



Szanowny Pan Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji

Dotyczy: pisma z dnia 28 lipca 2023 r. (znak: OT.423.0.14.2023.2.KO) dotyczącego niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego: **Shingrix, szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem), proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol. 50 mcg proszku + 1 fiol. 0,5 ml zawiesiny, GTIN: 05909991364885** we wskazaniu: **profilaktyka półpaśca oraz neuralgii półpaścowej w grupie osób w wieku 65 lat i starszych**, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo znak OT.423.0.14.2023.2.KO dotyczące niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o refundację produktu leczniczego **Shingrix, szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem), proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol. 50 mcg proszku + 1 fiol. 0,5 ml zawiesiny, GTIN: 05909991364885**, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, uprzejmie proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga AOTMiT	Odpowiedź
<p>I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:</p> <p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Nie uwzględniono najnowszej rekomendacji refundacyjnej PBAC 2023. Ponadto w opisie rekomendacji refundacyjnych nie zawarto szczegółowej informacji na temat populacji, której dotyczy wydana decyzja. Wyniki badania LTFU zawarte w AKL są aktualne na dzień złożenia wniosku, niemniej z uwagi na fakt, iż w AKL wskazano, że zakończenie 10-letniej obserwacji badania LTFU planowane jest na czerwiec 2023 r., zwracam się z prośbą o</p>	<ul style="list-style-type: none">• Zaktualizowano (aktualne na dzień 1.08.2023 r.) rozdziały dotyczące rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz dane o szczepieniach w innych krajach w APD.• Włączono rekomendację PBAC 2023 do APD (rekomendacja była opublikowana po przeprowadzeniu ostatniego wyszukiwania w ramach APD, stąd nie została włączona wcześniej do APD).• Rozszerzono opis rekomendacji refundacyjnych, dodając szerszy opis na temat populacji, której dotyczy wydana decyzja (w opisie sytuacji dotyczącej szczepień w danym kraju).• Brak na razie (na dzień 15.08.2023 r.) nowszych wyników dla badania ZOE-LTFU niż te prezentowane w analizie (zgodnie z danymi z rejestru ClinicalTrials.gov – planowane

<p>aktualizację wyników badania z najdłuższego okresu obserwacji.</p>	<p>zakończenie badania/zbierania danych: 30.06.2023 r.).</p>
<p>II. W ramach analizy klinicznej (AKL):</p> <p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Treść wskazania refundacyjnego określonego we wniosku obejmuje profilaktykę półpaśca oraz neuralgii półpaścowej u osób w wieku 65 lat i starszych.</p> <p>Natomiast analizy wnioskodawcy (w szczególności AKL oraz AE) zawężają populację do pacjentów immunokompetentnych w wieku 65 lat i starszych (brak uwzględnienia populacji osób z obniżoną odpornością). Co więcej zgodnie z ChPL Shingrix, wnioskowana szczepionka jest zarejestrowana w profilaktyce półpaśca oraz neuralgii półpaścowej m.in. ogółem u osób w wieku 50 lat i starszych, bez zawężenia do pacjentów immunokompetentnych. W związku z powyższym, proszę o dostosowanie analiz farmakoekonomicznych tak, aby obejmowały całą populację pacjentów, określoną wskazaniem podanym we wniosku refundacyjnym.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Analizy HTA skupiają się na ocenie szczepionki Shingrix® w populacji ogólnej osób po 65 roku życia, analogicznie do pierwszego wskazania rejestracyjnego, dlatego badań ukierunkowanych na ocenę skuteczności w podgrupach pacjentów o zwiększonym ryzyku zachorowania na HZ ze względu na obniżoną odporność. nie uwzględniano w AK • Dodano Aneks do AK, w którym przedstawiono wyniki badań oceniających skuteczność (zarówno RCT, jak i badania oceniające skuteczność praktyczną) w populacji o upośledzonej odporności/zwiększonym ryzyku wystąpienia półpaśca, tam gdzie było to możliwe w podgrupie wiekowej 50+ lat.
<p>3. AKL nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Nie przeprowadzono wyszukiwania i analizy badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Informacja podana przez wnioskodawcę, iż odnaleziono wiarygodne, aktualne przeglądy systematyczne oceniające efektywność praktyczną szczepionki przeciwko półpaścowi. Wobec tego, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, zdecydowano się dokonać oceny efektywności praktycznej jedynie na podstawie odnalezionych w przeglądzie systematycznym opracowań wtórnych (...) nie stanowi potwierdzenia aktualności przeglądu w zakresie powyższych badań. W analizie AKL nie uwzględniono m.in. badania Nelson 2023. Z tego względu proszę o przeprowadzenie aktualizacji przeglądu systematycznego w zakresie badań rzeczywistej praktyki klinicznej z uwzględnieniem ich charakterystyki, oceny jakości i wyników.</p> <p>Należy również wskazać, iż ocenę jakości przeglądów systematycznych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR, niemniej narzędzie to zostało aktualizowane do wersji AMSTAR 2. Z uwagi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rozszerzono przegląd systematyczny o badania rzeczywistej praktyki klinicznej (skuteczność i bezpieczeństwo). Włączono m.in. badanie Nelson 2023 do poszerzonej analizy bezpieczeństwa. • Zaktualizowano ocenę przeglądów systematycznych, stosując wersję skali AMSTAR-2.

<p>na powyższe proszę o zaktualizowanie przeprowadzonej oceny.</p>	
<p>4. AKL nie zawiera prawidłowo zdefiniowanych kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych w zakresie metodyki badań (§ 4 ust. 1 pkt 4 lit b Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> W kryteriach włączenia do analizy klinicznej nie odniesiono się szczegółowo do typu i metodyki badań włączanych do przeglądu systematycznego. Kryteria włączenia oraz wykluczenia w zakresie rodzaju kwalifikowanych badań powinny być jasno sprecyzowane w ramach schematu PICOS.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Typ i metodykę badań włączanych do przeglądu systematycznego wskazano w rozdziale 2.2., dodatkowo obecnie rozszerzono rozdział 1 oraz rozdział 2.2. w tym zakresie i przedstawiono PICOS w formie tabelarycznej w rozdziale 1, uwzględniający m.in. typ i metodykę włączonych badań.
<p>5. AKL nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§ 4 ust.1 pkt 5 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> W oparciu o arbitralne założenie, do analizy klinicznej włączono przeglądy systematyczne, które zostały ocenione na co najmniej 5 punktów w skali AMSTAR. Z uwagi na fakt, iż w kryteriach włączenia do analizy wnioskodawcy brak jest wymogu uzyskania konkretnego wyniku oceny w skali AMSTAR, przeglądy systematyczne o niższej ocenie również powinny zostać włączone do analizy klinicznej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualizując ocenę wiarygodności przeglądu systematycznego z użyciem skali AMSTAR-2, zmieniono kryteria włączenia do analizy, nie zawężając ich w odniesieniu do jakości przeglądów systematycznych z uwzględnieniem skali AMSTAR (mniej niż 5 pkt – przeglądy niskiej jakości). • Do analizy ostatecznie włączono wszystkie odnalezione przeglądy systematyczne spełniające pozostałe kryteria włączenia – w odniesieniu do populacji i interwencji, niezależnie od jakości i oceny w AMSTAR-2.
<p>6. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> W ramach opisu badań pierwotnych włączonych do metaanalizy nie przeprowadzono szczegółowej dyskusji w zakresie heterogeniczności badań (w szczególności w zakresie charakterystyki wejściowej pacjentów) oraz jej wpływu na wyniki metaanalizy. Ponadto nie przeprowadzono oceny wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej przeprowadzonej analizy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rozszerzono rozdział dotyczący oceny heterogeniczności badań • Dodano bardziej szczegółowy opis oraz szerszą ocenę wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej, wyodrębniając ją dodatkowo jako osobny podrozdział.
<p>7. Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia pełnego wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> W analizie klinicznej nie zawarto zbiorczej, tabelarycznej charakterystyki skal</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dodano w aneksie zbiorcze tabelaryczne zestawienie opisu skal i kwestionariuszy stosowanych w ocenie skuteczności z uwzględnieniem opisu kierunku zmiany oraz prognozy istotności klinicznej

<p>i kwestionariuszy wykorzystanych do oceny skuteczności ze szczególnym uwzględnieniem opisu kierunku zmiany oraz prognozy istotności klinicznej.</p>	
<p>III. W ramach analizy ekonomicznej (AE): 8. Analiza podstawowa nie zawiera pełnego oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach oszacowań analizy ekonomicznej wyniki ICUR oraz QALY oszacowano w przeliczeniu na milion osób. Proszę o przeprowadzenie oszacowań analizy ekonomicznej w przeliczeniu na jednego pacjenta.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prezentacja wyników analizy ekonomicznej (koszty oraz efekty) została zmieniona – wyniki te podano w przeliczeniu na jednego pacjenta • Wartość ICUR pozostała bez zmian (wartość ICUR nie zależy od wielkości przyjętej kohorty przy prezentacji wyników AE - mln/jeden pacjent)
<p>9. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy ekonomicznej nie odniesiono się do kwestii zasadności oszacowań zgodnych z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W analizie ekonomicznej nie odniesiono się do kwestii zasadności oszacowań zgodnych z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji ze względu na niezachodzenie okoliczności, o których mowa w tym artykule. • Dodano podrozdział, w którym wskazano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji wraz z uzasadnieniem
<p>10. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia i uzasadnienia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia oraz § 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy wrażliwości nie przeprowadzono testowania z uwzględnieniem:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) danych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepionki Shingrix raportowanych w badaniach skuteczności praktycznej; b) wartości użyteczności związanych z wystąpieniem półpaśca lub wystąpieniem półpaśca i neuralgii półpaścowej raportowanych w innych publikacjach źródłowych (alternatywne wartości dekrementu użyteczności); c) alternatywnych długości horyzontu; d) wariantu, w którym po 3 latach refundacji szczepionki Shingrix szczepione będą nie tylko osoby osiągające w danym roku wiek 65 lat; e) wariantu, w którym szczepionka Shingrix zostanie objęta kalendarzem szczepień i będzie wydawana pacjentom bezpłatnie; f) wariantu, w którym szczepionka Shingrix będzie wydawana pacjentom bezpłatnie w ramach listy 75+. 	<ul style="list-style-type: none"> • w AE dodano dodatkowe warianty, zmieniając założenia w odniesieniu do: <ol style="list-style-type: none"> a) skuteczności (na podstawie 2 badań oceniających skuteczność praktyczną – Izurieta 2021 oraz Sun 2021b) – 3 nowe warianty; b) wartości użyteczności/utraty użyteczności – przyjmując skrajne wartości z dostępnych doniesień naukowych (największy rozrzut danych prezentują dane z USA; w przypadku badań europejskich brak dużego rozrzutu wyników w zakresie wartości utraty użyteczności z powodu HZ/PHN) oraz wartości utraty QALY z badania brytyjskiego w populacji o zwiększonym ryzyku zachorowania na półpaśiec – 3 nowe warianty; c) horyzontu czasowego analizy – przyjęto dodatkowo 10-letni horyzont czasowy, uwzględniając najdłuższy dostępny okres obserwacji z badania ZOE-LTFU – 1 dodatkowy wariant; f) założeń dotyczących finansowania szczepionki (bezpłatna w ramach listy 75+ oraz odpłatność ryczałtowa). <p>Nie dodano wariantów wskazanych w punktach d) i e). Punkt d) - wariant nie dotyczy AE (w modelu kohortowym zakłada się szczepienie wszystkich osób w wieku 65+ lat; populacja w modelu rozkłada się proporcjonalnie do rozkładu populacji w poszczególnych grupach wiekowych</p>

<p>Ponadto w ramach tabelarycznego zestawienia danych wykorzystanych w modelu (tabela 42, str. 66-69 AE) nie przedstawiono uzasadnienia i źródła wartości wykorzystanych w ramach analizy wrażliwości, a jedynie odniesienia do rozdziałów AE, w ramach których założenia nie zostały szczegółowo omówione (np. poziom wyszczepialności, czy też odsetek pacjentów z półpaścem i neuralgią półpaścową).</p> <p>Część zakresów zmienności testowanych w ramach analizy wrażliwości została przyjęta arbitralnie bez wystarczającego uzasadnienia np. w zakresie wskaźników epidemiologicznych czy też wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, utraty użyteczności. Analiza wrażliwości powinna zostać uzupełniona w powyższym zakresie.</p>	<p>w Polsce). Zgodnie z ustaleniami ze spotkania z pracownikami AOTMiT uwaga dotyczy analizy BIA. W BIA dodano scenariusz, w którym po 3 latach refundacji szczepione będą nie tylko osoby osiągnące 65 r. ż. w danym roku.</p> <p>Punkt e) – wariant finansowania nie podlega Ustawie o refundacji w ramach wniosku refundacyjnego (przy czym z perspektywy łącznej wyniki AE w takim wariantcie byłyby zbliżone do wyników AE z tej perspektywy w głównym scenariuszu przyjętym w analizie).</p> <p>Tabelę 42 rozszerzono i podano źródła danych/założeń przy każdym z parametrów.</p>
<p>IV. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>11. BIA nie zawiera prawidłowo przeprowadzonego oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż wielkość populacji pacjentów w wieku 65+ w Polsce przyjęto na podstawie danych GUS z 2022 r. na poziomie 7 522 530 osób. Niemniej zgodnie z danymi GUS: Stan i struktura ludności, Ludność stan w dniu 31 XII wielkość populacji w wieku 65+ wynosi 7 255 004 osób. Bardzo proszę o wyjaśnienie powyższej rozbieżności.</p> <p>Ponadto, z uwagi na fakt, iż obserwowany jest trend rosnącej liczby pacjentów w populacji geriatrycznej proszę o przeprowadzenie oszacowań analizy wpływu na budżet uwzględniających ekstrapolację danych GUS na przyjęty horyzont analizy tj. lata 2024-2028.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • w analizie BIA zaktualizowano dane GUS i uwzględniono aktualne dane GUS dotyczące populacji w Polsce opublikowane przez GUS w dniu 28.04.2023 r. • wielkość populacji uwzględniona w analizie na podstawie najnowszych danych GUS to: 7 353 455 osób w wieku 65+ lat • zmiana założeń dotyczących wielkości populacji spowodowała nieznaczną zmianę wyników analiz AE, BIA, AR • udział (%) osób starszych w populacji rośnie, jednak obserwowany jest trend malejącej liczby osób w populacji 65+ lat (w liczbach bezwzględnych) wynikający z osiągnięcia wieku 65 lat przez prawie wszystkie roczniki wyższe niż powojennego, nie mniej osób obecnie w wieku 64 lat jest około tyle samo co osób obecnie w wieku 65 lat (kolejne roczniki wchodzące w wiek 65 lat będą coraz mniejsze), dlatego nie ekstrapolowano danych GUS na kolejne lata (oszacowana w ten sposób populacja osób w wieku 65+ lat na dzień 1.01.2024 r. może być ewentualnie nieco przeszacowana, nie mniej konieczność przyjęcia przy ekstrapolacji danych GUS niepewnych założeń co do umieralności w poszczególnych rocznikach w kolejnych latach w Polsce byłaby obciążona również błędem oszacowania i jest niepewna)
<p>Ponadto proszę o przeprowadzenie w ramach walidacji konwergencji dyskusji w zakresie przyczyn rozbieżności wyników uzyskanych w ramach przedłożonej analizy ekonomicznej w kontekście wyników uzyskanych w innych opublikowanych analizach ekonomicznych. Proszę również o uwzględnienie analiz PBAC w ramach walidacji konwergencji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rozszerzono walidację konwergencji z dyskusją w zakresie przyczyn rozbieżności wyników AE względem innych opublikowanych AE, dodając m.in. wyniki analizy PBAC
<p>Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiany zostały zaimplementowane również do modeli

wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.	
Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz aktualnych komunikatów DGL.	<ul style="list-style-type: none"> • Analizy zaktualizowano z uwzględnieniem nowego Obwieszczenia MZ (obowiązujący od 1 lipca 2023 r.) • Zmiana ta wpływa na wyniki AE, BIA i AR • Ze względu na zmianę cen niektórych leków stosowanych w leczeniu HZ i jego powikłań oraz innych rozkład udziału w rynku dla danej substancji czynnej, nieznaczącej zmianie uległy wszystkie wyniki AE, BIA i AR związane z kosztami oraz ICUR

W załączeniu przekazuję uzupełnione analizy oraz aktualne pliki obliczeniowe do analizy ekonomicznej, wpływu na budżet oraz racjonalizacyjnej.

Równocześnie informuję, że analizy uwzględniające wskazanie informacji stanowiących tajemnicę przedsiębiorstwa zostaną do Państwa przesłane w przeciągu kilku najbliższych dni.

W przypadku jakichkolwiek pytań pozostaję do dyspozycji Pana Prezesa.

Z wyrazami szacunku,

Krzysztof Kępiński

Krzysztof Kępiński
 Członek Zarządu
 GSK Services Sp. z o. o. - Wnioskodawca
 Tel: 504 110 600

Załączniki:

- Uzupełnione analizy oceny technologii medycznych wraz z plikami obliczeniowymi