

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

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

A kérelmező a nevezett termék indikációhoz kötött, **kiemelt támogatását** kéri a következő meglévő indikációs ponton:

EÜ100 64.: N. meningitidis C szerocsoportja által okozott invazív megbetegedés megelőzése céljából 2 éves korig.

A készítmény hatóanyaga, a J07AH08 ATC-kódú Neisseria meningitidis A, C, Y, W csoportú poliszacharid, 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.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
12 hónapos -2 éves egyének	Meningococcus A, C, W és Y csoportú konjugált vakcina	NeisVac-C	% $\geq$ 1:8 (szeroprotekció), Szerokonverzió %-a; GMT (mértani középérték)

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés 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 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

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

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.

A TéF megjegyzi, hogy a MenQuadfi bevezetése:

- a C szerocsoport elleni védelem tekintetében a jelenleg támogatott NeisVac-C 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 gyermekek és serdülők, 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 kisgyermekek körében végzett vizsgálatokat a 3. táblázat foglalja össze.

3. táblázat: A Menquadfi vakcina 12-23 hónapos kisgyermekek körében végzett klinikai vizsgálatait

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	Nimenrix	szérum baktericid aktivitás (SBA), szeroprotekció (antitesttiter ≥1:8)	MenQuadfi non- inferior a Nimenrix vakcinához viszonyítva
MET57 nyílt, randomizált, multicentrikus	korábban még nem oltott kisgyermek	MenQuadfi +/- MMR+V, DTaP-IPV- HB-Hib, PCV13	-	szeroprotekció (antitesttiter ≥1:8)	leíró statisztikai elemzés készült, a hSBA- szeroprotekciós ráta 89%-100% között volt

Vizsgálat neve és elrendezése	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Főbb végpontok	Konklúzió
MEQ000065 módosított kettős vak, randomizált, multicentrikus	korábban még nem oltott kisgyermek	MenQuadfi	Nimenrix vagy NeisVac-C	szérum baktericid antitest vizsgálatok hSBA és rSBA felhasználásával	MenQuadfi szuperior 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 ellen vakcinával

Forrás: TéF saját szerkesztés

4.2. Relatív hatásosság

A MenQuadfi vakcina relatív hatásosságát a kérelmezett indikációban a MEQ000065 vizsgálat jellemzi. A korábban nem oltott kisgyermek körében végzett vizsgálat szerint a MenQuadfi a Nimenrix ill. NeisVac-C vakcinához viszonyítva a C szerocsoport esetében non-inferiornak, egyes immunogenitást jellemző végpontok vonatkozásában szuperiornak bizonyult.

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

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 klinikai vizsgálatokban elemzett szeroprotekciót jellemző végpontokon.

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 kizárólag csak NeisVac-C vakcinát tartalmazó oltási stratégia alapesetben a MenQuadfit is tartalmazó stratégiával kerül összevetésre. 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 paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai és a „Haut conseil de la sante publique” (HCSP) 2009-es, a MenC elleni védőoltásról szóló tanulmányából, a hasznossági adatok szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

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

A MenQuadfit 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 árcsökkentés mértéke XXX%.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a MenQuadfit tartalmazó oltási rend esetében az 1., 2., 3., és 4. év végére 11 500, 25 000, 35 000 és 45 000 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a MenQuadfi listaáron számított kisserelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft. A komparátor NeisVac-C esetén a kisserelésenkénti bruttó fogyasztói ár 7 267 Ft.

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. A MenQuadfira vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

- 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.

- Együtt adott vakcinák

A MenC-CRM-mel alapimmunizált alanyoknál az A szerocsoport esetében a GMT-k alacsonyabbak voltak a MenQuadfit kapott csoportban, mint a MenACWY-TT-t 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.

Az A szerocsoport esetében a hSBA GMT-eket érintő különbségeket figyeltek 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 MenQuadfit 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.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező nem tisztázza pontosan, hogy miért a 30 évet választotta. Az egészség-gazdaságtani elemzésben az időtáv egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

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

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az elemzés az outputokat nem a standardnak tekinthető egy főre, hanem a teljes hazai populációra számszerűsítette. A TÉF kiszámította, hogy ha a modell eredményeit egy főre vetítjük, úgy mekkora lenne a költség és QALY output.

8. Nemzetközi kitekintés

A HAS értékelése a MenQuadfi esetében a hozzáadott klinikai előny hiányát állapította meg más tetravalens 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 megléte 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 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 legalább 49%-os árcsökkenés lehet szükséges a MenQuadfi költséghatékonyságának igazolásához. A MenQuadfi társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

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:

- MET59 vizsgálat: Egy négykomponensű, klinikai vizsgálati MenACYW konjugált oltóanyag emlékeztető oltásként adott dózisának immunogenitása és biztonságossága serdülőknél és felnőtteknél, mely eredmények 2022. 2. negyedévében várhatók.
- 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.