

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a Panzyga 100 mg/ml oldatos infúzió 1x100 ml palackban készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

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

- **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 TéF megjegyzi, hogy a kérelmezett készítménynek 2017-ben befogadó döntéssel lezárult támogatásba vételi eljárása (E021/406/2016), illetve 2020 áprilisáig a készítmény a jelenlegi kérelemben szereplővel megegyező forgalomba hozatali engedélyszámmal szerepelt a publikus gyógyszer törzsben is, támogatási érték nélkül.

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

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

Szubsztitúciós 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 polisaccharidra és polipeptidantigén-vakcinákra

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

- thrombocytaszám-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 demyelinisációs 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 és Kawasaki betegség	Kiovig 100 mg/ml i.v. 0,2-0,8 g/ttkg/hónap	Támogatott intravénás immunglobulinok: • Intratect • Humaglobin Liquid • Octagam • Privigen	Hasonlóság az azonos indikációs kör és adagolási rend alapján

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 fertőzöttek 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 Panzyga 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 Panzyga 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 100 g/l oldatos infúzió 1x 100 ml injekciós üvegben* készítményt választotta komparátornak. A komparátorválasztás módszertanát megfelelően bemutatták.

A komparátor választás nem tekinthető teljeskörűnek, a kérelmezett indikációban a *Humaglobin Liquid*, az *Octagam* és a *Privigen* is releváns komparátornak tekinthető.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A készítmény hatásosságát PID és ITP indikációkban vizsgálták, egyéb indikációkban (CLL, CIDP) a fázis III-as vizsgálatok folyamatban vannak.

PID: Az NGAM-01 egy prospektív, nyílt elrendezésű, nem kontrollált, fázis III-as vizsgálat volt összesen 51, 2-75 éves PID beteg bevonásával 12 hónapon keresztül. A vizsgálat elsődleges végpontja a súlyos bakteriális fertőzések (serious bacterial infections, SBI) kezelés melletti, évesített rátája volt. A betegek a vizsgálatban 0,2–0,8 g/kg Panzygát kaptak. A vizsgálat során két betegnél összesen 4 SBI jelentkezett, mely **0,08 SBI/beteg/évnek** felel meg. Az eredmények összességében összhangban voltak a korábban egyéb IVIG-készítményekkel kapcsolatban publikált adatokkal. A vizsgálatot egy kiterjesztett vizsgálat követte, amelyet a nagyobb (legfeljebb 0,14 ml/kg/perc) infúziós sebességgel beadott Panzyga tolerálhatóságát vizsgálták 21 beteg bevonásával. A készítmény magasabb infúziós sebességek mellett is jól tolerálható volt.

ITP: Az NGAM-02 egy fázis III-as, nyílt elrendezésű, nem kontrollált vizsgálat volt, 40 felnőtt, krónikus ITP-s beteg bevonásával. A betegek 1 g/kg Panzygát kaptak 2 egymást követő napon. Az elsődleges végpont a vérlemezke válasz volt, ami azt jelentette, hogy a vérlemezke szám az első 8 napban legalább egyszer meghaladta a $30 \times 10^9/l$ -es küszöbértéket. A betegek 80,6%-ában ez megtörtént, a komplett választ adók aránya 50,0% volt, részleges választ adók aránya 66,7% volt.

4.2. Relatív hatásosság

A kérelmezett készítményt az egyéb IVIG készítményekkel összehasonlító vizsgálatot a Kérelmező a beadványban nem mutatott be.

A TéF keresése azonosított egy a Panzyga és az Octagam 5%/10%-os készítmények biztonságosságának és tolerálhatóságának összehasonlítására végzett nem intervenciós vizsgálatot (NCT02303093). A vizsgálatban bármely indikációban részt vehettek azon betegek, akiknek a kezelőorvosuk Octagam vagy Panzyga kezelést írt fel (n=344). A vizsgálat során a két készítmény biztonságossága hasonlóan mutatkozott, azonban formális statisztikai tesztelés nem történt.

Az alkalmazási előírásukban szereplő azonos indikációs kör, dózis és adagolási rend alapján a Panzyga és a támogatott formában elérhető IVIG készítmények hasonlóan 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, még csak az IVIG kezelés szerepelt benne.

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 Panzyga terápia alapesetben Intratect terápiával kerül összevetésre.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

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

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a Panzyga terápia esetében non-inferioritást és XXX Ft éves költségdifferenciát számszerűsít az Intratect komparátorral szemben. A Kérelmező felhívja a figyelmet, hogy ez a különbség a lista árban, nem fog jelentkezni a gyakorlatban, ugyanis ott a jóval kedvezőbb közbeszerzési tárgyaláson megállapítandó ár fog megjeleníteni.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a Panzyga kezelésbe bevonható betegek számát a PID epidemiológiájára vonatkozó irodalmi adatok és a feltételezett majdani piaci részesedései alapján az alábbiak szerint becsülte:

A befogadást követő első három évben rendre 6 fő, 10 fő és 13 fő PID beteg tartós IVIG kezelése, mely 3%-os, 5%-os és 7%-os piaci részesedésnek feleltethető meg.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a 32/2004-es ESzCsM rendelet 6/a mellékletében a Kérelmező a beadványban szereplőtől eltérő betegszámokat tüntetett fel, itt az összes indikációban (beleértve a kórházi finanszírozású immunmodulációt is) évente 20, 30 és 40 fős betegszámokat jelölt meg a befogadást követő első három évben.

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 és 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 Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a Panzyga terápia esetében non-inferioritást és költségarányt szakszerűsít az Intratect komparátorral szemben.

A költségvetési hatás elemzésben a Panzyga nagykereskedelmi ára XXX Ft, míg a készítmény grammonkénti ára XXX Ft. Az alkalmazási előírás szerinti dozírozásnak megfelelő éves terápiás költség XXX Ft. A komparátor Intratect esetén az egy grammra jutó költségek XXX Ft, míg az éves terápiás költség XXX Ft.

2. táblázat: A humán immunglobulin gyógyszerkészítmények költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/g	Éves terápiás költség
Panzyga 100mg/ml oldatos infúzió 1x100ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Intratect 100 g/l oldatos infúzió 1x100 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, listaáron számított, a Panzyga 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.

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 1x 2,5 g/50 ml injekciós üvegben-t példának véve annak 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. 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 a PID betegek ellátására vonatkozó, tételesen finanszírozott indikációs körre vonatkozik, azonban a támogatásba való befogadás az egyéb indikációkat is feltételezhetően érinteni fogja (SID betegek ellátása és immunmoduláció 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.

A kérelmezett termék egészségnyereséget nem ad, azonban lista áron többlet támogatás kiáramlást jelent az összes humán immunglobulin tartalmú komparátorral szemben.

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

- A beadványban a komparátor választás nem tekinthető teljeskörűnek.
- A betegszám becslése jelentős bizonytalanságokkal terhelt, a felhasználás becslését a betegek testsúlya is jelentős mértékben befolyásolhatja.
- A lehető legolcsóbb komparátort nem vette figyelembe a Kérelmező.