

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a Kiovig 100 mg/ml oldatos infúzió 1x100 ml injekciós üvegben készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék támogatását kéri a következő **két támogatási kategóriában**:

- **támogatási érték nélkül**

a 32/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet (a továbbiakban: R.) 4. § (8) bekezdés a) pontja szerint **kizárólag egészségügyi szolgáltatók számára rendelhető, kiadható gyógyszerek,**

és

- **közbeszerzés útján beszerzett gyógyszerek esetén**

speciális támogatási technika megjelölésével, **tételes elszámolás alá**

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

A készítmény hatóanyaga, a normál humán immunglobulin intravaszkuláris alkalmazásra, a J06BA02 ATC-kódú hatóanyag, mely jelenleg támogatott mindkét kérelmezett támogatási kategóriában.

A Kiovig 100 mg/ml oldatos infúzió készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

Subsztitúciós terápiaként felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél (0–18 év):

- csökkent antitest-termeléssel járó, primer immunhiányos állapotokban (PID)
- szekunder immunhiányok (SID) esetén olyan betegeknél, akik súlyos vagy recurrens fertőzésekben szenvednek, hatástalan náluk az antimikrobiális kezelés és vagy igazolt specifikus antitesthiányuk (PSAF)* vagy < 4 g/l szérumszintjük van.

*PSAF = legalább 2-szeres IgG antitesttiter-emelkedés elérésének sikertelensége pneumococcus poliszacharidra és polipeptidantigén-vakcinákra

Immunmoduláció felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél (0–18 év):

- trombocitaszám-korrekción primer immun thrombocytopeniában (ITP) szenvedő betegeknél, akiknél nagy a vérzés veszélye, vagy akik sebészeti beavatkozás előtt állnak
- Guillain-Barré-szindróma

- Kawasaki-betegség (acetilszalicilsavval együtt)
- krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyneuropathia (CIDP)
- multifocalis motoros neuropathia (MMN).

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	Kiovig 100 mg/ml i.v. 0,2-0,8 g/ttkg/hónap	Támogatott intravénás immunglobulinok: • Humaglobin Liquid • Intratect • Octagam • Privigen	Súlyos bakteriális fertőzések előfordulási aránya
Szekunder immunhiányban szenvedő betegek szubsztitúciós terápiája és immunmoduláció	Kiovig 100 mg/ml i.v. az adagolás indikáció függő	Támogatott intravénás immunglobulinok: • Humaglobin Liquid • Intratect • Octagam • Privigen	MMN indikációban izomerő és felsővégtagi korlátozottság

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az immunglobulinok pótlása (szubsztitúciós terápia) lehetséges intravénás készítményekkel (Intravénás Immunglobulin, IVIG) vagy szubkután adható készítményekkel (Szubkután Immunglobulin, SCIG) is.

A SCIG-ekhez képest az IVIG-ek indikációs köre lényegesen szerteágazóbb, a primer immunhiányos állapotok mellett többféle másodlagos immunhiány kezelésben és immunmodulációs kezelésre (döntően neurológiai kórképekben) is alkalmazhatóak.

Az immunhiányos állapotok **szubsztitúciós kezelésében** a humán immunoglobulin terápia régóta alkalmazott kezelési mód, **más kezeléssel nem helyettesíthető.**

Az **immunmodulációs indikációkban** az immunglobulin készítményeknek sok esetben vannak elérhető terápiás alternatívái (pl. plazmaferézis, szteroid-kezelés), azonban **a relatív hatásosság és a helyettesíthetőség indikációnként eltérő lehet.**

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

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett 13-as tételes pont a primer immunhiányos állapotokra (PID: primer immundeficiencia) és a Kawasaki betegségre vonatkozik.

A Kiovig készítmény alkalmazható szekunder immunhiányos állapotok (SID: szekunder immundeficiencia) szubsztitúciós kezelésére, illetve immunmodulációra is, erre a kórházi ellátási napban történő finanszírozás keretein belül van lehetőség.

A kérelem tárgyát képező Kiovig készítmény IVIG, a hazai piacon több támogatott terápiás alternatívája érhető el:

- *Humaglobin Liquid 50 g/l oldatos infúzió*
- *Intratect 50/100 g/l oldatos infúzió*
- *Octagam 100 mg/ml oldatos infúzió*
- *Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió.*

Hazánkban elérhető IVIG készítmény a *Pentaglobin 50 mg/ml oldatos infúzió* is, ennek indikációs köre azonban szűkebb, mint a többi IVIG készítményé.

3. Komparátorválasztás

A kérelmező a költség-minimalizációs elemzésében az *Intratect*, *Octagam* és *Privigen* készítményeket választotta komparátornak. A komparátorválasztás módszertanát megfelelően bemutatták.

A komparátor választás nem teljeskörű, a kérelmezett indikációban a *Humaglobin Liquid* is releváns komparátornak tekinthető.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A Kérelmező a beadványban PID indikációban és MMN indikációban is 3-3 klinikai vizsgálat eredményeit ismertette. A készítménnyel végeztek klinikai vizsgálatot ITP indikációban és Alzheimer kórban is. A Kiovig a vizsgálatokban hatásosnak és biztonságosnak bizonyult.

PID indikációban a legnagyobb betegszámú fázis III-as, nyílt, multicentrikus vizsgálatba összesen 61 (2 évnél idősebb) beteget vontak be. A vizsgálat elsődleges végpontja az akut súlyos bakteriális fertőzési (SBI) ráta, amelyet az ajánlott <1,0/beteg/év rátával vetettek össze. A vizsgálatban az IVIG dózisa 300-600 mg/kg volt, melyet 21-28 naponta adagoltak legalább 12 hónapon keresztül. Egy betegnél sem fordult elő akut SBI. A vizsgálatban az egyéb fertőzések évesített rátája 3,4 fertőzés/beteg/év volt. A vizsgálatban leggyakoribb IVIG kezeléssel összefüggő mellékhatások a fejfájás, a láz, a fáradtság és a hidegrázás voltak.

MMN indikációban a legnagyobb betegszámú, fázis III-as, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatban 44 MMN-ben szenvedő beteg vett részt. Eredmények: az IVIG kezelés szignifikánsan, átlagosan 3,75%-kal növelte a maximális tapadási szilárdságot DynEx digitális dinamométerrel mérve, míg a placebo karon szignifikáns, átlagosan 31,38%-os csökkenés volt megfigyelhető ($p=0,005$). Emellett szignifikánsan

kevesebb betegnél romlott a korlátozottság az IVIG karon, összevetve a placeboval a Guy's Neurological Disability Score (GNDS) felső végtag szempontrendszerével mérve. A Kiovig kezelés MMN indikációban is jól tolerálhatónak bizonyult.

4.2. Relatív hatásosság

PID indikációban kérelmezett készítményt egyéb IVIG készítményekkel összehasonlító vizsgálatot a Kérelmező a beadványban nem mutatott be, és a TéF célzott irodalomkeresése sem azonosított. A Kérelmező a beadványban bemutatott egy naiv indirekt összehasonlítást, melynek konklúziója, hogy az IVIG/SCIG-ek PID-ben egyaránt hatásosak a fertőzések megelőzésében ($SBI < 1,0$ /beteg/év).

A Kérelmező MMN indikációban egy prospektív, nem kontrollált, nyílt klinikai vizsgálatot mutatott be, mely a Kiovig / Gammagard Liquid és Gammagard S/D 5% hatásosságát vetette össze felnőtt MMN betegkörben. A vizsgálat egy évig tartott és 20 beteg vett részt benne. Az eredmények szerint az sem izomerősségben sem a funkcionális károsodásban nem volt szignifikáns különbség a vizsgálati karok között. A két készítmény biztonságossága is hasonló volt.

Az alkalmazási előírásukban szereplő azonos indikációs kör, dózis és adagolási rend alapján a Kiovig és a támogatott formában elérhető IVIG készítmények hasonlóknak tekinthetők (kivéve a Pentaglobint, amelynek indikációs köre csak a SID betegekre korlátozódik).

Az egyes IVIG 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.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-minimalizációs típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a Kiovig terápia alapesetben Intratect, Octagam, illetve Privigen terápiával kerül összevetésre.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

A gazdasági elemzés során a Kérelmező a vizsgált termékek között non-inferioritást feltételez a Chapel et al, 2000 vizsgálat adatai, illetve a hazai árakat megegyezősége alapján. Míg az erőforrás-felhasználási mintázatok, illetve az árak finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a Kiovig terápia esetében non-inferioritást, illetve az Intratecttel és Octagammal szemben költség-megtakarítást, míg a Privigennel szemben költség-paritást számszerűsít.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a Kiovig kezelésbe bevonható betegek számát irodalmi adatok alapján az alábbiak szerint becsülte:

2. táblázat. A Kiovig kezelésbe bevonható betegek számának Kérelmező általi becslése

	1. év	2. év	3. év
PID betegek	50	100	150
SID betegek	50	100	150
Egyéb indikációk	50	100	150

Forrás: Kiovig beadvány 32/2004 ESzCsM rendelet 6/a melléklet

A becslést a finanszírozási formák közötti lehetséges váltás, illetve a jelentős mértékű egyedi méltányossági alapon történő/indikáción túli felhasználás jelentős mértékű bizonytalansággal terheli. Ugyanakkor, mivel a betegek átlagos testsúlya nem ismert, így a tényleges felhasználás előrejelzése minden indikációs körben nehezített.

A TéF kiemeli, hogy a Humaglobin Liquid és a Privigen készítményekből termékhiány lépett fel, melynek enyhítésére 2021 márciusában, júliusában és szeptemberében is kontingens-engedélyt adott ki az OGYÉI.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Kérelmező a Kiovig nettó nagykereskedelmi árával számolt. A Technológia-értékelő Főosztály a gyógyszerköltségeket bruttó nagykereskedelmi áron ismerteti, az éves terápiás költségek számítása során a Kérelmező logikáját követve átlagos dózissal (0,6 g/ttkg/hó) és 70 kg testsúllyal kalkulált.

A Kiovig készítmény grammonkénti ára XXX Ft. Az alkalmazási előírás szerinti dozírozásnak megfelelő éves terápiás költség XXX Ft. A komparátorok közül az Intratect és az Octagam magasabb grammonkénti árral rendelkezik (XXX Ft/g és XXX Ft/g), illetve ennek megfelelően magasabb éves kezelési költséggel is rendelkeznek (XXX Ft és XXX Ft). Ezzel szemben a Privigen költségszempontjából mind gramm, mind éves terápiás költség tekintetében megegyezik a kérelmezett termékkel.

3. táblázat. A humán immunglobulin gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/g	Éves terápiás költség
Kiovig	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Intratect	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Octagam	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Privigen	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

*70 kg testsúly és átlagos dózis (0,6 g/ttkg/hó) esetén

Forrás: TEF saját szerkesztés

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a Kiovig terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3. évben. Az Intratect komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX és XXX Ft, az Octagam komparátor esetében XXX, XXX és XXX Ft, míg a Privigen esetében, azonos árazás és adagolást figyelembe véve XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az IVIG kezelésekkel elérhető egészségnyereség mértékének becslését, és így a költséghatékonyság megítélését nagyban nehezíti, hogy a készítmények indikációs köre nagyon szerteágazó, illetve, hogy a finanszírozott indikációk csak az alkalmazási előírás szerinti indikációk egy részét fedik le.

A relatív hatásosság és a költséghatékonyság megítélését nehezíti, hogy az IVIG készítmények vizsgálatainak zöme nyílt, egykarú vizsgálat volt, illetve a régóta fennálló felhasználás miatt a nem-kezeléssel való összehasonlítást szolgáló, placebo-kontrollos vizsgálatok nem elérhetőek, vagy nem a mai standardoknak megfelelő minőségűek. A készítmények hatásmechanizmusa az immunmodulációs indikációs körökben sok esetben tisztázatlan.

A finanszírozás összetett volta miatt a kezelésbe bevonható **betegek számának becslése szintén nagymértékű bizonytalansággal terhelt**. A **jelentős indikáción túli alkalmazás szintén** nehezíti a betegkörök és pontos meghatározását és így a költségvetési hatás becslését.

A magyar 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.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A Kérelem legfőbb limitációja, hogy a lehető legolcsóbb komparátor terméket a Humaglobin Liquidet nem vonta be az elemzésbe. A HUMAGLOBIN LIQUID 50 G/L oldatos infúzió 1x1 g/20ml injekciós üvegben-t példának véve, amelynek a grammonkénti ára XXX Ft és az éves terápiás költség XXX Ft, amelyhez képest a kérelmezett árszínvonal szignifikánsan magasabb.

8. Nemzetközi kitekintés

A TéF által követett technológia-értékelő irodák közül egyedül a francia HAS értékelte a készítményt, három alkalommal. Az eredeti 2006-os indikációs kört 2012-ben kiterjesztették az MMN betegekre, 2019-ben pedig a CIDP betegekre is. A készítmény klinikai jelentősége minden indikációban fontos, azonban a többi immunglobulinhoz képest klinikai többletelőny nem igazolható (SMR: Important, ASMR: V (absence)).

9. Konklúzió

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

A beadvány két elkülöníthető indikációs körre és finanszírozási formára vonatkozik:

- i) PID betegek ellátása a tételes finanszírozás keretein belül
- ii) egyéb indikációkban (SID és immunmoduláció) a betegek ellátása kórházi ellátási napban elszámolva.

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával klinikai többletelőny nem megállapítható a támogatott többi IVIG készítménnyel szemben. Az egyes SCIG és IVIG készítmények között a hatásosságban és a biztonságosságban való különbségtétel irodalmi források szerint nem megalapozott. A költség-minimalizációs elemzéstípus választása így megfelelőnek tekinthető.

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

- A betegek kórházi ellátási napban elszámolható ellátása esetében a betegszám becslése jelentős mértékű bizonytalansággal terhelt.
- A felhasználás becslését a betegek testsúlya jelentős mértékben befolyásolhatja.