

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető *Octagam 100 mg/mL oldatos infúzió áremelésére* irányul.

A készítmény hatóanyaga a J06BA02 ATC kódú humán normál immunglobulin, mely **jelenleg támogatott**.

Az *Octagam 100 mg/mL oldatos infúzió* készítmény jelenleg az alábbi kategóriákban támogatott:

- **normatív 0% és**
- **a 9/1993 NM Rendelet szerinti 13. számú tételes ponton:**

Primer immunhiányos állapotok immunglobulin szubsztitúciós kezelése, valamint a Kawasaki szindróma kezelése.

Az Octagam 100 mg/mL oldatos infúzió alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

Immunglobulin-pótló terápiaként alkalmazva felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél (0-18 éves kor) az alábbi esetekben:

- *Csökkent antitestképződéssel járó primer immunhiányos szindrómákban (primer immundeficienciák – PID).*
- *Szekunder immunhiányos állapotokban (szekunder immundeficienciák – SID), olyan betegek esetében, akik súlyos vagy kiújuló fertőzésekben szenvednek és az antimikrobiális terápia hatástalan, valamint igazolt specifikus antitest hiány (proven specific antibody failure – PSAF)* áll fenn vagy a szérum IgG-szintjük < 4 g/l.*

*PSAF=az IgG antitest-titer nem növekedett legalább kétszeresére pneumococcus poliszacharid és polipeptid antigén vakcinák mellett

Immunmoduláló terápiaként alkalmazva felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél (0-18 éves kor) az alábbi esetekben:

- *Primer immun thrombocytopenia (ITP) nagy vérzési kockázatú, vagy műtét előtt álló betegeknél a thrombocytaszám korrigálása érdekében.*
- *Guillain-Barré-szindróma*
- *Kawasaki-betegség (acetilszalicilsav-terápia mellett, lásd 4.2 pont)*
- *Krónikus gyulladásos demyelinisációs polyradiculoneuropathia (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy – CIDP).*
- *Multifokális motoros neuropathia (MMN)*

Immunmoduláló terápiaként alkalmazva olyan felnőtteknél, akik:

- Immunszuppresszánsokkal, köztük kortikoszteroidokkal kezelt aktív dermatomyositisben szenvednek, illetve akiknél ezekkel a gyógyszerekkel szemben intolerancia vagy ellenjavallatt áll fenn.

A kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Octagam 100 mg/ml oldatos infúzió, 1x100 ml
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Octapharma (IP) SPRL
Forgalomba hozatali engedély száma:	OGYI-T-09697/06
Forgalomba hozatal dátuma:	2008.12.03.
Kérelmezett indikáció engedélyezésének dátuma	2008.12.03.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
A készítmény speciális jellemzője:	humán plazma készítmény
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2021.10.15-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2021.12.06-i véleményezési határidővel. • A kérelem hiánypótlást követően megfelelt a formai és tartalmi követelményeknek. A hiánypótlás tárgya: az orvosszakmai és egészség-gazdaságtani mellékletben hivatkozott szakcikkek, egészség-gazdaságtani modell.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az intravénás immunglobulin (IVIG) készítmények, így az Octagam is két külön indikációs körben alkalmazhatók. Az első indikációs kör a szubsztitúciós terápia, amikor az elsődleges vagy másodlagos antitesthiánnyal járó kórképeket immunoglobulin pótlással kezelik. A szubsztitúciós terápia megvalósítható szubkután immunglobulin (SCIG) készítményekkel is.

Az immunhiányos esetek mellett a készítmények alkalmazhatók immunmoduláns kezelésre is, melynek hatásmechanizmusa nem teljes mértékben tisztázott.

Ezekben az indikációkban főként

- autoimmun folyamatok (ITP - immun trombocitopénia, Kawasaki betegség, DM – dermatomiozitisz) és
- neurológiai kórképek (CIDP - krónikus gyulladásos demyelinisációs polyradiculoneuropathia, MMN - multifocalis motoros neuropathia, Guillan-Barré szindróma) kezelésében használatosak az IVIG készítmények.

Az alkalmazási előírásban szereplő indikációk zömében különös tekintettel **a szubsztitúciós kezelésekre**, 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. plazmaferezis, 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, bizonyos egyéb autoimmun kórképekben, és a SARS-CoV-2 fertőzöttek kórházi ellátása során is.

Az immunglobulinok különböző indikációkban történő felhasználásról és az azt alátámasztó orvosszakmai bizonyítékok szintjéről 2017-ben született egy összefoglaló közlemény. A szerzők kiemelték, hogy a szűkös immunglobulin készletek megfelelő elosztása a lehetséges indikációs körök között kiemelkedő fontosságú. Az egyes indikációkhoz tartozó ajánlások erőssége és az őket alátámasztó bizonyítékok minőségi besorolása a Mellékletek fejezetben található.

Az összefoglaló közlemény az alábbi indikációkban tekintette magas szintű evidenciákkal megalapozottnak az immunoglobulin kezelést: elsődlegesen B-sejt hiánnyal vagy hipogammaglobulinémiával járó PID, CIDP, MMN, Guillan-Barré szindróma, Kawasaki betegség, gyermekkori HIV fertőzés, ITP, Graves-féle ophtalmopátia.

A magas szintű evidenciákkal alátámasztott, és az Octagam alkalmazási előírásában szereplő indikációs kör nagymértékben átfedő. Az Octagam adható dermatomiozitiszben is, melyben

azonban az AAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology) ajánlása csak B szintű.

A TéF kiemeli, hogy 2019-ben az IVIG-ekre vonatkozóan új Európai Unió ajánlások léptek életbe:

- Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (EMA/CHMP/BPWF/94038/ 2007 Rev 5; Committee for Human Medicinal Products (CHMP), 2018).
- Guideline on the Clinical Investigation of Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration, 28 June 2018 (EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 3, CHMP, 2018)

Az IVIG-ek esetében az ajánlások alapján amennyiben PID-ben a hatásosság és biztonságosság igazolt, akkor SID betegek, illetve bizonyos immunmodulációs indikációkban (CIDP, MMN, ITP, Kawasaki betegség és Guillan-Barré szindróma) nem szükséges további klinikai vizsgálatokat végezni, az IVIG terápia hasonló hatásossága feltételezhető.

Az IVIG készítmények esetében született egy alkalmazási előírás vázlat is, mely tartalmazza az indikációs kört és a dozírozást is, mely minden IVIG esetében egységes.

A TéF kiemeli, hogy a kérelmezett Octagam indikációs köre szélesebb, mint az IVIG-eké általában, a készítmény dermatomiozitiszben is adható.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Hazánkban több immunglobulin is szerepel a publikus gyógyszertörzsben.

1. táblázat. A Magyarországon támogatott formában elérhető humán immunglobulin készítmények.

Beviteli forma	Név
SCIG	Gammanorm 165 mg/ml oldatos injekció
	Hizentra 200 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra
	HyQvia 100 mg/ml oldatos infúzió bőr alá történő beadásra
IVIG	Humaglobin Liquid 50 g/L oldatos infúzió
	Intratect 50 g/L és 100 g/L oldatos infúziók
	Octagam 100 mg/ml oldatos infúzió
	Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió
	Kiovig 100 mg/ml oldatos infúzió
	Pentaglobin 50 mg/ml oldatos infúzió

Forrás: TéF szerkesztés a NEAK honlapján elérhető publikus adatok alapján.

Az immunglobulinok tételes finanszírozásban és kórházi ellátási napok keretében is elszámolhatók.

A 9/1993 NM rendelet szerinti 13. számú tételes pont szerint támogatott indikáció:

Primer immunhiányos állapotok immunglobulin szubsztitúciós kezelése, valamint a Kawasaki szindróma kezelése.

A készítmények alkalmazási előírásában szereplő indikációs kör és az adagolás az IVIG készítmények esetében megegyezik, kivéve a Pentaglobin készítményt, mely PID-ben nem adható, így a tételes finanszírozási formában nem finanszírozható.

A 2. táblázat foglalja össze az egyes immunoglobulin készítmények alkalmazási előírás szerinti indikációs köreit.

2. táblázat. Az egyes humán immunoglobulinok indikációs köreinek összehasonlítása.

	Név	Adjuváns	Szubsztitúció			Immunmoduláció					
		szepszis, bakt. fert.	minden SID	bizonyos SID (CLL, MM, HSCT)	PID	ITP	Guillan- Barré sz	Kawasaki betegség	CIDP	MMN	DM
IVIG	Pentaglobin	X	X	X							
	Humaglobin		X	X	X	X	X	X	X	X	
	Kiovig		X	X	X	X	X	X	X	X	
	Privigen		X	X	X	X	X	X	X	X	
	Intratect		X	X	X	X	X	X	X	X	
	Octagam		X	X	X	X	X	X	X	X	X
SCIG	Gammanorm			X	X						
	Hizentra			X	X				X		
	HyQvia			X	X						

Forrás: Téf szerkesztés a készítmények alkalmazási előírása alapján. PID: primary immunodeficiency, SID: secondary immunodeficiency, CLL: krónikus limfoid leukémia, MM: myeloma multiplex, HSCT: hemopoetikus őssejt transzplantáció, ITP: immuntrombocitopénia, CIDP: krónikus gyulladásos demyelinációs polyradiculoneuropathia, MMN: multifocalis motoros neuropathia, DM: dermatomyositis.

A Téf felhívja a figyelmet, hogy bizonyos IVIG készítményekből termékhiány lépett fel, az OGYÉI honlapján található információk szerint.

Az egyes IVIG készítmények hatásossága és biztonságossága között érdemi különbségek direkt összehasonlító vizsgálatok hiányában nem megállapíthatók. Az egyes IVIG készítmények összetételében és biokémiai tulajdonságaiban tapasztalhatók eltérések, ami miatt a készítmények nem teljes mértékben felcserélhetők egymással, bár a rutin kórházi gyakorlatban ez előfordulhat.

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésben és a költségvetési hatás becslése során komparátorként az Intratect 100 g/L oldatos infúzió készítményt jelölte meg.

A komparátor-választás nem teljeskörű, az egyes IVIG készítmények között az orvosszakmai alapú különbségtétel nem indokolható, a beteg számára legkedvezőbb, számára legjobban tolerálható készítmény kiválasztása a kezelőorvos kompetenciájába tartozik.

3. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

3.1. A készítmény rövid bemutatása

- **hatásmechanizmus röviden:** A normál humán immunglobulin főleg immunglobulin G (IgG)-t tartalmaz, amely széles antitestspektrummal rendelkezik a különböző fertőző ágensekkel szemben. A normál humán immunglobulin a normál populációban előforduló IgG-antitesteket tartalmazza. Általában nem kevesebb mint 1000 donor plazmájának keverékéből készül. Az immunglobulin G-alsztályok megoszlása nagyon hasonló a natív emberi plazmáéhoz. A készítmény megfelelő adagolásával helyreállíthatók az abnormálisan alacsony immunglobulin G szintek.
- **alkalmazás módja:** intravénás infúzió
- **dozírozás:**

WHO DDD: nem elérhető

- PID: kezdő adag: 0,4 – 0,8 g/ttkg 1x, fenntartó: 0,2 g/ttkg 3-4 hetente;
- SID: 0,2 – 0,4 g/ttkg/ 3-4 hét;
- ITP: 0,8 – 1 g/ttkg az első napon; 3 napon belül 1x ismételhető, vagy 0,4 g/ttkg/nap, 2 – 5 napig;
- Guillain-Barré-szindróma: 0,4 g/ttkg/nap 5 napon át;
- Kawasaki-betegség: 2,0 g/ttkg egyszeri adag alkalmazandó;
- CIDP: kezdő dózis: 2 g/ttkg 2–5 nap alatt elosztva, fenntartó dózis: 1 g/ttkg 1-2 nap alatt, 3 hetente ismételhető;
- MMN: kezdő dózis: 2 g/ttkg 2–5 nap alatt elosztva, fenntartó dózis: 1 g/ttkg 2–4 hetente vagy 2 g/ttkg 4–8 hetente.
- DM: 4 hetente 2 g/ttkg, 2 – 5 egymás utáni napon keresztül, egyenlő dózisokra elosztva

Az Octagam 100 mg/ml-t intravénásan, 30 percen át 0,01 ml/ttkg/perc kezdeti sebességgel kell beadni. Mellékhatások jelentkezésekor vagy csökkenteni kell az infúzió beadási sebességét, vagy az infúziót le kell állítani. Ha a beteg jól tolerálja, a beviteli sebesség fokozatosan növelhető, maximum 0,12 ml/ttkg/percre (7,2 mL/óra).

3.2. A klinikai hatásosságot és biztonságosságot értékelő vizsgálatok ismertetése

Klinikai hatásosság

ITP: egy prospektív, nyílt elrendezésű, multicentrumos, fázis III-as klinikai vizsgálatban összesen 116 ITP-s beteg részvételével vizsgálták az Octagam hatásosságát és biztonságosságát. A készítményt 1 gramm/ttkg/nap adagolásban 2 egymást követő napon adták be, majd a betegeket 21 napig megfigyelték, illetve az infúzió beadását követő 63. napon is megvizsgálták. A hematológiai paramétereket a 2–7., 14. és 21. napon vizsgálták. A teljes vérlemezke választ adó betegek aránya 80% volt [95%CI: 73% - 87%] A klinikai válaszarány

hasonló volt a krónikus ITP-s betegeknek és az újonnan diagnosztizáltak körében is. A klinikai válaszig eltelt idő 1–6 nap volt, a medián értéke 2 nap. Az összesített maximális infúziósebesség 0,12 ml/ttkg/perc volt. Összességében, az alanyok 55% -ánál fordult elő gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatás, hasonló előfordulási gyakorisággal a krónikus ITP és az újonnan diagnosztizált ITP kohorszokban. Az összes, gyógyszerrel összefüggő mellékhatás enyhe vagy közepes fokú volt, és mindegyik megszűnt. A leggyakoribb mellékhatás a fejfájás, a megnövekedett szívfrekvencia és a láz volt. A vizsgálati gyógyszerhez köthető hemolízis nem fordult elő.

CIDP: egy retrospektív vizsgálatban 46 CIDP-ben szenvedő beteg adatait elemezték. A hatásosság elemzésébe 24 beteg került be;

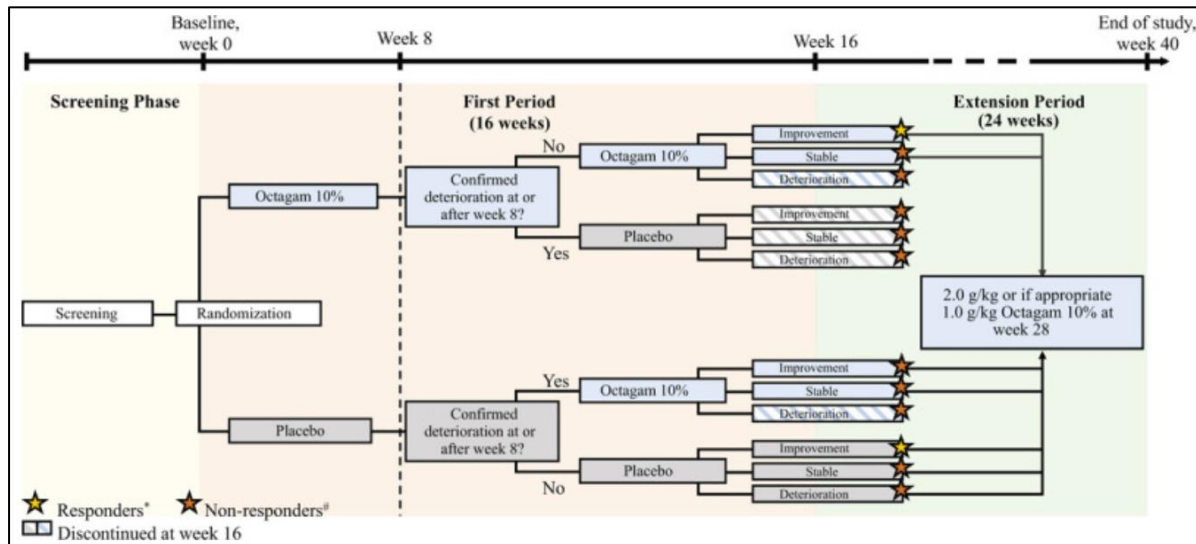
- 11 beteg nem kapott kezelést (1. csoport),
- 13 beteg pedig nem részesült immunglobulin-kezelésben az Octagam 50 mg/ml oldatos infúzióval végzett kezelést megelőző 12 hétben (2. csoport),
- és 13 olyan betegből állt, akit előzetesen is immunglobulinokkal kezeltek.

A kezelés akkor minősült hatásosnak, ha az ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) pontszám a kezelés kezdetétől számított 4 hónapon belül legalább egy ponttal csökkent. Az 1. és 2. csoportban a pontszám a betegek 41,7%-ánál ($p=0,02$) jelentősen csökkent. A 3. (intravénás immunglobulinnal előkezelt) csoportban a 13 beteg közül csak 3 betegnél (23,08%) mutatkozott javulás az ONLS pontszám tekintetében; 10 beteg állapota változatlan maradt. Az ONLS pontszám ennél jelentősebb javulása az intravénás immunglobulinnal előkezelt betegeknek nem volt várható.

A vizsgált betegek átlagéletkora 65 év volt, amely más CIDP vizsgálatokhoz viszonyítva magasabb érték. A 65 évesnél idősebb betegek közül kevesebben reagáltak a kezelésre, mint a fiatalabb betegek.

SID: a Kérelmező a beadványban bemutatott egy francia centrumokban elvégzett nem-intervenciós vizsgálatot, amelyben különböző hematológiai malignitásokban szenvedő betegeken vizsgálták az i.v. Octagam vagy az s.c. Gammanorm kezelés hatását a fertőzések kivédésére ($n=160$). A pótló terápiát a betegek közel 70%-ában SCIG kezeléssel valósították meg. A vizsgálat során a szepszis előfordulása a kezelést megelőző 2,43 [95%CI: 2,18-2,70]/beteg/évről 1,90 [95%CI:1,46-2,49]/beteg/évre csökkent az Ig pótló kezelés hatására ($p=0,0001$). A vizsgálati periódus során a kezeléssel összefüggésbe hozható súlyos mellékhatást nem jelentettek, mindkét beviteli forma jól tolerálhatónak bizonyult.

DM: egy prospektív, kettős vak, randomizált, placebokontrollos, multicentrikus, fázis III-as vizsgálatban összesen 95 dermatomyositises felnőtt beteget vontak be (NCT02728752, ProDERM study). A medián életkor: 53 év volt; (22–79 év), a betegek 75%-a nő. A vizsgálat két fő periódusra osztható, melyeket az 1. ábra mutat be. A 16 hetes értékelési periódust egy további 24 hetes kiterjesztett periódus követte, így a vizsgálat összesen 40 hétig tartott.



1. ábra. A proDERM vizsgálat felépítése.

Az első periódusban (16 hét), az alanyok vagy 2 g/ttkg Octagam 100 mg/ml-t, vagy placebót kaptak minden 4. héten, 4 infúziós cikluson keresztül. A vizsgálat során alanyok folytathatták a DM-re kapott korábbi kezelésüket, amennyiben azt a beválogatást megelőzően stabil adagolással kapták. Az első periódusban az alanyok körülbelül 93%-a kapott kortikoszteroid-kezelést. A vizsgálat elsődleges végpontja a Total Improvement Score (TIS) 16. heti mérésekor legalább 20 pontos javulást elérő betegek százalékos aránya volt. A választ adó betegek aránya szignifikánsan magasabb volt az Octagamot kapó csoportban, mint a placebocsoportban (78,72% vs. 43,75%-kal; különbség: 34,97% [95%-os CI: 16,70–53,24; $p = 0,0008$]).

A 24 hetes nyílt, kiterjesztett (open label extension, OLE) periódus alatt, összesen 91 alany kapott minden 4. héten Octagam 100 mg/ml infúziót további 6 cikluson át. Ebben az időszakban az egyidejűleg használt immunszuppresszáns gyógyszerek adagjának csökkentése megengedett volt, és az alanyok 15%-ánál fokozatosan csökkenteni lehetett a kortikoszteroidok adagolását.

Valamennyi hatásossági végpont tekintetében megmaradt az Octagam 100 mg/ml csoport első periódusban megfigyelt válaszadása a 40. hétig. A placebocsoportban lévő résztvevők hasonló választ adtak, miután a kiterjesztett periódusban áttértek az Octagam 100 mg/ml kezelésre (3. táblázat).

3. táblázat. A proDERM vizsgálat eredményei a 40. héten.

TIS válaszadás a 40. héten	Octagam 100 mg/ml	Placebo/Octagam 100 mg/ml	Teljes
Legalább minimális javulás Válaszadók száma (%)	32/45 (71,11%)	32/46 (69,57%)	64/91 (70,33%)
95%-os CI	57,87–84,35	56,27–82,86	60,94–79,72

Forrás: Octagam alkalmazási előírás

A vizsgálat teljes ideje alatt az Octagam 100 mg/ml infúziót összesen 664 cikluson át adták. Összesen 62 alany (65,3%) 282, a kezelés következtében kialakuló nemkívánatos eseményt tapasztalt, amelyeket kapcsolatba hoztak a vizsgálati készítménnyel, és amelyek többsége enyhe fokú volt (207/282). A vizsgálat alatt egyik beteg sem érte el az intravaszkuláris hemolízis kritériumait.

A vizsgálat alatt a legmagasabb engedélyezett infúziós sebességet 0,12 ml/ttkg/percről 0,04 ml/ttkg/percre csökkentették. A placebokontrollos időszakban és a vizsgálat teljes időtartama alatt a tromboemboliás események expozícióval korrigált incidencia arányai is konzisztensen alacsonyabbak voltak a „csökkentés utáni” analízisben (1,54 volt 100 beteghónapra vetítve a csökkentést megelőzően, és 0,54 a csökkentést követően, a teljes vizsgálatot nézve). Emiatt **a tromboembóliás rizikófaktorokkal élő DM-es betegeknél javasolt a lehető legalacsonyabb infúziós sebességet alkalmazni.**

Biztonságosság

A normál humán immunglobulin okozta mellékhatások (csökkenő gyakorisági sorrendben) felsorolása:

- hidegrázás, fejfájás, szédülés, láz, hányás, allergiás reakciók, hányinger, ízületi fájdalom, vérnyomáscsökkenés és mérsékelt deréktáji fájdalom
- reverzibilis haemolyticus reakciók, különösen A, B és AB vércsoportú betegeknél és (ritkán) transzfúziót igénylő haemolyticus anaemia
- (ritkán) hirtelen vérnyomáscsökkenés és elszigetelt esetekben anaphylaxiás sokk, még akkor is, ha a beteg a korábbi kezelések során nem mutatott túlérzékenységet
- (ritkán) átmeneti bőrreakciók (beleértve cutan lupus erythematosus – ismeretlen gyakoriság)
- (nagyon ritkán) thromboemboliás reakciók, pl. myocardialis infarctus, stroke, tüdőembólia, mélyvénás thrombosis
- reverzibilis asepticus meningitis
- szérum kreatininszint emelkedés és/vagy akut veseelégtelenség
- transzfúzióval kapcsolatos akut tüdőkárosodás (TRALI).

A készítmény hosszútávú biztonságossági profiljáról született egy közlemény is. Egy 10 évet felölelő, prospektív kohorszvizsgálatban összesen 6357 PID/SID és autoimmun beteg kapott összesen 92 958 Octagam infúziót. A kezeléssel összefüggésbe hozható nemkívánatos reakció a betegek 4,2%-ánál jelentkezett (az infúziók 0,35%-ában). A mellékhatások zöme 94,8% nem volt súlyos, és 90,2%-ban enyhe vagy közepes intenzitásúak voltak. A PID betegek körében voltak a leggyakoribbak a mellékhatások (a betegek 8,3%-a, az infúziók 0,5%-a). A leggyakoribb mellékhatások az izommerevség, a láz, a fejfájás, a hányinger és a kipirulás voltak. A vizsgálatban az infúziós sebesség és az infúziók gyakorisága, illetve a mellékhatások között összefüggést nem igazoltak.

Az Octagam gyártási folyamatába 2011-ben beiktatott kromatográfiás tisztítási lépést követően több fázis IV-es, utánkötéses klinikai vizsgálatban is monitorozták a készítmény biztonságosságát és tolerálhatóságát. A vizsgálatban összesen 2 397 beteg kapott 21 780 Octagam infúziót. A vizsgálat új biztonságossági szignált nem azonosított, a mellékhatások természete és előfordulása hasonló volt a Debes és mtsai által közölt adatokhoz. A mellékhatások előfordulása infúzióként 1% volt, a zömük (93%) nem volt súlyos. A 100 mg/mL-es készítmény esetében a legmagasabb infúziós sebesség a 7,2 mL/ttkg/óra volt.

3.3. Orvosszakmai bizonyítékok értékelése

Az immunglobulinokat évtizedek óta alkalmazzák a klinikai gyakorlatban. A rendelkezésre tapasztalatok és evidenciák alapján **az egyes készítményeket a hatásosság és biztonságosság tekintetében hasonlóknak tekintik.**

A beadványban a Kérelmező kiemelte, hogy az Octagam gyártása során egy nanoszűrési lépést is beiktattak, aminek következtében a készítmény biztonságossága nőtt. Azonban a komparátorul választott Intratect készítménnyel evidenciák hiányában a hatásosság és a biztonságosság összehasonlítása nem lehetséges. A Kérelmező által választott **költség-minimalizációs elemzés** ugyanakkor a nemzetközi irodalmi adatok alapján (melyek nem tesznek érdemi különbséget a készítmények között) **megalapozottnak tekinthető.**

4. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A kérelem az *Octagam 100 mg/mL oldatos infúzió*, 1x100mL áremelésére irányul. Ennek során a készítmény termelői ára XXX forint/darabról XXX forint/darabra emelkedne, mely XXX%-os áremelést jelent. Az áremelést a Kérelmező a megemelkedett nemzetközi árak korrekciójával indokolja.

Az elemzés során a Kérelmező egy költség-minimalizációs elemzést mutatott be, melyhez a hivatkozott Excel-fület hiánypótlás keretében küldte meg.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az *Octagam 100 mg/mL oldatos infúzió*, 1x100 mL készítmény ára 2021.05.01-től emelkedett, melyhez képest a jelenlegi kérelmezett

termelői ár XXX%-os áremelkedést jelentene, ugyanakkor az EUR/HUF árfolyam ebben az időszakban csupán 0,18%-kal, az USD/HUF árfolyam 4,22%-kal emelkedett.

4.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

A Kérelmező a felhasznált adatokat a finanszírozó által publikusan elérhetővé tett adatbázisokból, illetve a készítmények alkalmazási előírásaiból származtatta.

4.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező a benyújtott egészség-gazdaságtani elemzésében az Intratect készítménnyel szemben legalább non-inferioritást feltételez. Azonban annál grammonként XXX Ft-tal magasabb árat kérelmez (lásd 7. táblázat). Ezt a Kérelmező azzal indokolja, hogy az Octagam tételes ponton történő támogatása miatt a finanszírozóval közösen később kialakíthatják a megfelelő tenderárat. Ezen kívül a Kérelmező fontosnak tartja megemlíteni, hogy a készítmény magasabb áron való befogadása az ellátásbiztonságot is javítaná.

4.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

A benyújtott elemzés legfőbb limitációja a nem teljeskörű komparátorválasztás. A Privigen és a Kiovig készítmények az Intratect komparátornál is kedvezőbb árral rendelkeznek, melyekhez hasonlítva listaáron a költségkülönbség is magasabb lesz (lásd 7. táblázat).

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy a Humaglobin Liquid készítmény esetén sikeres közbeszerzési eljárás zajlott le, mely során a publikus listaártól alacsonyabb árszint állt elő (felfüggesztő pántos kiszerezés, 14 616 Ft/g), ez azonban jelen szakvélemény összeállításának folyamatában passzív időszakba lép.

A **Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet**, hogy jelenleg folyamatban vannak a kérelmezett termékkel azonos hatóanyagot tartalmazó készítmények társadalombiztosítási támogatási kérelmei is (AT011/346/2021, AT011/376/2021, AT011/406-408/2021, AT011/422/2021), mely utóbbiak pozitív elbírálása befolyásolhatja az elemzésből alapesetben kapható eredményeket és akár a költséghatékonysági konklúziót is.

5. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1. Becsült betegszám

A Kérelmező az emelt áron történő befogadás esetén a befogadást követő első 3 évben **évente 20, 25 és 30 beteget becsült**.

Az OGYÉI/3376-2/2021 és OGYÉI/59258-1/2021 NEAK adatkérések alapján indikációtól függetlenül az elmúlt 3 évben nagyságrendileg 500-600 beteg részesült immunoglobulin kezelésben. Ezt mutatja be az alábbi táblázat.

4. táblázat. Az immunoglobulin kezelésben részesülő betegek összesített számai az elmúlt 3 évben

	2018	2019	2020	2021.01.-08.
--	------	------	------	--------------

Technológia-értékelő Főosztály

Összesített betegszám	419	493	554	734
HBCS: OENO 92255	244	307	315	394
HBCS: egyéb OENO	NA	NA	NA	340
Tételes összes	NA	NA	NA	616
SCIG tételes	110	167	173	183

Forrás: OGYÉI/3376-2/2021 és OGYÉI/59258-1/2021 NEAK adatkérések. NA: nincs adat. Az OENO kódok listája a Mellékletek fejezetben a 11. táblázatban található.

A betegszámok becslését nehezíti, hogy a tételes finanszírozás csak a primer immunhiányos állapotokra és a Kawasaki betegségre terjed ki, illetve, hogy a különböző finanszírozási formák között a betegek válhatnak is. A neurológiai indikációk egy része finanszírozott a HBCS alapú finanszírozás keretein belül, azonban jelentős az egyedi méltányossági alapon történő, illetve a támogatott és forgalomba hozatali engedélyben szereplő indikációkon túli felhasználás is (lásd. 5. táblázat és 6. táblázat)

5. táblázat. Kórházi egyedi méltányossági alapon finanszírozottan ellátott betegek éves száma

	2018	2019	2020	2021.01.-08.
Kórházi egyedi méltányosság IVIG	80	68	96	179
Kórházi egyedi méltányosság SCIG	25	19	21	20

Forrás: OGYÉI/3376-2/2021 és OGYÉI/59258-1/2021 NEAK adatkérések.

6. táblázat. Indikáción túli immunoglobulin terápia az elmúlt három évben.

Év	2018	2019	2020
Összes indikáción túli engedélyezés (n)	220	121	122
Infertilitás/habituális vetélés	115	80	76
egyéb autoimmun kórkép	69	36	39
CIDP/Guillan-Barré szindróma	21	1	1
szekunder immunhiány	2	3	1

Forrás: TéF szerkesztés az OGYÉI által közzétett indikáción túli gyógyszerengedélyezések alapján.

A TéF kiemeli, hogy az OGYÉI „Tájékoztató a különös méltánylást érdemlő betegellátási érdekhez köthető gyógyszeralkalmazásokkal kapcsolatban COVID-19 járvány ideje alatt” tájékoztatása értelmében a COVID-19 betegek ellátásához szükséges IVIG esetében nem szükséges az indikáción túli alkalmazás előzetes engedélyezése.

5.2. Az összehasonlításra kerülő terápia költsége

A következő táblázat mutatja az Octagam kérelmezett és a komparátor termékek jelenlegi árait.

7. táblázat: Az Octagam és a komparátor termékek termelői árai

Készítmény*	Termelői ár (Ft)	Bruttó nagyker. ár (Ft)	Egységár (Ft/g)	Éves terápiás költség (Ft)*
Octagam 100 mg/ml oldatos infúzió, 1x100ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Intratect 100 g/l oldatos infúzió, 1x100ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Intratect 100 g/l oldatos infúzió, 1x200ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Intratect 50 g/l oldatos infúzió, 1x100ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Intratect 50 g/l oldatos infúzió, 1x200ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Intratect 50 g/l oldatos infúzió, 1x50ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Humaglobin Liquid 50 g/l oldatos infúzió, 1x1g/20ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Humaglobin Liquid 50 g/l oldatos infúzió, 1x10g/200ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Humaglobin Liquid 50 g/l oldatos infúzió, 1x2,5 g/50ml+felfügg. pánt	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Humaglobin Liquid 50 g/l oldatos infúzió, 1x5g/100ml+felfügg. pánt	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió, 1x100ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió, 1x25ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió, 1x400ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió, 1x50ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió, 3x100ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Pentaglobin 50 mg/ml oldatos infúzió, 1x10ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	**
Pentaglobin 50 mg/ml oldatos infúzió, 1x100ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	**
Pentaglobin 50 mg/ml oldatos infúzió, 1x50ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	**
Kiovig 100 mg/ml oldatos infúzió, 1x100ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

* Maximális dózis (0,8 g/ttkg/hó) és átlagos 70 kg testsúly mellett

** A Pentaglobin nem adható PID-ben, így nem tartozik bele a tételes finanszírozási formában finanszírozható IVIG-ek körébe, tisztán kórházi felhasználású gyógyszer

Forrás: TéF szerkesztés PUPHA alapján

5.3.Költségvetési hatása

A Kérelmező az alkalmazási előírások szerinti legalacsonyabb dózissal (0,2 g/ttkg/hó) és átlagos 70 kg testsúllyal becsülte a készítmények éves terápiás költségét, illetve a várható bruttó és nettó költségvetési hatást.

A számítások alapján az áremelés bruttó kasszahatását listaáron XXX-XXX-XXX Ft-ra becsülte, míg a többlet-támogatáskiáramlást XXX-XXX-XXX Ft-ra. Ugyanakkor kiemelte, hogy a kialakuló tenderárakon a valós kasszahatás várhatóan alulmarad a becsülthöz képest.

8. táblázat: A Kérelmező által becsült bruttó és nettó támogatás-kiáramlás (min. dózis)

Technológia-értékelő Főosztály

	1. év	2. év	3. év
Éves kezelési költség (Octagam, min. dózis)	XXX Ft/beteg		
Éves becsült kezelt betegek száma	20	25	30
Becsült bruttó támogatás-kiáramlás (Octagam)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Becsült bruttó támogatás-kiáramlás (Intratect)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Becsült nettó támogatás-kiáramlás (Bruttó nagykereskedelmi áron számítva)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a várható kasszahatás alulbecsült lehet, tekintettel az alacsonyabb egységárú potenciális komparátor készítményekre, valamint arra, hogy magasabb dózis esetén a terápiás költségek közötti különbség is nagyobb.

A költségvetési hatás becslést a szerteágazó indikációs kör, 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 átlagos 70 kg testsúlyú beteg esetén megbecsülte az áremelés várható nettó kasszahatásának elméleti maximumát (maximális dozírozás, azaz 0,8 g/ttkg/hó mellett). Az eredményeket a következő táblázat ismerteti.

9. táblázat: A TéF által becsült bruttó és nettó támogatás-kiáramlás (max. dózis)

	1. év	2. év	3. év
Éves kezelési költség (Octagam, max. dózis)	XXX Ft/beteg		
Éves becsült kezelt betegek száma	20	25	30
Becsült bruttó támogatás-kiáramlás (Octagam áremelés után)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Becsült bruttó támogatás-kiáramlás (Octagam áremelés nélkül)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Becsült nettó támogatás-kiáramlás (Bruttó nagykereskedelmi áron számítva)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

Az Octagam készítmény áremelése a TéF számításai alapján akár 98-122-145 millió Ft többletkiáramlással is járhat.

6. A benyújtott elemzés limitációi

6.1. Orvosszakmai limitációk

A TéF kiemeli, hogy a Kérelmező a beadványban nem említi, hogy a Magyarországon elérhető **IVIG készítmények közül az alkalmazási előírása alapján egyedül az Octagam**

adható aktív dermatomiozitiszben szenvedő felnőtteknek. A TéF megjegyzi, hogy a DM nem tartozik bele a tételes elszámolás keretein belül finanszírozott indikációs körbe.

A beadványban a fokozott IVIG felhasználás indokaként említésre került, hogy megnőtt a Kawasaki-szindrómához hasonló megbetegedések előfordulása, melynek ellátásához szükség van humán immunglobulin készítményekre, azonban erre vonatkozó irodalmi forrást/evidenciát a beadvány nem tartalmazott.

A Kérelmező a beadványban kiemelte, hogy a komparátorul választott Intratect készítményhez képest az Octagam magasabb infúziós sebességgel is beadható (8,4 mL/óra egyes PID betegekben, akik jól tolerálják a magasabb infúziós sebességeket). Ez az információ azonban a készítmény legfrissebb (2021. június 21.) alkalmazási előírásában nem szerepel. A beadványban bemutatott, infúziós sebességre vonatkozó mérési adatok egy „Octapharma data on file 2015” nevű forrásból származnak, mely a beadványhoz nem került csatolásra.

Az IVIG (és kisebb mértékben a SCIG) 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 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.

7. Egészség-gazdaságtani limitációk

A benyújtott elemzés legfőbb limitációja a nem teljeskörű komparátorválasztás. A Privigen és a Kiovig készítmények az Intratect komparátornál is kedvezőbb árral rendelkeznek, melyekhez hasonlítva listaáron a költségkülönbség is magasabb lesz. Továbbá az Octagam készítménnyel azonos hatóanyagú készítmények társadalombiztosítási kérelme jelen szakvélemény összeállításának időszakában is folyamatban van, melyek pozitív elbírálása az elemzés konklúzióját is befolyásolhatja.

8. Nemzetközi kitekintés

A francia HAS értékelései szerint a többi IVIG készítményhez képest klinikai többlet-előny a készítmény egyik indikációjában sem igazolható.

A többi, a TéF által követett technológia-értékelő iroda honlapján nem érhető el értékelés.

A kanadai technológia-értékelő iroda (CADTH) készített 2018-ban több rövid irodalmi áttekintést az IVIG és SCIG készítmények off-label és neurológiai használatáról, melyekben az elérhető evidenciák mennyisége és minősége, illetve az elemzés konklúziója indikációnként eltérő.

9. Konklúzió

Az IVIG készítmények között hatásosságban és biztonságosságban érdemi különbségtétel összehasonlító vizsgálatok hiányában nem indokolt. A Kérelmező a készítmény áremelését a nemzetközi árak növekedésével indokolta.

A humán immunoglobulin készítmények más hatóanyagokkal nem, vagy csak korlátozott mértékben helyettesíthetők, főként a szubsztitúciós terápiában.

A benyújtott társadalombiztosítási támogatási kérelem áremelésre irányul, melyet a Kérelmező a nemzetközi árfolyamváltozás korrekciójával indokol. A kérelem támogatása a technológia hatásosságának tekintetében nem jelentene változást. A változatlan mértékű egészségnyereség, valamint a kérelmezett magasabb árszint miatt a kérelem támogatása esetén az Octagam készítmény költséghatékonysága kedvezőtlenebbé válna.

Az IVIG és SCIG készítmények szerteágazó indikációs köre és többértékes finanszírozása miatt a kezelésbe bevonható betegek számának és a költségvetési hatásnak a becslése bizonytalanságokkal terhelt.