20,63] (ZOSTER-002);
 - po przeszczepieniu nerki: 56,7% Shingrix vs 0% PLC; RR=31,56 [95% CI: 3,67; 304,75] (ZOSTER-041);
 - zakażeni HIV: 64,5% Shingrix vs 0% PLC; RR=34,49 [95% CI: 4,06; 332,10] (ZOSTER-015);
 - toczeń: 67,3% Shingrix vs 18,2% PLC; RR= 3,7 [95% CI: 1,37; 13,26] (Park 2024).
- prewencji bólu:⁶ ból o znacznym nasileniu wynik ≥ 7 (w skali ZBPI), czas trwania klinicznie istotnego bólu wynik ≥ 3 (w skali ZBPI) (pacjenci po aHSCT; ZOSTER-002);
- jakości życia⁷ dla następujących obszarów skali SF-36: dolegliwości bólowe, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego oraz komponent psychiczny (pacjenci po aHSCT; ZOSTER-002).

Ponadto nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie: odpowiedzi komórkowej w najdłuższym okresie obserwacji w populacji guzy lite (ZOSTER-028); użyteczności w zakresie skali analogowej VAS u pacjentów po aHSCT (ZOSTER-002).

Efektywność praktyczna (Baumrin 2021, Desai 2024, Izurieta 2021, Khan 2022, Kochhar 2021)

Wyniki wskazują, że szczepionka Shingrix w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej jest skuteczna u osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec.

² Oceniano w: ZOSTER-039, ZOSTER-002.

³ CCP - uwzględnia osoby, które otrzymały 2 dawki szczepionki lub placebo z wykluczeniem tych pacjentów, u których potwierdzono epizod półpaśca przed pobraniem 2. próbki krwi (2. miesiąc badania).

⁴ mTVC - nie uwzględniono osób, które otrzymały tylko 1 dawkę lub u których potwierdzono półpaśca w okresie przed 30 dniem po 2 dawce.

⁵ W AKL nie doprecyzowano, czy chodzi o podejrzenie czy o potwierdzony półpasiec: ZOSTER-015; Park 2024.

⁶ Oceniano w ZOSTER-002.

⁷ Oceniano w ZOSTER-002.

Wskaźnik skuteczności VE po podaniu 2 dawek szczepionki wynosił w 64,1% w grupie osób z obniżoną odpornością i 70,9% z prawidłową odpornością, w przypadku osób z chorobami autoimmunologicznymi VE wynosił 66,5% i był tożsamy z tym uzyskanym w grupie z prawidłową odpornością. W populacji po aHSCT częstość półpaśca oszacowano na 28,3/1000 osobolat przy medianie okresu obserwacji 281 dni (brak porównania z grupą kontrolną). VE u osób z nieswoistym zapaleniem jelit wahały się w zależności od badania i rozpatrywanej grupy wiekowej od 36% do 100% (w starszych grupach wiekowych skuteczność szczepionki była nieco niższa).

Bezpieczeństwo

Shingrix vs PLC (ZOSTER-028, ZOSTER-039, ZOSTER-002/ZOE-HSCT, ZOSTER-041, ZOSTER-015, Park 2024)

W metaanalizie wyników badań (ZOSTER-028, ZOSTER-039, ZOSTER-002, ZOSTER-041, ZOSTER-015, Park 2024) w grupie Shingrix w porównaniu do grupy PLC wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia (wybrane wyniki, pozostałe ujęto w AWA):

- miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) ogółem RR=7,81 [5,22; 11,70] i 3. st. ciężkości RR=42,58 [116,77; 108,12];
- systemowych NOP ogółem RR=1,38 [1,25; 1,53] i 3 st. ciężkości RR=2,00 [CI95%: 1,59; 2,51];
- niespodziewanych zdarzeń niepożądanych ogółem w 3 st. ciężkości RR=1,72 [CI95%: 1,19; 2,48].

W metaanalizie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramieniem Shingrix i PLC w zakresie częstości występowania m.in.: utraty pacjentów z badania, nawrotów lub pogorszenia choroby podstawowej, występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem oraz częstości występowania potencjalnych chorób o podłożu autoimmunologicznym.

Przeglądy systematyczne

Wyniki wskazują, że oceniana interwencja ma akceptowalny profil bezpieczeństwa i nie wpływa na wzrost ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Shingrix do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) zalicza: ból głowy, objawy żołądkowo-jelitowe (w tym: nudności, wymioty, biegunka i/lub ból brzucha), ból mięśni, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, zaczerwienienie, obrzęk), uczucie zmęczenia, dreszcze i gorączka.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy wpływającym na niepewność wnioskowania jest fakt, że ujęte w niej dowody naukowe nie obejmują części subpopulacji wskazanych przez wnioskodawcę jako grupy o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpaśca (w tym w szczególności dla pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby, przewlekłymi chorobami płuc, przewlekłymi chorobami serca, z cukrzycą czy z depresją), a także w niewielkim stopniu odnoszą się do wpływu szczepienia na przebieg późniejszego zachorowania na półpaśca (punkty końcowe nasilenie bólu w przebiegu HN i PHN oraz jakość życia pacjentów oceniono tylko w jednym badaniu ZOSTER-002 – pacjenci po aHSCT). Ponadto większości badań efektywności praktycznej (4/5) obejmowała pacjentów od 50 r.ż.

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA oraz AKL wnioskodawcy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ocenę opłacalności przeprowadzono dla porównania Shingrix z brakiem szczepienia z wykorzystaniem analizy kosztów użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (100-lat). Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ), oraz wspólną (NFZ i pacjent). W analizie ujęto koszty: szczepionki i szczepienia; świadczeń zdrowotnych związanych z leczeniem HZ i PHN; leczenia powikłań; zdarzeń niepożądanych; farmakologicznego leczenia HZ; farmakologicznego i niefarmakologicznego leczenia PHN. Uwzględniono stopy dyskontowe 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla populacji po aHSCT w perspektywie NFZ ICUR: [redacted] wariant z RSS (dominacja bez RSS); wspólnej ICUR: [redacted] wariant z RSS (41 096,17 zł/QALY bez RSS).

Oszacowane progowe CZN leku są [redacted] od wnioskowanej ceny opakowania produktu Shingrix 0,5 ml i wynoszą z perspektywy NFZ [redacted] oraz wspólnej [redacted].

Wyniki dla pozostałych subpopulacji (tj. pacjenci zakażeni HIV, po przeszczepie nerki, z guzami litymi (5 kodów ICD-10), z nowotworami hematologicznymi (13 kodów ICD-10), toczeniem) uwzględnionych w ramach wnioskowanej populacji docelowej (pacjentów o obniżonej odporności) wnioskodawca przedstawił w analizie wrażliwości. W perspektywie NFZ w wariantcie z RSS w zależności od populacji wartość ICUR wynosił od [redacted] zł/QALY (po przeszczepie nerki) do [redacted] zł/QALY (nowotwór oskrzeli i płuca), dla wariantu uśrednionego ICUR wyniósł [redacted] zł/QALY. Analiza wrażliwości wnioskodawcy:

- deterministyczna (48 scenariuszy) – w wariantcie z RSS wyniki w odniesieniu do scenariusza podstawowego wskazują największy [redacted]

- probabilistyczna (500 symulacji) – prawdopodobieństwo, że Shingrix jest terapią kosztowo opłacalną wynosi [redacted].

Ograniczenia

[redacted]

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930).

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie zachodzą.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono jedynie koszty zakupu leku Shingrix. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólną (NFZ i pacjent). W analizie założono finansowanie produktu leczniczego Shingrix w ramach refundacji aptecznej, przy 50% odpłatności pacjenta. Ponadto wnioskodawca w scenariuszu „bazowym” założył:

[redacted]

- odsetek pacjentów, który przyjmie drugą dawkę szczepienia [REDAKTOWANE]
- liczebność populacji docelowej:⁸ na [REDAKTOWANE] pacjentów w I roku i [REDAKTOWANE] pacjentów w II roku, a w kolejnych latach [REDAKTOWANE] pacjentów rocznie w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy z perspektywy NFZ wskazują, że objęcie refundacją leku Shingrix spowoduje odpowiednio w kolejnych 5-latach refundacji, wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- około 2 mln zł; 6,4 mln zł.; 14,6 mln zł; 14,5 mln zł i 14,4 mln zł wariant bez RSS.

W przypadku perspektywy wspólnej inkrementalne wydatki są wyższe i dla wariantu z RSS kształtują się następująco: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W wariantcie bez RSS w kolejnych latach wynoszą: 3,9 mln zł, 12,8 mln zł, 29,1 mln zł, 29 mln zł i 28,8 mln zł.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej. Największy wpływ na wyniki miało [REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy obejmowały niepewność dotyczącą: liczebności populacji docelowej oraz przyjętego poziomu wyszczepialności.

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające [REDAKTOWANE]

⁸ Wnioskowaną populację docelową stanowią osoby w wieku 18 lat i starsze o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec (z wyłączeniem subpopulacji, w której lek Shingrix jest aktualnie refundowany, tj. pacjentów w wieku 65 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec zgodnie z definicją wskazania objętego refundacją).

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Włączono kilkadziesiąt wytycznych dotyczących szczepień przeciwko HZ. W związku z tym w rekomendacji skupiono się głównie na dokumentach wydanych przez polskie towarzystwa i ekspertów (PTW/PTMR/PTD/PTBB/PTN 2023, Stanowisko ekspertów Kuchar 2023, PTN AIDS 2023, Dębska-Ślizień 2023, PTHiT i PALG 2023, PTD 2024, Mirowska-Guzel 2024, PTG 2023) natomiast pozostałe przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego wnioskodawcy (APD).

Polskie wytyczne rekomendują rutynowe szczepienie przeciwko półpaścowi u osób w wieku >50 lat; ≥18 lat, u których stosowane jest leczenie immunosupresyjne; a także >18 lat z chorobami współistniejącymi zwiększającymi ryzyko zachorowania na półpasiec (choroby nowotworowe (ze szczególnym uwzględnieniem nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego), stan po HSCT lub przeszczepieniu narządu mięszzowego, wrodzone lub nabyte niedobory odporności lub zakażenie HIV). Szczepienia przeciwko półpaścowi zalecane są szczególnie osobom z grup ryzyka, które mają regularny i bliski kontakt z małymi dziećmi. *Dodatkowo profilaktykę półpaśca sugeruje się także u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, z przewlekłą chorobą nerek, z niewydolnością serca, chorych na chorobę niedokrwinną serca, astmę, cukrzycę, choroby autoimmunizacyjne (ze szczególnym uwzględnieniem reumatoidalnego zapalenia stawów, toczenia rumieniowatego układowego, nieswoistych chorób zapalnych jelit, łuszczycy i stwardnienia rozsianego) oraz depresję.* (PTW/PTMR/PTD/PTBB/PTN 2023).

Ponadto w odnalezionych dokumentach zaleca się zastosowanie szczepienia przeciwko półpaścowi u osób:

- zakwalifikowanych do przeszczepienia oraz biorców przeszczepów narządów mięszzowych (Dębska-Ślizień 2023),
- zakażonych wirusem HIV (PTN AIDS z 2023 r.),
- chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (PTHiT i PALG 2023),
- chorych na choroby autoimmunologiczne (PTD 2024),
- chorych na stwardnienie rozsiane (Mirowska-Guzel z 2023 r.),
- chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (PTG 2023 r.)
- chorych na nowotwory łagodne (Stanowisko ekspertów Kuchar 2023).

W wytycznych zagranicznych ujętych w APD wydanych przez agencje w Europie, Stanach Zjednoczonych, Australii, Nowej Zelandii i Kanadzie rekomenduje się prowadzenie populacyjnych szczepień przeciwko półpaścowi i powikłaniom związanym z tą chorobą. Wszystkie odnalezione zalecenia kliniczne rekomendują szczepienia przeciwko półpaścowi osób dorosłych z niedoborami odporności, a także osób, u których może wystąpić obniżenie odporności w wyniku choroby lub planowanej terapii.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono sześć pozytywnych rekomendacji wydanych przez: HAS 2024 (Francja), JCVI 2018-2023 (Wielka Brytania), PBAC 2023 (Australia), PHARMAC 2023, 2024 (Nowa Zelandia), NACI 2018 -2022 (Kanada), ZIN 2021 (Holandia) oraz jedną pozytywną warunkową SHC (Belgia).

Wskazywano na zasadność stosowania szczepionki Shingrix w populacji powyżej 65. lub 50. roku życia, niemniej w pięciu analizowanych rekomendacjach także wskazywano populację osób powyżej 18 r.ż. ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na półpasiec. W rekomendacji belgijskiej warunek refundacji dotyczył znacznego obniżenia ceny szczepionki.

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

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.08.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.2333.2023.9.WMO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Shingrix, szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem), we wskazaniu profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 124/2024 z dnia 18 listopada 2024 roku w sprawie oceny szczepionki Shingrix we wskazaniu dot. profilaktyki półpaśca oraz neuralgii półpaścowej.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 124/2024 z dnia 18 listopada 2024 roku w sprawie oceny szczepionki Shingrix we wskazaniu dot. profilaktyki półpaśca oraz neuralgii półpaścowej .
2. Raport nr OT.423.0.7.2024 Wniosek o objęcie refundacją leku szczepionki Shingrix (szczepionka przeciw półpaścowi) we wskazaniu: profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 18 lat i starszych o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpasiec. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 6 listopada 2024 r.