

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **MenQuadfi oldatos injekció, 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **emelt, 50%-os** támogatását kéri a következő **új, létesítésre javasolt** indikációs ponton:

„A, C, W és Y szerocsoportú Neisseria meningitidis által okozott invazív megbetegedés megelőzése céljából 1-2 éves kor között alapimmunizációra és emlékeztető oltásnak.”

A készítmény hatóanyaga, a J07AH08 ATC-kódú **Neisseria meningitidis A, C, Y, W csoportú poliszacharid** hatóanyag, mely jelenleg nem támogatott.

A MenQuadfi oldatos injekció, 1x alkalmazási előírásában szereplő **terápiás javallat** a következő:

„A MenQuadfi a 12 hónapos vagy idősebb egyének aktív immunizálására javallott A, C, W és Y szerocsoportú Neisseria meningitidis által okozott invazív meningococcus-betegségekkel szemben.

A vakcinát a hivatalos ajánlásoknak megfelelően kell alkalmazni.”

Előzmények

A MenQuadfi oldatos injekció, 1x készítmény támogatási kérelme korábban benyújtásra került 2022. 09. 19-i értékelési határidővel (NEAK regisztrációs szám: 220705/1, TÉF regisztrációs szám 84/22).

A TÉB 2022. 09. 21-én tárgyalta a készítményt. A kérelemben szereplő gyógyszer orvosszakmai értékelése

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	12 hónapos – 2 éves egyének	NeisVac-C (2 oltás 12 hónapos korig) + MenQuadfi (12. hónap után egy injekció)	NeisVac-C (3 oltás 2 éves korig)	A, C, W és Y szerocsoportú Neisseria meningitidis fertőzés, invazív meningococcus megbetegedés, halálozás
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált	12 hónapos – 2 éves egyének	12-23 hónapos korban alkalmazott egy dózis MenQuadfi	12-23 hónapos korban alkalmazott egy dózis Nimenrix vagy NeisVac-C	% ≥ 1:8 (szeroprotekció), Szerokonverzió %-a; GMT (mértani középérték)

Egészség- gazdaságtani elemzésben szereplő	12 hónapos – 2 éves egyének	NeisVac-C (0/1/2 oltás 12 hónapos korig) + Meningococcus A, C, W és Y csoportú konjugált vakcina (12. hónap után egy injekció)	NeisVac-C (1/2/3 oltás 2 éves korig)	A, C, W és Y szerocsoportú Neisseria meningitidis fertőzés, invazív meningococcus megbetegedés, halálozás
---	--------------------------------------	--	---	---

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A nemzetközi és hazai ajánlásokban szerepel a Neisseria meningitidis elleni prevenció.

Az invazív meningococcus megbetegedés megelőzésére kvadrivalens és monovalens vakcinák érhetők el, melyek különböző szerocsoportokat céloznak.

- kvadrivalens készítmények:
- az A, C, W és Y csoportú poliszacharidot tartalmazó meningococcus vakcina diftériatoxid hordozófehérjéhez konjugálva (MenACWY-DT, Menactra)
- az A, C, W és Y csoportú poliszacharidot tartalmazó meningococcus vakcina diftéria CRM197 hordozófehérjéhez konjugálva (MenACWY-CRM, Menveo)
- az A, C, W és Y csoportú poliszacharidot tartalmazó meningococcus vakcina tetanusztoxoid hordozófehérjéhez konjugálva (MenQuadfi)
- kvadrivalens (A, C, W és Y) konjugált poliszacharid meningococcus vakcina tetanus toxoid hordozón (Nimenrix)
- kvadrivalens poliszacharid, nem konjugált vakcinák, korlátozott elérhetőséggel (pl. Menomune, MPSV4)
- monovalens készítmények:
- A szerocsoportú meningococcus vakcina: PsA-TT, MenAfriVac
- B szerocsoportú meningococcus vakcinák: MenB-FHbp, Trumenba; MenB-4C, Bexsero
- C szerocsoportú meningococcus vakcinák: Men-C-C-CRM, Menjugate; Men-C-C-TT, NeisVac C
- egyéb készítmények:
- A és C szerocsoportú bivalens készítmények
- a B típusú Haemophilus influenzae és a C szerocsoportú N. meningitidis kombinációja: HibMecC

Az egyes vakcinák különbözhetnek az életkori alkalmazhatóság és a hordozófehérjék tekintetében.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg az EÜ100 64. ponton a NeisVac-C 0,5 ml szuszpenziós injekció (C szerocsoportú Neisseria meningitidis (C11 törzs) poliszacharid) támogatott.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költség-hasznossági elemzésében a NeisVac-C (MenC) vakcina a komparátor, az alábbi táblázatban bemutatott oltási stratégiák részeként.

2. táblázat: A modellben összehasonlításra kerülő oltási stratégiák – az első vakcina beadásának életkorától függően

	Beavatkozás	Komparátor
Alapeset 1	MenC 2 hónapos korban + MenC 4 hónapos korban + MenQuadfi 12 hónapos korban	MenC 2 hónapos korban + MenC 4 hónapos korban + MenC 12 hónapos korban
Alapeset 2	MenC 4 hónapos korban + MenQuadfi 12 hónapos korban	MenC 4 hónapos korban + MenC 12 hónapos korban
Alapeset 3	MenQuadfi 12 hónapos korban	MenC 12 hónapos korban

MenC: NeisVac-C

Forrás: Kérelem, 5_Eggazd melléklet_MenQuadfi_20220405.pdf című dokumentum

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

Az OGYÉI TéF kiemeli, hogy a MenQuadfi bevezetése:

- a C szerocsoport elleni védelem tekintetében a jelenleg támogatott NeisVac készítmény utolsó dózisát váltaná fel,
- az A, W és Y szerocsoportok esetében pedig új kezelési (megelőzési) opcióként, add-on lehetőségként jelenne meg a jelenleg alkalmazott oltási lehetőség mellett.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia preventív.

A kisgyermek, a gyermek és serdülő, a felnőttek és az idősebb felnőttek *alapimmunizálására* alkalmazott MenQuadfi egyszeri dózisának immunogenitását 6 pivotális vizsgálatban és egy engedélyezés utáni szupportív vizsgálatban értékelték.

Az *emlékeztető oltásként* alkalmazott MenQuadfi egyszeri dózisának immunogenitását egy pivotális vizsgálatban értékelték. Ezenkívül, az alapimmunizálás utáni antitestválasz perzisztenciáját és az emlékeztető oltás immunogenitását is értékelték egy gyermekeknél végzett engedélyezés utáni szupportív vizsgálatban.

A 12-23 hónapos kisgyermek körében végzett vizsgálatokat a 3. táblázat foglalja össze.

3. táblázat: A MenQuadfi vakcina 12-23 hónapos kisgyermekek körében végzett klinikai vizsgálatai

Vizsgálat neve és elrendezése	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Főbb végpontok	Konklúzió
MET51 kettősvak, randomizált, multicentrikus	korábban még nem vagy már egyszer monovalens vakcinával oltott kisgyermek	MenQuadfi	MCV4-TT (Nimenrix)	szérum baktericid aktivitás (SBA), szeroprotekció (antitesttiter $\geq 1:8$)	MenQuadfi non-inferior a Nimenrix vakcinához viszonyítva
MET57 nyílt, randomizált, multicentrikus	korábban még nem oltott kisgyermek	MenQuadfi +/- MMR+V, DTaP-IPV-HepB-Hib, PCV13	-	szeroprotekció (antitesttiter $\geq 1:8$)	leíró statisztikai elemzés készült, a hSBA-szeroprotekciós ráta 89%-100% között volt
MEQ000065 módosított kettősvak, randomizált, multicentrikus	korábban még nem oltott kisgyermek	MenQuadfi	MCV4-TT (Nimenrix) vagy MenC-TT (NeisVac)	szérum baktericid antitest vizsgálatok hSBA és rSBA felhasználásával	MenQuadfi superior a Nimenrix és NeisVac-vakcinához viszonyítva a C szerocsoport esetében

MMR kanyaróval, mumpsz és rubeola elleni vakcina; DTaP: diftéria és tetanusz, pertussis elleni vakcina; IPV: polio elleni vakcina; HepB: hepatitis B elleni vakcina; Hib: Haemophilus influenzae b típus elleni vakcina; PCV13: pneumococcus konjugált vakcina; korábban még nem oltott: meningococcus elleni vakcinával nem oltott; h/rSBA: Human/Rabbit Serum Bactericidal Activity

Forrás: TéF saját szerkesztés

A Kérelmező a korábban benyújtott kérelmet egy további vizsgálattal (MET59) egészítette ki, melyről poszter publikáció áll rendelkezésre. A fázis 3b, nyílt, részben randomizált, párhuzamos elrendezésű, több centrumos vizsgálat a 3-6 évvel korábban MenACYW-TT (MenQuadfi) vagy MCV4-CRM (Menveo) oltásban részesült serdülők és felnőttek (13-26 évesek) körében vizsgálta az ellenanyag-perszisztenciát, illetve a MenACYW-TT vakcina önmagában vagy Meningococcus B (MenB) vakcinával (Trumenba vagy Bexsero) egyidejűleg beadott emlékeztető adagjának biztonságosságát és immunogenitását. **A TéF felhívja a figyelmet**, hogy a kérelem szempontjából releváns populáció (1-2 éves gyermekek) nem tartozott bele a bemutatott vizsgálat betegkörébe. Az eredmények szerint az alapoltásként alkalmazott MenACWY-TT 3-6 évvel később serdülőknél és felnőtteknél is képes volt fenntartani az immunválaszt, valamint a MenACWY-TT-vel vagy MCV4-CRM-mel alapoltott serdülőknél és felnőtteknél is erős emlékeztető választ képes kiváltani valamennyi szerocsoport esetében. A szeroprotekciós titerek ($\geq 1:8$) és a GMT-értékek minden szerocsoport esetében összehasonlíthatóak voltak, azokban az esetekben, amikor a MenACWY-TT-t önmagában vagy MenB-vel egyidejűleg adták be. Az oltást követő 6. napon olyan kiváltott terápiás választ figyeltek meg, amely a gyors és emlékező immunválaszra utal. A MenACYW-TT emlékeztető dózisa is jól tolerálható volt, és hasonló biztonságossági profillal rendelkezett, függetlenül az alapoltástól és az egyidejűleg beadott MenB vakcinától is.

4.2. Relatív hatásosság

A MenQuadfi vakcina relatív hatásosságát a kérelmezett indikációban a MEQ00065 vizsgálat jellemzi. A korábban nem oltott kisgyermekek körében végzett vizsgálat szerint a MenQuadfi superior a Nimenrix és NeisVac- vakcinához viszonyítva a C szerocsoport esetében az immunogenitás vonatkozásában.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a MenQuadfi vakcina által nyújtotta klinikai többletelőny megléte nem megállapítható a NeisVac-C komparátorhoz viszonyítva, a teljes kérelmezett populációra vonatkozó, klinikailag releváns végponton történő összehasonlítás hiánya miatt (a klinikai vizsgálatokban a szeroprotekciót jellemző végpontok eredményeit elemezték).

Tekintettel a MenQuadfi klinikai vizsgálatainak jellemzőire, különösen a szeroprotekciót jellemző végpontok alkalmazására, a minimálisan kezelni szükséges betegek száma nem kerül meghatározásra.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a vakcinák hatásossága egyforma, és a „Haut conseil de la sante publique” (HCSP) 2009-es, a MenC elleni védőoltásról szóló tanulmánya alapján került meghatározásra, a felhasznált mutatókat a következő táblázat mutatja.

4. táblázat: A vakcina hatékonysága

Életkor	Hatékonyság	A védelem időtartama (hónap)
<12 hónapos	85%	18
12-23 hónapos	90%	80

Forrás: Kérelem – Egészség-gazdaságtani elemzés, „Haut conseil de la sante publique (HCSP) 2009-es, a MenC elleni védőoltásról szóló tanulmánya”

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 NeisVac-C vakcinát tartalmazó oltási stratégia a MenQuadfi-t is tartalmazó stratégiával kerül összevetésre, A, C, W és Y szerocsoportú Neisseria meningitidis által okozott invazív megbetegedés megelőzése céljából 1-2 éves kor között alapimmunizációban és emlékeztető oltásként. A két stratégia három scenárió mentén kerül összehasonlításra. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 30 éves időtávval számol.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paramétereit és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatai a „Haut conseil de la sante publique” (HCSP) 2009-es, a MenC elleni védőoltásról szóló tanulmányából, a hasznossági adatok szekunder forrásokból (magyar értékészlet alapján), az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak. Továbbá az egyes klinikai paraméterek és a költségadatok meghatározásához hazai, szakértői kérdőíves felmérés eredményeit is figyelembe vették a modell adaptációja során.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a MenQuadfi-t tartalmazó oltási rend esetében többlet-egészségnyereséget (167 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a NeisVac-C vakcinát tartalmazó oltási rend komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 30 éves időtávon. Ennek megfelelően a MenQuadfi-t tartalmazó oltási rend alapesetben számított ICER értéke (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbértéke.

A MenQuadfi-t tartalmazó oltási rend által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az elkerült IMB esetek; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a MenQuadfi oltás akvizíciós költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkenés mértéke XXX%.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott hazai, szakértői véleményt használ fel, mely alapján a teljes kezelt betegszám a MenQuadfi-t tartalmazó oltási rend esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 11 500, 25 000, 35 000 és 45 000 főre tehető (megegyezik az eredeti beadvánnyal).

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A beadványban célzott támogatási kategória az emelt, indikációhoz kötött támogatás (EÜ50), így a modellben bruttó fogyasztói áron számoltak.

5. táblázat: A meningococcus oltások költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	NTK	Éves terápiás költség
MenQuadfi	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
NeisVac-C	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a MenQuadfi oltás összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4. évben. A NeisVac-C komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

- Immunogenitási vizsgálatok állnak rendelkezésre

Az invazív meningococcus betegség ritka előfordulása miatt korlátozott a klinikai hatásosságot elemző vizsgálatok kivitelezhetősége. Bár a MenQuadfi superioritása igazolódott a C szerocsoportra vonatkozóan a NeisVac-C-vel szemben a szeroprotekciót vizsgáló végpontok esetében, ennek klinikai jelentősége nem ismert.

- Védelem

A MenQuadfi kizárólag a Neisseria meningitidis A, C, W és Y csoportja ellen véd. Az oltóanyag nem nyújt védelmet semmilyen egyéb Neisseria meningitidis csoport ellen sem. Más védőoltásokhoz hasonlóan, a MenQuadfi-vakcina sem feltétlenül eredményez védettséget minden beoltott személynél. Egyéb négykomponensű meningococcus-vakcinák esetén beszámoltak az A szerocsoport elleni szérumbaktericid-antitesttiter csökkenéséről, amikor a (hSBA) mérésekhez humán komplementet alkalmaztak. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert, ugyanakkor A szerocsoportú baktériummal való expozíció kockázat esetén megfontolható emlékeztető dózis beadása.

A MenC-CRM-mel alapimmunizált alanyoknál az A szerocsoport esetében a GMT-k alacsonyabbak voltak a MenQuadfit kapott csoportban, mint a Nimenrixet kapott csoportban. Az eredmények klinikai relevanciája nem ismert. Lehetséges, hogy ezt a jelenséget figyelembe kell venni azoknál az első életévükben MenC-CRM védőoltást kapott egyéneknél, akiknél magas a meningococcus A fertőzés kockázata.

- Emlékeztető oltás

Bár a MenQuadfi egyszeri 0,5 ml-es dózisa emlékeztető oltásként beadható olyan alanyoknak, akik korábban már kaptak ugyanezeket a szerocsoportokat tartalmazó meningococcus-vakcinát, nem állnak rendelkezésre az emlékeztető MenQuadfi-dózis szükségességére vagy időzítésére vonatkozó adatok.

Az antitestválasz perzisztenciájára vonatkozó hosszú távú adatok elérhetők a MenQuadfi-oltás után 7 évvel.

- Együtt adott vakcinák

Az A szerocsoport esetében a hSBA GMT-ket érintő különbségeket figyelték meg, amikor a MenQuadfit PCV-13-mal együtt adták be szemben az önmagában alkalmazott MenQuadfival. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert, de lehetséges, hogy ezt figyelembe

kell venni olyan egyéneknél, akiknél fokozott a MenA fertőzés kockázata. Esetükben érdemes megfontolni, hogy a MenQuadfi és a PCV-13-at ne egyidőben kapják meg.

- Alkalmazás, adagolás

A MenQuadfi biztonságosságát és immunogenitását 12 hónaposnál fiatalabbak esetében még nem igazolták.

Megjegyzendő, hogy az engedélyezett, szintén tetraavalens vakcinák adagolása eltérő: a Menveo 2 éves kortól adható összesen 1 dózis alkalmazásával, a Nimenrix: 6 hetes kortól adható, maximum 3 dózis alkalmazásával.

- Külső validitás

A PICO által meghatározott, a komparátor esetében vizsgált alapeseti stratégiák közül kizárólag az „alapeset 3” vonatkozásában áll rendelkezésre direkt összehasonlító klinikai bizonyíték.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérmező nem támasztotta alá megfelelő evidenciákkal a 30 éves időtáv relevanciáját. Az időtáv hatására vonatkozóan érzékenységvizsgálatot készítettünk (lásd **Hiba! A hivatkozási forrás nem található.**).

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a szövödmények időtávja hosszabb, mint a modellezett időtáv, mely csökkenti a QALY nyereséget mind két karon. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a szövödmények időtávja egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Nem áll rendelkezésre megfelelő klinikai evidencia a teljes kérelmezett populációra vonatkozóan (korábban két NeisVac oltást kapott betegekre vonatkozóan).

8. Nemzetközi kitekintés

A HAS értékelése (2021) a MenQuadfi esetében a hozzáadott klinikai előny hiányát állapította meg más tetraavalens vakcinákhoz (Menveo, Nimenrix) viszonyítva. A NICE, SMC, CADTH, IQWiG, ICER-Review, NCPE szervezetek nem értékelték a készítményt.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a MenQuadfi vakcina által nyújtotta klinikai többletelőny meglete nem megállapítható a NeisVac-C komparátorhoz viszonyítva, a klinikai vizsgálatokban elemzett szeroprotekciót jellemző végponton.

A kérelmezett készítmény unmet medical need kielégítését célozza az A, W, Y szerocsoportok esetében. A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak a C szerocsoportok esetében.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a MenQuadfi alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a NeisVac-C komparátorral

szemben. A költség-hasznossági elemzés során számszerűsített egészségnyereség mértéke bizonytalan a klinikai releváns végpontokra vonatkozó bizonyítékok hiányában.

A benyújtott elemzés alapján a NeisVac-C komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között termelői áron legalább XXX%-os árcsökkentés lehet szükséges a MenQuadfi költséghatékonyságának igazolásához. A MenQuadfi társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére, ugyanakkor a Kérelmező a kasszasemlegesség biztosítása érdekében nyilatkozatában dobozonkénti visszafizetést vállalt.

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

- nem áll rendelkezésre információ a hosszútávú klinikai hatásosságról és relatív hatásosságról.

A technológiaértékelés felülvizsgálata javasolt a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó új adatok megjelenésekor. Az EMA által meghatározott, későbbiekben benyújtandó eredmények:

- MEQ00066 vizsgálat: MenACYW konjugált oltóanyag egyszeri dózisának biztonságossága és immunogenitása legalább 3 évvel a vagy Menomune® vakcinával, vagy MenACYW konjugált vakcinával végzett alapimmunizálást követően, idősebb felnőtteknél, melynek eredményei 2024. 1. negyedévében várhatók.