

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Prevenar 13 szuszpenziós injekció 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

„Streptococcus pneumoniae által okozott invazív pneumococcus betegség és pneumonia megelőzésére konjugált védőoltással azon időskorúaknál, akik öregségi nyugdíjra jogosultak, a jogosulttá válástól számított egy éven belül.”

A készítmény hatóanyaga a **J07AL02** ATC-kódú **Pneumococcus poliszacharid konjugált vakcina (13-valens, adszorbeált)**, mely jelenleg az EÜ70 17. ponton támogatott (ugyanakkor az életkorhoz kötött –kisgyermekkor- kötelező védőoltások között térítésmentesen elérhető).

A **Prevenar 13 szuszpenziós injekció 1x** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Aktív immunizálásra a Streptococcus pneumoniae által okozott invazív pneumococcus betegség és pneumonia megelőzésére 18 éves és idősebb felnőtteknél, valamint időseknél.

Aktív immunizálásra Streptococcus pneumoniae által okozott invazív megbetegedés, pneumonia és akut otitis media megelőzésére csecsemőknél, gyermekeknél és serdülőknél 6 hetes kortól 17 éves korig.”

A kérelem PICO struktúráját az **Error! Reference source not found.** mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
öregségi nyugdíjra jogosult időskorúak* (a jogosulttá válástól számított 1 éven belül)	Prevenar 13 szuszpenziós injekció egyszeri alkalmazása	A hatályos irányelv szerint a komparátor a „nem-oltás”, hiszen a poliszacharid alapú Pneumovax-23 vakcina nem támogatott. (A nemzetközi irányelvek 65 év felett a poliszacharid alapú védőoltás rutinszerű alkalmazását javasolják.)	elsődleges végpont: vakcinában megtalálható szerotípus által okozott CAP (közösségben szerzett tüdőgyulladás) másodlagos végpont: vakcinában megtalálható szerotípus által okozott IPD (invazív pneumococcus betegség)

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

*1956-ban születettek: betöltött 64 év 183 nap, 1957-ben születettek: betöltött 65 év

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A *S. pneumoniae* prevenciójában poliszacharid alapú, illetve konjugált vakcinák alkalmazhatóak.

A poliszacharid alapú, 23 szerotípust tartalmazó védőoltás (PPSV23) a baktérium orrüregbeli kolonizációját nem csökkenti, így másodlagos védelmet (nyájimmunitást) nem nyújt. Immunmemóriát nem alakít ki, így az újraoltás életkortól és alapbetegségektől függő időközönként szükséges.

A konjugált, 13 szerotípust tartalmazó védőoltás (PCV13) erősebb, T-sejt-függő immunválaszt indukál, melynek eredményeként immunmemória alakul ki, újraoltás nem szükséges. A vakcina az orrüregbeli hordozást megszünteti, így a kórokozó terjedését nagyban visszavetve nyájimmunitás alakulhat ki.

Elengedhetetlen megemlíteni, hogy egyes tanulmányok szerint a gyermekkori kötelező PCV13-oltás (a hordozás eliminációja miatt) közvetett módon nagyobb hatással van a felnőttkori megbetegedések incidenciájára, mint a felnőttkori direkt vakcináció.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg támogatott terápia nincs forgalomban, egy poliszacharid alapú (Pneumovax 23) és egy konjugált (a kérelemben szereplő Prevenar 13) vakcina érhető el teljes áron.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költség-hasznossági elemzésében a „nem-oltás” kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a hazai támogatási rend és a hazai irányelvek figyelembevételével megfelelő (megjegyzendő, hogy a nemzetközi szakmai irányelvek 65 éves kor felett a PPSV23-oltás rutinszerű alkalmazását ajánlják, illetve Magyarországon jelenleg pneumococcus elleni vakcina nem érhető el támogatással a kérelem szempontjából releváns betegkörben).

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia preventív, egyszer alkalmazandó.

A Prevenar 13 hatékonyságát vakcinatípusú CAP és IPD megelőzésének tekintetében 65 éven felüliekben a „CAPiTA” – vizsgálatban értékelték, a randomizált (1:1), placebokontrollált, kettősvak vizsgálatban 84 496 fő kapott egyszeri alkalommal oltást.

Elsődleges végpontként az igazoltan vakcinatípusú pneumococcus által okozott CAP első epizódját határozták meg, ezen végpontban a vakcina hatásossága 45,6 % (95% CI 21,8-62,5%; $p=0,0006$). A másodlagos végpontként megjelölt igazoltan vakcinatípusú pneumococcus által okozott nem-bakterémiás/nem invazív CAP első epizódja tekintetében a hatásosság 45,0% (95% CI 14,2-65,3%; $p=0,0067$). Az igazoltan vakcinatípusú

pneumococcus által okozott IPD első epizódját tekintve (szintén másodlagos végpont) a hatásosság 75,0% (95% CI 41,1-90,9%, $p=0,0005$).

Mindhárom végpontban meghatározott klinikai kórkép elleni védettség fennállt a vizsgálat 4 éves időtartama alatt.

Az WHO és az FDA közös állásfoglalása a 20-60% hatásosságot mutató vakcinákat a „szerény” hatásossági kategóriába sorolja.

4.2. Relatív hatásosság

A kérelmező nem adott be relatív hatásosságra vonatkozó adatokat. A készítmény alkalmazási előírátában megtalálható vizsgálatok a Pneumovax-szal szemben köztes végponton non-inferioritást igazoltak.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) legújabb, 2019-es irányelve a 65 éven felül jelentősen megnövekvő rizikó miatt minden ezen életkort betöltő felnőttnek javasolja a PPSV-oltás beadását. A gyermekkori PCV-oltás kötelezővé válásával – így a 13 szerotípus által okozott megbetegedések drasztikus csökkenésével – az idősök rutinszerű PCV-vakcinációja nem ajánlott. A krónikus betegségben szenvedő, illetve a CAP és IPD kialakulásában egyéb módon veszélyeztetett idősök esetében az oltás beadását egyénileg, előny-kockázat alapon kell értékelni.

A Nemzeti Népegészségügyi Központ (NNK) 2020. évi védőoltásokról szóló módszertani levele szerint a pneumococcus elleni prevenció 50 éves kor felett mindenkinek javasolt. Pneumococcus ellen a korábban még soha nem oltottaknak PCV13-oltással javasolt kezdeni, majd a PPSV-vel folytatni. 65 éven felüliek számára a PPSV23 oltóanyagból 1 emlékeztető oltás javasolt, ha legalább 5 év telt el az előző poliszacharid oltás óta.

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 a Prevenar 13 szuszpenziós injekció alapesetben a védőoltás bevezetése nélküli forgatókönyvvel kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 éves ciklusokban 17 éves időtávval, tehát a betegkör 65 éves életkorát is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak inputja az CAPiTA vizsgálatból, a hasznossági adatok szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésből származnak. A természetes, illetve betegségspecifikus mortalitásra vonatkozóan rendelkezésre álló adatok, illetve a megtett feltételezések szintén

szekunder forrásból származnak. A pneumococcus-fertőzés szövődmények kezelése esetén felmerülő eljárások egységkötségei finanszírozói nyilvántartásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a Prevenar 13 szuszpenziós injekcióval való immunizálás esetében többlet-egészségnyereséget (0,01 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az immunizálás nélküli forgatókönyv komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 17 éves időtávon, így a Prevenar 13 szuszpenziós injekcióval való immunizálás ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint az egy főre jutó GDP háromszorosa. A Prevenar 13 szuszpenziós injekcióval való immunizálás által elért többlet-egészségnyereség forrása az elkerült szövődményes esetek száma; a várható többlet-költségek forrása pedig az immunizáció költségei; az immunizáció költségeihez képest kisebb mértékű megtakarítás várható az elkerült szövődményes esetek kezelési költségeinél.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslését demográfiai adatok felhasználásával, illetve azok prediktálásával végezte, mely alapján a teljes kezelt betegszám a Prevenar 13 szuszpenziós injekcióval való immunizálás esetén (figyelembe véve a 35-40-45%-os várt piaci részesedést) az 1., 2., és 3. évre 28 784, 35 143, 42 063 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésében a Prevenar 13 szuszpenziós injekcióval való immunizálás listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, mely a gyógyszerkészítmény adagolását (1x) is figyelembe véve megfeleltethető a teljes terápiás költségnek. A finanszírozó részére a kérelmezett támogatási technika miatt az egyszeri 300 Ft-os dobozdíjjal csökkentett érték releváns a költségvetési hatás számítása során. A komparátor eljárás esetén különálló terápiás költség nem számszerűsíthető. Az eredményeket részletesen a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat: A Prevenar 13 szuszpenziós injekció gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg*	Teljes terápiás költség*
Prevenar 13 szuszpenziós injekció 1x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

* 300 Ft dobozdíjjal csökkentve

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a Prevenar 13 szuszpenziós injekcióval való immunizálás összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX és XXX millió Ft körül alakul a befogadói döntést követő 1., 2., 3. évben (mely tisztán a közvetlen gyógyszerakvizíciós

költség). A komparátor eljárásra tekintettel a bruttó kasszahatás a gyógyszerkassza esetén megfeleltethető a nettó kasszahatásnak. A kasszahatás nagyságát befolyásolhatja az egyes években öregségi nyugdíj-jogosultságot elérők kohorszaiiban elért átoltsági szint, melyre vonatkozóan a Kérelmező érzékenységi elemzéseket készített.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A többnyire empirikus kezelés (a rutin tenyésztések hiánya), valamint a széles körben ismert kódolási problémák miatt a *S. pneumoniae* okozta megbetegedések pontos száma hazánkban ismeretlen, a rendelkezésre álló adatok nem jelentenek érdemi információt.

Nemzetközileg ismert jelenség, hogy a vakcinaszertí szerotípusok előfordulásában várható csökkenés nem fordul át az IPD incidenciájának 1:1 arányú csökkenésébe (a visszaszoruló szerotípusok helyét más, vakcinában nem szereplő szerotípusok veszik át), e tény a kérelmező nem vette figyelembe.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A költség-hatékonysági elemzés alapesetében a nem diszkontált eredmények kerültek bemutatásra. Az azonosított limitáció a vizsgált és a komparátor eljárás által elérhető egészségnyereséget és költségeket is befolyásolja, de érdemben nem befolyásolja az elemzésből alapesetben levonható következtetéseket.

A Prevenar 13 szuszpenziós injekció már támogatott az EÜ70 17. ponton, a kérelemben szereplő listaár elfogadása egyidejűleg kismértékű áremelést is jelentene. Az azonosított limitáció a vizsgált eljárás költségeit befolyásolja, de érdemben nem befolyásolja az elemzésből alapesetben levonható következtetéseket.

A költség-hatékonysági elemzés alapesetben nem vesz figyelembe halálozással összefüggő költségeket. Ezek figyelembe vételével a kedvezőbb mortalitási eredmények révén – Prevenar 13 szuszpenziós injekcióval történő immunizálás költség-hatékonysága kedvezőbbé válna, mint az elemzés alapesetében.

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a Kérelmező nem mutatta be a kérelmezett eljárás nem kívánt hatásainak a várható egészségnyereségre, illetve költségekre gyakorolt hatását. Az azonosított limitáció a vizsgált eljárás által elérhető egészségnyereséget és várható költségeit befolyásolja, de érdemben nem befolyásolja az elemzésből alapesetben levonható következtetéseket.

Az elemzéshez nem készült probablisztikus érzékenységvizsgálat. Az azonosított limitáció az elemzésből levonható következtetéseket valószínűleg nem befolyásolja.

A költségvetési hatás számítása során figyelembe vehető lett volna az immunizáció közvetett költsége (védőoltás beadásának a költsége), azonban ez érdemben nem befolyásolja az elemzésből alapesetben levonható következtetéseket.

8. Nemzetközi kitekintés

A védőoltást a nemzetközi HTA-irodák közül egyedül a HAS értékelte, az értékelés szerint a Prevenar 13 nem javítja a tényleges hasznót a *S. pneumoniae* által okozott tüdőgyulladás megelőzésében a felnőtt, immunhiányos/a fertőzésre hajlamosító alapbetegséggel rendelkező populációban (ASMR V).

9. Konklúzió

A kérelmezett terápia a komparátorhoz képest hatásosabb - abszolút hatásossága szerénynek mondható - mellékhatásprofilja biztonságos.

A Prevenar 13 szuszpenziós injekcióval történő immunizálás az időskorú populációban hazai körülmények között kis mértékű számszerűsíthető többlet-egészségnyereség, illetve többletköltségek indukálása mellett költséghatékony eljárásnak tekinthető a immunizáció nélküli forgatókönyvhöz képest. A Prevenar 13 szuszpenziós injekció kérelmének támogatása esetén társadalombiztosítási támogatás-kiáramlás várható.

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

- A hazai időskorú populáció IPD-alapközzétele esetén pozitív externáliaként jelenik meg a gyermekkorú PCV13-immunizálás felfutása, azaz a gyermekkorú immunizálás kiteljesedésével a még nem oltott idősök megfertőződési kockázata is csökken. Emiatt az adott nagyságú oltási hatékonysággal ténylegesen realizálható többlet-egészségnyereség időben változhat.
- Támogató döntés esetén a védőoltásban részesülő idősök révén a nyájimmunitás hatása tovább fokozódhat, így szintén a még nem oltott idősök megfertőződési kockázata is csökken. Ugyancsak emiatt az adott nagyságú oltási hatékonysággal ténylegesen realizálható többlet-egészségnyereség időben változhat.
- A PCV13 immunizáció révén érintett – mind gyermekkorban, mind pedig időskorban előforduló – szerotípusok gyakoriságának csökkenésével ezek helyét a védőoltások által nem érintett szerotípusok vehetik át, így végső soron az IPD incidenciájának elemzésben szereplő csökkenése optimista lehet.
- Megfelelő adatok hiányában a *S. pneumoniae* által okozott megbetegedések pontos számát, illetve a betegek saját maguk által megvásárolt védőoltások révén elért hazánkban nem ismerjük.

Befogadása esetén javasolt az eredményességi adatok szisztematikus gyűjtése (pl. regiszter formájában).

A technológia értékelésének felülvizsgálata javasolt az újabb (PCV15, PCV20) védőoltások engedélyezésével.