

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a Cutaquig 165 mg/ml oldatos infúzió készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék támogatását kéri a következő támogatási kategóriákban:

- 2.11.7. közbeszerzés útján beszerzett gyógyszerek esetén
2.11.7.2. speciális támogatási technika megjelölésével, **tételes elszámolás alá;** illetve
- 2.12.8. jelentős terápiás előnnyel rendelkező készítményre, **magasabb áron történő befogadásra** és a támogatás megállapítására

az alábbi **megelevő tételes pontra: 13.** Primer immunhiányos állapotok immunglobulin szubsztitúciós kezelése, valamint a Kawasaki szindróma kezelése.

A készítmény hatóanyaga, a normál humán immunglobulin extravaszkuláris alkalmazásra, a J06BA01 ATC-kódú hatóanyag, mely jelenleg támogatott a kérelmezett tételes ponton, emelet kórházi felhasználása is van.

A Cutaquig 165 mg/ml oldatos injekció alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

Szubsztitúciós terápia felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél (0-18 év) az alábbi esetekben:

- Csökkent antitesttermeléssel járó, primer immunhiány- (*primary immunodeficiency*, PID) szindrómák.
- Hypogammaglobulinaemia és visszatérő bakteriális fertőzések olyan, krónikus lymphoid leukaemiában (*chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) szenvedő betegeknél, akiknél a profilaktikus antibiotikum-kezelés sikertelen volt vagy ellenjavallt.
- Hypogammaglobulinaemia és visszatérő bakteriális fertőzések myeloma multiplexben (MM) szenvedő betegeknél.
- Hypogammaglobulinaemia allogén haemopoeticus őssejtátültetés (*allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) előtt álló és azon átesett betegeknél.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Primer immunhiányban szenvedő betegek szubsztitúciós terápiája	Cutaquig 165 mg/ml s.c.	Támogatott szubkután immunglobulinok: - Hizentra - Gammanorm	Súlyos bakteriális fertőzések előfordulási aránya

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A kérelmezett 13-as tételes pont a primer immunhiányos állapotokra vonatkozik. Az immunglobulinok pótlása (szubsztitúciós terápia) lehetséges intravénás készítményekkel (Intravénás Immunglobulin, IVIG) vagy szubkután adható készítményekkel (Szubkután Immunglobulin, SCIG) is.

Az IVIG-ek indikációs köre lényegesen szerteágazóbb, a primer immunhiányos állapotok mellett másodlagos immunhiányok kezelésben és immunmodulációs kezelésre (döntően neurológiai kórképekben) is alkalmazhatóak. Az immunhiányos állapotok **szubsztitúciós kezelésének** esetében a humán immunoglobulin terápia régóta alkalmazott kezelési mód, **más kezeléssel nem helyettesíthető.**

Az immunglobulin készítmények sajátossága, hogy jelentős mértékű az indikáción túli felhasználásuk is, például női infertilitás esetén, egyes autoimmun kórképekben, és a SARS-CoV-2 fertőzöttek kórházi ellátása során is.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelem tárgyát képező Cutaquig készítmény SCIG, a hazai piacon két támogatott terápiás alternatívája érhető el, a *Hizentra 200 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra* és a *Gammanorm 165 mg/ml oldatos injekció.*

Ezen felül a tételes finanszírozás keretein belül elérhetők még IVIG készítmények is.

A kérelem tárgyát képező és a hazánkban elérhető SCIG készítmények hatóanyaga és javasolt adagolási rendje azonos.

3. Komparátorválasztás

A kérelmező a költség-minimalizációs elemzésében a Hizentra készítményt választotta komparátornak. A komparátorválasztás módszertanát megfelelően bemutatták. A komparátorválasztás nem tekinthető teljeskörűnek.

A Gammanorm készítménnyel szembeni összehasonlítás elhagyásának indokául a Kérelmező azt jelölte meg, hogy hosszabb távon a kérelmezett készítmény a Gammanorm-ot fogja felváltani a terápiás palettán.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A készítménnyel primer immundeficiencia (PID) indikációban több fázis III-as, egy karú, nyílt elrendezésű vizsgálatot is végeztek. A legnagyobb betegszámú, 61 fő bevonásával végzett leíró jellegű klinikai vizsgálatba 2-75 év közötti betegeket válogattak be, akik primer immundeficienciában szenvedtek és szubsztitúciós kezelést igényeltek. A vizsgálat értékelési szakasza 52 hétig tartott. A vizsgálatban a készítmény hatásosságának felmérése a súlyos bakteriálisfertőzések (SBI) gyakorisága alapján történt, illetve a betegek egy részénél megtörtént a farmakokinetikai tulajdonságok vizsgálata is. A teljes vizsgálati időszak alatt egyetlen betegnél sem fordult elő SBI, egyéb fertőzést 52 betegnél figyeltek meg, összesen 188 esetben (3,43 eset/beteg/év). Enyhe vagy közepes súlyosságú kezeléshez köthető nemkívánatos eseményt 11 betegnél regisztráltak. Az infúziók több, mint 95%-ában nem fordult elő lokális reakció, vagy csak enyhe formában. Összességében a kezelés biztonságosnak és tolerálhatónak bizonyult.

4.2. Relatív hatásosság

A kérelmezett készítményt más immunglobulin készítményekkel összehasonlító klinikai vizsgálatot nem végeztek. A SCIG készítmények indikációs köre és javasolt adagolása az alkalmazási előírásuk alapján megegyezik. Egyedüli kivétel a Hizentra, mely immunmodulációra is adható.

Az egyes SCIG készítmények között (evidenciák hiányában) a hatásosságban és a biztonságosságban való különbségtétel nem megalapozott.

4.3. Irányelvek ajánlásai

Az IVIG és SCIG készítmények között a szubsztitúciós terápia esetében a nemzetközi ajánlások nem tesznek hatásosságban és biztonságosságban különbségtételt, hazai szakmai irányelv a közönséges variábilis immundeficiencia kezeléséről 2010-13 között volt hatályban, még nem szerepeltek benne a SCIG készítmények.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy finanszírozói nézőpontból készített költség-minimalizációs típusú gazdasági elemzés készült, melyben alapesetben a szubkután Cutaquig készítményt hasonlították össze a szubkután Hizentra készítménnyel. A CMA típusú összehasonlítást, a két készítményt azonos indikációja, hatásmechanizmusa, valamint mellékhatás profilja indokolta. A költség-minimalizációs elemzés betegpopulációja az alkalmazási előírásnak megfelelő primer immunhiányos betegek köre. A kérelemben 1 éves időtávon hasonlították össze a gyógyszerköltségeket.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő költségadatok a NEAK gyógyszertörzsének (PUPHA) felhasználásával, a tételes támogatás miatt bruttó nagykereskedelmi áron kerültek figyelembe vételre. A Kérelmező alapesetben, a tételes támogatás miatt az 1 mg-ra eső bruttó nagykereskedelmi árakat hasonlította össze publikus árakon. Ezen felül a kérelemhez benyújtott egy szcenárió elemzést is, melyben a minimum dozírozás alapján hasonlította össze költségeket, számolva a kisserelésből adódó veszteséggel.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az egészség-gazdaságtani elemzésben az alapesetnek választott, publikus áron számított, 1 milligrammra eső bruttó nagykereskedelmi ár alapján történő összehasonítás alapján a költség-minimalizáció nem áll fenn.

A Cutaquig 165 mg/ml oldatos injekció sem publikus, sem közbeszerzési áron nem költség-minimalizál a Hizentra és a Gammanorm készítményekkel összehasonlítva.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a Cutaquig kezelésbe bevonni tervezett primer immundeficiens betegek arányát epidemiológiai adatok és a feltételezett majdani piaci részesedése alapján becsülte. Az összesen éves szinten becsült 90 PID betegből az első évben 9, majd ezt követően 12 és 14 fő kezelésével számolt.

A NEAK adatai alapján a tételes finanszírozás keretein belül SCIG kezelésben részesült betegek éves száma több mint másfélszerese a Kérelmező által becsült 90 főnek, így a kezelésbe bevonható betegek száma feltételezhetően alulbecsült. Ugyanakkor, mivel a betegek átlagos testsúlya nem ismert, így a tényleges felhasználás előrejelzése nagymértékű bizonytalansággal terhelt.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

Az 1 grammra jutó bruttó nagykereskedelmi ár Cutaquig esetében XXX Ft, Hizentra esetében XXX Ft, míg Gammanorm esetén XXX Ft. A 2019/2020. évi közbeszerzési eljárás során kialakult egységárak a Hizentra és a Gammanorm esetében XXX Ft/g és XXX Ft/g, ugyanakkor a Hizentra és Gammanorm készítmények publikus listaára 2021. tavaszán emelkedett.

Egy 70 kg-os beteg 12 hónapra eső immunglobulin szükséglete minimum adagolás esetén 336 g, míg maximum adagolás esetén 672 g. Egy átlagos felnőtt beteg (70 kg) éves kezelési költsége Cutaquig esetében XXX-XXX Ft, Gammanorm esetében XXX-XXX Ft, a Hizentra esetében XXX-XXX Ft között található. A közbeszerzési eljárás keretében kialakult áron Gammanorm esetén XXX-XXX Ft, míg a Hizentra esetén XXX-XXX Ft közé tehető a terápia költsége.

A felhasznált ampullák figyelembe vételével kalkulált egy betegre eső éves kezelési költség Cutaquig esetében XXX-XXX Ft, Gammanorm esetében XXX-XXX Ft, a Hizentra esetében XXX-XXX millió Ft között található. A közbeszerzési eljárás keretében kialakult áron a terápia költsége Gammanorm esetén XXX-XXX Ft, míg Hizentra esetén XXX-XXX Ft közé tehető minimum és maximum dózírozás mellett.

2. táblázat: A humán normál immunglobulin gyógyszerkészítményeinek költségei (minimum dózissal, veszteség nélkül és 70 kg testsúllyal számolva)

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/mg	Éves terápiás költség
Cutaquig 165mg/ml oldatos készítmény 1x6ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
HIZENTRA 200 mg/ml oldatos injekció 1 x 10ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
HIZENTRA 200 mg/ml oldatos injekció 1 x 5ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
HIZENTRA 200 mg/ml oldatos injekció 1 x 50ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Gammanorm 165 mg/ml oldatos injekció 1 x 10ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Gammanorm 165 mg/ml oldatos injekció 1 x 12 ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, minimális dózírozás mellett, listaáron számított Cutaquig terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX-XXX-XXX Ft lenne, a befogadói döntést követő 1., 2., 3. évben. A minimális dózírozást feltételezve, a Cutaquig készítmény Hizentra készítményhez viszonyított többletkiadása a befogadástól számított 3 évben listaáron közel XXX-XXX-XXX Ft.

A szcenárió elemzés keretében a felhasznált ampullák szerinti adagolással számolva a bruttó kasszahatás az első három évben XXX-XXX-XXX Ft, a nettó kasszahatása a Hizentra készítményhez viszonyítva pedig XXX-XXX-XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A kérelmezett tételes ponthoz tartozó indikációs kör szűkebb, mint a készítmény alkalmazási előírásában szereplő indikációs kör.

A magyar PID betegpopuláció átlagos testsúlya nem ismert, így nem zárható ki, hogy a töredék injekciós üvegek/tollak miatt a tényleges felhasználás magasabb, mint ami a betegek testtömege alapján számított egyhavi szükséges dózis lenne.

A kérelmezett készítményt más SCIG-ekkel való direkt összehasonlító klinikai vizsgálatot sem a Kérelmező nem mutatott be, sem a TéF irodalomkeresése nem azonosított.

A készítmény pivotális vizsgálatait (a terápiás terület többi készítményéhez hasonlóan) nyílt, egykarú vizsgálatok, melyekben a vizsgálat leíró jellegéből fakadóan formális statisztikai tesztelés nem történt.

A 32/2004 (IV. 26) EszCsM rendelet 6/a mellékletében ismertetett, a gyártási folyamatból fakadó előnyöket (alacsony tromboembólikus potenciál és hemolízis) evidenciákkal a beadványban nem támasztották alá.

A beadványhoz az irodalmi forrásokat nem mellékeltek.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A legalacsonyabb publikus áron elérhető, a kérelmezett Cutaquig készítmény indikációval megegyező indikációjú Gammanorm készítményt nem tünteti fel a Kérelmező, mint komparátor.

A beadványhoz a költséghatékonysági számításokat és a költségvetési hatás becslést tartalmazó Excel file-t nem mellékeltek, így az elemzés háttérszámításai nem visszakövethetőek.

Az elvégzett költség-minimalizációs elemzés módszertani indoklásához kizárólag indirekt összehasonlításból származó eredmények állnak rendelkezésre.

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésben az alkalmazási előírásból kiolvasható minimális fenntartó adagolással számolt, valamint, a minimum dozírozásból következtetve, vizsgálta a felhasznált ampullák számából adódó költségeket is. Magasabb dózis mellett a költséghatékonyság még kedvezőtlenebbé válik, a várható többlettámogatás-kiáramlás mértéke növekszik.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a HyQvia 100 mg/ml oldatos infúzió bőr alá történő beadásra gyógyszerkészítmény támogatási kérelmének elbírálása a jelen szakvélemény összeállításának időszakában is folyamatban van (AT011/353/2021).

8. Nemzetközi kitekintés

A TéF által követett irodák közül egyedül a francia HAS értékelte: az alkalmazási előírás szerinti teljes indikációs körben befogadásra javasolta. Klinikai jelentőségét fontosnak találták (Important), viszont a többi immunglobulin készítményhez képest klinikai többletelőnyt nem igazoltak (ASMR V).

9. Konklúzió

Az immunhiányos állapotok szubsztitúciós kezelésének esetében a humán immunoglobulin más kezeléssel nem helyettesíthető.

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával klinikai többletelőnyt nem megállapítható a támogatott többi SCIG készítménnyel szemben. Az adagolási rend, az indikációs kör és az irodalmi források alapján az egyes SCIG és IVIG készítmények között a hatásosságban és a biztonságosságban való különbségtétel evidenciákkal nem megalapozott. A költség-minimalizációs elemzéstípus választása így megfelelőnek tekinthető.

A Cutaquig 165 mg/ml oldatos injekció sem publikus, sem közbeszerzési áron nem költség-minimalizál a Hizentra és a Gammanorm készítményekkel összehasonlítva, a kérelem támogatása esetén támogatásiáramlás várható.