

College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.cvz.nl
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

M. van der Graaff
T +31 (0)20 797 88 92

Onze referentie
2014026027

0530.2014026027

Datum 27 maart 2014
Betreft GVS-rapport 14/06: herpes zoster vaccin (Zostavax®)
Uw kenmerk Farma-3171711

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 14 oktober 2013 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot herpes zoster vaccin (Zostavax®). De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft de wetenschappelijke toetsing van deze aanvraag uitgevoerd. De overwegingen hierbij treft u aan in de rapporten die als bijlage zijn toegevoegd.

Product

Zostavax® is bedoeld voor de preventie van herpes zoster (HZ), ook wel gordelroos genaamd. Dit is een reactivatie op latere leeftijd van het varicella zoster virus, dat waterpokken veroorzaakt. Een aanzienlijk percentage van de personen die HZ krijgen, krijgt post-herpetische neuralgie (PHN). PHN kan maanden aanhouden en erg pijnlijk zijn.

Het product bestaat uit een poeder dat voorafgaand aan subcutane injectie opgelost moet worden tot een volume van 0,65 ml. Het vaccin is gebaseerd op levend verzwakt virus. Het product is geregistreerd voor toepassing bij volwassenen boven 50 jaar. De aanvrager heeft evenwel een vergoedingsaanvraag ingediend voor de populatie vanaf 70 jaar.

Therapeutische waarde

Voor de preventie van HZ en PHN is de werkzaamheid van het vaccin aangetoond. De kans op het ontwikkelen van ernstige bijwerkingen is niet significant verschillend tussen mensen die gevaccineerd zijn met het herpes zoster vaccin in vergelijking met placebo. Dit vaccin beïnvloedt de kwaliteit van leven van iemand die HZ heeft ontwikkeld niet. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van het herpes zoster vaccin op de pijn ten gevolge van HZ bij mensen van ≥ 70 jaar.

Bij de preventie HZ en PHN bij immunocompetente volwassenen van 70 jaar of ouder heeft het HZ vaccin een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo.

Kosteneffectiviteit

De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van € 37.816,- /QALY, € 4.494,- per voorkomen HZ casus en € 16.243,- per voorkomen PHN casus.

De aanvrager claimt dat vaccinatie met Zostavax[®] een kosteneffectieve interventie is voor de preventie van HZ en PHN bij ouderen van 70 jaar en ouder. Dit is echter afhankelijk van het afkappunt dat de minister zal hanteren. Ligt deze grens bijvoorbeeld op € 40.000,-, dan is de kans, dat de interventie kosteneffectief is, ongeveer 50%. Gebruikt u evenwel de grens die de Gezondheidsraad hanteert bij vaccinaties in het Rijksvaccinatieprogramma, dan is die kans 0%. De schattingen veranderen bovendien aanzienlijk bij veranderingen in aannames. Gevoeligheidsanalyses laten zien dat wanneer de gevolgen van pijn op de kwaliteit van leven minder groot worden verondersteld, de ICER uitkomt op ongeveer € 68.000. Als PHN vaker voorkomt en langer duurt dan de in het dossier gebruikte schatting, gaat de ICER omlaag naar een bedrag in de orde van € 8.000,-. De WAR doet geen normatieve uitspraak over de uitkomst maar concludeert wel dat de kosteneffectiviteitsanalyse van Zostavax[®] voor de preventie van HZ en PHN van voldoende methodologische kwaliteit is.

College voor
zorgverzekeringen
Pakket

Datum
25 maart 2014

Onze referentie
2014026027

Budgettaire gevolgen

Rekening houdend met éénmalige vaccinatie bij de subpopulatie ouderen van 70 jaar en ouder en een jaarlijkse vaccinatiegraad van 3,5% over 3 jaar, zal opname op lijst 1B van het GVS van Zostavax[®] voor preventie van HZ en PHN gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer € 6,8 miljoen. Er bestaat echter onzekerheid over de daadwerkelijk te verwachten vaccinatiegraad. Als jaarlijks alle personen die op dat moment 70 jaar zijn, gevaccineerd worden, kunnen de meerkosten oplopen tot € 15 miljoen per jaar.

Plaatsing in het GVS

Zostavax[®] is niet onderling vervangbaar met enig in het GVS opgenomen geneesmiddel. Er is namelijk geen enkel product tegen het ontstaan van HZ beschikbaar. Dit houdt in dat bij een besluit tot opname in het GVS, Zostavax[®] op bijlage 1B moet worden geplaatst.

CVZ adviseert dan ook, als u tot GVS-plaatsing over wilt gaan, een 1B positie toe te kennen.

Gegeven het verschil tussen de geregistreerde en de aangevraagde populatie raadt CVZ aan om een Bijlage 2 voorwaarde te formuleren, waarin de aanspraak wordt beperkt tot verzekerden vanaf 70 jaar.

Afwegingen van CVZ

De omstandigheid dat Zostavax[®] bestemd is voor personen zonder directe zorgvraag, gecombineerd met het feit dat op voorhand niet kan worden voorspeld wie HZ zal krijgen, zou een argument kunnen zijn om de beschikbaarheid van het product anders te regelen dan via de Zorgverzekeringswet.

Bovendien is momenteel een herinrichting van de vaccinatiezorg gaande, mede op basis van een rapport van de Gezondheidsraad dat eind 2013 is verschenen.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

GVS-rapport 14/06
Herpes zoster vaccin (Zostavax[®])

Datum	25 maart 2014
Status	Definitief

Colofon

Volnummer	2013137585
Contactpersoon	M. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket
Uitgebracht aan	de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Bijlagen	3
Auteurs	P.K. Cheung N.M. Dragt

Inhoud

Colofon—1

1. Inleiding—5
 - 1.1 Voorstel fabrikant—5
2. Beoordeling—7
 - 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—7
- 3 Therapeutische waardebeoordeling—9
 - 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
 - 3.2 Conclusie therapeutische waarde—9
- 4 Beoordeling kosteneffectiviteit—11
 - 4.1 Beoordeling kosteneffectiviteit—11
 - 4.2 Conclusie beoordeling kosteneffectiviteit—11
- 5 Kostenconsequentieraming—13
 - 5.1 Beoordeling en conclusie kostenconsequentieraming—13
- 6 Conclusie—15

1. Inleiding

In de brief van 14 oktober 2013 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het herpes zoster vaccin (Zostavax®).

1.1 Voorstel fabrikant

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor de subpopulatie van mensen van 70 jaar of ouder.

2. Beoordeling

Samenstelling

Zostavax®. Een levend, verzwakt vaccin met het varicella zoster virus. Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie. Een enkelvoudige dosis (0,65 ml subcutaan) bevat niet minder dan 19.400 plaquevormende eenheden van het varicella zoster virus (Oka/Merck-stam).

Geregistreerde indicatie

Zostavax® is geïndiceerd voor de preventie van herpes zoster (gordelroos) en postherpetische neuralgie (PHN) door herpes zoster. Zostavax® is geïndiceerd voor vaccinatie bij personen van 50 jaar of ouder.

Om de plaats van een geneesmiddel in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van dat middel is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Op dit moment is er geen geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'preventie van herpes zoster en postherpetische neuralgie door herpes zoster'.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Niet van toepassing.

Gelijke toedieningsweg

Niet van toepassing.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Niet van toepassing.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Niet van toepassing.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Zostavax® is niet onderling vervangbaar met enig in het GVS opgenomen geneesmiddel. Dit houdt in dat bij een besluit tot opname in het GVS, Zostavax® op bijlage 1B moet worden geplaatst. Plaatsing vereist een bepaling van de therapeutische waarde, een kostenconsequentieraming en een kosteneffectiviteitsanalyse.

3 Therapeutische waardebepaling

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Bij de beoordeling van de therapeutische waarde van Zostavax® bij volwassenen van 70 jaar of ouder wordt dit middel vergeleken met placebo. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van Zostavax® (bijlage 1).

3.2 Conclusie therapeutische waarde

Bij de preventie van herpes zoster (gordelroos) en postherpetische neuralgie bij immunocompetente volwassenen van 70 jaar of ouder heeft het herpes zoster vaccin een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo. Voor de preventie van HZ en PHN is de werkzaamheid van het vaccin aangetoond. De kans op het ontwikkelen van ernstige bijwerking is niet significant verschillend tussen mensen die gevaccineerd zijn met het herpes zoster vaccin in vergelijking met placebo. Dit vaccin beïnvloedt de kwaliteit van leven van iemand die HZ heeft ontwikkeld niet. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van het herpes zoster vaccin op de pijn ten gevolge van HZ bij mensen van ≥ 70 jaar.

4 Beoordeling kosteneffectiviteit

4.1 Beoordeling kosteneffectiviteit

De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratios (ICERs) van €37.816/ QALY, €4.494 per voorkomen herpes zoster (HZ) casus en €16.243 per voorkomen postherpetische neuralgie (PHN) casus (bijlage 2).

De uitkomsten van het simulatiemodel blijken vooral gevoelig voor aangenomen waarden van incidentie en duur van PHN, en utiliteitswaarden, met name van ernstige pijn bij PHN.

Indien wordt aangenomen dat PHN vaker voorkomt, en vaccinatie met Zostavax zou leiden tot meer preventie van PHN casussen, daalt de ICER tot €6.888/QALY. Indien pijn als minder zwaar wordt aangemerkt in de meest ernstige categorie van PHN, stijgt de ICER tot €68.634 per QALY.

De ICER varieert sterk voor de verschillende leeftijdscategorieën: €80.667/ QALY voor de populatie van 80 jaar en ouder, en € 26.844/ QALY voor de populatie 70-79 jaar. Eveneens blijken kosten voor toediening van het vaccin en de vaccinprijs zelf van invloed op de hoogte van de ICER.

Indien een grens van € 40.000 /QALY zou worden aangehouden, dan is de kans dat het product kosteneffectief is ongeveer 50%. De kans dat vaccinatie met Zostavax® kosteneffectief is indien de grens van € 20.000/QALY wordt aangehouden zoals de Gezondheidsraad hanteert bij vaccinaties in het Rijksvaccinatieprogramma, is 0%.

4.2 Conclusie beoordeling kosteneffectiviteit

De WAR concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van Zostavax® ter preventie van HZ en PHN bij volwassenen van 70 jaar en ouder bij de behandeling van indicatie van voldoende methodologische kwaliteit is.

5 Kostenconsequentieraming

5.1 Beoordeling en conclusie kostenconsequentieraming

Rekening houdend met éénmalige vaccinatie bij de subpopulatie ouderen van 70 jaar en ouder en een jaarlijkse vaccinatiegraad van 3,5% over 3 jaar, of het scenario dat jaarlijks alle 70-jarigen gevaccineerd worden, zal opname op lijst 1B van het GVS van Zostavax® voor preventie van HZ en PHN gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer € 6,8 tot € 15 miljoen (bijlage 3).

Bij een maximaal scenario waarin uit wordt gegaan dat jaarlijks 10-15% van de geïndiceerde populatie gevaccineerd wordt, kunnen meerkosten ten laste van het farmaciebudget oplopen tot € 20 - € 30 miljoen per jaar. Met deze aanpak zou na ongeveer 10 jaar de gehele populatie van 70 jaar en ouder gevaccineerd kunnen zijn. Na deze periode zouden alleen personen die de leeftijd van 70 jaar bereiken in aanmerking komen voor vaccinatie. Vanaf dat moment geldt het scenario dat jaarlijks alle 70-jarigen gevaccineerd worden als maximaal scenario (€15 miljoen per jaar).

Onzekerheid bestaat met name over de schatting van het aantal personen per jaar dat daadwerkelijk gevaccineerd zal gaan worden.

6 Conclusie

Zostavax® kan worden opgenomen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekeringen.

Farmacotherapeutisch rapport herpes zoster vaccin (Zostavax®) bij de preventie van herpes zoster en postherpetische neuralgie.

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van het CVZ heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel herpes zoster vaccin (Zostavax®).

Voor de bepaling van de therapeutische waarde van dit middel is uitgegaan van de claim van de registratiehouder, deze is beperkt tot volwassenen van 70 jaar of ouder. Hierbij is een vergelijking gemaakt met placebo. De WAR tot onderstaande conclusies gekomen:

Bij de preventie van herpes zoster (HZ) en postherpetische neuralgie (PHN) heeft Zostavax® een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo bij immunocompetente volwassenen van 70 jaar of ouder.

Zostavax® (levend, verzwakt vaccin met het varicella-zoster-virus), poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

Geregistreerde indicatie. "Voor de preventie van herpes zoster (HZ, gordelroos) en postherpetische neuralgie (PHN) door herpes zoster bij personen van 50 jaar of ouder".

Dosering. Een enkelvoudige dosis (0,65 ml) subcutaan injecteren, bij voorkeur in het gebied van de deltaspier. Een dosis van 0,65 ml bevat niet minder dan 19.400 plaquevormende eenheden van het varicella-zostervirus (Oka/Merck-stam).

Werkingsmechanisme. HZ wordt veroorzaakt door een reactivering van het varicella zoster virus (VZV). De primaire infectie van VZV manifesteert zich als waterpokken. Na herstel blijft het virus latent aanwezig in de sensorische ganglia. Bij veroudering neemt de (virusspecifieke) immuniteit af waardoor het virus weer actief kan worden. Het herpes zoster vaccin versterkt de VZV-specifieke immuniteit en onderdrukt hiermee reactivering van het virus. Door het uitblijven van HZ kan PHN, een ziekte ten gevolge van HZ, ook niet meer optreden.

Bijzonderheden.

1. Het gaat om preventie van gordelroos bij alle volwassenen vanaf 50 jaar. Er ligt in principe geen zorgvraag van de te vaccineren persoon ten grondslag aan de interventie.
2. De initiële registratie van Zostavax® betrof een formulering die bewaard en getransporteerd moet worden onder nul graad. Met deze formulering van Zostavax® zijn de meeste klinische studies verricht. De huidige geregistreerde presentatievorm van Zostavax® betreft een koelkast stabiele formulering (bewaren en transporteren bij 2-8°C). De werkzaamheid van deze gekoelde formulering is aangetoond via een *bridging study*, waarbij de VZV antilichamen respons van beide formuleringen met elkaar zijn vergeleken.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Vaccinatie van immunocompetente individuen van 70 jaar of ouder met het herpes zoster vaccin leidt tot een verminderde kans op het ontwikkelen van HZ en de mogelijk hierop volgende PHN. De gunstige effecten van dit vaccin hangen samen met het vermogen van een individu om een immuun respons te ontwikkelen op de vaccinatie.

Veroudering of een immuun gecompromitteerde status kunnen leiden tot een verminderde immuun respons. Vaccinwerkzaamheid voor de preventie van beide aandoeningen is overall 38% respectievelijk 47% in vergelijking met placebo, met betere resultaten in de jongere cohorten en slechter in de oudere. Er zijn geen gegevens gepubliceerd over het effect van het herpes zoster vaccin op de pijn ten gevolge van HZ bij mensen van 70 jaar of ouder. Het herpes zoster vaccin beïnvloedt de kwaliteit van leven van iemand die HZ heeft ontwikkeld niet. Hoewel onderzoek gaande is, zijn er geen klinische studies gepubliceerd over de effecten van dit middel bij mensen met een verstoorde afweer.

Ongunstige effecten. De meest gerapporteerde bijwerkingen van het herpes zoster vaccin zijn lokale reacties op de injectieplaats. In vergelijking met placebo komen deze, over het algemeen milde reacties, vaker voor na toediening van het vaccin. Bij 1,66% van de mensen die het vaccin hebben ontvangen is een of meer ernstige bijwerkingen gezien. Dit percentage is niet significant verschillend ten opzichte van de controle groep (1,78%).

Ervaring. Herpes zoster vaccin is sinds 2006 geregistreerd in Europa. Er is voldoende ervaring met dit middel bij volwassenen van 70 jaar of ouder.

Toepasbaarheid. Herpes zoster vaccin is o.a. gecontra-indiceerd bij mensen met een verminderde immunologische respons door ziekte of behandeling die het immuunsysteem remt. Dit vaccin mag niet gelijktijdig worden toegediend worden met het 23-valent polysaccharide pneumokokkenvaccin omdat dit leidt tot een verminderde immunogeniciteit van het herpes zoster vaccin. Gelijktijdig toedienen van geïnactiveerd influenzavaccin is wel mogelijk mits beide injecties apart en op verschillende plaatsen op het lichaam worden toegediend. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdig toedienen van andere vaccinaties zoals reizigersvaccinaties.

Gebruiksgemak. Herpes zoster vaccin wordt eenmalig subcutaan geïnjecteerd. Het is niet bekend of een boosterinjectie nodig is en zo ja wanneer.

Eindconclusie therapeutische waarde.

Bij de preventie van herpes zoster (gordelroos) en postherpetische neuralgie bij immunocompetente volwassenen van 70 jaar of ouder heeft het herpes zoster vaccin een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo. Voor de preventie van HZ en PHN is de werkzaamheid van het vaccin aangetoond. De kans op het ontwikkelen van ernstige bijwerking is niet significant verschillend tussen mensen die gevaccineerd zijn met het herpes zoster vaccin in vergelijking met placebo. Dit vaccin beïnvloedt de kwaliteit van leven van iemand die HZ heeft ontwikkeld niet. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van het herpes zoster vaccin op de pijn ten gevolge van HZ bij mensen van ≥ 70 jaar.

1. Aandoening

Ontstaanswijze.^{1 2 3 4}

Een infectie met het varicella zoster virus (VZV) kan leiden tot verschillende aandoeningen. De primaire infectie van VZV manifesteert zich klinisch als waterpokken (ook wel varicella genoemd). De meeste mensen krijgen waterpokken als kind, meer dan 93% van in Nederland opgegroeide kinderen heeft op de leeftijd van 5 jaar waterpokken doorgemaakt. Na genezing van de waterpokken blijft het virus latent aanwezig in de sensorische ganglia van het zenuwstelsel. De cellulair gemedieerde immuniteit (CMI) onderdrukt het virus en houdt het onder controle. Bij verminderde afweer (ouderdom, immunosuppressie door ziekte of door interventie) kan reactivatie van het virus optreden. Het virus vermeerdert zich en verspreidt zich via de zenuwbanen naar de huid. Daar veroorzaakt het de typische vesiculaire uitslag in een dermatoom. Een dermatoom wordt gedefinieerd als een huidgebied dat hoofdzakelijk door één ruggenmergszenuw wordt geïnnerveerd. Door beschadiging van deze zenuw kan pijn optreden.

Symptomen

Herpes zoster (HZ, gordelroos) wordt gekenmerkt door unilaterale en segmentaal gegroepede blaasjes op een erythemateuze bodem. De huidlaesies zijn beperkt tot een of enkele naast elkaar gelegen dermatomen en kunnen gepaard gaan met hevige, brandende of schietende pijnen, paresthesieën of hyperesthesieën in de betreffende segmenten. De pijn waarmee HZ gepaard gaat, kan tijdens drie verschillende periodes optreden: prodromale pijn (voorafgaande aan de huidlesies), acute pijn of neuritis (tijdens de periode van huidlesies) en chronische pijn (postherpetische neuralgie; PHN). PHN wordt gekenmerkt door pijn, hyperesthesie en allodynie in het betreffende dermatoom die ten minste enkele (3-4) maanden na het ontstaan van de huidafwijkingen nog aanwezig is.⁴ Het risico op het ontwikkelen van PHN neemt toe met de leeftijd.⁵

Naast pijn kunnen koorts, algehele malaise en pijnlijke regionale lymfeklierzwellingen optreden. De ernst van de klachten, en vooral van de pijn, neemt toe met leeftijd. Andere complicaties bij HZ komen voor in het hoofd-halsgebied. Bij aantasting van de ramus ophtalmicus van de nervus trigeminus bestaat er een grote kans op complicaties aan het oog. Ophthalmische zoster is een ernstige vorm van HZ. Het vóórkomen van deze aandoening is niet gerelateerd aan leeftijd of de ernst van de huiduitslag.⁶

Prevalentie/incidentie

De seropositiviteit voor VZV neemt toe met de leeftijd van het kind. In Nederland varieert dit van 18,4% (0 en 1-jarigen) tot 48,9%, 59%, 75,5% tot 93% voor respectievelijk 2-, 3-, 4- en 5-jarige kinderen. Voor oudere leeftijdsgroepen ligt de seropositiviteit tussen de 97,5 tot 100%.⁷ Dit betekent dat vrijwel alle volwassenen in Nederland de kans lopen om HZ/gordelroos te ontwikkelen. Kinderen kunnen ook gordelroos krijgen, al is de kans hierop significant kleiner.

De Tweede Nationale Studie⁸ laat de volgende cijfers zien over de jaarlijkse incidentie en prevalentie van HZ (dataverzameling van 1 mei 2000 tot 30 april 2002) bij verschillende leeftijdscategorieën.

Herpes zoster(ICPC S70)	N (abs)	N/1000	Alle leeftijden		45-64 jr.		65-74 jr.		≥75 jr.	
			M	V	M	V	M	V	M	V
incidentie	1115	3,0	2,4	3,5	2,9	5,8	4,8	5,7	7,3	8,4
prevalentie	1421	3,8	3,1	4,5	3,8	7,0	7,6	7,6	10,5	12,1

N (abs): het absoluut aantal nieuwe episode (incidentie) resp. patiënten (prevalentie) in de onderzoekspopulatie. M: man; V: vrouw. Behalve N (abs) zijn alle data per 1000 personen per jaar.

Ernst^{4 9}

De huiduitslag bij gordelroos wordt het meest frequent gezien op de romp (50% van de gevallen), de armen (20%) en in het gezicht (15%). Voordat de uitslag zichtbaar wordt, kan de pijn al optreden. Ook kunnen algemene ziekteverschijnselen met hoofdpijn en koorts

optreden. Deze symptomen worden minder wanneer de uitslag geleidelijk en verdwijnt. Bij verder gezonde kinderen duurt dat 2-3 weken en bij ouderen 3-4 weken. Bij oudere patiënten komt gordelroos vaker in het gezicht voor. Er kan dan sprake zijn van een opthalmische zoster.

Verder kan bij gestoorde cellulaire immuniteit virusdisseminatie optreden, met als gevolg ernstig ziek zijn en dit kan zelfs tot sterfte leiden. In zeldzame gevallen kan het centrale zenuwstelsel bij de aandoening zijn betrokken, in dat geval kunnen meningo-encefalitis of een motorische parese als complicatie ontstaan.

Mortaliteit

Het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) geeft jaarlijks cijfers over de primaire doodsoorzaken van overleden inwoners van Nederland.¹⁰ Volgens het CBS waren in het jaar 2012 eenentwintig mensen overleden ten gevolge van herpes zoster (B02). De overledenen zijn allen ouder dan 60 jaar en drie kwart ervan (16 van de 21) is zelfs ouder dan 80 jaar. De mortaliteitsdata per leeftijdscategorie wordt in het onderstaande tabel weergegeven:

Leeftijd (jaar)	totaal	60-65	65-70	70-75	75-80	80-85	85-90	90-95	≥90
Aantal doden t.g.v. HZ in 2012	21	1	-	3	1	3	8	1	4

Behandeling

Voor de preventie van HZ (deze beoordeling) zijn er geen andere middelen beschikbaar dan Zostavax®.

Voor de behandeling van (de symptomen van) HZ/PHN zijn er wel geneesmiddelen beschikbaar. Het NHG adviseert in zijn farmacotherapeutische richtlijnen over herpes zoster⁴ en over pijnbestrijding¹¹ o.a. het gebruiken van een antiviraal middel (aciclovir, famciclovir en valciclovir) binnen 48 to 72 uur na uitbreken van de eruptie. Voor de behandeling van neuropathische pijn zijn de farmacotherapeutische behandelingsmogelijkheden:

- Antidepressiva (onder andere amitriptyline, nortriptyline, SSRI's, duloxetine).
- Anti-epileptica (onder andere carbamazepine, fenytoïne, gabapentine, pregabaline).
- Overige middelen (onder andere opioïden, capsicumcrème).

Behandeling kan effectief zijn indien wordt gestart binnen 72 uur na het ontstaan van de huidruptie. In een aantal gevallen wordt de therapie gestart na die 72 uur omdat de patiënt te laat is met het consulteren van een arts of omdat de vaak ongewone symptomen de diagnose hebben bemoeilijkt. De behandeling van patiënten met PHN is lastig. De orale antivirale middelen zouden de duur en ernst van de pijn kunnen verminderen, maar voorkomt het ontstaan van PHN niet.

Volgens de studie van Opstelten et al over de Nederlandse huisartsenpraktijk krijgt slechts een kleine groep van HZ patiënten een antivirale behandeling voorgeschreven (22,5%).¹²

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Er zijn geen andere geneesmiddelen op de markt die bestemd zijn voor de preventie van HZ/PHN. Zostavax® wordt daarom vergeleken met placebo.

2b. Relevante uitkomstmaten

Voor de preventie van herpes zoster (HZ, gordelroos) en postherpetische neuralgie (PHN) is een verlaging van de incidenties de belangrijkste uitkomstmaat. Daarnaast zijn de intensiteit c.q. duur van de pijn alsook de ziekte gerelateerde kwaliteit van leven (HR-QoL) relevante uitkomstmaten.

2c Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 15 november 2013. De volgende MESH zoektermen werden gebruikt: "herpes zoster" "neuralgia, postherpetic", "herpes zoster vaccine" of Zostavax® (*all fields*).

Er werden geen relevante klinische trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling.							
<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>aantal patiënten</i>	<i>kenmerken</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>	<i>Kans op bias</i>
Oxman 2005 [13] (SPS)	RCT, dubbelblind (A2) [mITT]	38546	Immuun competente volwassenen van ≥60 jaar	Zostavax® (19270) versus placebo (19276)	3,1 jaar	1 ^e : VE BOI Burden of Illness (BOI) door HZ* 2 ^e incidentie van PHN#	Ja, samengesteld eindpunt; ≥70 jaar is een subgroep; Pijnmedicatie van beide groepen is niet inzichtelijk beschreven.
Simberkoff 2010 (SPS substudy) [14]	Zie SPS	6616	Zie SPS	Zostavax® (3345) versus placebo (3271)	3,4 jaar	Bijwerkingen	
Schmader 2010 [15]			Zie SPS			¥ADL en QoL	

* VE BOI = *Vaccine efficacy with respect to the burden of illness due to herpes zoster*. VE BOI is een samengestelde uitkomstmaat gedefinieerd als het oppervlak onder de curve (AUC) van herpes zoster pijnscores over de tijd. De diagnose van HZ werd bevestigd door het aantonen van DNA via PCR. Pijn wordt gemeten aan de hand van de *Zoster Brief Pain Inventory* (ZBPI). De antwoorden op de vraag over 'de ergste pijn' worden gebruikt om een *HZ-severity-of-illness score* te berekenen: dit is de AUC van de geplote pijnscore als functie van de tijd gedurende de periode van 182 dagen na het begin van de huiduitslag (range 0-1813; geen HZ is score 0). De som van de *HZ-severity-of-illness score* van alle deelnemers binnen een onderzoeksgroep gedeeld door de groepsgrootte (n) is de *HZ-burden-of-illness-score*. VE BOI is gedefinieerd als de relatieve reductie (1 minus the relatieve risico) in *HZ-burden-of-illness-score* in de vaccin groep in vergelijking met de placebo groep.

incidentie PHN is gedefinieerd als pijn (een score van 3 of meer op een schaal van 0 tot 10) die 90 dagen na het begin van de HZ-huiduitslag nog aanwezig is of verschijnt.

¥ ADL: algemene dagelijks leven, afgeleid uit *ZBPI ADL Burden of Interference*; een score van ≥300 is significant voor het dagelijkse leven. QoL: *Quality of Life* (kwaliteit van leven) als VAS (*EuroQol visual analog scale*) en de SF-12 (*Medical Outcomes Study 12-item Short Form Survey*). De ADL en QoL worden beide berekend op vergelijkbare wijze als de VE BOI.

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling.	
<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Schmader 2012 [16] (ZEST)	De onderzochte populatie (50-59 jaar) ligt buiten de scope van deze beoordeling (70 jaar of ouder).

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling.	
<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
SPC Zostavax® [17]	EMA, Londen. Laatste update d.d. 27-03-2013
EPAR's van Zostavax® [18 19 20]	EMA, Londen (2006, 2007, 2013)
Package insert van Zostavax® [21]	FDA (data subgroep ≥80 jaar)
Farmacotherapeutische richtlijn Herpes Zoster [4]	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht
Vaccination for preventing postherpetic neuralgia. Chen et al [22]	The Cochrane Collaboration. 2011.
Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. Gagliardi et al [23]	The Cochrane Collaboration. 2012.
Zostavax® for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia. [24]	EUnetHTA 2013

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van het herpes zoster vaccin (Zostavax®) is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

De primaire uitkomststaat (VE BOI; werkzaamheid van het vaccin in het veranderen van de ziektelast door herpes zoster) is een gecombineerde uitkomstmaat die samengesteld is uit meerdere componenten (incidentie van HZ, duur en ernst van de HZ pijn). Hierdoor is het onduidelijk waaraan eventuele verandering in deze maat kan worden toegeschreven. Om dat te verhelderen worden data van de onderliggende parameters, voor zover data beschikbaar, zoveel mogelijk separaat gepresenteerd.

De secundaire uitkomstmaat (werkzaamheid van het vaccin in het voorkomen van postherpetische neuralgie, gedefinieerd als pijn 90 dagen na HZ huiduitslag) kan op twee manieren worden gezien¹³: de incidentie van PHN ten opzichte van de totale onderzoekspopulatie of de incidentie van PHN ten opzichte van mensen die HZ hebben ontwikkeld na de vaccinatie. Beide worden weergegeven.

Evidentie.

Tabel 4: Gunstige effecten van Zostavax® na een eenmalig toediening bij volwassenen ≥70 jaar, in vergelijking met placebo.						
Werkzaamheid op het voorkomen van herpes zoster (HZ) en postherpetisch neuralgie (PHN). ^{13 18 21 24}						
Herpes Zoster:						
Leeftijd (jaar)	Zostavax			Placebo		
	Aantal mensen	Aantal HZ gevallen	Incidentie ratio van HZ per 1000 persoonsjaren	Aantal mensen	Aantal HZ gevallen	Incidentie ratio van HZ per 1000 persoonsjaren
≥70	8884	193	7,18	8891	308	11,50
Postherpetische neuralgie:						
Leeftijd (jaar)	Zostavax			Placebo		
	Aantal mensen	Aantal PHN bij bevestigde HZ	Incidentie ratio van PHN per 1000 persoonsjaren	Aantal mensen	Aantal PHN bij bevestigde HZ Aantal HZ gevallen	Incidentie ratio van PHN per 1000 persoonsjaren
≥70	8884	19	0,71	8891	57	2,13

Tabel 5: Gunstige effecten van Zostavax® na een eenmalig toediening bij volwassenen ≥70 jaar, in vergelijking met placebo.					
Vaccin werkzaamheid op BOI#, HZ en PHN. ^{13 18 21 24}					
Leeftijd (jaar)	Aantal mensen (Zostavax/placebo)	#VE BOI	VE HZ	VE PHN (t.o.v. de totale studie populatie)	VE PHN (t.o.v. personen die HZ hebben na vaccinatie)
		1 ^e eindpunt van de SPS		2 ^e eindpunt van de SPS	
≥70	8884/8891	55% [40 tot 67]	38% [25 tot 48]	67% [43 tot 81]	47% [13 tot 67]

* Deze tabel is een gemodificeerde tabel uit het EUnetHTA rapport van Zostavax® (pagina 9 van dat rapport).²⁴ Data zijn gepresenteerd als percentage met daarachter het 95% betrouwbaarheidsinterval.
VE (*vaccine efficacy*; werkzaamheid van het vaccin) is gedefinieerd als de relatieve reductie (1 minus the relatieve risico) van de betreffende parameter in de vaccin groep in vergelijking met de placebo groep. BOI: *burden of illness*; HZ: herpes zoster; PHN: postherpetische neuralgie (gedefinieerd als pijn die 90 dagen na het begin van HZ huiduitslag nog aanwezig is of verschijnt).

Algemeen dagelijks leven (ADL)

Tabel 6. ZPBI ADL van HZ vaccin versus placebo; *Severity of Interferences scores* van ≥ 300 (een hogere score correspondeert met een slechtere ADL). Afgeleid van Gagliardi (Cochrane review).²³

Studie	Vaccin (n/N)	Placebo (n/N)	Risk ratio M-H, Fixed, 95% BI
SPS (≥ 60 jaar)	13/315	42/642	0,63 [0,34 tot 1,16]

Kwaliteit van leven

Bij degenen die HZ ontwikkelden in de SPS (≥ 60 jaar) was in de groep die HZ vaccin hebben gekregen een minimaal effect te zien op de kwaliteit van leven zoals gemeten met de SF-12 PCS score (werkzaamheid van het vaccin 3,9%; 95% BI = -1.1% tot 16%) en de SF-12 MCS score (vaccin werkzaamheid 5,2%, 95% BI = -9.4% tot 18%). Er zijn geen specifieke data beschikbaar voor de groep van ≥ 70 jaar.

Pijn

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de lengte en de ernst van HZ-gerelateerde pijn bij de groep van 70 jaar of ouder. Voor de totale onderzoeksgroep in de SPS (≥ 60 jaar) is wel informatie beschikbaar over de duur van de pijn/ongemak zoals gemeten aan de hand van de *Zoster Brief Pain Inventory* (ZBPI). Volgens Oxman is de mediane duur van de pijn/ongemak significant korter in de vaccingroep dan in de placebo groep (21 dagen versus 24 dagen; $P=0,03$).¹³ Echter, de EMA en de FDA rapporteerden beide een kleiner effect, namelijk 20 resp. 22 dagen.^{18 21} Wat het effect is van het vaccineren met Zostavax® op de pijn bij de groep van 70 jaar of ouder is niet bekend.

Beschermingsduur

De werkzaamheid van het herpes zoster vaccin is aangetoond tot 7 jaar. Dataverzameling over de werkzaamheid van Zostavax® tot 10 jaar is inmiddels afgerond, maar de resultaten van deze *Long-term Persistence Substudy* (LTPS; 6867 personen uit de SPS) zijn nog niet gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift. De SPC van Zostavax¹⁷ meldt het volgende hierover: Tijdens de LTPS zijn er 263 evalueerbare HZ-gevallen gemeld bij 261 patiënten (10,3/1000 persoonjaren). De geschatte vaccinwerkzaamheid tijdens de opvolgperiode van de LTPS bedroeg 21% (95%-BI: [11 tot 30%]) voor de incidentie van HZ, 35% (95%-BI: [9 tot 56%]) voor de incidentie van PHN en 37% (95%-BI: [27 tot 46%]) voor de BOI van HZ. Specifieke informatie voor de groep van 70 jaar of ouder ontbreekt in de SPC van Zostavax®.

Discussie.

Bij deze beoordeling is zowel het verlagen van het aantal gevallen met HZ/PHN (preventie), alsook het verminderen van de pijn (ziektelast) van belang.

De primaire uitkomstmaat *Burden of Illness* (BOI) is een samengestelde uitkomstmaat op basis van de incidentie van HZ, de duur van de pijn en de ernst van de pijn. Resultaten van de SPS tonen aan dat de vaccin werkzaamheid voor de BOI (VE BOI) bij de groep mensen van ≥ 70 jaar 55% is.

De VE BOI wordt berekend door middel van een complexe methode om het effect op HZ in de tijd weer te geven. Om de mate en duur van het effect te incorporeren, wordt een "burden of interference" score berekend in de vorm van 'area under the curve' indien het effect van HZ is weergegeven in de tijd. In essentie wordt de tijdspaarparameter gebruikt als een vermenigvuldigingsfactor om het effect van HZ op pijn te vergroten. Een beperking van deze methode is dat kleine verschillen in HZ-gerelateerde pijn, gemeten over een lange periode, een groot effect op de score kunnen hebben terwijl ze klinisch niet relevant hoeven te zijn. Dit zou kunnen leiden tot een overschatting van de werkzaamheid van het vaccin.

Zonder gegevens over de onderliggende parameters is het onduidelijk waaraan een eventuele verandering in de BOI precies is toe te schrijven. Analyse van de individuele parameters van de BOI laat zien dat Zostavax® in ieder geval in staat is de incidentie van HZ te verlagen: de VE HZ is 38% bij de groep van ≥ 70 jaar oud. Het effect van Zostavax® op de HZ geassocieerde pijn, zowel in de duur als in intensiteit, bij individuen van 70 jaar of ouder is onduidelijk. Door de complexe berekeningen van de BOI is het effect van Zostavax® op HZ-pijn lastig te identificeren.

De studie van Schmader¹⁵ (SPS populatie; ≥ 60 jaar) laat zien dat bij degenen die HZ hebben ontwikkeld postvaccinatie, de ADL (dagelijks functioneren) iets minder verslechterde. Een significant effect op de kwaliteit van leven kan echter niet worden aangetoond. Bij de gebruikte methodologie zijn de nodige kanttekeningen te plaatsen.²⁵ Bovendien ontbreken leeftijd gebonden gegevens, het is onduidelijk wat de effecten zijn op van vaccinatie op de ADL van personen van ≥ 70 jaar.

Op de secundaire uitkomstmaat (het verlagen van de incidentie op PHN) is Zostavax® ook werkzaam gebleken. De VE PHN is 67% bij mensen ≥ 70 jaar indien het aantal PHN gevallen wordt afgezet tegen de totale studie populatie. Daar PHN uitsluitend kan ontstaan bij personen die reeds HZ heeft ontwikkeld zal deze vergelijking wellicht tot een te optimistisch beeld leiden. Het bepalen van het aantal PHN gevallen binnen de groep die HZ hebben ontwikkeld postvaccinatie zal een meer realistisch beeld geven van de effect van Zostavax® op PHN. De VE PHN is in dat geval 47%.

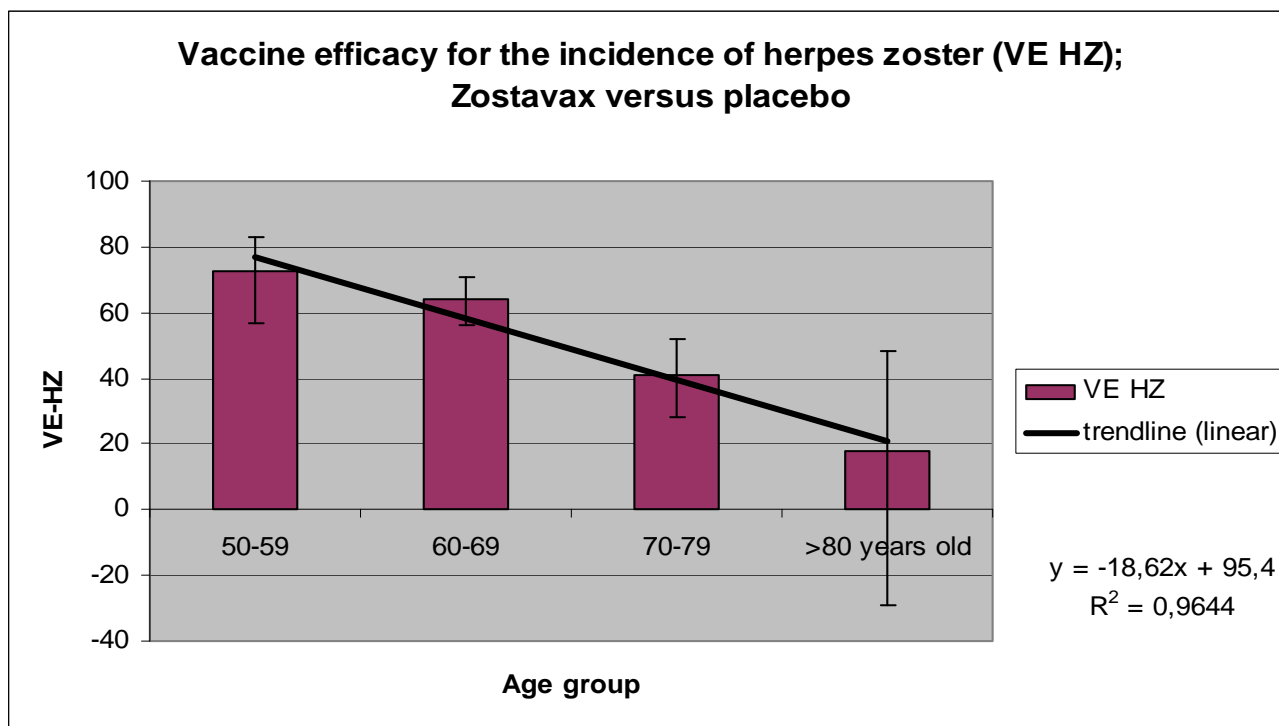
Het vermogen van een individu om een immunologisch respons te ontwikkelen kan door verschillende factoren worden beïnvloed. Ziektes (immuun stoornissen), interventies (zoals behandeling met immuun modulerende geneesmiddelen), maar ook veroudering kunnen leiden tot een verminderde afweer.

In vitro is aangetoond dat de VZV-specifieke geheugen-T-cellen (cellulair gemedieerde immuniteit, CMI) met de leeftijd afnemen. Vanaf de leeftijd van 70 jaar is de VZV cellulaire immuniteit in belangrijke mate verlaagd tot het niveau van een non-immuun persoon (kind < 1 jaar) of iemand met HZ. Door de verminderde CMI neemt de werkzaamheid van een eventuele vaccinatie af.

Tabel 7. In vitro lymfocyten proliferatie respons (donoren van verschillende leeftijdscategorieën), specifiek voor varicella zoster antigen. ²⁶		
Leeftijd (jaar)	n	Gemiddeld \pm SEM*
0-12 maanden, non-immuun	13	0,99 \pm 0,05
01-10	24	6,26 \pm 0,79
10-20	9	5,01 \pm 0,85
20-30	19	4,62 \pm 0,64
30-40	17	3,75 \pm 0,51
40-50	18	3,52 \pm 0,51
50-60	20	3,60 \pm 0,69
60-70	12	2,10 \pm 0,26
70-80	12	1,56 \pm 0,13
90-100	13	1,39 \pm 0,10
Mensen met herpes zoster (60-100)	14	1,63 \pm 0,19

*Uitgedrukt als een stimulatie index: aantal tellingen per minuut van opgenomen getritieerde (tritiated) thymidine in lymfocyten die geïncubeerd zijn met varicella zoster antigen, gedeeld door de opname van lymfocyten na incubatie met medium alleen.

De werkzaamheid van het herpes zoster vaccin lijkt leeftijdafhankelijk te zijn. Een post-hoc analyse van verschillende leeftijdscategorieën in de SPS populatie laat zien dat de VE afneemt bij een toename van de leeftijd. Dit effect kan worden gevisualiseerd via een trendanalyse.²⁴



Figuur 1: Leeftijd-afhankelijk effect van Zostavax® in de preventie van HZ (trendanalyse).²⁴

Sommige categorieën van mensen met een immuun-gecompromiteerde status hebben een contra-indicatie voor het gebruik van Zostavax®, deze mensen waren ook uitgesloten van deelname aan de studie. Deze categorieën zijn gedefinieerd in de SPC. De contra-indicaties van Zostavax® zijn vermeld in paragraaf 3c2 onder toepasbaarheid. Er zijn onderzoeken met Zostavax® gaande bij mensen met verstoorde afweer.

Tot slot dient opgemerkt te worden dat de meeste klinische studies zijn uitgevoerd met de formulering van Zostavax® die onder nul graad bewaard moet worden. Deze formulering is niet meer geregistreerd voor de EU inclusief Nederland. De gekoelde formulering (geregistreerd product) is alleen onderzocht op de intermediaire uitkomstmaat (het ontwikkelen van VZV antilichamen na vaccinatie) in de *bridging study*.²⁷ De gunstige effecten van de gekoelde formulering van Zostavax®, zoals de preventie van HZ en PHN, zijn niet in een klinische studie aangetoond.

Conclusie.

Vaccinatie van immunocompetente individuen van 70 jaar of ouder met het herpes zoster vaccin leidt tot een verminderde kans op het ontwikkelen van HZ en de mogelijk hierop volgende PHN. De gunstige effecten van dit vaccin hangen samen met het vermogen van een individu om een immuun respons te ontwikkelen op de vaccinatie. Veroudering of een immuun gecompromiteerde status kunnen leiden tot een verminderde immuun respons. Vaccinwerkzaamheid voor de preventie van beide aandoeningen is overall 38% respectievelijk 47% in vergelijking met placebo, met betere resultaten in de jongere cohorten en slechter in de oudere. Er zijn geen gegevens gepubliceerd over het effect van het herpes zoster vaccin op de pijn ten gevolge van HZ bij mensen van 70 jaar of ouder. Het herpes zoster vaccin beïnvloedt de kwaliteit van leven van iemand die HZ heeft ontwikkeld niet. Hoewel onderzoek gaande is, zijn er geen klinische studies gepubliceerd over de effecten van dit middel bij mensen met een verstoorde afweer.

3b Ongunstige effecten

Evidentie.

Tabel 8. Ongunstige effecten van Zostavax® vergeleken met placebo bij mensen van 70 jaar of ouder.^{13 17}

	Zostavax	placebo
meest frequent bijwerkingen	Bijwerkingen op de injectieplaats: eytheem, pijn/gevoeligheid, zwelling, pruritus (zeer vaak; >10%). Hematoom, warmtegevoel, induratie (vaak; 1-10%).	Bijwerkingen op de injectieplaats: pijn/gevoeligheid, eytheem, zwelling (vaak; 1-10%).
Sterfte	575/19270 (6,5%)	549/19276 (6,2%)
- risicoverschil in sterfte* (95% BI)	0,95% (-1,2 tot 3,1)	

* gebaseerd op rates per 1000 persoonsjaren van de follow-up van beide onderzoeksgroepen. Alleen data voor de groep van ≥ 70 jaar oud. Geen gegevens voor de onderliggende subgroepen.

In de SPS AE Monitoring Substudie (studiepopulatie ≥ 60 jaar) rapporteerden 1604 (48%) mensen van de interventiegroep en 539 (15%) mensen van de controlegroep een lokale reactie op de injectieplaats. Ook ernstige bijwerkingen (CTAEC graad 3 of 4; 0-42 dagen postvaccinatie) worden significant vaker gemeld in de gevaccineerde groep in vergelijking met de placebo groep (1,93% versus 1,29%; risico verschil 0,64; 95% BI 0,04-1,28; $P = 0,038$).¹⁴ Als ernstige bijwerkingen zijn gerapporteerd: convulsie, gastro-enteritis, basaal cel carcinoom, hartfalen, aorta klep stenose, aritmie, hartinfarct, acute longoedeem, COPD, pneumonie, respiratoir falen, fractuur bovenste ledematen, polymyalgie reumatica, verergering van astma, anafylactische reacties en Goodpasture's syndroom.¹⁸

Bij de subgroep van 70 jaar of ouder kan een significant verschil tussen beide onderzoeksgroepen echter niet meer worden aangetoond als het gaat om het optreden van ernstige bijwerkingen.

Tabel 9. Aantal mensen met ≥ 1 ernstige bijwerkingen (0-42 dagen postvaccinatie) in de SPS.¹⁴

Leeftijd	Zostavax® n (%)	Placebo n (%)	Risico verschil (95% BI)	P-waarde
≥ 70 jaar	142 (1,66)	153 (1,78)	-0,12 (-0,51 tot 0,27)	0,55

Discussie.

De meest gerapporteerde bijwerkingen van Zostavax® zijn lokale reacties op de injectieplaats. Deze reacties zijn over het algemeen mild van aard.

Na vaccinatie met Zostavax® is de kans op sterfte licht verhoogd in vergelijking met de placebo groep. Het kleine risicoverschil (bijna 1%) is echter niet statistisch significant. In de totale onderzoekspopulatie met mensen ≥ 60 jaar komen ernstige bijwerkingen vaker voor bij de gevaccineerde groep (1,93%) dan bij de placebo groep (1,29%; $P=0,038$). Echter, bij de subgroep van ≥ 70 jaar kan een statistisch significant verschil niet worden aangetoond (1,66% respectievelijk 1,78%; $P=0,55$).

Ernstige bijwerkingen lijken echter wel vaker voor te komen bij de nog oudere subgroep. In een posthoc analyse blijkt het relatieve risico op een ernstige bijwerking bij de groep van ≥ 80 jaar 2,19 (5,1% voor de vaccin groep en 2,3% voor de placebogroep; $P=0,16$).^{21 24 25} Deze data suggereren dat de groep van 80 jaar of ouder ruim twee keer zoveel kans heeft op het krijgen van een ernstige bijwerking ten gevolge van de vaccinatie. Een statistische toetsing van deze post hoc analyse ontbreekt echter.

Zoals eerder gemeld zijn de klinische studies uitgevoerd met de bevroren formulering van Zostavax® en niet met de gekoelde formulering (huidige geregistreerd product). In de *bridging study* (162 deelnemers) is geen enkel geval van ernstige bijwerkingen gemeld.²⁷

Mensen met een verminderde afweer kunnen meer ongunstige effecten ervaren. Deze groep was echter uitgesloten van de studie (contra-indicatie).

Conclusie.

De meest gerapporteerde bijwerkingen van het herpes zoster vaccin zijn lokale reacties op de injectieplaats. In vergelijking met placebo komen deze, over het algemeen milde reacties, vaker voor na toediening van het vaccin.

Bij 1,66% van de mensen die het vaccin hebben ontvangen is een of meer ernstige bijwerkingen gezien. Dit percentage is niet significant verschillend ten opzichte van de controle groep (1,78%).

3c1 Ervaring

Tabel 10. Ervaring met herpes zoster vaccin (Zostavax®)*

	Zostavax®
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	X
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	

*Bron: criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Discussie.

Herpes zoster vaccin is sinds 2006 geregistreerd in Europa. Door productieproblemen is dit middel, na aanpassing van de formulering, pas later verkrijgbaar in Nederland. Zostavax® is o.a. onderzocht in de SPS studie bij bijna 40.000 mensen ≥ 60 jaar met een follow-up van ruim 3 jaar. Volgens de registratiehouder zijn er momenteel wereldwijd meer dan 15 miljoen doses van het Zostavax-vaccin gedistribueerd.

Conclusie.

Herpes zoster vaccin is sinds 2006 geregistreerd in Europa. Er is voldoende ervaring met dit middel bij volwassenen van 70 jaar of ouder.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een van de hulpstoffen of voor reststoffen (bijv. neomycine).
- primaire en verworven immunodeficiëntie door aandoeningen zoals: acute en chronische leukemievormen, lymfoom, andere aandoeningen die invloed op het beenmerg of het lymfatische systeem hebben, immunosuppressie door hiv/aids, cellulaire immuun deficiëntievormen.
- patiënten die met immunosuppressiva worden behandeld (inclusief corticosteroiden in een hoge dosis). Zostavax® is echter niet gecontra-indiceerd voor individuen die topische of inhalatie-corticosteroiden, of laaggedoseerde systemische corticosteroiden krijgen, of patiënten die corticosteroiden als substitutietherapie krijgen (bijv. bij bijnierschorsinsufficiëntie).
- actieve, onbehandelde tuberculose.
- zwangerschap. Zwangerschap dient tevens te worden voorkomen gedurende de eerste maand na de vaccinatie.

Interacties:

- Zostavax® en 23-valent polysaccharide pneumokokkenvaccin mogen niet gelijktijdig worden toegediend omdat dit leidt tot een verminderde immunogeniciteit van Zostavax®.

- Zostavax® kan gelijktijdig met geïnactiveerd influenzavaccin toegediend worden als afzonderlijke injecties en op verschillende plaatsen op het lichaam.
- Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik van andere vaccins zoals reizigersvaccinaties.

Conclusie.

Herpes zoster vaccin is o.a. gecontra-indiceerd bij mensen met een verminderde immunologische respons door ziekte of behandeling die het immuunsysteem remt. Dit vaccin mag niet gelijktijdig worden toegediend worden met het 23-valent polysaccharide pneumokokkenvaccin omdat dit leidt tot een verminderde immunogeniciteit van het herpes zoster vaccin. Gelijktijdig toedienen van geïnactiveerd influenzavaccin is wel mogelijk mits beide injecties apart en op verschillende plaatsen op het lichaam worden toegediend. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdig toedienen van andere vaccinaties zoals reizigersvaccinaties.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 11. Gebruiksgemak van herpes zoster vaccin en vergeleken behandeling

	<i>Herpes zoster vaccin (Zostavax®)</i>	<i>placebo</i>
Toedieningswijze	Subcutane injectie	--
Toedieningsfrequentie	eenmalig	--

De werkzaamheid van het vaccin is aangetoond tot 7 jaar. Dataverzameling over de werkzaamheid tot 10 jaar (LTPS) is afgerond maar nog niet gepubliceerd. Het is niet bekend of er een boosterinjectie nodig is en zo ja wanneer.

Conclusie.

Herpes zoster vaccin wordt eenmalig subcutaan geïnjecteerd. Het is niet bekend of boosterinjecties nodig zijn en zo ja wanneer.

3d Eindconclusie therapeutische waarde.

Bij de preventie van herpes zoster (gordelroos) en postherpetische neuralgie bij immunocompetente volwassenen van 70 jaar of ouder heeft het herpes zoster vaccin een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo. Voor de preventie van HZ en PHN is de werkzaamheid van het vaccin aangetoond. De kans op het ontwikkelen van ernstige bijwerking is niet significant verschillend tussen mensen die gevaccineerd zijn met het herpes zoster vaccin in vergelijking met placebo. Dit vaccin beïnvloedt de kwaliteit van leven van iemand die HZ heeft ontwikkeld niet. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van het herpes zoster vaccin op de pijn ten gevolge van HZ bij mensen van ≥ 70 jaar.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

4a Claim van de fabrikant

“De aanvraag voor vergoeding [van Zostavax®] is gericht op de preventie van herpes zoster en postherpetische neuralgie bij de subpopulatie van mensen van 70 jaar of ouder. Wat de therapeutische waarde betreft kan worden gezegd dat Zostavax® een toegevoegde waarde heeft voor volwassenen ≥ 70 jaar, die op grond van hun leeftijd een groter risico lopen om PHN te krijgen en tevens een groter risico hebben op ernstige ziektelast als gevolg van deze HZ-complicatie”

4b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

De WAR is het eens met de therapeutische meerwaarde van Zostavax® bij immunocompetente volwassenen van 70 jaar of ouder in vergelijking met placebo.

5. Literatuur

- ¹ RIVM Bilthoven. Informatie Standaarden Infectieziekte (ISI) Waterpokken. Juli 2011. Beschikbaar via:
http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Algemeen_Actueel/Veelgestelde_vragen/Infectieziekten/ISI_standaarden/ISI_Waterpokken
- ² RIVM Bilthoven. Informatie Standaarden Infectieziekte (ISI) Gordelroos. December 2012. Beschikbaar via:
http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Algemeen_Actueel/Veelgestelde_vragen/Infectieziekten/ISI_standaarden/ISI_Gordelroos
- ³ RIVM Bilthoven. LCI richtlijn varicella en herpeszostervirusinfectie. Mei 2011. Beschikbaar via:
http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Varicella_en_herpeszostervirusinfectie
- ⁴ NHG Utrecht. Farmacotherapeutische richtlijn Herpes Zoster. Geraadpleegd op 04-11-2013 via
http://download.nhg.org/FTP_NHG/standaarden/FTR/Herpes_Zoster_text.html
- ⁵ Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, et al. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Fam Pract* 2002;19(5):471-5.
- ⁶ Opstelten W, Zaal MJ. Managing ophthalmic herpes zoster in primary care. *Bmj* 2005;331(7509):147-51.
- ⁷ De Melker H, Berbers G, Hahne S et al. The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine* 2006;24(18):3946-52.
- ⁸ Van der Linden MW, Westert GP, De Bakker DH et al. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. 2004. NIVEL/RIVM. Beschikbaar via:
http://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/ns2_rapport1.pdf
- ⁹ Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie. Patiënten folder GORDELROOS (aangepast op 09-01-2007. Beschikbaar via:
<http://www.huidarts.info/files/folders/GORDELROOS%20-%20Aangepast%20op%2009-1-2007.pdf>
- ¹⁰ Centraal Bureau voor de Statistiek, Den Haag/ Heerlen 2013. Doodsoorzaken; uitgebreide lijst naar leeftijd en geslacht, 21 juni 2013. Geraadpleegd op 04-11-2013 via
<http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?DM=SLNL&PA=7233&D1=90&D2=0&D3=0,12-21&D4=I&HDR=G2,G3,G1&STB=T&VW=T>
- ¹¹ NHG. Utrecht. Farmacotherapeutische richtlijn Pijnbestrijding. 2007. Geraadpleegd op 04-11-2013 via http://download.nhg.org/FTP_NHG/standaarden/FTR/Pijnbestrijding_text.html
- ¹² Opstelten W, van Essen GA, Moons KG, et al. Do herpes zoster patients receive antivirals? A Dutch National Survey in General Practice. *Fam Pract* 2005;22(5):523-8.
- ¹³ Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *NEJM* 2005;352(22):2271-84. Clinical protocol NCT00007501: zie <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00007501>
- ¹⁴ Simberkoff MS, Arbeit RD, Johnson GR, et al. Shingles Prevention Study Group. Safety of herpes zoster vaccine in the shingles prevention study: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152(9):545-54.
- ¹⁵ Schmader KE, Johnson GR, Saddier P, et al. Effect of a zoster vaccine on herpes zoster-related interference with functional status and health-related quality-of-life measures in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2010 Sep;58(9):1634-41.
- ¹⁶ Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Persons Aged 50-59 Years. *Clin Infect Dis* 2012;54(7):922-8. Clinical protocol NCT00534248 zie <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00534248>.
- ¹⁷ EMA. ZOSTAVAX® Product Information - Summary of Product Characteristics. 2013. Beschikbaar via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf
- ¹⁸ EMA. ZOSTAVAXR EPAR - Scientific discussion. 2006. Beschikbaar via:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000674/WC500053460.pdf
- ¹⁹ EMA. ZOSTAVAXR - EPAR - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Beschikbaar via: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000674/WC500053464.pdf
- ²⁰ EMA. Zostavax® EPAR. Beschikbaar via:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000674/WC500140930.pdf

-
- ²¹ FDA. ZOSTAVAXR Package insert. Beschikbaar via:
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM132831.pdf>
- ²² Chen N, Li Q, Zhang Y, et al. Vaccination for preventing postherpetic neuralgia. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD007795.
- ²³ Gagliardi AMZ, Gomes Silva BN, Torloni MR, et al. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. Cochrane Database Syst Rev 2012:CD008858.
- ²⁴ EUnetHTA, Rapid Relative Effectiveness Assessment of pharmaceuticals. Zostavax® for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia. September 2013. Beschikbaar via:
<http://www.eunetha.eu/news/pilot-rapid-assessment-zostavax-prevention-herpes-zoster-available>
- ²⁵ Fried R. Zoster vaccine in older adults. J Am Geriatr Soc 2010;58(9):1799-800.
- ²⁶ Burke BL, Steele RW, Beard OW et al. Immune responses to varicella-zoster in the aged. Arch Intern Med 1982;142(2):291-293.
- ²⁷ Gilderman LI, Lawless JF, Nolen TM, et al. A double-blind, randomized, controlled, multicenter safety and immunogenicity study of a refrigerator-stable formulation of Zostavax®. Clin Vaccine Immunol 2008;15(2):314-9.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in zijn vergadering van 24 februari 2014.

5

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 13 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Kosten. Zie ook het rapport kostenconsequentieraming van Zostavax®.

5

Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

	<i>Herpes zoster vaccin Zostavax®</i>
prijs*	€136,36

*Bron: Z-index, februari 2014

Voorstel advies voor het FK:

10

Voor de preventie van herpes zoster (HZ) en postherpetische neuralgie (PHN) bij immunocompetente volwassenen kan vaccinatie met het herpes zoster vaccin leiden tot een lagere incidentie van HZ en de mogelijk hierop volgende PHN. Dit middel is onderzocht bij mensen van 50 jaar of ouder. Immunodeficiëntie is een contra-indicatie. Ouderdom kan leiden tot een verminderde immuun respons na vaccinatie.

Farmaco-Economisch (FE) rapport voor opname van gordelroos (herpes zoster) vaccin (levend) (Zostavax®) voor de preventie van herpes zoster en postherpetische neuralgie bij personen van 70 jaar en ouder

Ten behoeve van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 25 maart 2014
Status Definitief

Inhoudsopgave

	Samenvatting 3
1	Inleiding 5
1.1	Geregistreerde indicatie 5
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte 5
1.3	Epidemiologie 6
1.4	Onderzoeksvraag 7
2	Methoden 9
2.1	Literatuurstudie 9
2.2	Keuze vergelijkende behandeling 9
2.3	Analytische techniek 10
2.3.1	Soort analyse 10
2.3.2	Economisch model 10
2.3.2.1	Modelstructuur en gezondheidstoestanden 10
2.3.2.2	Cyclusduur en tijdshorizon 11
2.3.2.3	Cohortgrootte 12
2.3.2.4	Perspectief 12
2.3.2.5	Discontering 12
2.3.2.6	Modelaannames 12
2.4	Inputgegevens 14
2.4.1	Studiepopulatie 14
2.4.2	Effectiviteit 15
2.4.2.1	Invoergegevens model 15
2.4.2.2	Invoer <i>effectiviteitsgegevens</i> door vaccinatie 18
2.4.2.3	Extrapolatie 19
2.4.2.4	Utiliteiten 19
2.4.3	Kosten 21
2.4.3.1	Directe medische kosten 23
2.4.3.2	Directe niet-medische kosten 26
2.4.3.3	Indirecte niet-medische kosten 27
2.5	Validatie en gevoeligheidsanalyses 28
2.5.1	Validatie 28
2.5.1.1	Interne validatie 28
2.5.1.2	Externe validatie 28
2.5.2	Gevoeligheidsanalyses 29
2.5.2.1	Univariate gevoeligheidsanalyses en scenario analyses 29
2.5.2.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses 31
3	Resultaten Farmaco-Economische evaluatie 34
3.1	Incrementele en totale effecten 34
3.2	Incrementele en totale kosten 34
3.3	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's 34
3.4	Gevoeligheidsanalyses 35
3.4.1	Univariate gevoeligheidsanalyses en scenario analyses 35
3.4.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses 37
4	Discussie en Conclusies 39
5	Literatuur 41

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft het CVZ verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van gordelroos (herpes zoster, HZ) vaccin (Zostavax®), in het kader van een verzoek tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing van de kosteneffectiviteit. Hierbij stelt de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een farmaco-economisch (FE) rapport vast.

Gordelroos (herpes zoster) vaccin (levend) (Zostavax®) is geïndiceerd ter preventie van herpes zoster en postherpetische neuralgie (PHN) bij mensen van 50 jaar en ouder. Vergoeding is aangevraagd voor de subpopulatie van 70 jaar en ouder. De WAR heeft een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor de subpopulatie in de leeftijd van 70 jaar en ouder.

De WAR is tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een statisch Markov model. Het model heeft 5 gezondheidstoestanden: 'gezond', 'herpes zoster (HZ)', 'postherpetische neuralgie (PHN)', 'gezond post-HZ' en 'dood'. Binnen de categorieën HZ en PHN wordt nog onderscheid gemaakt in 3 verschillende pijntoestanden van de aandoening. In het model is het mogelijk éénmaal een herinfectie van HZ en eventueel PHN door te maken.

In de base case worden de kosten en effecten van een vaccinatiestrategie van de Nederlandse bevolking van 70 jaar en ouder berekend. Uitgegaan wordt van een continue vaccinatiegraad van 10%, gelijk verdeeld over alle leeftijdscategorieën, een werkzaamheid van het vaccin van 10 jaar en geen boostervaccinatie na deze 10 jaar.

Gegevens over vaccinwerkzaamheid zijn afkomstig uit één grote Amerikaanse RCT bij een populatie van 60 jaar en ouder. De studieresultaten gemeten over een periode van maximaal 7 jaar zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van levenslang. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1.5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is de strategie éénmalige vaccinatie met Zostavax® vergeleken met geen vaccinatie.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in aantal voorkómen HZ en PHN casussen en in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY). In de base case (bevolking >70 jaar; 1,7 miljoen mensen), bij een vaccinatiegraad van 10% worden door het model door toepassing van Zostavax® van 11.534.865 QALYs gegenereerd ten opzichte van 11.534.485 QALYs bij geen vaccinatie. De incrementele gezondheidswinst is 380 QALYs.

Kosten

In het model zijn directe medische kosten, direct niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen. De base case gaat uit van het maatschappelijk perspectief, waarbij wordt aangenomen dat 5% van de mannelijke bevolking tussen de 70 en 80 jaar nog deelneemt aan het arbeidsproces. De gemiddelde kosten van de vaccinatiestrategie in de base case bedragen € 199 miljoen ten opzichte van € 184 miljoen zonder vaccinatie. De gemiddelde incrementele kosten bedragen € 14,3 miljoen.

Kosteneffectiviteit

De aanvrager rapporteert in de base case incrementele kosteneffectiviteitsratios (ICERs) van €37.816/ QALY, €4.494 per voorkomen HZ casus en €16.243 per voorkomen PHN casus.

Gevoeligheidsanalyses

De univariate gevoeligheids- en scenario analyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van incidentie en duur van PHN, en utiliteitswaarden. Hogere incidentie van PHN en een langere duur van PHN verlaagden de ICER tot € 6.888 en € 8.969 per QALY resp. Het toepassen van alternatieve utiliteitswaarden waar bij ernstige pijn van een minder lage utiliteit wordt uitgegaan, resulteert in een ICER van €68.634 per QALY.

De resultaten van de PSA in de base case, laten zien dat indien een grens van € 40.000/QALY wordt gehanteerd, de kans dat vaccinatie met Zostavax[®] kosteneffectief is ten opzichte van geen vaccinatie ongeveer 50% is, en bij een grens van €50.000/QALY ongeveer 85%. De kans dat vaccinatie met Zostavax[®] kosteneffectief is indien de grens van €20.000/QALY wordt aangehouden zoals de Gezondheidsraad hanteert bij vaccinaties in het Rijksvaccinatieprogramma, is 0%. De gemiddelde ICER van de 1000 simulaties die de fabrikant deed was € 40.386/ QALY.

Eindconclusie

De aanvrager claimt dat vaccinatie met Zostavax[®] een kosteneffectieve interventie is voor de preventie van herpes zoster en postherpetische neuralgie bij ouderen van 70 jaar en ouder.

De WAR concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van Zostavax[®] voor de preventie van HZ en PHN van voldoende methodologische kwaliteit is.

De WAR heeft de volgende opmerkingen bij de analyse:

- Validatie en gevoeligheidsanalyse
- De resultaten van de analyse zijn zeer gevoelig voor aannames die de PHN betreffen. Naast utiliteiten, gaat dit op voor de duur van PHN en de incidentie van PHN na HZ.
- Behalve ten aanzien van de toedieningskosten en de vaccinprijs, is het model weinig gevoelig voor aannames in kosten.
- Uit de scenario analyses blijkt dat de ICER sterk varieert voor de verschillende leeftijdscategorieën: €80.667/ QALY voor de populatie van 80 jaar en ouder, en € 26.844/ QALY voor de populatie 70-79 jaar.

1 Inleiding

Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) voert het CVZ inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van aanvragen voor opname van geneesmiddelen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De toetsing betreft de therapeutische waardebepaling en onderlinge vervangbaarheid met andere reeds in het GVS opgenomen middelen. Bij aanvraag voor opname op lijst 1B van het GVS voor niet onderling vervangbare middelen, is een farmaco-economische analyse verplicht.¹

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van gordelroos (herpes zoster) vaccin (levend) (Zostavax®) voor de preventie van herpes zoster en postherpetische neuralgie.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld.

De WAR heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analytische techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 Geregistreerde indicatie

De geregistreerde indicatie van Zostavax® luidt als volgt:

“preventie van herpes zoster (gordelroos) en postherpetische neuralgie (PHN) door herpes zoster bij personen van 50 jaar of ouder.”²

De WAR heeft vastgesteld dat Zostavax® voor preventie van herpes zoster (HZ) en PHN in de subpopulatie van mensen van 70 jaar en ouder een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo.³

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Herpes zoster wordt veroorzaakt door een reactivering van het varicella zoster virus (VZV). Een primaire infectie met het VZV manifesteert zich klinisch als waterpokken. Na genezing van de waterpokken blijft het virus latent aanwezig in de sensorische ganglia van het zenuwstelsel. De cellulair gemedieerde immuniteit (CMI) onderdrukt het virus en houdt het onder controle. Bij verminderde afweer (ouderdom, immunosuppressie door ziekte/ interventie) kan reactivatie van het virus optreden.^{4,5,6}

HZ wordt gekenmerkt door unilaterale en segmentaal gegroepeerde blaasjes op een erythemateuze bodem. De huidlaesies zijn beperkt tot een of enkele naast elkaar gelegen dermatomen en kunnen gepaard gaan met hevige, brandende of schietende pijnen, paresthesieën of hyperesthesieën in de betreffende segmenten. De pijn waarmee HZ gepaard gaat, kan tijdens drie verschillende periodes optreden: prodromale pijn (voorafgaande aan de huidlaesies), acute pijn of neuritis (tijdens de periode van huidlaesies) en chronische pijn (postherpetische neuralgie; PHN).

PHN wordt gekenmerkt door pijn, hyperesthesie en allodynie in het betreffende dermatoom die ten minste enkele (3-4) maanden na het ontstaan van de huidafwijkingen nog aanwezig is.⁶ De ernst van de klachten, en vooral van de pijn, neemt toe met leeftijd. Het risico op het ontwikkelen van PHN neemt eveneens toe met de leeftijd.⁷

1.3

Epidemiologie

In de oudere leeftijdsgroepen ligt de seropositiviteit voor het varicella zoster virus tussen de 97,5 tot 100%⁸. Potentieel lopen alle ouderen daarmee risico op het ontwikkelen van HZ.

Geschat wordt dat het gemiddelde life time risico op tenminste één episode HZ tussen 23-30% bedraagt. In Nederland is de gemiddelde incidentie voor HZ ongeveer 3/ 1000/ jaar. De incidentie van HZ neemt toe met de leeftijd en is iets hoger voor vrouwen dan mannen. In de periode 1996-2001 overleden gemiddeld 18 personen per jaar aan de gevolgen van HZ. Allen waren boven de 60 jaar.^{8,9}

In tabel 1 staan Nederlandse incidentie en prevalentiecijfers van HZ weergegeven, geschat door NIVEL/RIVM tussen mei 2000 en april 2002.^{9,3} Deze cijfers zijn op basis van klachten gepresenteerd aan de huisarts in een jaar. De incidentie betreft het aantal nieuwe episoden in een jaar, de prevalentie het aantal personen met één of meerdere episoden.

Tabel 1. Eénjaars incidentie en prevalentie van klachten van HZ aan de huisarts, naar geslacht en leeftijdsgroep⁹

Herpes zoster(ICPC S70)	N (abs)	N/1000	Alle leeftijden		45-64 jr.		65-74 jr.		≥75 jr.	
			M	V	M	V	M	V	M	V
incidentie	1115	3,0	2,4	3,5	2,9	5,8	4,8	5,7	7,3	8,4
prevalentie	1421	3,8	3,1	4,5	3,8	7,0	7,6	7,6	10,5	12,1

In de studie door De Melker et al uit 2006⁸ worden eveneens Nederlandse incidentiegegevens gepresenteerd op basis van dezelfde survey (tabel 2). Deze cijfers worden per 5-jaars interval weergegeven, zonder uitsplitsing naar geslacht. Deze laatste cijfers zijn gebruikt in de farmaco-economische analyse.

Tabel 2. Leeftijdsspecifieke gemiddelde jaarlijkse incidentie van huisartsenbezoek als gevolg van HZ (%).

Annual HZ Incidence	
Age Group	HZ Incidence
50 - 54	0.39
55 - 59	0.55
60 - 64	0.66
65 - 69	0.65
70 - 74	0.75
75 - 79	0.72
80 - 84	0.78
85-89	0.84
90-94	0.84
95-99	0.84
100	0.84

Het is mogelijk dat recidivering van HZ optreedt. Cijfers variëren van een risico gelijk aan die voor initiële infectie, tot een risico van 12,5%.

Het risico op optreden van PHN na HZ hangt af van de definitie van PHN die wordt gehanteerd. Deze verschillen betreffen de duur van pijn na HZ: 1 maand of 3 maanden. Nederlandse cijfers¹⁰ laten risico's van optreden van PHN na HZ zien van 6,5% (1 mnd) en 2,6% (3 mnd) in de gehele populatie. Deze risico's nemen toe met de leeftijd: 65-74 jaar 10,7% en 3,3% resp. Bij de populatie >75 neemt deze toe tot 18% en 9% resp.

1.4

Onderzoeksvraag

Door de aanvragers is het volgende doel geformuleerd:

Een schatting maken van de kosteneffectiviteit van toepassing van Zostavax® bij ouderen in Nederland, door gebruik te maken van een economisch model, met een redelijke balans tussen variabiliteit in de dagelijks praktijk en wiskundig modelleren. Het model representeert de epidemiologie van HZ en PHN en berekent de gezondheidswinst en economische effecten van vaccinatie tegen HZ en PHN in de Nederlandse populatie van 70 jaar en ouder.

2 Methoden

2.1 Literatuurstudie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Tabellen 3 en 4 geven weer welke studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 3. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

Studie	onderzoeks- opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow- upduur	belangrijkste uitkomstmaten	Risk of bias
		aantal	kenmerken				
Oxman 2005 [11] (SPS)	RCT, dubbelblind (A2) [mITT]	38546	Immuun comp volw van ≥60 jaar	Zostavax® (19270) vs placebo (19276)	3,1 jaar	1 ^e : VE BOI Burden of Illness (BOI) door HZ* 2 ^e incidentie van PHN#	Ja

* VE BOI = *Vaccine efficacy with respect to the burden of illness due to herpes zoster*. VE BOI is een samengestelde uitkomstmaat gedefinieerd als het oppervlak onder de curve (AUC) van herpes zoster pijnscores over de tijd. De diagnose van HZ werd bevestigd door het aantonen van DNA via PCR. Pijn wordt gemeten aan de hand van de *Zoster Brief Pain Inventory* (ZBPI). De antwoorden op de vraag over 'de ergste pijn' worden gebruikt om een *HZ-severity-of-illness score* te berekenen: dit is de AUC van de geplote pijnscore als functie van de tijd gedurende de periode van 182 dagen na het begin van de huiduitslag (range 0-1813; geen HZ is score 0). De som van de *HZ-severity-of-illness score* van alle deelnemers binnen een onderzoeksgroep gedeeld door de groepsgrootte (n) is de *HZ-burden-of-illness-score*. VE BOI is gedefinieerd als de relatieve reductie (1 minus the relatieve risico) in *HZ-burden-of-illness-score* in de vaccin groep in vergelijking met de placebo groep.

incidentie PHN is gedefinieerd als pijn (een score van 3 of meer op een schaal van 0 tot 10) die 90 dagen na het begin van de HZ-huiduitslag nog aanwezig is of verschijnt.

Tabel 4. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel [ref]	uitgevende instantie
EPAR Zostavax® ¹²	EMA, Londen
Farmacotherapeutische richtlijn Herpes Zoster ¹³	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht

2.2 Keuze vergelijkende behandeling

In de farmaco-economische analyse is de strategie van éénmalige vaccinatie met Zostavax® vergeleken met geen vaccinatie. Op dit moment is er nog geen ander middel ter preventie van herpes zoster beschikbaar.

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling.

2.3 Analytische techniek

2.3.1 Soort analyse

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden.

In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kosteneffectiviteits- en utiliteitsanalyse om de kosteneffectiviteit van toepassing van Zostavax[®] ter preventie van HZ en PHN aan te kunnen tonen.

2.3.2 Economisch model

2.3.2.1 Modelstructuur en gezondheidstoestanden

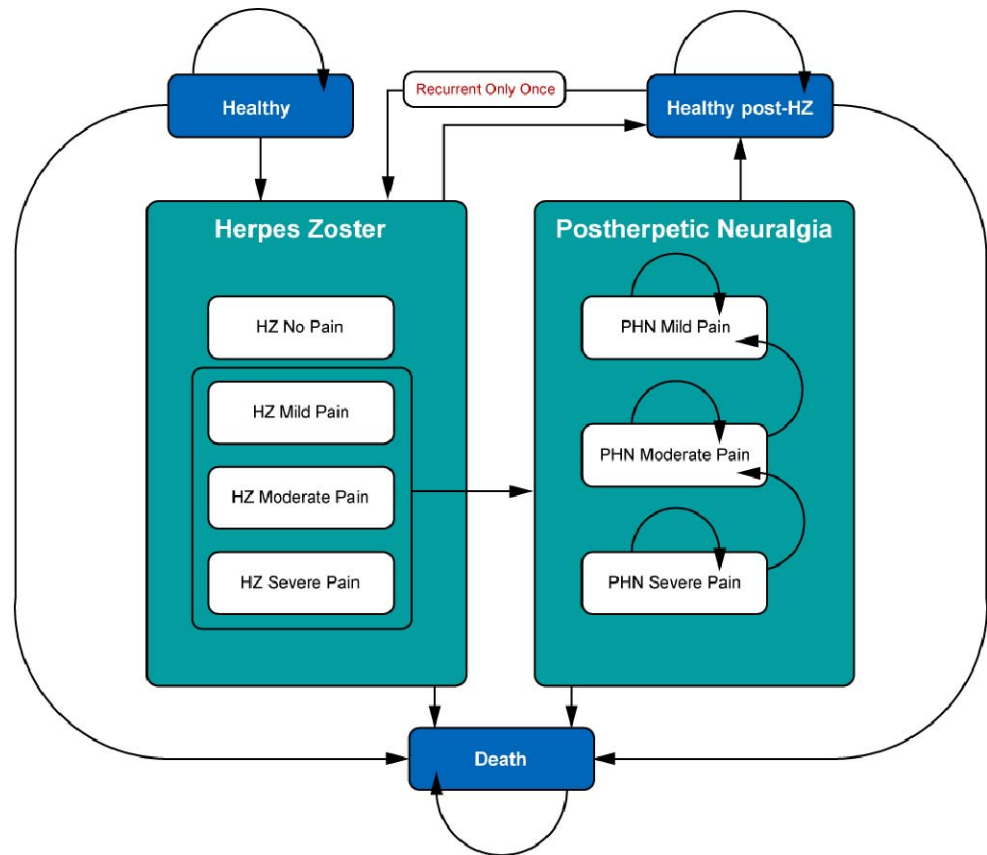
De aanvragers hebben gebruik gemaakt van een Markov model (Figuur 1) om de gezondheidseffecten en economische effecten van vaccinatie met Zostavax[®] te simuleren over een langere periode dan de klinische trials en specifiek voor de Nederlandse situatie.

Het model bestaat uit 5 gezondheidstoestanden: "gezond", "herpes zoster", "postherpetische neuralgie", "gezond na herpes zoster" en "dood". Binnen de gezondheidstoestanden "HZ" en "PHN" wordt onderscheid gemaakt tussen drie pijntoestanden, die verschillende maten van pijn reflecteren: mild, matig en ernstig. Daarnaast is er binnen de toestand "HZ" ook de toestand "geen pijn". Het onderscheid in pijntoestanden wordt gemaakt, aangezien aan deze toestanden verschillen in kwaliteit van leven en zorgconsumptie worden toegekend. In geval van HZ worden er ook verschillen in risico op PHN aan gelinkt.

Patiënten starten in het model in de toestand "gezond". Iedere cyclus is er een kans om naar de "HZ" toestand gaan of in de gezonde toestand te blijven. Na het doormaken van een episode HZ, kunnen patiënten naar "gezond post HZ" of naar "PHN" gaan. Het is alleen mogelijk om van een toestand "HZ" met één van de drie pijntoestanden naar "PHN" te gaan. Pijn tijdens HZ is een voorwaarde om aanhoudende pijn in de vorm van PHN te hebben.

De gemiddelde duur van PHN is gebaseerd op de SPS trial¹¹, evenals de verhouding en het verloop binnen de pijntoestanden van "PHN". Het is hier alleen mogelijk om van een ernstigere naar minder ernstige pijntoestand te gaan. Aan het eind van de duur "PHN" gaan patiënten naar "gezond post HZ". Vanuit deze toestand is het slechts éénmaal mogelijk om een herinfectie met HZ (recurrence) door te maken en eventueel opnieuw PHN.

Vanuit alle gezondheidstoestanden is er de mogelijkheid om naar "dood" te gaan.



Figuur 1: Modelstructuur van Markovmodel voor Zostavax® ter preventie van HZ en PHN.

De kans op optreden van HZ is afhankelijk van de leeftijd en neemt toe met een hogere leeftijd, evenals de ernst van HZ. De kans op optreden van PHN na HZ is hoger bij ernstigere pijn tijdens HZ.

In het model zijn geen bijwerkingen van vaccinatie of andere complicaties ten gevolge van HZ verwerkt, anders dan PHN.

Het elektronische model is zeer uitgebreid en bevat veel mogelijkheden om (landspecifieke) invoerwaarden en parameters aan te passen. Het model biedt onder andere de mogelijkheid om te bepalen welke 5-jaars leeftijdscategorieën van de bevolking (zie sectie 2.3.2.3) in de analyse te includeren. Daarnaast biedt het mogelijkheden om de lengte (tijdsduur) van de effectiviteit van het vaccin aan te passen, toevoegen van een geleidelijke afname van de vaccineffectiviteit over tijd (waning rate), de vaccinatiegraad, en het includeren van een boostervaccinatie.

2.3.2.2 Cyclusduur en tijdshorizon

De cyclusduur is gelijk aan de gemiddelde duur van een HZ episode en bedraagt 1 maand.

De tijdshorizon van het model is levenslang.

2.3.2.3 Cohortgrootte

In de base case bestaat het cohort uit de gehele Nederlandse bevolking in de leeftijd van 70 jaar en ouder. Het gaat hierbij om 1,7 miljoen mensen¹⁴. In een drietal scenario analyses worden subpopulaties van de bevolking in de leeftijd van 60 jaar en ouder, 60-69 jaar en 70-80 jaar als cohort ingevoerd. Het betreft hier 2,5 miljoen, 1,8 miljoen en 1,1 miljoen mensen respectievelijk.

In het model wordt de gehele populatie opgesplitst in leeftijdscohorten van 5 jaar: 70-74 jaar, 75-79 jaar, etc. Per 5-jaars cohort worden alle effecten en kosten over een levenslange tijdshorizon berekend van beide strategieën: vaccinatie en geen vaccinatie. Vervolgens worden van het volgende 5-jaars cohort alle effecten en kosten berekend. Alle (overgangs)kansen op effecten en kosten zijn in het model specifiek voor alle 5-jaars cohorten gedefinieerd (zie volgende sectie). De eindresultaten bevatten de som van effecten en kosten van de relevante (geselecteerde) 5-jaarscohorten.

2.3.2.4 Perspectief

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.^{15,16}

In het model zijn alle resultaten weergegeven vanuit twee perspectieven: Third Payer Perspective (TPP) en het maatschappelijk perspectief. In TPP zijn alleen direct medische kosten geïnccludeerd.

In het maatschappelijk perspectief wordt naast direct medische kosten rekening gehouden met (vermindering van) productiviteitsverliezen, reiskosten die gepaard gaan met ziekehuisbezoek of bezoek aan de huisarts, en kosten verbonden aan mantelzorg. Nederlandse cijfers afkomstig van het CBS laten zien dat een klein deel (5%) van de mannelijke bevolking boven de 70 jaar nog deelneemt aan het arbeidsproces.

2.3.2.5 Discontering

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gediscoteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gediscoteerd met 1,5%.

2.3.2.6 Modelaannames

Er is door de aanvragers alleen een tabel met overzicht van invoergegevens gepresenteerd. Er is geen overzicht met modelaannames gepresenteerd. Onderstaande modelaannames zijn deels door de aanvragers in de tekst genoemd en deels af te leiden uit de modelstructuur.

Tabel 5: Overzicht van modelaannames

Onderwerp	Aanname	Bron
Vaccinatie	- Continue vaccinatiegraad van 10% in de gehele gemodeleerde populatie	Assumptie
	- Vaccinatie effectiviteit houdt 10 jaar aan (base case) zonder afname in effectiviteit over tijd. Na deze tijd heeft vaccin geeft effect meer op HZ/PHN incidentie	Assumptie
	- Er vindt geen booster vaccinatie plaats	Assumptie
HZ	- Kans op HZ neemt toe met de leeftijd	De Melker ⁸
	- Herinfectie HZ (recurrence) kan slechts éénmaal optreden	Assumptie, Cunningham ²⁰
	- De ernst van pijn en duur van HZ (1 maand) worden niet beïnvloed door vaccinatie	Assumptie, Oxman ¹¹
PHN	- Pijn tijdens HZ is een voorwaarde voor risico op ontwikkelen PHN.	Assumptie
	- Kans op PHN na HZ neemt toe met de leeftijd	Opstelten ⁷
	- Kans op PHN na HZ is hoger bij ernstigere pijn tijdens HZ	Nagasako ¹⁹
	- Kans op PHN na herinfectie HZ is gelijk aan de kans op PHN na een eerste episode HZ	Assumptie
	- PHN pijn neemt af over tijd en stopt uiteindelijk	Assumptie
	- Transitiekans om over te gaan naar de volgende (mildere) PHN pijntoestand is constant, en afhankelijk van leeftijd	Assumptie, Oxman ¹¹
	- Pijnclassificaties voor PHN en HZ zijn in ernst gelijk aan elkaar. Een zelfde disutiliteit voor beide aandoeningen volstaat.	Assumptie

Discussie analytische techniek:

- De aanvragers geven een heldere uitleg van de (keuze van) modellering. Het model biedt veel mogelijkheden om parameters en assumpties aan te passen. Er is veel aandacht besteed om het ziekteproces en de kansen op pijn en progressie van de ziekte (PHN) zo specifiek mogelijk voor alle leeftijdscategorieën en bij verschillen in ernst te modelleren.
- In het model wordt geen rekening gehouden met het optreden van bijwerkingen ten gevolge van vaccinatie. Ook zijn geen complicaties van HZ anders dan PHN in het model verwerkt. Opthalmische zoster is een ernstige complicatie van HZ en brengt een verhoogde kans op PHN met zich mee.

Conclusie:

De WAR kan zich grotendeels vinden in de gekozen analyse techniek. Wel had de WAR liever gezien dat bijwerkingen en complicaties als opthalmische zoster in het model verwerkt waren.

2.4 Inputgegevens*2.4.1 Studiepopulatie*

De studiepoulatie van het model bevat (in de base case) de gehele Nederlandse bevolking van 70 jaar en ouder (tabel 6). Bevolkingsaantallen, alsmede de onderverdeling tussen mannen en vrouwen zijn afkomstig van het Centraal Bureau van de Statistiek.

Gegevens over effectiviteit van vaccinatie, incidentie van HZ, PHN en onderverdeling in de verschillende pijntoestanden zijn afkomstig uit klinische en epidemiologische studies.

In totaal besloeg de Nederlandse bevolking in de leeftijd van 70 jaar en ouder 1,7 miljoen personen. Er wordt aangenomen dat slechts een deel van deze populatie gevaccineerd zal worden. Geschat wordt, dat het hier om 10% van de doelpopulatie gaat (continue vaccinatiegraad). Uitgegaan wordt, dat dit een evenredige samenstelling van de populatie zal zijn, met uitzondering van de naar schatting 10% die niet immunocompetent zijn en niet in aanmerking komen voor vaccinatie. Zij zullen automatisch in de niet-gevaccineerde groep belanden.

Gegevens over vaccineffectiviteit zijn afkomstig uit een grote Amerikaanse RCT (SPS trial, Oxman 2005¹¹) bij immunocompetente volwassenen van 60 jaar en ouder. In deze studie waren twee vooraf gedefinieerde leeftijdsgroepen: 60-69 jaar en 70 jaar en ouder. Zestig procent van de studiepoulatie was man.

Tabel 6: Nederlandse bevolking uitgesplitst naar leeftijd en geslacht (2009)¹⁴

Age (years)	Total population	Males (N=)	(%)	Females (N=)	(%)
50 - 54	1,157,680	581,509	50.23%	576,171	49.77%
55 - 59	1,081,132	544,195	50.34%	536,937	49.66%
60 - 64	1,040,597	522,201	50.18%	518,396	49.82%
65 - 69	747,759	368,170	49.24%	379,589	50.76%
70 - 74	603,510	283,316	46.94%	320,194	53.06%
75 - 79	489,338	210,662	43.05%	278,676	56.95%
80 - 84	345,821	129,189	37.36%	216,632	62.64%
85 - 89	200,625	61,875	30.84%	138,750	69.16%
90 - 94	67,920	15,867	23.36%	52,053	76.64%
95 - 99	15,076	2,574	17.08%	12,502	82.92%
100+	1,766	302	17.08%	1,464	82.92%

Conclusie studiepoulatie:

De WAR kan zich vinden in de gekozen studiepoulatie.

2.4.2 Effectiviteit

2.4.2.1 Invoergegevens model

Incidentie HZ

Voor het schatten van de incidentie van optreden van HZ is gebruik gemaakt van Nederlandse epidemiologische data, zoals gerapporteerd door De Melker et al⁸ en weergegeven in de vorige sectie in tabel 2. De gemiddelde incidentie van HZ in Nederland ligt rond 0,3%. In de oudere populatie stijgt deze tot 0,75% bij 70-74 jarigen en 0,84% bij de groep >80 jaar. Deze incidentiecijfers zijn bepaald aan de hand van huisartsbezoeken ten gevolge van klachten van de aandoening.

Onderverdeling pijn HZ

Onderverdeling in verschillende pijn toestanden van HZ (pain split) is gemaakt aan de hand van data van de SPS trial¹¹. Door middel van een vragenlijst, toegespitst op pijn bij HZ en PHN (Zoster Brief Pain Inventory, ZBPI¹⁷) is de volgende onderverdeling gemaakt in de vier categorieën geen pijn, milde pijn, matige pijn en ernstige pijn.

Tabel 7. Onderverdeling pijncategorieën binnen HZ, onderverdeeld naar leeftijd.

Age-group	HZ pain split SPS Placebo			
	No	Mild	Moderate	Severe
50-69	27%	41%	18%	14%
70+	26%	32%	23%	19%

In een scenario analyse zijn gegevens gebruikt van de GPRD trial, waar een alternatieve onderverdeling in pijn is gemaakt, op basis van medicijngebruik.

PHN proportie

Om te schatten hoeveel patiënten na HZ, PHN zullen ontwikkelen is een PHN proportie gebruikt. De PHN proportie wordt gedefinieerd als het aandeel patiënten met HZ dat PHN krijgt.

Om de PHN proportie te schatten hebben de aanvragers Nederlandse data gebruikt van Opstelten et al¹⁸. In deze studie wordt een 1-maands definitie gehanteerd van PHN, in tegenstelling tot de 3-maands definitie in de SPS trial.

Aangezien het toewijzen van PHN alleen gebeurt bij dié patiënten die ook pijn ervaren tijdens HZ, wordt de kans op PHN alleen aan de 3 pijngroepen van HZ toegewezen. Er is gecorrigeerd voor het weglaten van de groep 'geen pijn' in de risicoschatting. Dit is gedaan door de PHN proportie in tabel 8 te delen door de proportie HZ minus de 'geen pijn' groep als vermeld in tabel 7. Deze aangepaste PHN proportie is gebruikt in het model.

Tabel 8: aangepaste proportie PHN voor subgroep patiënten HZ met pijn

Age group (years)	Dutch PHN proportion	Dutch PHN proportion adjusted for model definition
50-54	3.90%	5.34%
55-59	6.50%	8.90%
60-64	6.50%	8.90%
65-69	10.70%	14.66%
70-74	10.70%	14.46%
75-79	18.00%	24.32%
80-84	18.00%	24.32%
85-89	18.00%	24.32%
90-94	18.00%	24.32%
95+	18.00%	24.32%

Binnen deze PHN proportie is vervolgens rekening gehouden dat het risico op PHN hoger is bij ernstige pijn tijdens HZ. Aanvullende odds ratio's zijn toegepast om een hoger of lager risico op PHN toe te passen bij ernstige HZ-pijn en milde HZ-pijn respectievelijk (tabel 9).¹⁹

Tabel 9: Aanvullende odds ratio's toegepast op PHN proporties bij de verschillende pijntoestanden HZ.

Pijn toestand in HZ	Odds ratio op proportie PHN
Milde pijn	0,88
Matige pijn	1
Ernstige pijn	2,39

Onderverdeling pijn PHN

Data voor onderverdeling in pijnklassen bij PHN zijn afkomstig van de SPS trial. Aangezien in deze studie op meerdere tijdstippen is gemeten, wordt deze betrouwbaarder geacht. In de SPS trial wordt een 3-maands definitie van PHN gedefinieerd. De aanvragers hebben een simulatiemodel met de overgangskansen (zie volgende sectie) laten uitrekenen welke pijnverdeling in de eerste maand nodig was om op de 3^e maand op de pijnverdeling van de SPS trial uit te komen.

Tabel 10: Pijnverdeling PHN volgens 3-maand en 1-maands definitie, naar leeftijdscategorie.

	PHN Pain Split SPS 3-month definition		
	Mild	Moderate	Severe
50-69	38%	24%	38%
70+	19%	31%	50%
	Derived pain split for the 1-month definition		
	Mild	Moderate	Severe
50-69	42%	9%	49%
70+	17%	16%	67%

Duur pijn PHN

De gemiddelde duur van PHN is gedefinieerd op basis van gegevens uit de SPS trial, en is onderverdeeld naar leeftijdscategorie. De data over de duur van PHN is niet gepubliceerd in de studie van Oxman et al. De aanvragers geven aan de gemiddelde duur te hebben berekend in een ad-hoc analyse op de ruwe trial data. In de SPS trial wordt een PHN definitie van 3-maand gebruikt. De aanvragers geven aan dat het model (gezien de 1-maands cyclus) de 1-maands definitie gebruikt.

Aangenomen is dat de transitie over de verschillende pijntoestanden binnen PHN continue is. Met bovengenoemde pijnverdeling en de gemiddelde duur uit de SPS trial is berekend hoe de transitiekansen tussen de verschillende pijntoestanden moest zijn om op een gemiddelde duur uit te komen als vermeld in tabel 11.

Tabel 11: Gemiddelde duur PHN bij 3-maands definitie

PHN Pain duration (months)	
60-69	8.3
70+	10.9

Herinfectie met HZ (recurrence) en PHN

In het model is slechts een éénmalige mogelijkheid tot herinfectie van HZ verwerkt. Aangenomen is, dat het risico op PHN na HZ gelijk is voor een eerste of tweede episode van HZ.

Risico op een tweede infectie HZ is gebaseerd op in de literatuur geschatte life time risico's op optreden van herinfectie, en deze toe te passen op de levensverwachting van de verschillende 5-jaars leeftijdscategorieën (niet weergegeven) in het model. Het jaarlijks risico op een tweede HZ episode verschilt daarmee per 5-jaars leeftijdscategorie (tabel 12). Cijfers van life time risico's op recurrent HZ lopen uiteen van 1-5%.^{20,21} Uitgegaan is van het gemiddelde van 3%.

Tabel 12: jaarlijkse incidentie herinfectie HZ per leeftijdscategorie bij een life time risico van 3%

Recurrent HZ incidence among patients with a first episode of HZ	
Age Group	Incidence
50 - 54	0.10%
55 - 59	0.12%
60 - 64	0.14%
65 - 69	0.17%
70 - 74	0.22%
75 - 79	0.29%
80 - 84	0.41%
85-89	0.58%
90-94	0.86%
95-99	1.21%
100	1.33%

Mortaliteit

In het model zijn algemene mortaliteitsgegevens van Nederland verwerkt, afkomstig van het CBS.

Er zijn geen (Nederlandse) gegevens bekend over mortaliteit als gevolg van PHN. De aanvragers nemen aan dat er geen mortaliteit geassocieerd is met PHN. In het model is daarmee geen PHN gerelateerde mortaliteit verwerkt.

HZ gerelateerde mortaliteitsgegevens zijn afkomstig uit de studie van De Melker et al.⁸ In de jaren 1996 tot 2001 waren er in Nederland gemiddeld 18 sterfgevallen per jaar als gevolg van HZ. Hiervan vond 97% plaats in de leeftijdsgroep >60 jaar. De aanvragers schatten de jaarlijkse mortaliteit daarmee op 0,071% voor alle 5-jaars leeftijdsgroepen (tabel 13) boven de 60 jaar. De resterende 3% van de sterfgevallen is toegekend aan de leeftijdsgroepen tot 60 jaar.

Tabel 13. Geschatte mortaliteit ten gevolge van HZ⁸

Leeftijdsgroep	Jaarlijkse mortaliteit HZ	Maandelijks mortaliteit HZ
50-59 jaar	0,00232%	0,00019%
60+ jaar	0,07100%	0,00592%

2.4.2.2 Invoer effectiviteitsgegevens door vaccinatie

In het model grijpt effectiviteit van vaccinatie aan op drie parameters: 1) reductie incidentie HZ, 2) reductie incidentie PHN en 3) reductie van de gemiddelde duur van PHN (tabel 15). Alle effectiviteitsgegevens zijn volgens de aanvragers afkomstig uit de SPS trial 11.²² Aangenomen wordt, dat alle andere parameters (oa pijnverdeling binnen HZ en PHN) gelijk blijven in de gevaccineerde patiënten ten opzichte van de niet-gevaccineerde patiënten.

Vaccin effectiviteit (VE) op de reductie van de incidentie PHN is tweeledig: door reductie van een deel van de HZ casussen, zal indirect ook een deel van de PHN casussen voorkomen worden. Echter, in het model wordt bovenop deze indirecte reductie van incidentie PHN, nog een additionele (directe) reductie op de incidentie van PHN door vaccinatie (tabel 14) toegekend. De directe reductie op PHN wordt gebruikt als relatief risico op de PHN proportie in de vaccinatiegroep. Er is niet weergegeven wat de totale VE op PHN incidentie is (indirect en direct effect samen).

Tabel 14: Vaccineffectiviteit op HZ en PHN incidentie naar leeftijdscategorie

Leeftijdsgroep	HZ (direct)	PHN (direct)
60-69	64 %	5 %
70-79	41 %	55 %
80+	18 %	26%

Naast effect op de incidentie van PHN, heeft vaccinatie volgens de aanvragers ook effect op de gemiddelde duur van een episode PHN. Dit zou blijken uit de gegevens van de SPS trial^{11,22}. Het effect van het vaccin op de gemiddelde duur van PHN zoals door de aanvragers gepresenteerd, staat in tabel 15. Op deze wijze vermindert vaccinatie tevens de totale hoeveelheid pijn per PHN episode.

Tabel 15: vaccin effectiviteit op duur PHN

Pain duration PHN (months)		
	Vac	No Vac
60-69	6.1	8.3
70+	7.6	10.9

Aangenomen is dat de duur van de werking van het vaccin 10 jaar bedraagt, aangezien er nog geen langere termijn gegevens beschikbaar zijn dan 7 jaar. Na deze 10 jaar is de vaccineffectiviteit in de base case op 0% gezet.

Discussie effectiviteit:

- PHN proportie: In de studie van Opstelten et al worden cijfers gepresenteerd van incidentie PHN na HZ van zowel de 1-maands als de 3-maands definitie van PHN. Bovengenoemde proporties zijn afkomstig van de 1-maands definitie. Verwacht kan worden dat de incidentie PHN volgens de 1-maands definitie hoger is dan die volgens de 3-maands definitie. Een deel van 1-maands PHN zal immers binnen 3 maanden genezen zijn. Uit de studie van Opstelten et al blijkt de incidentie van 3-maands PHN de helft te bedragen van de in het model gehanteerde 1-maands incidentie. Mogelijk dat er een overschatting wordt gemaakt van het aantal (te voorkomen) PHN casussen volgens de 3-maands definitie.
- HZ mortaliteit: Een meer recente studie van Muhamud et al²³ laat zien dat een deel van de sterfgevallen die worden toegeschreven aan HZ, waarschijnlijk een andere primaire doodsoorzaak kent. Mogelijk valt het aantal te voorkomen sterfgevallen hierdoor lager uit dan nu geschat. Echter, op de totale resultaten blijkt de ICER nauwelijks gevoelig voor HZ gerelateerde mortaliteit.

2.4.2.3 Extrapolatie

De klinische data zijn verkregen over een beperkte periode (gemiddeld 3,1 jaar). Om een realistische schatting te maken over een langere tijdshorizon, zijn de data van de klinische studie geëxtrapoléerd naar levenslang.

In het model zijn (Nederlandse) epidemiologische data van beloop van HZ en PHN gekoppeld aan effectiviteitsgegevens van het vaccin uit de SPS trial. Effectiviteitsgegevens zijn vervolgens gekoppeld aan de verschillende leeftijdscategorieën. Door het model over een tijdshorizon te laten lopen tot de gehele populatie is overleden, worden effecten over een levenslange tijdshorizon gesimuleerd. De aanname daarbij is dat de vaccineffectiviteit als gemeten in de SPS trial over een langere periode aanhoudt dan de gemeten 3,1 jaar (10 jaar in de base case).

De duur van vaccineffectiviteit is te veranderen in het model. Tevens kan (nu in een scenario analyse) rekening worden gehouden dat de vaccin effectiviteit ieder jaar met een vast percentage afneemt (waning rate).

2.4.2.4 Utiliteiten

In het model wordt een combinatie van leeftijds- en geslachtsspecifieke utiliteiten gebruikt met disutiliteiten voor verschillende pijnstadia behorend bij HZ en/of PHN.

Zoals eerder aangegeven is één van de assumpties dat de ernst van de pijnclassificatie bij HZ gelijk wordt verondersteld aan de ernst van dezelfde classificatie bij PHN. In het model worden disutiliteiten toegekend aan de verschillende pijnstadia. 'Ernstige pijn' bij HZ krijgt dus een zelfde disutiliteit als 'ernstige pijn' bij PHN.

De aanvragers geven aan dat er geen Nederlandse leeftijdsspecifieke utiliteiten voorhanden waren. Er is gebruik gemaakt van Engelse leeftijdsspecifieke utiliteiten, afkomstig van de nationale Health Survey uit 1996²⁴. Utiliteiten uit deze studie waren gemeten met EQ-5D en beschikbaar voor 10-jaars leeftijdsintervallen. Aanvullend zijn Canadese cijfers gebruikt, bepaald met HUI-3, die wel beschikbaar waren voor 5-jaars leeftijdsintervallen²⁵. Met behulp van het verloop van de Canadese utiliteiten over de 5-jaars intervallen, zijn voor de Engelse 10-jaars intervallen vervolgens utiliteiten berekend naar 5-jaars intervallen. De uiteindelijk gebruikte waardes staan in tabel 16 weergegeven.

Tabel 16: Leeftijdsspecifieke utiliteiten

Leeftijdsafhankelijke Utiliteiten		
Leeftijd	Mannen	Vrouwen
50-54	0.842	0.833
55-59	0.798	0.778
60-64	0.802	0.782
65-69	0.816	0.775
70-74	0.784	0.745
75-79	0.793	0.740
80-84	0.727	0.680
85+	0.588	0.549

De aanvragers gebruiken Amerikaanse data van Oster et al²⁶ om (dis)utiliteiten voor de verschillende pijnstadia te definiëren. In deze studie zijn mensen met PHN klachten geworven via advertenties. Patiënten waren 65 jaar een ouder, waarvan 60% boven de 75 jaar. 60% was vrouw en gemiddeld hadden zij ruim 3 jaar PHN (3-maands definitie). Utiliteiten zijn met EQ-5D bepaald voor milde, matige en ernstige pijn volgens de Brief Pain Inventory. Gevraagd werd naar deze pijn op het moment van de meting en de week voorafgaand (meest erge moment, minst erge en gemiddelde).

De utiliteiten voor gemiddelde pijnbeleving in de week voor de meting zijn gebruikt voor het model. Deze bedroegen voor mild, matige en ernstige pijn: 0,69; 0,58 en 0,25 respectievelijk. De disutiliteiten voor de verschillende pijntoestanden gebruikt in het model (tabel 17) zijn berekend ten opzichte van de utiliteit behorend bij de toestand 'geen pijn'. Deze is afkomstig van de baseline utiliteit die is gemeten in de SPS trial en bedraagt 0,864. In het model worden de utiliteiten op een multiplicatieve manier berekend met de leeftijdsspecifieke utiliteiten en de relevante disutiliteiten.

Tabel 17: Disutiliteiten bij verschillende pijnstadia

Utility decrements	Oster ²⁶ (Base case)
No pain	0.00
Mild pain	0.201
Moderate pain	0.329
Severe pain	0.711

In de scenario analyses zijn (dis)utiliteiten afkomstig uit andere studies gebruikt. Deze verschillen voornamelijk in een minder grote disutiliteit voor ernstige pijn. Ook zijn in een scenario analyse de disutiliteiten op een additieve manier verrekend door de disutiliteiten af te trekken van de leeftijdsspecifieke utiliteiten. In de meeste gevallen leidt deze aanpak tot een veel lagere utiliteit bij de toestand ernstige pijn.

Discussie:

- In de meegeleverde referenties van de Engelse en Canadese health surveys waren alleen de methoden beschreven, niet de uitkomsten. In het elektronische model staan de utiliteiten uit beide studies, maar het is niet na te gaan of deze getallen overeen komen met de studies.
In een artikel van de EuroQol groep (Stolk et al)²⁷ zijn eveneens utiliteitsgegevens gepresenteerd, uitgesplitst naar 5-jaars leeftijdscategorieën en afkomstig van de Nederlandse bevolking. Deze utiliteiten vallen iets hoger uit dan de utiliteiten gebruikt in het model.
- In de Amerikaanse studie van Oster et al zijn utiliteiten bepaald voor de verschillende pijnstadia. De patiënten uit deze studie hadden allen zeer lang PHN. De utiliteit voor ernstige pijn is bijvoorbeeld 0,25. Dit is bijzonder laag en ook veel lager dan in andere studies. Het is ook mogelijk dat deze patiënten een veel ernstigere vorm van PHN hadden, waardoor de schatting van de utiliteiten (te) laag uitvalt. Het is de vraag of deze patiënten daarmee geheel representatief zijn voor de patiënten uit de SPS studie, of de standaard bevolking. Gezondheidswinst door voorkómen van ernstige pijn bij PHN kan daarmee mogelijk te hoog worden ingeschat.
- In het model is geen optreden van bijwerkingen of complicaties anders dan PHN verwerkt. Er zijn dan ook geen disutiliteiten voor bijwerkingen of complicaties benoemd.

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de gehanteerde utiliteiten in de base case. De WAR is wel van mening dat de utiliteiten met name in de toestand 'ernstige pijn' zeer laag zijn.

2.4.3

Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief horen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden²⁸.

De aanvrager heeft directe medische kosten, direct niet-medische en indirecte niet-medische kosten meegenomen in het model.

In tabel 18 staan de unitkosten vermeld zoals gehanteerd en gepresenteerd door de aanvragers. De kosten zijn afkomstig uit de kostenhandleiding van Oostenbrink et al en Hakkaart-van Roijen (2004 en 2010). Prijzen zijn uitgedrukt in 2009 euro's. Niet vermeld in tabel 18 is de prijs van Zostavax[®]. In de kostenconsequentieraming wordt aangegeven dat de prijs van Zostavax[®] bij opname in het GVS €106,38 zal bedragen. Dit is eveneens de prijs die wordt gebruikt in het model.

Tabel 18: Unitkosten voor medische zorconsumptie

Resources	Description of measurement (including sources)	Unit cost (including sources)
HZ / PHN GP visit (Home)	Monthly GP consultations (home, office and over the phone	€ 44.672 (Dutch costing manual)
HZ / PHN GP visit (GP-office)		€ 22.336 (Dutch costing manual)
HZ / PHN GP visit (Phone)		€ 11.168 (Dutch costing manual)
Specialist visits	It is estimated that at least 90% of the patients will be referred to the anesthesiologist and 10% to other specialists (including neurologist and dermatologist). ²⁷ The cost of a single outpatient visit (enkelvoudig polikliniek bezoek) performed by the anesthesiologist seemed to be the only applicable option according to the Dutch DBC system.	€ 161.10 (For HZ DBC code: DBC 89110001800014 / For PHN DBC code: DBC 89110001300014)
Medication	For the selection of the drugs within each class most likely to be prescribed in a Dutch setting, the Amsterdam formulary and the GIP database were used. Medication costs were taken from www.medicijnkosten.nl and the lowest price per drug was used.	Medication cost per episode (drug cost per day X number of days treated)
Antivirals	Famciclovir	€ 116.97
	Aciclovir	€ 28.83
	valaciclovir hydrochlorid	€ 103.87
Topical	zink oxide	€ 4.1
	Capsaicin	€ 2.01
	Lidocaine	€ 9.88
Paracetamol	Paracetamol	€ 3.42
NSAID's	Ibuprofen	€ 5.41
	naproxen sodium	€ 2.23
	Diclofenac+ gastric protection	€ 2.32
Paracetamol+NSAID's	Paracetamol +NSAID's	€ 6.74
Weak-opioids	codeine phosphate	€ 5.25
	tramadol hydrochloride	€ 24.89
	co-codamol	€ 16.98
Strong opioids	Buprenorphine	€ 87.77
	oxycodone hydrochloride	€ 25.29
	morphine sulphate	€ 58.09
	Fentanyl	€ 251.17

	pentazocine hydrochloride	€ 75.68
TCA	Amitriptyline	€ 3.59
	Nortriptyline	€ 12.86
Anticonvuls	Carbamazepine	€ 28.24
	Gabapentin	€ 73.17
	Pregabalin	€ 73.35
Hospitalisation	The hospitalisation unit cost was obtained from the literature and was inflated to 2009 to produce the weighted inpatient stay cost.	€ 359.24
Average hourly productivity cost (€)*	Oostenbrink et al 2004 (inflated to 2009 values)	€47.44

2.4.3.1 Directe medische kosten

De directe medische kosten (of directe kosten binnen de gezondheidszorg) zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling.

In het model zijn de volgende kostencategorieën meegenomen: huisartsbezoek; medicatie voor HZ en PHN; bezoek aan specialist en ziekenhuisopnames. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2009.

Huisartsbezoek

Volgens de aanvragers zijn er geen goede Nederlandse gegevens beschikbaar over huisartsbezoek bij de verschillende pijnstadia van HZ en PHN. In het model zijn Engelse data gebruikt uit de studie van Gauthier et al²¹. Gemiddeld werd per HZ episode (maand) 1,4 consulten bij de huisarts gedaan en per PHN episode 1,2 consulten per maand. In tabel 19 staan het gemiddeld aantal consulten uitgesplitst naar ernst. De categorie 'overig' beslaan onder andere telefonische consulten. Het gemiddeld aantal consulten is in het model alleen afhankelijk van de ernst van de aandoening, en niet van de leeftijd.

Tabel 19: Gemiddeld aantal consulten huisarts per maand.

GPRD Analysis - Mean number of visits				
HZ Pain Severity	GP Surgery	Home	Other	Total
No Pain	0.77	0.02	0.07	0.86
Mild Pain	1.85	0.03	0.10	1.98
Moderate Pain	2.16	0.07	0.11	2.35
Severe Pain	2.60	0.07	0.17	2.84
PHN (1 month) Pain Severity	GP Surgery	Home	Other	Total
Mild Pain	1.21	0.00	0.01	1.22
Moderate Pain	1.21	0.01	0.02	1.24
Severe Pain	1.18	0.00	0.02	1.20

Bezoek aan specialist

Schattingen voor bezoek aan specialist zijn afkomstig van expert opinion²⁹. Van Wijk et al heeft geschat dat doorverwijzen naar een medisch specialist tijdens de acute fase ongeveer 2% bedraagt. Tijdens PHN werd geschat dat 90% naar een anesthesioloog verwezen werden en 10% naar een andere medisch specialist. In tabel 20 staan de geschatte maandelijkse kansen op bezoek aan een medisch specialist. Net als huisartsbezoeken, is de kans op bezoek aan een medisch specialist alleen afhankelijk van de ernst van de aandoening, en niet afhankelijk van leeftijd.

Tabel 20: maandelijkse kans bezoek medisch specialist.

Monthly contacts HZ	
Source: Dutch Expert opinion (Opstellen)	
No pain	0.00
Mild pain	0.00
Moderate pain	0.01
Severe pain	0.01
Monthly contacts PHN	
Source: Dutch Expert opinion (Opstellen)	
No pain	Na
Mild pain	0.01
Moderate pain	0.10
Severe pain	0.30

Ziekenhuisopname

Leeftijdsspecifieke kansen op ziekenhuisopname en gemiddeld duur van verblijf zijn afkomstig van de studie van De Melker et al⁸ (tabel 20). Dit betreft cijfers over HZ. Er is aangenomen dat dezelfde maandelijkse kansen gelden voor PHN.

Tabel 21: Schatting kansen op ziekenhuisopname en gemiddelde duur van verblijf.

Hospitalisation rates and LOS due to HZ/PHN											
Age (years)	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74	75 - 79	80 - 84	85 - 89	90 - 94	95 - 99	100
HZ											
No pain	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
LOS	7.7	8.6	9.5	9.6	14.4	15	19.2	18	18	18	18
Mild	0.7%	0.9%	1.1%	1.9%	2.4%	2.3%	2.3%	2.3%	2.3%	2.3%	2.3%
LOS	7.7	8.6	9.5	9.6	14.4	15	19.2	18	18	18	18
Moderate	0.7%	0.9%	1.1%	1.9%	2.4%	2.3%	2.3%	2.3%	2.3%	2.3%	2.3%
LOS	7.7	8.6	9.5	9.6	14.4	15	19.2	18	18	18	18
Severe	0.7%	0.9%	1.1%	1.9%	2.4%	2.3%	2.3%	2.3%	2.3%	2.3%	2.3%
LOS	7.7	8.6	9.5	9.6	14.4	15	19.2	18	18	18	18
PHN											
Mild	0.7%	0.9%	1.1%	1.9%	2.4%	2.3%	2.3%	2.3%	2.3%	2.3%	2.3%
LOS	7.7	8.6	9.5	9.6	14.4	15	19.2	18	18	18	18
Moderate	0.7%	0.9%	1.1%	1.9%	2.4%	2.3%	2.3%	2.3%	2.3%	2.3%	2.3%
LOS	7.7	8.6	9.5	9.6	14.4	15	19.2	18	18	18	18
Severe	0.7%	0.9%	1.1%	1.9%	2.4%	2.3%	2.3%	2.3%	2.3%	2.3%	2.3%
LOS	7.7	8.6	9.5	9.6	14.4	15	19.2	18	18	18	18

Voor alle bovenstaande zorgconsumptie geldt dat de prijs opgebouwd is uit de unitkosten vermenigvuldigd met de kans op de zorgconsumptie. In het geval van

ziekenhuisopname nog vermenigvuldigd met de duur van verblijf.

Medicatiegebruik

Het NHG adviseert in zijn farmacotherapeutische richtlijnen over herpes zoster en over pijnbestrijding o.a. het gebruiken van een antiviraal middel (aciclovir, famciclovir en valaciclovir¹) binnen 48 to 72 uur na uitbreken van de eruptie. Voor de behandeling van neuropathische pijn zijn de farmacotherapeutische behandelingsmogelijkheden:

- Antidepressiva (onder andere amitriptyline, nortriptyline, SSRI's, duloxetine).
- Anti-epileptica (onder andere carbamazepine, fenytoïne, gabapentine, pregabaline).
- Overige middelen (onder andere opioïden, capsicumcrème).

Tabel 22: Kans op medicatiegebruik HZ en PHN, onverdeeld naar ernst van de aandoening.

Medication mostly prescribed		Prescription probability HZ				Prescription probability PHN		
Type	Generic	no pain	mild pain	moderate pain	severe pain	mild pain	moderate pain	severe pain
Antivirals	famciclovir	0.05	0.05	0.05	0.05	-	-	-
	aciclovir	0.02	0.02	0.02	0.02	-	-	-
	valaciclovir	0.11	0.11	0.11	0.11	-	-	-
	hydrochlorid							
Topical	zink oxide	0.04	0.04	0.04	0.04	-	-	-
	capsaicin	-	-	-	-	0.02	0.02	0.02
	lidocaine	-	0.01	0.03	0.05	0.02	0.05	0.05
Paracetamol	paracetamol	-	0.8	0.5	-	0.2	-	-
NSAID's	ibuprofen	-	0.01	0.05	0.04	0.05	0.08	0.08
	naproxen sodium	-	0.01	0.03	0.03	0.03	0.05	0.05
	Diclofenac+ maagresistentie	-	0.01	0.03	0.03	0.03	0.05	0.05
Paracetamol +NSAID's	Para.+NSAID	-	0.05	0.15	0.35	0.35	0.4	0.3
Weak-opioids	codeine phosphate	-	0.03	0.05	0.12	-	0.03	0.03
	tramadol	-	0.03	0.05	0.12	-	0.03	0.03
	hydrochloride	-	0.03	0.05	0.12	-	0.03	0.03
	co-codamol	-	0.03	0.05	0.12	-	0.03	0.03
Strong opioids	buprenorphine	-	-	-	0	-	-	0
	oxycodone hydrochloride	-	-	-	0.02	-	-	0.02
	morphine sulphate	-	-	-	0.03	-	-	0.03
	fentanyl	-	-	-	0.03	-	-	0.03
	pentazocine hydrochloride	-	-	-	0	-	-	0
TCA	amitriptyline	-	-	-	0.49	0.2	0.23	0.25
	nortriptyline	-	-	-	0.21	0.2	0.23	0.25
Anticonvuls.	carbamazepine	-	-	-	0.06	0.06	0.29	0.29
	gabapentin	-	-	-	0.06	0.03	0.15	0.15
	pregabalin	-	-	-	0.02	0.01	0.06	0.06

¹ Famciclovir en valaciclovir zijn sinds kort niet meer geregistreerd voor de behandeling van HZ.

Volgens de studie van Opstelten et al over de Nederlandse huisartsenpraktijk krijgt slechts een kleine groep van HZ patiënten een antivirale behandeling voorgeschreven (22,5%).

In tabel 22 staan de kansen op medicatiegebruik voor HZ en PHN op basis van Nederlandse schattingen³⁰.

Evenals de andere zorgkosten, zijn kosten ten gevolge van medicatiegebruik alleen afhankelijk van de ernst van de aandoening en onafhankelijk van de leeftijd. In tabel 23 zijn de gemiddelde medicatiekosten weergegeven voor de verschillende ernst in aandoening.

Tabel 23: Overzicht medicatiekosten HZ/ PHN onderverdeeld naar ernst

Medication	50-54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74	75 - 79	80 - 84	85 - 89	90 - 94	95 - 99	100
Herpes zoster											
No pain	€ 18.01	€ 18.01	€ 18.01	€ 18.01	€ 18.01	€ 18.01	€ 18.01	€ 18.01	€ 18.01	€ 18.01	€ 18.01
Mild	€ 22.70	€ 22.70	€ 22.70	€ 22.70	€ 22.70	€ 22.70	€ 22.70	€ 22.70	€ 22.70	€ 22.70	€ 22.70
Moderate	€ 23.80	€ 23.80	€ 23.80	€ 23.80	€ 23.80	€ 23.80	€ 23.80	€ 23.80	€ 23.80	€ 23.80	€ 23.80
Severe	€ 48.67	€ 48.67	€ 48.67	€ 48.67	€ 48.67	€ 48.67	€ 48.67	€ 48.67	€ 48.67	€ 48.67	€ 48.67
Post-herpetic neuralgia											
Mild	€ 11.60	€ 11.60	€ 11.60	€ 11.60	€ 11.60	€ 11.60	€ 11.60	€ 11.60	€ 11.60	€ 11.60	€ 11.60
Moderate	€ 32.65	€ 32.65	€ 32.65	€ 32.65	€ 32.65	€ 32.65	€ 32.65	€ 32.65	€ 32.65	€ 32.65	€ 32.65
Severe	€ 42.09	€ 42.09	€ 42.09	€ 42.09	€ 42.09	€ 42.09	€ 42.09	€ 42.09	€ 42.09	€ 42.09	€ 42.09

2.4.3.2 Directe niet-medische kosten

Directe niet-medische kosten (of kosten buiten de gezondheidszorg) zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorgs maar die wel een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

In de base case zijn zowel reiskosten als mantelzorgkosten geïncludeerd. De berekening voor reiskosten is gebaseerd op de kostenhandleiding. Er waren geen gegevens in de literatuur beschikbaar voor de hoeveelheid mantelzorg die nodig is bij HZ en PHN. Aannames zijn gebaseerd op schattingen van experts op het gebied van pijnbestrijding. Aangenomen wordt, dat de hoeveelheid mantelzorg die nodig is, afhankelijk is van de mate van pijn bij HZ en PHN, en er geen verschil tussen HZ en PHN bestaat binnen een pijnklasse. In het model wordt er van uitgegaan dat alle personen met pijn mantelzorg ontvangen.

In het model is uitgegaan van de volgende hoeveelheid mantelzorg:

- Geen pijn - geen mantelzorg
- Milde pijn - 0,5 uur/ dag; 14 uur/ maand
- Matige pijn - 1 uur /dag; 28 uur/ maand
- Ernstige pijn - 2 uur/ dag; 56 uur/ maand

Voor een uur mantelzorg wordt gemiddeld €12,50 gerekend²⁸.

Voor de berekening van reiskosten wordt voor een ziekehuisbezoek een afstand van 7 km aangehouden (€ 5,8 retour) en voor huisartsbezoek een afstand van 1,1 km (€ 0,44)²⁸.

2.4.3.3 Indirecte niet-medische kosten

Indirecte niet-medische kosten zijn kosten gemaakt buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

In het model zijn productiviteitskosten meegenomen. Het model is ontworpen om ook toegepast te kunnen worden bij een bevolking vanaf 50 jaar, waarvan verwacht kan worden dat een groot deel nog deel zal nemen aan het arbeidsproces.

Volgens Nederlandse cijfers van het CBS, neemt 5% van de mannelijke bevolking van 70 jaar en ouder nog deel aan het arbeidsproces³¹. Voor deze groep zijn productiviteitsverliezen meegenomen in het maatschappelijk perspectief.

Gegevens over het aantal dagen die gemiddeld genomen verzuimd werden, zijn afkomstig van Engelse expert opinion. De aanvragers geven aan dat deze besproken zijn in een Nederlandse expert meeting. In tabel 24 staan het geschatte aantal dagen werkverzuim per episode HZ/ PHN.

Door de aanvragers wordt bij vermeld dat voor het gemiddelde aantal dagen per maand aan werkverzuim bij PHN, het ondergenoemde aantal nog gedeeld moet worden door de duur.

Tabel 24: Geschat aantal dagen werkverzuim ten gevolge van HZ/ PHN

	Production loss	Source
Production loss in days HZ per episode		
No pain	8.75	UK data
Mild pain	9.63	
Moderate pain	12.25	
Severe Pain	21	
Production loss in days PHN per episode		
No pain	NA	UK data
Mild pain	8.75	
Moderate pain	31.5	
Severe Pain	70.5	

Discussie Kosten:

- Zorgconsumptie is geschat deels op Nederlandse en deels op Engelse data, aangevuld met Nederlandse expert opinion.
- Bedragen lijken deels afkomstig van een oudere versie van de kostenhandleiding en zijn vervolgens gecorrigeerd naar 2009 euro's. Gezien het moment van indienen van het dossier, had gecorrigeerd moeten worden naar 2013 euro's.
- Onzekerheden omtrent de schattingen van kosten zijn onderzocht in de gevoeligheidsanalyse door de kosten van zorgconsumptie arbitrair met +/- 20% te variëren. Behalve ten aanzien van de toedieningskosten en de vaccinprijs, blijkt het model weinig gevoelig voor aannames over de kosten van zorgconsumptie (zie sectie resultaten).

- Ondanks de hoge leeftijd van de patiënten zijn productiviteitsverliezen berekend voor de 5% van de Nederlandse mannen die nog deel zouden nemen aan het arbeidsproces. De schattingen voor werkverzuim zijn echter met veel onzekerheden omgeven. Er lijkt er geen rekening te zijn gehouden met part-time werken. Bovendien is de WAR van mening dat de kosten ten gevolge van productiviteitsverlies (te) hoog zijn ingeschat.

Conclusie kosten:

De WAR kan zich niet geheel vinden in de gehanteerde kosten. Onzekerheden betreffende de kosten van zorgconsumptie zijn voldoende onderzocht in de gevoeligheidsanalyses. Op basis van de resultaten (zie volgende sectie) kan verwacht worden dat een nauwkeurigere schatting van deze kosten op basis van de meest recente kostenhandleiding, niet zal leiden tot een andere uitkomst van de ICER. De WAR is van mening dat de kostprijzen van de direct medische kosten geen aanpassing behoeven.

2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses

2.5.1 Validatie

2.5.1.1 Interne validatie

De aanvragers geven aan dat er verschillende validatiestappen zijn ondernomen. Ze geven aan dat het model de exacte data van de SPS trial over de eerste 3 jaar kan repliceren. Er zijn verschillende aanvullende aanpassingen gedaan aan het model, met verschillende (teams van) experts. In dit rapport staan de laatste aanpassingen zoals in het model verwerkt en in de aanvullende documenten aangegeven.

2.5.1.2 Externe validatie

De aanvragers geven aan dat het model gebruikt is voor twee peer-reviewed artikelen^{32,33}. Uitkomsten van deze artikelen lieten een lagere ICER zien, dan in dit rapport wordt gepresenteerd. De aanvragers geven aan dat dit te wijten is aan conservatievere aannames voor de Nederlandse situatie, waaronder de duur van PHN, die ertoe leiden dat de effecten minder gunstig worden berekend. Als gevolg van deze conservatievere aannames valt de ICER hoger uit.

Discussie validatie

- De aanvragers geven het aantal HZ en PHN casussen dat in de SPS trial werd geobserveerd weer, zowel in de vaccinatie als placebo arm, en geven aan de het model deze exact replicateert. Er worden geen gegevens getoond betreffende de gemiddelde duur van PHN dat door het model wordt gegenereerd. Aangezien de resultaten van de analyse alleen worden weergegeven als totaal van de hele studiepopulatie (1,7 miljoen mensen) is moeilijk te interpreteren of de gepresenteerde incrementele effecten overeenkomen met de literatuur.

Conclusie validatie

De WAR is van mening dat de validatiestappen voldoende zijn toegelicht.

2.5.2 Gevoeligheidsanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

2.5.2.1 Univariante gevoeligheidsanalyses en scenario analyses

De aanvragers hebben een aantal univariate en scenario analyses uitgevoerd. In het dossier wordt gemeld dat de volgende variabelen daarbij zijn onderzocht:

- Alternatieve PHN proportie, afkomstig uit GPRD studie.
Engelse data over het risico van PHN na HZ uit de studie van Gauthier et al³⁴ zijn als onder (Tabel 25) verwerkt in scenario analyse. Dit scenario gaat uit van een hoger risico op PHN na HZ dan in de base case. De proporties zijn aangepast om te corrigeren voor de aanname dat PHN niet na HZ zonder pijn optreedt.
Daarnaast is in dit scenario ook een andere verhouding tussen mannen en vrouwen aangenomen: 65,4% van de casussen vind bij vrouwen plaats.

Tabel 25: Alternatieve PHN proportie uit Gauthier et al, volgens 1-maands definitie)

Age	PHN proportion		
	GPRD (1)	GPRD (3)	Adapted GPRD(1) for model
50-54	10.30%	7.60%	14.10%
55-59	13.70%	9.80%	18.80%
60-64	15.70%	11.00%	21.50%
65-69	18.70%	13.10%	25.60%
70-74	22.50%	15.20%	30.40%
75-79	26.60%	18.00%	36.00%
80-84	28.90%	20.60%	39.00%
85+	25.90%	18.50%	35.00%

- Alternatieve verdeling PHN pijntoestanden
Pijnverdeling op basis van medicatie zoals voorgeschreven in de GPRD studie²¹. Vergeleken met de pijnverdeling in de base case (tabel 10), is in dit scenario de proportie mild en matige pijn veel groter. In de base case was 67% in de ernstige categorie.

Tabel 26: Alternatieve pijnverdeling PHN op basis van medicatie gebruik in de GPRD studie

GPRD	Mild	Matig	Ernstig
Leeftijd 50-69	47,30%	42,00%	10,70%
Leeftijd 70+	33,80%	54,20%	12,10%

- Alternatieve PHN duur (langer)
In dit scenario is uitgegaan van de gemiddelde duur van PHN zoals gevonden in de studie door Van Lier et al³⁵. De gemiddelde duur van PHN is in dit scenario verhoogd naar 2,8 jaar (33,6 maanden). Tevens is een scenario toegevoegd afkomstig van een ad-hoc analyse (2014) van de gemiddelde PHN duur afkomstig van de meest recente data van de SPS trial.

Tabel 27: Alternatieve data duur PHN op basis van recentere post-hoc analyse SPS trial.

SPS data provided in 2006 and used in baseline analyses

Finalized SPS data provided in Jan 2014

Pain duration PHN (months)			Pain duration PHN (months)		
	Vac	No Vac		Vac	No Vac
60-69	6.1	8.3	60-69	6.47	8.92
70+	7.6	10.9	70+	7.24	11.67

- Vaccin effectiviteit
Om de impact van de vaccineffectiviteit te toetsen is gevarieerd rond de 95% betrouwbaarheidsintervallen. Het lijkt hier alleen te gaan om de vaccineffectiviteit op HZ.

In de tabel 28 staan de 95% betrouwbaarheidsintervallen zoals deze in het elektronische model vermeld zijn. Er is niet toegelicht hoe overweg is gegaan met het onderste (negatieve) limiet van de 80+ populatie.

Tabel 28: Limieten gevoeligheidsanalyse vaccineffectiviteit

Leeftijdsgroep	HZ (direct)	Bovenste 95% limiet	Onderste 95% limiet
60-69	64 %	71,0%	56,0%
70-79	41 %	52,0%	28,0%
80+	18 %	48,0%	-29,0%

- Scenario waarbij de duur van PHN gelijk is tussen gevaccineerde en niet-gevaccineerde populatie.
- Afname vaccineffectiviteit over tijd
In de base case is aangenomen dat de vaccineffectiviteit een vast periode aanhoudt en binnen deze periode niet veranderd. In een gevoeligheidsanalyse is de assumptie getoetst dat de vaccineffectiviteit jaarlijks met 8,3% afneemt (waning rate)³⁶.
- Variatie in duur van de werking van vaccin
In de base case wordt aangenomen dat de duur van werkzaamheid van het vaccin 10 jaar bedraagt. In scenario analyses is aangenomen dat de werkzaamheid 7,5 jaar, 20 jaar en levenslang bedraagt.
- Alternatieve disutiliteiten voor pijn toestanden
Om de impact van utiliteiten te toetsen op de uitkomsten, zijn twee extra scenario analyses uitgevoerd met disutiliteiten zoals gerapporteerd in twee andere studies dan Oster et al. Het gaat om disutiliteiten uit de SPS trial zelf en uit de studie van Bala et al³⁷. Disutiliteiten zijn bij deze studies met name in de toestand ernstige pijn beduidend lager.

Tabel 29: Alternatieve disutiliteiten voor scenario analyses.

Utility decrements	Oster ²⁶ (Base case)	Bala ³⁷	SPS, Pellissier ³⁶
No pain	0.00	0.00	0.14
Mild pain	0.31	0.27	0.23
Moderate pain	0.42	0.40	0.32
Severe pain	0.75	0.53	0.45

- Alternatieve berekening utiliteiten op een additieve wijze, door de disutiliteit af te trekken van de leeftijdsspecifieke basisutiliteit. In de base case worden deze op multiplicatieve wijze berekend.
- Subpopulaties leeftijdsgroepen: 70-79 jaar en 80 jaar en ouder.
- Variatie van kosten behorend bij het maatschappelijk perspectief. Aanname dat de kosten of consumptie van mantelzorg 50% is van de base case.
- Variatie van kosten
Verschillende tarieven van vaccinkosten €100 - €150, variatie van kosten van zorgconsumptie met +/- 20%, halvering van de prijs van toediendingskosten van het vaccin, alternatief bedrag van toediendingskosten à €9 in plaats van €22,30
- Overige parameters, waaronder alternatieve disconteringen, toedienen van boostervaccinaties, en een hogere vaccinatiegraad

Discussie:

- Uit het elektronische model blijkt dat er meer variabelen zijn onderzocht in de univariate en scenario analyses dan vermeld in het dossier. Ook bleken een aantal variabelen anders vermeld bij de invoergegevens dan in het dossier vermeld stond. In dit rapport zijn de invoergegevens weergegeven zoals in het elektronische model vermeld.
In de sectie resultaten zijn de resultaten van de gevoeligheidsanalyses weergegeven, afkomstig uit het elektronische model.
- Er zijn veel gevoeligheidsanalyses uitgevoerd. In de base case is aangenomen dat er verschil is in de duur van PHN in de vaccinatie- en controlegroep. Onduidelijk is of er in het scenario met gemiddelde duur van Van Lier et al, ook onderscheid in duur van PHN tussen de twee groepen is gemaakt.

2.5.2.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Tabel 30 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de univariate en de probabilistische gevoeligheidsanalyse en de bijbehorende kansverdelingen.

Tabel 30: Parameters en verdelingen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse

Parameter		Base case	Distribution type	α	β	Sources
HZ Vaccine efficacy	50-54	63,90%	Lognormal	-1,02	0,11	FDA
	55-59	63,90%	Lognormal	-1,02	0,11	FDA
	60-64	63,90%	Lognormal	-1,02	0,11	FDA
	65-69	64,00%	Lognormal	-1,02	0,11	FDA
	70-74	41,00%	Lognormal	-0,53	0,10	FDA
	75-79	41,00%	Lognormal	-0,53	0,10	FDA
	80-84	18,00%	Lognormal	-0,20	0,23	FDA
	85-89	18,00%	Lognormal	-0,20	0,23	FDA
	90-94	18,00%	Lognormal	-0,20	0,23	FDA
	95-99	18,00%	Lognormal	-0,20	0,23	FDA
	100	18,00%	Lognormal	-0,20	0,23	FDA
Vaccine Duration	Yearly waning rate	0,00%	None	0%	8,3%	Merck
HZ primary care costs	No pain	18,74	Normal	18,7	1,9	GPRD report
	Mild pain	43,74	Normal	43,7	4,5	GPRD report
	Moderate pain	52,86	Normal	52,9	5,4	GPRD report
	Severe pain	63,21	Normal	63,2	6,5	GPRD report
PHN primary care costs	Mild pain	27,17	Normal	27,2	2,8	GPRD report
	Moderate pain	27,65	Normal	27,6	2,8	GPRD report
	Severe pain	26,70	Normal	26,7	2,7	GPRD report
HZ/PHN utility decrements	Mild	0,69	Beta	1961	881	Oster (<i>J Pain</i> 2005;6:356-63)
	Moderate	0,58	Beta	744	539	Oster (<i>J Pain</i> 2005;6:356-63)
	Severe	0,25	Beta	187	561	Oster (<i>J Pain</i> 2005;6:356-63)
HZ incidence (monthly)	50-54	0,03%	Beta	96	294775	SENTINELLES
	55-59	0,05%	Beta	96	209769	SENTINELLES
	60-64	0,05%	Beta	96	174554	SENTINELLES
	65-69	0,05%	Beta	96	177951	SENTINELLES
	70-74	0,06%	Beta	96	153968	SENTINELLES
	75-79	0,06%	Beta	96	159339	SENTINELLES
	80-84	0,06%	Beta	96	147980	SENTINELLES
	85-89	0,07%	Beta	96	137294	SENTINELLES
	90-94	0,07%	Beta	96	137294	SENTINELLES
	95-99	0,07%	Beta	96	137294	SENTINELLES
	100	0,07%	Beta	96	137294	SENTINELLES
PHN incidence	50-54	5,34%	Beta	91	1610	EPIZOD
	55-59	8,90%	Beta	87	894	EPIZOD
	60-64	8,90%	Beta	87	894	EPIZOD
	65-69	14,66%	Beta	82	476	EPIZOD

	70-74	14,46%	Beta	82	485	EPIZOD
	75-79	24,32%	Beta	72	225	EPIZOD
	80-84	24,32%	Beta	72	225	EPIZOD
	85-89	24,32%	Beta	72	225	EPIZOD
	90-94	24,32%	Beta	72	225	EPIZOD
	95-99	24,32%	Beta	72	225	EPIZOD
	100	24,32%	Beta	72	225	EPIZOD
HZ mortality rate (monthly)	50-54	0,00%	None			De Melker
	55-59	0,00%	None			De Melker
	60-64	0,00%	None			De Melker
	65-69	0,00%	None			De Melker
	70-74	0,00%	None			De Melker
	75-79	0,00%	None			De Melker
	80-84	0,00%	None			De Melker
	85-89	0,00%	None			De Melker
	90-94	0,00%	None			De Melker
	95-99	0,00%	None			De Melker
	100	0,00%	None			De Melker
PHN Vaccine efficacy	50-54	5,00%	Lognormal	-0,05	0,24	FDA
	55-59	5,00%	Lognormal	-0,05	0,24	FDA
	60-64	5,00%	Lognormal	-0,05	0,24	FDA
	65-69	5,00%	Lognormal	-0,05	0,24	FDA
	70-74	55,00%	Lognormal	-0,80	0,31	FDA
	75-79	55,00%	Lognormal	-0,80	0,31	FDA
	80-84	26,00%	Lognormal	-0,30	0,42	FDA
	85-89	26,00%	Lognormal	-0,30	0,42	FDA
	90-94	26,00%	Lognormal	-0,30	0,42	FDA
	95-99	26,00%	Lognormal	-0,30	0,42	FDA
	100	26,00%	Lognormal	-0,30	0,42	FDA
HZ - Travel and informal care costs	No pain	0,35	Normal	0,3	0,0	GPRD report
	Mild pain	175,96	Normal	176,0	18,0	GPRD report
	Moderate pain	351,18	Normal	351,2	35,8	GPRD report
	Severe pain	701,37	Normal	701,4	71,6	GPRD report
PHN - Travel and informal care costs	Mild pain	175,60	Normal	175,6	17,9	GPRD report
	Moderate pain	351,13	Normal	351,1	35,8	GPRD report
	Severe pain	702,28	Normal	702,3	71,7	GPRD report

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

3.1 Incrementele en totale effecten

Vaccinatie met Zostavax® ter preventie van HZ en PHN in 10% van de bevolking van 70 jaar en ouder resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van geen vaccinatiestrategie van 380 QALYs. Tevens voorkomt deze strategie 3195 gevallen HZ en, afhankelijk van de gehanteerde definitie, 884-935 casussen PHN (zie tabel 31).

Tabel 31: resultaten gediscoteerde effecten base case

Results	Lifetime	Vac Policy	No Vac Policy	Difference
Effectiveness	QALYs	11 534 865	11 534 485	380
	HZ Cases	140 848	144 043	3 195
	PHN Cases (1 month def)	23 473	24 407	935
	PHN Cases (3 month def)	21 825	22 709	884

3.2 Incrementele en totale kosten

Vaccinatie met Zostavax® resulteert in € 14,4 miljoen extra kosten gerekend vanuit het maatschappelijk perspectief. Zie tabel 32 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Tabel 32: Resultaten totale en incrementele kosten Zostavax® base case

Cost categories	Discount rate 4%			Discount rate 0%		
	Vaccination	No vaccination	Difference	Vaccination	No vaccination	Difference
Total cost (societal)	€ 198.754.084	€ 184.395.096	€ 14.358.988	€ 264.081.720	€ 251.463.721	€ 12.617.999
Direct costs-(TPP)	€ 61.847.926	€ 41.263.268	€ 20.584.659	€ 76.430.505	€ 56.195.680	€ 20.234.825

3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De aanvrager rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs): € 37.816 per QALY ten opzichte van geen vaccinatie (zie tabel 33).

Tabel 33: Incrementele kosteneffectiviteitsratio's base case

ICER	Discounted
Societal Perspective	
Incremental cost per QALY	€37.816
Cost per HZ Case Avoided	€4.494
Cost per PHN Case Avoided (1 month def)	€15.363
Cost per PHN Case Avoided (3 month def)	€16.243
TPP perspective	
Incremental cost per QALY	€54.212
Cost per HZ Case Avoided	€6.443
Cost per PHN Case Avoided (1 month def)	€22.024
Cost per PHN Case Avoided (3 month def)	€23.286

3.4 Gevoeligheidsanalyses

3.4.1 Univariate gevoeligheidsanalyses en scenario analyses

In tabel 34 staan de resultaten weergegeven van de gevoeligheidsanalyses zoals vermeld in het elektronische model. De gevoeligheidsanalyses laten zien dat de ICER vooral gevoelig is voor variatie van incidentie en duur van PHN, en utiliteitswaarden.

Hogere incidentie van PHN en een langere duur van PHN verlaagden de ICER tot € 6.888 en € 8.969 per QALY respectievelijk. Terwijl alternatieve utiliteitswaarden, die met name tot een minder lage disutiliteit bij ernstige pijn leiden, resulteerden in een ICER van €68.634/ QALY. Indien wordt aangenomen dat Zostavax[®] geen effect heeft op de duur van een PHN episode, stijgt de ICER naar €45.362

Variatie in kosten gemoeid met zorgconsumptie hadden nauwelijks invloed op de hoogte van de ICER, zoals wordt geïllustreerd door het excluderen van kosten van ziekenhuisopname. Indien wordt aangenomen dat de consumptie van mantelzorg slechts 50% van de aangenomen waarde bedraagt, stijgt de ICER naar €45.185. Ook is de ICER gevoelig voor vaccinprijs en toedieningskosten.

De subgroepanalyses laten zien dat er veel verschil is in kosteneffectiviteit tussen verschillende leeftijdsgroepen. De ICER bij de groep van 80 jaar en ouder bedraagt €80.667, terwijl de ICER bij de groep in de leeftijd 70-79 jaar €26.844 bedraagt.

Tabel 34: resultaten univariate gevoeligheidsanalyses en scenario analyse bij de populatie van 70 jaar en ouder, een vaccinatiegraad van 10% en werkingsduur van het vaccin van 10 jaar.

Results	Societal Perspective - Lifetime Results		
	Incremental Cost	Incremental Utilities	ICUR
Base Case	€14.358.988	380	€37.816
Discount rates			
0% for outcomes and costs	€12.617.999	410	€30.768
03% for costs; 03% for outcomes	€13.971.140	353	€39.626
04% for costs; 04% for outcomes	€14.358.988	336	€42.724
Epidemiology			
HZ Incidence	€9.275.758	625	€14.843
PHN Incidence	€5.682.346	825	€6.888
HZ Related Mortality	€14.358.983	379	€37.890
GPRD PHN proportion & gender split	€6.890.629	781	€8.822
GPRD PHN Split	€16.569.480	267	€62.049
PHN Duration = 2.8 years	€6.886.362	768	€8.969
PHN duration (new Merck data)	€14.338.026	379	€37.863
Neutral sex ratio	€14.338.026	379	€37.863
Management care of HZ			
No Hospitalisation	€14.824.790	380	€39.043
Informal care costs decreased	€17.156.986	380	€45.185

by 50%			
Vaccine Admin Cost			
€11,17	€12.440.114	380	€2.763
€9,00	€12.065.994	380	€1.777
Vaccine Coverage			
10%	€14.358.988	380	€7.816
20%	€8.717.977	759	€7.816
Vaccine Price			
€100,00	€13.259.041	380	€4.919
€150,00	€1.879.321	380	€7.622
€127,22	€17.951.921	380	€7.279
€137,22	€19.675.977	380	€1.819
Vaccine Duration			
7.5 years for HZ / 5 years for PHN	€16.533.976	267	€1.865
10 years for HZ and PHN	€14.358.988	380	€7.816
20 years for HZ and PHN	€11.992.085	498	€4.067
Lifetime for HZ and PHN	€11.765.081	511	€3.025
Booster after 10 years			
100% original price	€17.500.310	417	€1.979
90% original price	€17.109.026	417	€1.040
80% original price	€16.717.741	417	€40.101
70% original price	€16.326.457	417	€39.163
60% original price	€15.935.173	417	€38.224
50% original price	€15.543.888	417	€37.286
Utilities			
Pelissier utilities for HZ and PHN	€14.358.988	209	€8.634
Bala utilities for HZ and PHN	€14.358.988	283	€0.661
Bala utilities for HZ, Oyster utilities for PHN	€14.358.988	367	€9.105
QALYs Additive	€14.358.988	532	€6.986
QALYs Multiplicative	€14.358.988	380	€7.816
Ressource use costs			
20% Increase	€12.778.777	380	€3.655
20% Decrease	€15.939.522	380	€1.979
Vaccin Efficacy			
Vaccine Efficacy High	€12.814.211	440	€9.149
Vaccine Efficacy Low	€16.511.771	297	€5.538
No impact of the vaccine on PHN duration	€15.254.136	336	€45.362
Waning Rate & Vaccin duration			
Vac Dur=lifetime for HZ; 10 yrs for PHN; Waning rate=8.3%	€13.415.049	636	€1.079
Vac Dur=10 yrs for HZ and PHN; Waning rate=8.3%	€15.179.160	482	€1.502
Vac Dur=10 yrs for HZ and PHN; Waning rate=4.15%	€14.814.363	504	€9.388

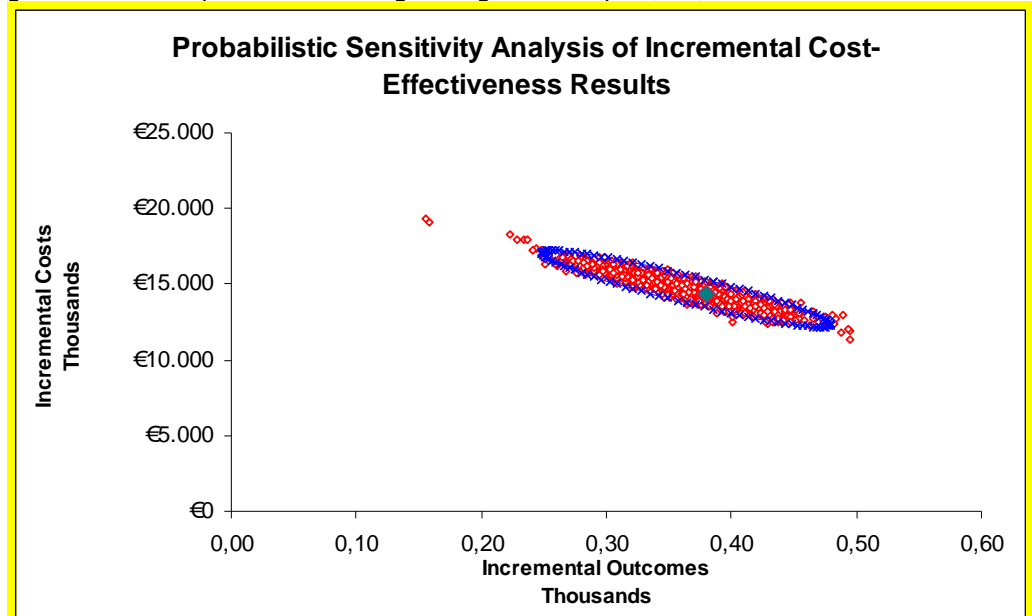
Subgroup analysis 70 - 79	€1.114.839	302	€6.844
Subgroup analysis 80+	€6.244.150	77	€0.667

3.4.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses

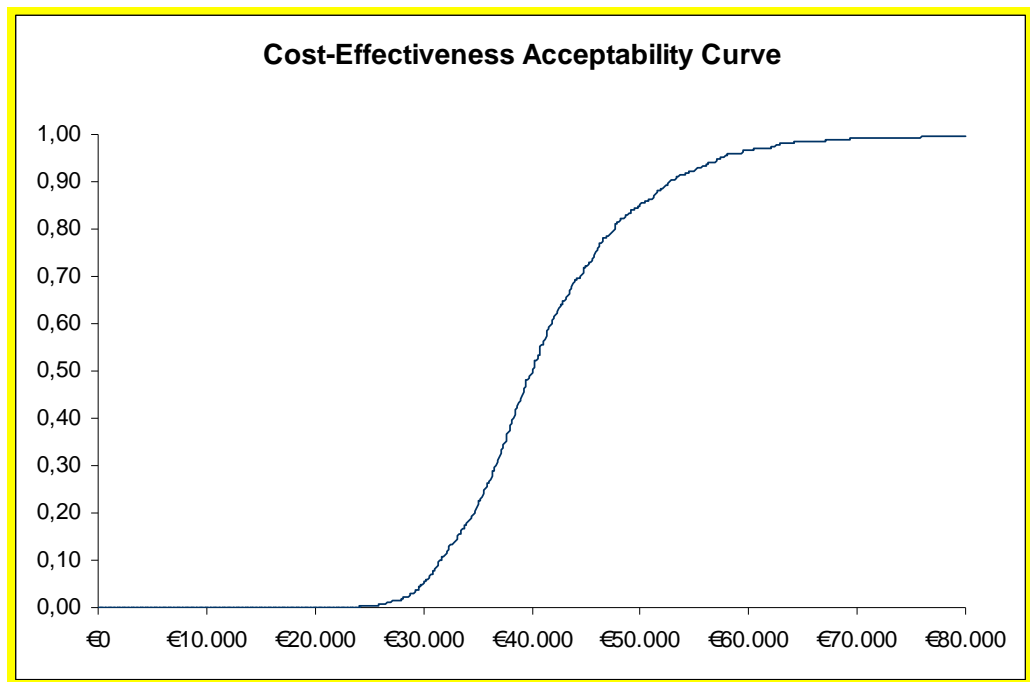
Figuur 3 geeft de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses (probabilistic sensitivity analysis, PSA) weer van vaccinatie met Zostavax® ten opzichte van geen vaccinatie. De gemiddelde ICER in de PSA bij 1000 iteraties bedraagt €40.386/QALY. Ten opzichte van de base case (deterministische ICER) valt deze ruim €2.500/QALY hoger uit. De hogere gemiddelde incrementele kosten per QALY in de PSA worden met name veroorzaakt door gemiddeld hogere kosten in de vaccinatiegroep.

Uit de CEAC valt op de maken, dat indien een drempelwaarde van €50.000/ QALY wordt aangehouden, de kans dat Zostavax® kosteneffectief is, 85% bedraagt. Indien een drempelwaarde van €40.000/ QALY wordt aangehouden, is de kans dat Zostavax® kosteneffectief is, ongeveer 50%. Bij een drempelwaarde van €20.000/QALY zoals wordt gehanteerd door de Gezondheidsraad, is de kans 0% dat Zostavax® kosteneffectief is.

Figuur 3 Incrementele kosten en effecten van vaccinatie met Zostavax® ten opzichte van geen vaccinatie: probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 1000 simulaties.



Figuur 4 "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van vaccinatie met Zostavax® versus geen vaccinatie (gebaseerd op PSA met 1000 simulaties).



Discussie en conclusie resultaten

De resultaten van de farmaco-economische evaluatie van Zostavax[®] voor de preventie van HZ en PHN laten een kosteneffectiviteitsratio zien die rond de €37.000/QALY bedraagt. Het meest gunstig is de kosteneffectiviteit bij de subpopulatie van 70-79 jaar met €26.844.

Op basis van de resultaten van de PSA is op te maken dat indien de drempelwaarde van €20.000/QALY die de Gezondheidsraad hanteert voor vaccinaties voor het Rijksvaccinatieprogramma wordt aangehouden, de kans dat Zostavax[®] kosteneffectief is, 0% bedraagt. Slechts enkele scenario's die uitgaan van een veel hogere incidentie en langere gemiddelde duur van PHN, hadden een ICER onder deze grens.

Het model is bijzonder gevoelig voor alle aannames en invoergegevens die te maken hebben met duur en optreden van PHN na HZ, of die te maken hebben met utiliteitswaarden bij de gezondheidstoestand 'ernstige pijn'. Deze aannames zijn bepalend voor de uitkomsten via hun effect op de incrementele utiliteiten.

Het model is weinig gevoelig voor aannames over de kosten van zorgconsumptie. Wel zijn er veel verschillen in het aantal te winnen QALYs. Wel is het model gevoelig voor de toedieningskosten en de vaccinprijs.

4 Discussie en Conclusies

De aanvrager claimt dat vaccinatie met Zostavax[®] voor de preventie van HZ en PHN een kosteneffectieve interventie is.

De WAR concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van Zostavax[®] van voldoende methodologische kwaliteit is.

De WAR heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:

- Validatie en gevoeligheidsanalyse
 - De resultaten van de analyse zijn zeer gevoelig voor aannames die de PHN betreffen. Naast utiliteiten, gaat dit op voor de duur van PHN en de incidentie van PHN na HZ.
 - Behalve ten aanzien van de toedieningskosten en de vaccinprijs, zijn de resultaten weinig gevoelig voor aannames in kosten.
 - Uit de scenario analyses blijkt dat de ICER sterk varieert voor de verschillende leeftijdscategorieën: €80.667/ QALY voor de populatie van 80 jaar en ouder, en € 26.844/ QALY voor de populatie 70-79 jaar

5 Literatuur

- ¹ Procedure beoordeling extramurale middelen, CVZ, Diemen 2011
- ² SmPC Zostavax®. 2013
- ³ Farmacotherapeutisch rapport Zostavax, WAR-CG.
- ⁴ RIVM Bilthoven. Informatie Standaarden Infectieziekte (ISI) Gordelroos. December 2012. Beschikbaar via:
http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Algemeen_Actueel/Veelgestelde_vragen/Infectieziekten/ISI_standaarden/ISI_Gordelroos
- ⁵ RIVM Bilthoven. LCI richtlijn varicella en herpeszostervirusinfectie. Mei 2011. Beschikbaar via:
http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Varicella_en_herpeszostervirusinfectie
- ⁶ NHG Utrecht. Farmacotherapeutische richtlijn Herpes Zoster. Geraadpleegd op 04-11-2013 via http://download.nhg.org/FTP_NHG/standaarden/FTR/Herpes_Zoster_text.html
- ⁷ Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, et al. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Fam Pract* 2002;19(5):471-5.
- ⁸ De Melker H, Berbers G, Hahne S et al. The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine* 2006;24(18):3946-52.
- ⁹ Van der Linden MW, Westert GP, De Bakker DH et al. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. 2004. NIVEL/RIVM. Beschikbaar via http://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/ns2_rapport1.pdf
- ¹⁰ Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, et al. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Fam Pract* 2002;19(5):471-5.
- ¹¹ Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *NEJM* 2005;352(22):2271-84. Clinical protocol NCT00007501: zie <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00007501>
- ¹² EMA. Zostavax® EPAR. Beschikbaar via:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000674/WC500140930.pdf
- ¹³ NHG Utrecht. Farmacotherapeutische richtlijn Herpes Zoster. Geraadpleegd op 04-11-2013 via http://download.nhg.org/FTP_NHG/standaarden/FTR/Herpes_Zoster_text.html
- ¹⁴ Centraal Bureau voor de Statistiek CBS. Geraadpleegd via <http://statline.cbs.nl>
- ¹⁵ Leidraad voor uitkomstenonderzoek, CVZ, Diemen 2008.

- ¹⁶ Geactualiseerde richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, CVZ, Diemen 2006.
- ¹⁷ Coplan PM, Schmader K, Nikas A et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. *J Pain* 2004; 5(6):344-356.
- ¹⁸ Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, et al. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Fam Pract* 2002; 19(5):471-5
- ¹⁹ Nagasako EM, Johnson RW, Griffin DRJ, et al. Rash severity in herpes zoster: Correlates and relationship to postherpetic neuralgia. *J Amer Acad Dermatol* 2002; 46(6):834-839.
- ²⁰ Cunningham AL, Dworkin RH. The management of post-herpetic neuralgia. *Br Med J* 2000; 321(7264):778-779.
- ²¹ Gauthier A, Breuer J, Carrington D, et al. Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2008; 137(1):38-47.
- ²² Merck & Co. I. Clinical Study Report. V211. Trial of Varicella-Zoster Vaccine for the Prevention of Herpes Zoster and its Complications. 2005.
- ²³ Mahamud A, Marin M, Nickell SP, et al. Herpes zoster-related deaths in the United States: validity of death certificates and mortality rates, 1979-2007. *Clin Infect Dis.* **2012** Oct;55(7):960-6.
- ²⁴ Health Survey for England 1996. <http://www.archive.official-documents.co.uk/document/doh/survey96/ehch1.htm> 2006.
- ²⁵ Canada. National Population Health Survey (NPHS) 1996-1997. *Epidemiol Infect*
- ²⁶ Oster G, Harding G, Dukes E, et al. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: Results from a population-based survey. *J Pain* 2005; 6(6):356-363.
- ²⁷ Stolk E, Krabbe P, Busschbach J. Using the Internet to collect EQ-5D norm scores: a valid alternative? 24th Scientific Plenary Meeting of the EuroQol Group - Proceedings:153-165. 2009
- ²⁸ Handleiding voor kostenonderzoek, CVZ, Diemen 2010
- ²⁹ Expert opinion. Opstelten, 2009
- ³⁰ Van wijck et al. Dissertation Post herpetic neuralgia, 2006
- ³¹ Centraal Bureau voor de Statistiek.
- ³² Annemans L, Bresse X, Gobbo C, Papageorgiou M. Health economic evaluation of a vaccine for the prevention of herpes zoster (shingles) and post-herpetic neuralgia in adults in Belgium. *J Med Econ* 2010; 13(3):537-551.

³³ Moore L, Remy V, Martin M, Beillat M, McGuire A. A health economic model for evaluating a vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the UK. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2010; 8:1-14.

³⁴ Gauthier A, Breuer J, Carrington D, et al. Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2008; 137(1):38-47.

³⁵ van Lier A, van Hoek AJ, Opstelten W, et al. Assessing the potential effects and cost-effectiveness of programmatic herpes zoster vaccination of elderly in the Netherlands. *BMC Health Serv Res* 2010; 10(1):237.

³⁶ Pellissier JM, Brisson M, Levin MJ. Evaluation of the cost-effectiveness in the United States of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Vaccine* 2007; 25(49):8326-8337.

³⁷ Bala MV, Wood LL, Zarkin GA, et al. Valuing outcomes in health care: a comparison of willingness to pay and quality-adjusted life-years. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(8):667-676

Kostenconsequentieraming van opname van Zostavax® in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als Zostavax® wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten, geneesmiddelkosten en marktpenetratie.

Zostavax® is geregistreerd voor de "preventie van herpes zoster (gordelroos) en postherpetische neuralgie (PHN) door herpes zoster bij personen van 50 jaar of ouder."¹

Op dit moment is geen ander geneesmiddel ter preventie van herpes zoster (HZ) opgenomen in het GVS. De WAR heeft vastgesteld dat Zostavax® voor preventie van HZ en PHN in de subpopulatie van mensen in de leeftijd van 70 jaar en ouder een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo.² Onderstaand worden de kosten berekend voor de toepassing van het vaccin in de Nederlandse bevolking van 70 jaar en ouder.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

De potentiële patiëntenpopulatie bestaat uit alle volwassenen van boven de 70 jaar. Contra-indicaties voor gebruik bestaan uit een primaire of verkregen immuundeficiënte status, en personen die immunosuppressiva gebruiken. De aanvragers schatten dat het hier om 10% van de patiëntenpopulatie gaat. Dit percentage is samengesteld op basis van cijfers van aantallen individuen die seronegatief zijn voor het varicella zoster virus (VZV) (2,5%), invasieve tumoren hebben (2,1%) of immunosuppressiva gebruiken voor reumatoïde artritis (1,9%). De aanvragers schatten dat nog eens ongeveer 3,5% van de individuen immunosuppressiva gebruiken voor andere aandoeningen. 90% van de bevolkingsgroep zou daarmee potentieel in aanmerking komen voor vaccinatie.

Het potentieel aantal gebruikers van Zostavax® wordt geschat aan de hand van de Nederlandse bevolkingsgegevens en -prognose van het CBS.³ In de geschatte bevolkingsaantallen zijn sterftcijfers al verwerkt.

Tabel 1: Geschat aantal mensen dat jaarlijks in aanmerking komt voor vaccinatie met Zostavax®

	2014	2015	2016
Bevolking 70 jaar en ouder in Nederland ³	1.934.300	1.991.400	2.039.100
Aandeel niet geïndiceerde personen (immuundeficiënte status (10%))	193.400	199.100	203.900
totale aantal personen dat voor Zostavax® in aanmerking komt	1.740.900	1.792.300	1.835.200

Slechts een deel van de patiënten die op basis van (afwezigheid van) contra-indicaties in aanmerking komt voor vaccinatie, zal in de praktijk ook gevaccineerd worden. Een aantal schattingen kunnen gemaakt worden betreft de hoogte van deze vaccinatiegraad. De aanvragers gaan zelf uit van een vaccinatiegraad die start met 1% in het eerste jaar en vervolgens ieder jaar met 1% toeneemt. Een ander vaccin dat niet in het Rijksvaccinatieprogramma is opgenomen, maar wel in het GVS (pneumokokken), laat volgens de aanvragers een jaarlijkse vaccinatiegraad van 3,5% zien binnen de potentiële patiëntenpopulatie. De vaccinatiegraad van het influenza vaccin ten tijde dat het in het GVS was opgenomen, bedroeg na 7 jaar 50%. In de farmaco-economische analyse wordt uitgegaan van een continue cumulatieve vaccinatiegraad van 10% in de totale potentiële patiëntenpopulatie.

Het is te verwachten dat de maximale vaccinatiegraad pas na meerdere jaren bereikt zal worden. Voor een berekening in een KCR wordt normaliter uitgegaan van de (meer)kosten die gemaakt worden 3 jaar na opname van een geneesmiddel in het GVS. Het is zeer aannemelijk dat het jaarlijks aantal patiënten dat gevaccineerd zal worden, nog toe zal nemen na deze periode van 3 jaar. Om toch een schatting te maken van de uiteindelijke jaarlijkse kosten worden in deze KCR een aantal scenario's doorgerekend en aangenomen dat de maximaal haalbare vaccinatiegraad in de praktijk al na 3 jaar zal worden bereikt. In het eerste scenario wordt aangenomen, dat de vaccinatiegraad in het eerste jaar 1% bedraagt en in het tweede en volgende jaar gelijk is aan de vaccinatiegraad van het pneumokokken vaccin: 3,5%. In een tweede (maximaal) scenario wordt uitgegaan van een jaarlijkse vaccinatiegraad van 10-15% van de geïndiceerde populatie. Dit getal sluit deels aan bij de aannames, die zoals boven genoemd, in de farmaco-economische analyse zijn gedaan. Uitgaande van een vaccineffectiviteit van 10 jaar², zal met deze aanpak na ongeveer 10 jaar een volledige dekkingsgraad bereikt worden.

In het derde scenario worden de kosten berekend als alle personen die 70 worden en geen contra-indicaties hebben, gevaccineerd worden. Met deze aanpak zouden na 10 jaar alle personen in de bevolkingsgroep 70 tot 80 jaar gevaccineerd zijn.

Volgens het CBS waren er in 2013 145.000 personen 70 jaar oud⁴. Van deze groep zou 90% in aanmerking komen voor Zostavax®: 130.000. Rekening houdend met de jaarlijkse bevolkingstoename, zouden in 2016 140.000 personen in aanmerking komen voor vaccinatie.

off-label gebruik

De aanvragers schatten de kans op off-label gebruik laag in door controle op leeftijd door huisarts en verzekeraars.

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Vaccinatie wordt éénmalig toegediend. Er vindt geen herhaling (booster) plaats. Er wordt aangenomen dat de bescherming van Zostavax® levenslang is.
- Er wordt uitgegaan van een therapietrouw van 100%.
- Berekeningen zijn uitgevoerd met de aangepaste A.I.P. zoals onderstaand genoemd en voorgesteld door de Sanofi Pasteur MSD.
- Uitgegaan wordt van een vaccinatiegraad van 1% in het eerste jaar, 3,5% in het tweede en volgende jaar. In een maximaal scenario wordt berekend wat de kosten zijn als de vaccinatiegraad na 3 jaar 10-15% bedraagt. In een derde scenario worden alle personen die op dat moment de leeftijd van 70 jaar hebben gevaccineerd.
- Het tweede maximale scenario, waarin jaarlijks 10-15% van de geïndiceerde populatie gevaccineerd wordt, geldt voor een periode totdat een volledige dekkingsgraad is bereikt. Vanaf dat moment komen jaarlijks alleen nog alle personen die de leeftijd van 70 jaar bereiken in aanmerking voor vaccinatie. Geschat wordt dat deze volledige dekkingsgraad na ongeveer 10 jaar bereikt zal zijn. Na deze periode geldt scenario 3 als maximaal scenario.

Dosering en duur van gebruik

Zostavax® bestaat uit poeder met verzwakt levend Varicella-zoster virus en oplosvloeistof. Na reconstructie bevat één dosis 0,65 ml. Toediening van Zostavax® bestaat uit een éénmalige subcutane injectie van één dosis.

De A.I.P. bedraagt op dit moment €136,36⁵. De aanvragers hebben te kennen gegeven dat de A.I.P. zal worden verlaagd naar €106,38 indien Zostavax® wordt opgenomen in het GVS. Aangezien toediening van de vaccinatie slechts éénmalig is, bedragen de kosten per patiënt daarmee €106,38.

3. Kostenconsequentieraming

In Tabel 3 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer Zostavax® aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd voor de preventie van herpes zoster en postherpetische neuralgie bij de bevolking in de leeftijd van 70 jaar en ouder.

In de tabel 3 zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van Zostavax® aan het behandelarsenaal voor preventie van herpes zoster en postherpetische neuralgie

jaar	Scenario	Vaccinatiegraad/ groep	aantal patiënten	Totale kosten /jaar Zostavax®
2014		1%	17.400	€ 1,9 milioen
2015		3,5%	62.700	€ 6,7 miljoen
2016	Scenario 1	3,5%	64.200	€ 6,8 miljoen
	Scenario 2	10-15%	183.400 – 275.100	€ 19,5 - € 29,3 miljoen
	Scenario 3	Alle 70-jarigen	140.000	€ 15 miljoen

4. Conclusies

Rekening houdend met éénmalige vaccinatie bij de subpopulatie ouderen van 70 jaar en ouder en een jaarlijkse vaccinatiegraad van 3,5% over 3 jaar, of het scenario dat jaarlijks alle 70-jarigen gevaccineerd worden, zal opname op lijst 1B van het GVS van Zostavax® voor preventie van HZ en PHN gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer € 6,8 tot € 15 miljoen.

Bij een maximaal scenario waarin uit wordt gegaan dat jaarlijks 10-15% van de geïndiceerde populatie gevaccineerd wordt, kunnen meerkosten ten laste van het farmaciebudget oplopen tot € 20 - €30 miljoen per jaar tot 10 jaar na op name in het GVS, wanneer een volledige dekkingsgraad is bereikt. Na deze periode geldt het maximale scenario van €15 miljoen per jaar,

Onzekerheid bestaat met name over de schatting van het aantal personen per jaar dat daadwerkelijk gevaccineerd zal gaan worden.

5. Referenties

¹ SmPC Zostavax®. 2013

² Farmacotherapeutisch rapport Zostavax, WAR-CG.

³ Centraal Bureau voor de Statistiek. CBS statline. Bevolkingsprognose 2012-2060. Geraadpleegd november 2013 via <http://statline.cbs.nl>

⁴ Centraal Bureau voor de Statistiek. CBS Statline. Bevolking; geslacht, leeftijd en burgerlijke staat, 1 januari. Juli 2013. Geraadpleegd december 2013 via <http://statline.cbs.nl>

⁵ G standaard handelsproducten, Z-index 2012. Geraadpleegd oktober 2013 via <http://kennisbank.knmp.nl>

Passages uit de notulen van de WAR-CG vergaderingen

Product: Zostavax®

Besproken op: 16 december 2013 en 24 februari 2014

Eerste bespreking

16 december 2013

varicella zoster vaccin (Zostavax®; 1B)

FT-rapport

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. Bij de behandeling van het concept-FT rapport in de schriftelijke ronde is de WAR tot het concept-oordeel gekomen dat:

Bij de preventie van HZ (gordelroos) en PHN bij volwassenen van 70-79 jaar het herpes zoster vaccin Zostavax® een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo.

Vaccinwerkzaamheid ten opzichte van placebo ter preventie van HZ is 41% en die ter preventie van PHN is 55%. Hier staat tegenover een hogere kans op het ontwikkelen van ernstige bijwerkingen (relatieve risico is 1,61).

Bij de preventie van HZ bij PHN bij personen van 80 jaar of ouder heeft het herpes zoster vaccin Zostavax® een therapeutische minderwaarde ten opzichte van placebo. Bij deze leeftijdsgroep is het gunstige effect van Zostavax® lager (vaccinwerkzaamheid van Zostavax® versus placebo is respectievelijk 18% voor de preventie van HZ en 26% voor de preventie van PHN), bovendien is de kans op ernstige bijwerkingen verdubbeld (relatief risico van 2,19).

Discussie

De referenten leiden de discussie in waarna de discussie wordt gevoerd.

The burden of illness (BOI), een samengestelde uitkomstmaat, is als eindpunt gekozen. Een commissielid geeft aan dat bij BOI een van de componenten de tijdsfactor is. De andere component is pijn. Door de resultaten die de fabrikant heeft aangeleverd, is de component pijn niet goed inzichtelijk te maken en is het eindpunt niet transparant. Het CVZ heeft geprobeerd dit te ondervangen door in het rapport de onderliggende parameters separaat te rapporteren. Een commissielid heeft er moeite mee dat voor de beoordeling een post hoc analyse is gebruikt.

Bij de effectiviteit van het middel bij ouderen wordt in het rapport aangegeven dat de vaccinwerkzaamheid van Zostavax® versus placebo respectievelijk 18% voor de preventie van HZ en 26% voor de preventie van PHN is. Een commissielid geeft aan dat dit niet significant is. Dit staat niet duidelijk in het rapport.

Voor de leeftijdsgrens van 80 jaar is gekozen omdat er over deze groep data beschikbaar is, niet omdat deze ook in het buitenland wordt aangehouden.

De data betreft een drie jaar durende follow-up. Een commissielid is van mening dat hier 'the numbers needed to vaccinate' niet op basis van deze data vastgesteld kan worden, omdat wanneer de follow-up langer is en blijkt dat het vaccin langer werkt, het aantal patiënten dat gevaccineerd moet worden ook naar beneden zal gaan.

Behalve dat het middel ernstige bijwerkingen heeft, zijn de risico's niet groot ten opzichte van de vermeden ziektelast. Een commissielid geeft aan dat in de EPAR staat dat er meer bijwerkingen in de jongere groep (50 tot 59) zijn dan bij de ouderen. Hier wordt geen melding van gemaakt in het FT-rapport.

Een commissielid geeft aan dat navraag heeft opgeleverd dat het middel in de praktijk geen ernstige bijwerkingen geeft. De genoemde ernstige bijwerkingen kunnen bijwerkingen zijn die geregistreerd zijn 42 dagen na vaccinatie. Een commissielid geeft aan dat het moeilijk is bijwerkingen te stratificeren door de post hoc subanalyses die zijn uitgevoerd. Om hier een verklaring voor te kunnen geven, zouden de oorspronkelijke studie en de oorspronkelijke data gebruikt moeten worden.

Bij vaststellen van de effecten van Zostavax® na een eenmalige toediening in vergelijking met placebo is gebruik gemaakt van de data van de Shingles Prevention Study (SPS) voor de leeftijdsgroepen 70 jaar of ouder, 70 - 79 jaar en 80 jaar of ouder.

De commissie is van mening dat de post hoc subanalyse, zoals deze in het concept FT-rapport is uitgevoerd, niet had moeten plaatsvinden. In plaats daarvan dient dit op de grotere groep van 70+ te gebeuren.

FT-rapport

Besluit

De commissie oordeelt dat op basis van de trial die is uitgevoerd effectiviteit is aangetoond. Er lijkt een tendens dat naarmate de patiënt ouder is de effectiviteit minder wordt. Over de bijwerkingen kan de commissie op grond van de informatie geen uitspraken doen, omdat het niet om 'adverse drug reactions' gaat, maar om 'adverse drug events'. Door dit oordeel wijzigt de therapeutische waarde en deze luidt dan dat bij de preventie van HZ (gordelroos) en PHN bij de groep van 70+ jaar het herpes zoster vaccin Zostavax® een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo.

Inleiding

FE-rapporten

KCR

De FE-rapporten moeten op basis van de aangepaste therapeutische waarden worden veranderd. Dit heeft invloed op de berekening in de KCR op het aantal mensen dat in aanmerking komt voor vaccinatie. Het CVZ gaat uit van een vaccinatiegraad van 3,5%. Dit is gedaan op basis van het pneumokokken vaccin waarmee ook met een vaccinatiegraad 3,5% is gerekend voor de groep van 70 tot 80 jaar. Het CVZ kijkt na of de vaccinatiegraad bij pneumokokken voor dezelfde leeftijdsgroep was.

Inleiding

FE-rapport

Naar aanleiding van het aangepaste oordeel zijn de aanpassingen in het FE-rapport gering. Dit betreft met name de discussiepunten c.q. argumenten die betrekking hebben op de deelgroep en niet op de gehele leeftijdsgroep.

De ICER in de base case bedraagt € 30.376/QALY. De uitkomsten zijn gevoelig voor de utiliteiten, met name voor de toestand 'ernstige pijn' en voor aannames rondom PHN (incidentie, duur, ernst van de pijn). De gebruikte waarden van kosten voor de zorgconsumptie zijn verouderd, hiervoor zijn gegevens uit 2009 gebruikt. De ICER blijkt echter nauwelijks gevoelig voor variatie in kosten. De conceptconclusie luidt voorlopig onvoldoende.

Discussie

De referenten leiden de discussie in waarna de discussie wordt gevoerd.

De commissie onderschrijft de bevinding van het CVZ dat het model niet duidelijk is en daardoor conclusies niet te controleren zijn. Het grootste probleem zijn de utiliteiten. De bron die de aanvrager hiervoor gebruikt, is een andere populatie dan de mensen die eenmalig een episode van zoster of PHN hebben. Deze populatie wordt als representatief gezien voor alle mensen met een eerste episode van zoster of PHN. Dit heeft ook gevolgen voor de conclusie die door de ICER wordt getrokken.

Ook heeft de aanvrager het maatschappelijk perspectief in de berekeningen niet meegenomen. Een commissielid vindt dit onjuist omdat de mensen die een episode doormaken mantelzorg nodig hebben of op andere wijze tijdelijke hulp nodig hebben. In het FE-rapport wordt dit nu te makkelijk toegestaan door het Third Payer Perspective (TPP) over te nemen.

Wel gaat de aanvrager ervan uit dat 5% van de mannen van 70 jaar nog werkt en een productiviteitsverlies van 400 euro per dag heeft. Een commissielid betwijfelt met name of de hoogte van dit bedrag juist is.

Wat belangrijk voor de ICER is en wat onduidelijk is, is het directe effect van de vaccinatie op de incidentie van PHN. Er worden ook andere getallen gebruikt waar geen evidence voor te vinden is. Besloten wordt om de fabrikant te vragen dit toe te lichten.

De fabrikant formuleert als doelstelling dat zij een schatting willen maken van kosteneffectiviteit. Het model dat zij hiervoor gebruiken wordt door de aanvrager omschreven als een redelijke balans tussen variabiliteit in de dagelijkse praktijk en wiskundig modelleren. Een commissielid is van mening dat het aan de WAR is om te beoordelen of het gebruikte model aan de eisen voldoet.

De aanvrager doet een assumptie over het aantal overlijdensgevallen door herpes zoster. Dit

is gebaseerd op gepubliceerde overlijdensgegevens. Een recentere studie laat zien dat het werkelijke aantal mogelijk veel lager is. In een vierde van de gevallen is de doodsoorzaak ook daadwerkelijk herpes zoster. Veel vaker is het hartfalen waarbij herpes zoster een rol speelde. Dit is niet relevant voor de ICER schattingen, maar het commissielid stelt voor om dit wel in de berekening mee te nemen.

De transitierreeksen moeten goed bij de fabrikant worden uitgevraagd, omdat hier veel wordt gecalibreerd door van een maand naar drie maanden heen en weer te rekenen. Een commissielid stelt voor de fabrikant te vragen om dit inzichtelijk op een rij te zetten. Besloten wordt om niet aan de fabrikant te vragen om de bijwerkingen in het model op te nemen.

Besluit

Naar aanleiding van de discussie in de WAR worden aanvullende vragen aan de fabrikant gesteld. Deze brief worden eerst aan de referenten voorgelegd alvorens deze aan de fabrikant worden gestuurd.

De concept conclusie van de WAR is dat de kosteneffectiviteit onvoldoende methodologisch onderbouwd is.

Tweede bespreking

24 februari 2014

varicella zoster vaccin (Zostavax®), 1B

FT-rapport

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. Bij de preventie van herpes zoster (gordelroos) en postherpetische neuralgie bij immunocompetente volwassenen van 70 jaar of ouder heeft het herpes zoster vaccin een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo.

De geraadpleegde partijen zijn het eens met de conclusie van therapeutische meerwaarde.

FT-rapport

Discussie

Een commissielid vindt het discutabel dat het om 'preventie' en niet om 'een zorgvraag' gaat en refereert hierbij aan statines die worden voorgeschreven bij hoge cholesterol en begrijpt in dit licht ook de bezwaren van de fabrikant. De fabrikant redeneert dat het gaat om een geïndiceerde preventie omdat bijna alle volwassenen drager zijn van het latent aanwezige varicella zoster virus en hebben daardoor een verhoogd risico op gordelroos door reactivering van het varicella zoster virus. Vaccinatie met het middel vermindert het risico op het ontstaan van gordelroos. Volgens het commissielid is de vraag wat de definities van 'preventie' en van 'een zorgvraag' zijn. Deze definities zijn er echter niet. Het CVZ geeft aan dat dit middel geregistreerd is voor de preventie van HZ en PHN bij mensen vanaf 50 jaar.

De fabrikant is het niet eens met de conclusie over het leeftijdsgerelateerde vaccin effect.

In het FT-rapport staat dat vaccinatie van immunocompetentie bij individuen van 70 jaar en ouder met het herpes zoster vaccin leidt tot een verminderde kans op het ontwikkelen van HZ en de mogelijk hierop volgende PHN. Vaccinwerkzaamheid voor de preventie van de aandoeningen is 38% respectievelijk 47% in vergelijking met placebo. Een commissielid stelt voor om het rapport tekstueel aan te passen door eerst de algemene conclusie aan te geven dat naarmate mensen ouder worden zij minder respons hebben op het vaccin en daarna de percentages voor de verschillende groepen te geven.

Een commissielid heeft een tekstvoorstel voor the burden of illness.

FT-rapport

Besluit

Bij de preventie van het herpes zoster (gordelroos) en postherpetische neuralgie bij immunocompetente volwassenen van 70 jaar en ouder heeft het herpes zoster vaccin een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo. Voor de preventie van HZ en PHN is de werkzaamheid van het vaccin aangetoond. Voor de kans op het ontwikkelen van een ernstige bijwerking is een niet significant verschil tussen mensen die gevaccineerd zijn met het herpes zoster vaccin in vergelijking met placebo. Het vaccin beïnvloedt de kwaliteit van leven van iemand die HZ heeft ontwikkeld niet. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van

het herpes zoster vaccin op de pijn ten gevolge van HZ bij mensen van ≥ 70 jaar. De commissie concludeert dat Zostavax® een therapeutische meerwaarde heeft bij immunocompetente volwassenen van 70 jaar of ouder in vergelijking met placebo.

FE-rapport

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. Naar aanleiding van de bespreking van het FE-rapport in de vorige vergadering en de aanpassing van de therapeutische waarde zijn de berekeningen en conclusies in de FE-rapporten aangepast. In de KCR zijn de geschatte meerkosten ten laste van het farmaciebudget toegenomen tot € 6.8 miljoen.

FE-rapport

Discussie

De fabrikant heeft naar aanleiding van vragen aanvullende informatie gestuurd waardoor de punten die nog ter discussie stonden zijn verhelderd. Het CVZ heeft verzuimd om in haar verzoek te vragen om de hoog ingeschatte productiviteitskosten aan te passen. Het commissielid is van mening dat daarom dit niet als een punt van kritiek in het rapport kan worden genoemd. Dit argument geldt eveneens voor het benoemde kritiekpunt over de gehanteerde kostprijzen. Deze kostprijzen zijn verouderd, maar behoeften (als besproken in de eerste bespreking) geen aanpassing.

In de KCR wordt een minimum en een maximum schatting gegeven. Een commissielid merkt op dat de KCR hoger uit zal komen, omdat op basis van het rapport van de Rijksuniversiteit Groningen geconcludeerd kan worden dat 90% van de subpopulatie van ouderen van 70 jaar en ouder in aanmerking komen voor vaccinatie. In de KCR wordt nu gerekend met een jaarlijkse vaccinatiegraad bij de geïndiceerde populatie van 3,5% over 3 jaar op basis van de vaccinatiegraad van het pneumokokken vaccin. Het percentage van 3,5% wordt als te laag gezien. De verwachting is dat de bereidheid om zich te laten vaccineren bij de genoemde groep hoog zal zijn, zeker wanneer hier ook in de media aandacht aan besteed gaat worden.

FE-rapporten

Besluit

FE-rapport

De aanvrager claimt dat vaccinatie met Zostavax® voor de preventie van HZ en PHN een kosteneffectieve interventie is. De commissie concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van Zostavax® voor de preventie van HZ en PHN van voldoende methodologische kwaliteit is.

KCR

Rekening houdend met een eenmalige vaccinatie bij de subpopulatie ouderen van 70 jaar en ouder en een jaarlijkse vaccinatiegraad van 3,5% over 3 jaar, zal opname op lijst 1B van het GVS van Zostavax® voor preventie van HZ en PHN gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer € 6,8 miljoen. Bij een maximaal scenario waarin wordt uitgegaan dat jaarlijks alle personen die op dat moment 70 jaar zijn, gevaccineerd worden, kunnen de meerkosten ten laste van het farmaciebudget oplopen tot € 15 miljoen per jaar.