

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Adacel szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött** támogatását kéri a következő EÜ100 új létesítésre javasolt indikációs ponton:

„A várandósság második és harmadik trimeszterében lévő nők részére a korai csecsemőkorban fellépő pertusszis ellen passzív védelem kialakítása céljából.”

A készítmény hatóanyaga, a **J07AJ52** ATC-kódú diftéria toxoid, tetanusz toxoid és pertusszis antigének, mely a kérelmezett indikációban nem támogatott.

Közbeszerzési eljárás során keretmegállapodás született: kombinált Diphtheria, Tetanus és Acelluláris Pertusszis elleni vakcina felnőttek és serdülők számára (emlékeztető oltás) beszerzésére.

Az Adacel szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben készítmény alkalmazási előírásában szereplő beadvány tekintetében releváns terápiás javallat a következő:

„A korai csecsemőkorban fellépő pertusszis elleni passzív védelemre, a terhesség alatti anyai immunizálást követően”

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
A várandósság második és harmadik trimeszterében lévő nők a korai csecsemőkorban fellépő pertusszis elleni passzív védelem kialakítása céljából	Egyetlen adag (0,5 ml) egyszeri vakcináció	Az az eset, amikor egyik szülő sem részesül vakcinában.	<2 hónapos csecsemők számárkőhögéssel megbetegedésének aránya Csecsemőhalandóság pertusszis miatt

Forrás: TêF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A megjelölt indikációban nincs elérhető terápiás alternatíva.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg támogatott terápia nem érhető el.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a nem kezelést tekinti komparátor terápiának.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia prevenciós terápia. Passzív immunizálás által megelőzi a csecsemők számarárhögéssel történő megbetegedését.

A pivotális multicentrikus, kettős vak, randomizált, aktív kontrollós, fázis I/II, ADC01 vizsgálat célja volt a tetanusz toxoid, a csökkent diftéria toxoid és az adszorbeált acelluláris pertusszisz vakcina alacsony, közepes és nagy dózisú formulációinak biztonságának és immunogenitásának értékelése egészséges serdülőkben, felnőttekben és idősebb felnőttekben. A vizsgálat elsődleges végpontja a biztonságosság volt. Összesen 458 serdült, 450 felnőtt és 455 idősebb felnőtt randomizáltak a 6 csoport egyikébe. A fájdalom és a felső végtagi ödéma volt a leggyakoribb mellékhatás minden korcsoportban. Egyetlen alanyból sem tapasztaltak olyan AE-t, amely a vizsgálat megszakításához vezetett volna. Egyik korcsoportban sem jelentettek azonnali nem kívánt mellékhatást.

4.2. Relatív hatásosság

A kérelmezett készítmény hatásossága és biztonságossága 7 vizsgálat alapján kerül bemutatásra. A kérelmező által bemutatott 7 klinikai vizsgálat közül 4 randomizált kontrollált vizsgálat irányult a pertusszisz elleni oltás immunogenitásának és biztonságosságának értékelésére, 3 tanulmány pedig a vakcina által nyújtott védelem igazolására (retrospektív kohorsz vizsgálatok és eset-kontroll vizsgálat). A vizsgálatok részleteit a 3.4 fejezet tartalmazza.

A 2. és 3. trimeszterben beadott készítménnyel történt vizsgálatok eredményei alapján a pertussziszantitest-válasz várandós nőknél általában hasonló az oltott nem terhes nőknél tapasztaltakhoz, az antitest titer jelentősen megemelkedik a szérumban, szignifikánsan magasabb, mint az oltás előtti kiindulási érték.

Mind születéskor, mind 2 hónapos korban magasabb ellenanyag titer volt mérhető azon gyermekek közt, akiknek édesanyja a 2-3. trimeszterben részesült oltásban, a postpartum oltottakkal szemben. Habár az anyai ellenanyagszint a transzplacentáris út során nagymértékben csökkent, mégis szignifikáns koncentrációban volt kimutatható a köldökzsinórvérből. Az oltott édesanyák gyermekei késleltetett antipertusszis antitest termelésen mentek keresztül 6 hónapos korukig és a vakcinálás 91,4%-al csökkentette a pertusszis fertőzés kockázatát az élet első 2 hónapja során.

A mellékhatásokat illetően regisztrált lokális és szisztémás nem kívánt hatások aránya jelentősen nem különbözött a várandós vs. postpartum oltottakétól.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Magyar ajánlás nem érhető el.

Az Advisory Committee on Immunization Practices ajánlása szerint a terhesség 27. és 36. hete között szükséges az oltás.

A Centre for Disease Control and Prevention minden esetben ajánlja a várandós nők dTap védőoltását

WHO azokban az országokban javasolja a szamárköhögés elleni oltást, ahol magas a fertőzés szám, ill. a pertusszis okozta csecsemők morbiditása/halálozásának növekedett az elmúlt időszakban.

Belgiumban, illetve az Egyesült Királyságban (utóbbi esetén 2012 óta) programszerűen oltják a várandósokat.

Az UpToDate szakértői portál javasolja pertusszis elleni vakcina beadását minden várandósoknak a terhesség 27. és 36. hete között

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az anya antepartum Tdap védőoltással történő szamárköhögés elleni immunizálása alapesetben az anya Tdap védőoltás nélküli immunizációjával, de gyermekkori Dtap védőoltást tartalmazó (a hazai helyzetet jelenleg jellemző) szcenárióval kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális (de eredetileg az Egyesült Államokra vonatkozóan elkészített) egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 10 éves időtávon összesíti a várható aggregált egészségnyereséget és költségeket.

A gazdasági elemzést az egy adott évben várandós nőkre, illetve az ő gyermekeinek csoportjára vonatkozóan végezték el, az elemzést pedig különféle, szekunder adatforrásokból származó információk alapozzák meg.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárás hatásossági paramétereinek bemeneti adatai szekunder forrásként publikált eset-kontroll vizsgálatra alapozottak. A hasznossági adatok szintén szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A pertusszisz-fertőzés kezelésének költségei szakértői interjúkból, illetve hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak. Az egészség-gazdaságtani elemzés a teljes populáció szintjén aggregált, számárhöghögs miatt keletkező QALY veszteséget, illetve költségeket becsli.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az egészség-gazdaságtani elemzés a teljes vizsgált betegkohorszra (azaz hazánk lakosságára) aggregálva becsli a költségeket és az egészségnyereséget. A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az anya antepartum Tdap védőoltással történő számárhöghögs elleni immunizálása esetében többlet-egészségnyereséget (42,07 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az anyai immunizálás nélküli komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 10 éves időtávon, így az anya antepartum Tdap védőoltással történő számárhöghögs elleni immunizálása alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa. Az anya antepartum Tdap védőoltással történő számárhöghögs elleni immunizálása által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az elkerült számárhöghögs esetek száma, illetve az amiatt bekövetkező halálozás elkerülése; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a védőoltás akvizíciós költségei. A költséghatékonyág igazolásához a pertusszisz elleni védőoltás költségének XXX-XXX% közötti csökkentése lehet szükséges, minden más paramétert változatlanul hagyva.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslését szakértők bevonásával KSH adatok alapján készítette. Az első 3 évben becsült piacméretet arra alapozta, hogy a beadott Tdap oltások száma hasonló mértékű lenne, mint jelenleg a terhes nők körében adott influenzaoltások száma. A Kérelmező becslése alapján a kezelésbe vonható betegszám támogató döntést követő évekre nézve rendre 3000, 5000, majd 7000 fő.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben az Adacel szuszpenziós injekció listaáron számított kiserelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, mely egyben az anya antepartum Tdap védőoltással történő számárhöghögs elleni immunizálása esetén teljes kezelési költségnek is tekinthető (lásd 2. táblázat). A komparátor eljárás esetén nincs önmagában álló kezelési költség nem számszerűsíthető, ugyanakkor a potenciálisan kialakuló számárhöghögs kezelési költségei felmerülhetnek.

2. táblázat: Az ADACEL szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg
ADACEL szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben, 1x0,5ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TêF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, az anya antepartum Tdap védőoltással történő számárkőhögés elleni immunizálásának összegzett bruttó költségvetési hatása XXX millió Ft, XXX millió Ft, XXX millió Ft a támogató döntést követő 1., 2., 3. évben (mely tisztán a védőoltás akvizíciós költsége). A jelenlegi, anyai immunizálás nélküli helyzetet leképező komparátornak önálló költségtetele nincs, így a nettó költségvetési hatás megegyezik az aggregált akvizíciós költségekkel.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A védőoltással megelőzhető fertőző betegségek közül a pertusszisz az, amelynek előfordulása világszerte folyamatosan növekszik a nagymértékű átoltottsággal rendelkező országokban is. Ennek egyik okát abban látják, hogy a védőoltást követően nem alakul ki életre szóló védettség, a másik szintén fontos tényező hogy a vakcina törzstől eltérő antigenitással rendelkező bordetella pertusszisz törzsek jelentek meg.

A WHO véleménye szerint a nemzeti programok fontolóra vehetik a várandós nők Tdap oltását (a 2. vagy 3. trimeszterben, lehetőleg legalább 15 nappal a terhesség vége előtt), azonban az oltásnak azokban az országokban van kiemelt jelentősége, ahol magas a fertőzés szám, illetve a pertusszisz okozta csecsemők morbiditása és mortalitása megnövekedett. Magyarországon a számárkőhögés a 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet alapján be- és kijelentés köteles. A jelentett adatok alapján Magyarországon a számárkőhögéses esetek száma alacsony (részletesen: 3. táblázat) 2019-ben 8, 2020-ban 14 esetet jelentettek, a jelentett esetek mediánja 2014-2018 között 14 volt. Az alacsony esetszámot az OGYÉI/70446-2/2021 regisztrációs számú NEAK adatkérés megerősíti. A lekérdezett tárgydőszakban (2016-2020) elhunytak közt a halál okaként a megadott BNO-kkal (A3700, A3710, A3780, A3790) feltüntetett elhunytakat nem regisztráltak. Ezek az adatok nem támasztják alá az oltás relevanciáját. Azonban nem kizárható, hogy a jelentett adatok alul reprezentálják a valós megbetegedések számát, ugyanis a pertusszisz gyakori atípusos megjelenése (hurutos felső légúti betegség, mely csecsemőknél és már beoltott egyéneknél gyakori) félrevezetheti a diagnózist, illetve a pertusszisz elleni kötelező védőoltás ténye kizáró rendezőelvként hathat a kórkép azonosításakor. Ezek együttese diagnosztikus nehézséget okozhatnak.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfőbb limitációja a számárkőhögéses esetek vagy halálesetek számára, így az elkerülhető becsült esetszámokra adott becslések validitása a

népegészségügyi jelentésekben szereplő esetszámokkal összevetve. Az egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő becslések túlzóak lehetnek, a bizonytalanság hatása az elemzés keretében jól számszerűsíthető, annak konklúziójára nézve valószínűleg jelentős hatással bír.

A hazai oltási program sajátosságait figyelembe véve 2 hónapos korban esedékes DTPa védőoltás a kiválasztott 10 éves időtáv túlságosan hosszú lehet. Az azonosított bizonytalansági tényező hatása az elemzés keretein belül jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és egészségnyereséget is érinti, hatása jelentős.

A Tdap védőoltás oltási hatékonyságának becsléséhez alkalmazott statisztikai módszertan a paraméter bemenetei adatainak optimista becsléséhez vezettek a megfigyeléses vizsgálatokból származó becslésekkel összevetve. Az azonosított bizonytalansági tényező hatása az elemzés keretein belül jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és egészségnyereséget is érinti, hatása nem jelentős.

A Core szerződés nyilvántartás alapján Budapest Főváros Kormányhivatala 2018-ban 500 db Adacel szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben beszerzéséről írt alá keretmegállapodást, nettó 2 427 300 Ft értékben, mely alapján a készítmény kiszámlázásonkénti nettó egységára 4 854,6 Ft volt. Az azonosított bizonytalansági tényező hatása az elemzés keretein belül jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket érinti, hatása jelentős.

A hazai demográfiai adatok figyelembe vételével felmerül, hogy az elemzésben alkalmazott gyermekszületés incidenciája (20-40 éves felnőttként 0,05 gyermek születése személyenként) felülbecsült lehet, illetve felmerül, hogy a védőoltás hatásossága differenciált aszerint, hogy első- vagy második gyermek születéséről van szó. A paraméter kalibrációjával a bizonytalansági tényező hatása az elemzés keretein belül jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és egészségnyereséget is érinti, hatása jelentős.

A halálozás elemzésben alkalmazott költségátétele (225 282 Ft) magasabb, mint a hazai egészség-gazdaságtani elemzésekben általában használt 99M 9970 Boncolás HBCs alapján képzett összeg (55 323 Ft). Az azonosított bizonytalansági tényező hatása az elemzés keretein belül jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket érinti, hatása nem jelentős.

Az erőforrás-felhasználásra, azon belül a számárköhögés kezelésének időtartamára vonatkozó becslés külföldi adatforrásokból származik, melynek validációja hazai körülmények között kívánatos lenne. Az azonosított bizonytalansági tényező hatása az elemzés keretein belül jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és egészségnyereséget is érinti, hatása nem jelentős.

Az elemzésben a Kérelmező nem vette figyelembe az oltási reakció, vagy a védőoltás mellékhatásai miatti hasznosságcsökkenést, illetve ennek hatását a többlet-egészségnyereség alakulására. Az azonosított bizonytalansági tényező hatása az elemzés keretein belül nem számszerűsíthető, az inkrementális egészségnyereséget érinti, hatása valószínűleg nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzésben korlátozott mennyiségben és választékban készültek érzékenységelemzések, melyek egy részét nem a helyi adaptációhoz, hanem az eredeti modell publikációjához kapcsolódóan végezték el. Az azonosított bizonytalansági tényező hatása az elemzés alapeseti eredményeire nézve nem releváns, ugyanakkor azok értelmezését nehezíti.

A számszerűsíthető limitációkat figyelembe véve a TéF alternatív alapeset felállítására tesz javaslatot, mely beállítások mentén a költséghatékonysági eredményeket részletesen a 4.6. fejezet tartalmazza. Az alternatív alapeset alapján elvárható árcsökkenés mértéke meghaladja a Kérelmező által bemutatott alapesetben elvárható árcsökkenést.

8. Nemzetközi kitekintés

A keresés időpontjában (2021-11-26) a Technológia-értékelő Főosztály nem azonosított nemzetközi HTA iroda által készített értékelést.

Keresőszavak: Covaxis, Adacel, Triaxis, pertusszisz, pertusszisz antigens

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a technológia alkalmazásával kismértékű számszerűsíthető többlet-egészségnyereség várható a jelenlegi, anyai immunizálás nélküli helyzetet leképező komparátorral szemben. A többlet-egészségnyereség abszolút mértéke az epidemiológiai adatok alapján, a megfertőződés alapkockázatának tükrében bizonytalan.

A megjelölt indikációban nincs elérhető, támogatott kezelési alternatíva, de nem tisztázott, hogy valós terápiás szükséglet fennáll-e.

A benyújtott elemzés alapján a kérelmezett készítmény többletköltségek indukálása mellett a jelenlegi, anyai immunizálás nélküli helyzetet leképező komparátorral szemben nem költséghatékony. Az Adacel szuszpenziós injekció kérelmének támogatása esetén társadalombiztosítási támogatás-kiáramlás várható.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- Epidemiológiai adatok elérhetősége és pontossága (fertőződés alapkockázatának hazai nagysága)
- Diagnosztikus nehézségek (atípusos fertőzés gyakorisága, jelenlegi, a várandósok saját költségén történő védőoltás-beszerzéssel elért oltottság)
- Megfelelő adatok (pl. notifikációs rátára vonatkozó becslések) hiányában a bordetella pertusszisz által okozott megbetegedések pontos számát, illetve az anyák saját maguk által megvásárolt védőoltások révén elért immunitást hazánkban nem ismerjük.