

---

## Nyilvános Összefoglaló

### 1. A kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető *Pentaglobin 50 mg/ml oldatos infúzió 1x10 ml* készítmény **áremelésére** irányul.

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

A készítmény **jelenleg az alábbi finanszírozásban részesül:**

- *normatív 0%*

A *Pentaglobin 50 mg/ml oldatos infúzió 1x10 ml* készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

- *Súlyos bakteriális infekciók adjuváns kezelésére, az egyidejű antibiotikus kezelés kiegészítéseként.*
- *Immunglobulin szubsztitúció immunszupprimált, illetve súlyos, szekunder antitesthiány-szindrómában szenvedő (legyengült immunrendszerű és szupprimált immunvédekezésű) betegeknél.*

<b>Kérelemre vonatkozó alapadatok</b>	
<b>A készítmény neve:</b>	Pentaglobin 50 mg/ml oldatos infúzió 1x10 ml
<b>A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:</b>	Biotest Pharma GmbH
<b>Forgalomba hozatali engedély száma:</b>	OGYI-T-9176/01
<b>Forgalomba hozatal dátuma:</b>	A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1991. október 01. A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. december 15.
<b>Kérelmezett indikáció engedélyezésének dátuma</b>	A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1991. október 01. A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. december 15.
<b>Forgalomba hozatali engedély státusza:</b>	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
<b>A készítmény speciális jellemzője:</b>	Humán plazma készítmény
<b>Kérelem formai és tartalmi megfelelése</b>	A kérelem 2021.10.27-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2021.12.16-i véleményezési határidővel, mely 2021.12.15-re módosult. A kérelem megfelelt a formai és tartalmi követelményeknek.

## 2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

### 2.1.A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A Pentaglobin az alkalmazási előírása szerint két indikációs körben is alkalmazható. Az egyik a súlyos bakteriális fertőzésben szenvedő betegek kezelése, a másik a szekunder immundeficiában (SID) szenvedő betegek pótló terápiája.

**A bakteriális fertőzések kezelése tekintetében a Pentaglobin készítmény az immunglobulin készítmények között egyedülálló,** a többi intravaszkulárisan használható immunglobulin (IVIG) engedélyezett indikációs körébe a fertőzések adjuváns kezelése nem tartozik bele.

SID-ben az összes IVIG készítmény használható szubsztitúciós terápiaként (lásd. 1. táblázat).

Szubsztitúciós terápiára az AAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology) a legmagasabb (A) fokozaton ajánlja az immunglobulin készítményeket, **a szepszis és fertőzések kezelése esetében az ajánlások fokozata kórképenként változó.**

A szepszisre vonatkozóan a legfrissebb nemzetközi ajánlás a Society of Critical Care Medicine Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021-es ajánlása. Az ajánlás alacsony fokozaton, az evidenciák kifogásolható minőségére hivatkozva **nem ajánlja az immunglobulin kezelést felnőttkori szepszisben.** A rutinszerű alkalmazást gyermekek esetében sem javasolják, azonban kiemelik, hogy bizonyos esetekben hasznos lehet az immunglobulin kezelés. **A TÉF kiemeli,** hogy az ajánlások nem tesznek különbséget a tisztán IgG tartalmú, illetve az IgG-t, IgA-t és IgM-et is tartalmazó készítmények között.

A Kérelmező a beadványban ismertette a Német Szepszis Társaság (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V.) 2010-es ajánlását, mely a tisztán IgG IVIG-eket általában nem javasolja a széptikus állapotok kezelésére, de az IgG-t, IgA-t és IgM-et tartalmazó készítmények alkalmazását nem ellenzi („may be considered”).

### 2.2.A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A Magyarországon társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető IVIG készítmények a következők:

- 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

A fenti készítmények több kiserelésben vannak forgalomban és egységesen normatív 0%-os támogatásban részesülnek. A kérelmezett Pentaglobin kivételével, mely primer immunhiányos szindrómákban nem alkalmazható, a többi készítmény tételes finanszírozásban

is támogatott, PID és Kawasaki-betegség kezelésében a 9/1993 NM rendelet szerinti 13. számú tételes ponton.

**A TÉF kiemeli**, hogy a súlyos bakteriális fertőzések adjuváns kezelése indikációban a többi IVIG készítmény nem adható, a Pentaglobin más IVIG készítménnyel nem helyettesíthető.

A támogatott IVIG készítmények indikációs köreinek összehasonlítását az 1. táblázat mutatja be.

### 1. táblázat. A támogatott IVIG készítmények indikációs köreinek összehasonlítása

	Név	Adjuváns szepszis, bakt. fert.	Szubsztitúció		Immunmoduláció					
			SID	PID	ITP	Guillan- Barré sz	Kawasaki betegség	CIDP	MMN	DM
IVIG	Pentaglobin	X	X							
	Humaglobin		X	X	X	X	X	X	X	
	Kiovig		X	X	X	X	X	X	X	
	Privigen		X	X	X	X	X	X	X	
	Intratect		X	X	X	X	X	X	X	
	Octagam		X	X	X	X	X	X	X	X

Forrás: TÉF szerkesztés a készítmények alkalmazási előírása alapján. PID: primary immunodeficiency, SID: secondary immunodeficiency MM: myeloma multiplex, ITP: immuntrombocitopénia, CIDP: krónikus gyulladásos demyelinisációs polyradiculoneuropathia, MMN: multifocalis motoros neuropathia, DM: dermatomyositis.

A Pentaglobin és az intravénás használatra szánt egyéb elérhető humán immunglobulin készítmények az immunglobulin frakciók számát és arányát tekintve, illetve a SID-ben való adagolásban is eltérnek egymástól (lásd. 2. táblázat).

### 2. táblázat. A Pentaglobin és az egyéb támogatott IVIG-e összehasonlítása

Név	Pentaglobin	Egyéb támogatott IVIG-ek
<b>Adagolás SID-ben</b>	<u>Immunglobulin szubsztitúció:</u> 3–5 ml (0,15–0,25 g)/ttkg. Szükség esetén az alkalmazás <b>hetente</b> ismételhető.	<u>Szekunder immunhiányos állapotok:</u> A javasolt adag <b>0,2 – 0,4 g/ttkg három- vagy négyhetente.</b>
<b>Összetétel</b>	IgG 38 mg/50mg (76%) IgM 6 mg/50 mg (12%) IgA 6 mg/50 mg (12%)	Össz IgG > 95%
<b>Támogatás</b>	normatív 0%	normatív 0%, 13-as tételes pont

Forrás: TÉF szerkesztés a készítmények alkalmazási előírásai alapján.

## 3. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

### 3.1. Készítmény rövid bemutatása

- **hatásmechanizmus röviden:** A Pentaglobin immunglobulin G (IgG)-t, továbbá emelt koncentrációban immunglobulin A (IgA)-t és immunglobulin M (IgM)-et tartalmaz, így különböző kórokozók elleni ellenanyagok széles spektrumát öleli fel. A Pentaglobin a normál populáció antitest-spektrumát tartalmazza. **Emelt IgA, és különösen IgM-tartalma** miatt a Pentaglobin bakteriális antigének elleni agglutináló antitesttiterre magasabb, mint a tiszta IgG készítményeké. A Pentaglobin legalább 1000 egészséges donor kevert plazmájából készül. A készítmény megfelelő adagolásával a kórosan alacsony immunglobulin szintek normalizálhatók. Bár a készítmény hatásmechanizmusa a szubsztitúciós terápián kívül nem teljesen ismert, immunmoduláns hatás is igazolható.
- **alkalmazás módja:** intravénás infúzió
- **dozírozás:** Az adagolást a beteg immunstátusza és a betegség súlyossága alapján kell meghatározni. A következő adagolási ajánlások támpontként szolgálnak:  
*Újszülöttek és csecsemők:* 5 ml (0,25 g)/tkg/nap, 3 egymást követő napon. A klinikai lefolyástól függően ismételt alkalmazás lehet szükséges.  
*Gyermekek és felnőttek*
  - Súlyos bakteriális fertőzések kezelése: 5 ml (0,25 g)/tkg/nap, 3 egymást követő napon. A klinikai lefolyástól függően ismételt alkalmazás lehet szükséges.
  - Immunglobulin szubsztitúció immunszupprimált, illetve súlyos, szekunder antitesthiány-szindrómában szenvedő betegeknél: 3–5 ml (0,15–0,25 g)/tkg. Szükség esetén az alkalmazás hetente ismételhető.

A készítmény az OGYÉI által kibocsájtott önálló teljes forgalomba hozatali engedéllyel bír, melyet először 1991-ben állítottak ki, legutóbb 2019. december 30.-án ellenőriztek. A készítmény alkalmazási előírása a klinikai hatásosságra vonatkozó vizsgálatot nem tartalmaz.

### 3.2.A klinikai hatásosságot és biztonságosságot értékelő vizsgálatok ismertetése

#### Klinikai hatásosság

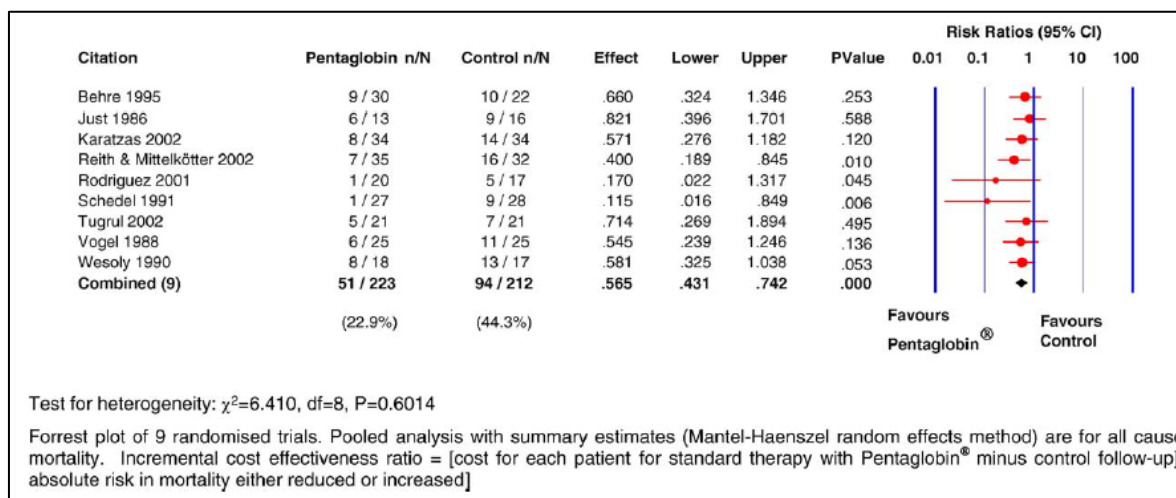
##### Felnőttkori szepszis:

A Kérelmező egy felnőttkori szepszis indikációban végzett kohorsz vizsgálat eredményeit mutatta be a beadványban (NCT02444871). A vizsgálatban a Pentaglobin kezelést hasonlították össze a Pentaglobin nélküli ellátási protokollal, súlyos szepszisben szenvedő, intenzív terápiát igénylő felnőtt betegek körében. A vizsgálatban 26 beteg adatait elemezték, ebből 14-en részesültek immunglobulin kezelésben. A kontroll csoport betegei a Pentaglobin osztályos protokollba bevezetését megelőző beteganyagból lettek kiválogatva retrospektív módon. Az elsődleges hatásossági végpont az endotoxin aktivitásban történő változás volt a kiindulási értékhez képest. Az első napon a kezelésben részesülő betegeknél szignifikáns csökkenést mértek az endotoxin aktivitásban 6 és 12 óra kezelést követően ( $0,26 \pm 0,07$ ,  $p = 0,01$  és  $0,25 \pm 0,04$ ,  $p = 0,003$ ). A betegek vérlemezke-száma szintén szignifikánsan magasabb

volt az immunglobulin kezelést követően a negyedik napon (200/nl  $\pm$ 43 vs. 87/nl  $\pm$ 20,  $p < 0.05$ ). A Pentaglobin-kezelt betegek fibrinogén koncentrációja szignifikánsan alacsonyabb volt a második (200/nl  $\pm$ 43 vs. 87/nl  $\pm$ 20,  $p < 0.05$ ) és a negyedik napon (307 mg/dl  $\pm$ 35 vs. 420 mg/dl  $\pm$ 16 ( $p = 0.017$ )) is. A további vizsgált paraméterekben (vérlemezke-aktivációs és gyulladásos markerek) nem találtak különbséget az immunglobulin-kezelt és a nem-kezelt csoportok között.

Egyéb indikációkban (SID, újszülött- és gyermekkori fertőzések) a beadvány nem ismertett klinikai vizsgálati eredményeket.

A Kérelmező a beadványban hivatkozta Nielson és mtsai 2005-ös farmako-ökonómiai tanulmányát, mely a Pentaglobin kezelést a standard kezeléssel hasonlította össze felnőttkori szepszis indikációban. A meta-analízis eredményei szerint a Pentaglobin szignifikánsan csökkentette a bármely okból bekövetkező halálozás rizikóját (HR: 0,565, [95%CI: 0,431-0,742],  $p < 0,001$ ), ugyanakkor az intenzív osztályos tartózkodás hosszát nem befolyásolta.



### 1. ábra. Nielson és mtsai meta-analízisének eredményei.

A TéF célzott irodalomkeresése azonosított egy 2019-ben publikált szisztematikus irodalmi áttekintést és meta-analízist, mely a Pentaglobin készítmény hatásosságát vizsgálta szepszisben. A meta-analízisben felhasznált klinikai vizsgálatok felsorolását a Mellékletek fejezet mutatja be. Cui és mtsai eredményei szerint a Pentaglobin szignifikáns mértékben csökkentette a septicus betegek mortalitását: RR: 0,60; [95%CI: 0,52-0,69],  $I^2 = 0\%$  (**2. ábra**). Eredményeik szerint a Pentaglobin kezelés csökkentette a mechanikus ventiláció időtartamát, de nem volt hatással az intenzív osztályon töltött teljes időszak hosszára. Az orvosszakmai bizonyítékokat a GRADE rendszer szerint értékelve azokat a szerzők alacsony minőségűnek találták.

**Table 3 Summary of findings table**

Patient or population: patients with Sepsis or septic shock

Settings: Intensive care medicine

Intervention: IVIgGM

Comparison: Control

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants(studies)	Quality of the evidence(GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	<i>Control</i>	<i>IVIgGM</i>			
New Outcome	<i>Study population</i>		<i>RR 0.60 (0.52 to 0.69)</i>	1530 (19 studies)	⊕⊕⊕⊕ low <sup>1</sup>
Follow-up: 12-70 days	429 per 1000	258 per 1000 (223 to 296)			
	<i>Moderate</i>				
	412 per 1000	247 per 1000 (214 to 284)			
Length of mechanical ventilation	The mean length of mechanical ventilation in the intervention groups was 3.16 lower (5.71 lower to 0.61 lower)			264 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ low <sup>1</sup>
Length of stay on ICU	The mean length of stay on ICU in the intervention groups was 0.38 higher (3.55 lower to 2.80 higher)			530 (8 studies)	⊕⊕⊕⊕ very low <sup>1</sup>

\*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI)

CI confidence interval, RR risk ratio, ICU intensive care medicine

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate

Very low quality: We are very uncertain about the estimate

## 2. ábra. Cui és mtsai meta-analízisének összefoglaló eredményei.

### Biztonságosság

A Pentaglobin klinikai vizsgálatai során jelentett gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) mellékhatások a hányinger és hányás, a vérnyomásesés és a hyperhydrosis voltak; nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ) mellékhatásként jelentettek még hátfájalmat és allergiás reakciót.

A Pentaglobin esetében is előfordulhatnak a normál humán immunglobulin okozta mellékhatások: hidegrázás, fejfájás, szédülés, láz, hányás, allergiás reakciók, hányinger, ízületi fájdalom, vérnyomásesés, deréktáji fájdalom, hemolitikus reakciók, anaphylaxiás sokk, átmeneti bőrreakciók, thromboemboliás reakciók, reverzibilis aszeptikus meningitisz, szérum kreatininszint emelkedés és/vagy akut veseelégtelenség, illetve transzfúzióval kapcsolatos akut tüdőkárosodás (TRALI).

### 4. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

#### 4.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A kérelem a *Pentaglobin 50 mg/mL oldatos infúzió, 1x10mL, 1x50mL és 1x100mL* készítmények áremelésére irányul. Ennek során a készítmények termelői ára rendre XXX Ft-

ról XXX Ft-ra, XXX Ft-ról XXX Ft-ra és XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedne, mely XXX-XXX%-os áremelést jelent. Az áremelést a Kérelmező nem indokolta.

**A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a *Pentaglobin 50 mg/ml oldatos infúzió, 1x50mL* készítmény ára 2021.01.01-től emelkedett, melyhez képest a jelenlegi kérelmezett termelői ár XXX%-os áremelkedést jelentene.**

Az elemzés során a Kérelmező egy költséghatékonysági elemzést mutatott be, melyben a Pentaglobin+SoC kezelést a SoC kezeléssel hasonlította össze 1 éves időtávon a súlyos szepszis megelőzésében.

#### **4.2.Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai**

A Kérelmező a költségadatokat a finanszírozó által publikusan elérhetővé tett adatbázisokból, illetve a Pentaglobin hatásossági adatait (mortalitási rátákat) szakirodalmi forrásból származtatta.

A Pentaglobin hatásosságát megmentett életévben mérték, míg a költséghatékonyságot az egy megmentett életévre jutó költségkülönbség hányadosaként számszerűsítették. Neilson et al. 2005 tanulmánya alapján a Kérelmező a Pentaglobin esetén 25,06%-os, míg a SoC esetén 44,34%-os mortalitási rátával számolt, továbbá 9x100mL Pentaglobin felhasználását feltételezte.

**A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Neilson et al. tanulmányból származó dózis a beteg tényleges testsúlyától függően akár alulbecsült is lehet. Egy átlagos 70 kg-os felnőtt 3 napos kezeléséhez 5mL/ttkg/nap dózis esetén, összesen 1 050 mL szükséges. Ennek megfelelően a terápiás költség alulbecsült, ezáltal a terápia költséghatékonysága még kedvezőtlenebbé válik.**

A Kérelmező a gyógyszerköltséget bruttó nagykereskedelmi áron kalkulálta. Továbbá figyelembe vette a szepszis ellátásának költségét.

**A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az elemzésben a Kérelmező kizárólag az 50mL kiszerelés költséghatékonyságát számszerűsítette, ugyanakkor a kérelmezett áremelés mértéke, illetve az egyes kiszerelések esetén a hatóanyag egységára eltérő, ennek megfelelően a költséghatékonysági eredmények is különböznek. A 10mL és 100 mL kiszerelések költséghatékonyságát a Kérelmező nem vizsgálta.**

#### **4.3.Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése**

A Kérelmező egészség-gazdaságtani elemzése alapján a mortalitás csökkenése és többletköltség várható, a Pentaglobin+SoC kezelés 19,28 százalékponttal csökkenti a szepszis miatti halálozást és a várható többletköltség XXX Ft a SoC kezeléssel összehasonlítva. Az inkrementális költséghatékonysági ráta XXX Ft/megmentett életév.

### **3. táblázat: Az egészség-gazdaságtani elemzés eredményei**



	Költség	Mortalitási kockázat	Inkrementális költség	Inkrementális mortalitási kockázat	ICER
<b>Pentaglobin 1x50mL+SoC</b>	XXX Ft	25,06%	XXX Ft	19,28%	XXX Ft/megmentett életév
<b>SoC</b>	XXX Ft	44,34%	ref.	ref.	ref.

Forrás: TEF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

A rendelkezésre álló adatok alapján, a megmentett életévekre vonatkozó költséghatékonysági küszöbérték hiánya miatt a Pentaglobin (1x50mL) kezelés költséghatékonysága a kérelmezett áron nem megítélhető a SoC komparátorhoz képest. Továbbá a Pentaglobin 1x10mL és 1x100mL kiszerezések költséghatékonyságát a Kérelmező nem számszerűsítette.

**A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet,** hogy a kérelem áremelésre irányul, melynek támogatása a készítmény hatásosságának tekintetében nem jelentene változást. A változatlan mértékű egészségnyereség, valamint a kérelmezett magasabb árszint miatt a kérelem támogatása esetén a Pentaglobin készítmények költséghatékonysága kedvezőtlenebbé válna.

A Kérelmező determinisztikus érzékenységvizsgálatot végzett, melyben a Neilson et al. 2005 tanulmányából származó legalacsonyabb, illetve legmagasabb mortalitási kockázatokat felhasználva is kiszámolta a Pentaglobin 1x50mL kiszerezésének költséghatékonyságát. Az így kapott ICER értékei XXX Ft/megmentett életév és XXX Ft/megmentett életév.

#### 4.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

Az elemzés legfőbb limitációja a választott elemzéstípus. A rendelkezésre álló adatok alapján, a megmentett életévekre vonatkozó költséghatékonysági küszöbérték hiánya miatt a Pentaglobin (1x50mL) kezelés költséghatékonysága a kérelmezett áron nem megítélhető a SoC komparátorhoz képest. A Pentaglobin 1x10mL és 1x100mL kiszerezések költséghatékonyságát a Kérelmező nem számszerűsítette, továbbá az elemzést nem a teljes kérelmezett indikációra készítette el a Kérelmező, kizárólag a szepszis indikáció került bemutatásra. A SID indikációban a Pentaglobin készítmények költséghatékonyságát a Kérelmező nem igazolta.

### 5. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

#### 5.1. Becsült betegszám

A kérelmező forgalmi adatai alapján a becsült betegszám a következő 3 évben 289, 234, 234 beteg.

Az OGYÉI/68211-2/2021 azonosítójú NEAK adatkérés eredményei szerint a fekvőbeteg szakellátás keretében HBCs finanszírozással ellátott betegek immunterápiájának hatóanyaga nem beazonosítható, így a betegszám becsülésének ellenőrzése nem kivitelezhető. Kórházi egyedi méltányossági alapon az elmúlt 2 évben kevesebb, mint 10 beteg részesült Pentaglobin kezelésben.

#### 5.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A következő táblázat mutatja a Pentaglobin készítmények kérelmezett és jelenlegi árait.

#### 4. táblázat: A Pentaglobin készítmények kérelmezett és jelenlegi árai

	Készítmény	Termelői ár (Ft)	Bruttó nagyker. ár (Ft)	Egységár (Ft/g)	Áremelés mértéke
Áremelés után	Pentaglobin 50 mg/ml oldatos infúzió, 1x10ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX%
	Pentaglobin 50 mg/ml oldatos infúzió, 1x50ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX%
	Pentaglobin 50 mg/ml oldatos infúzió, 1x100ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX%
Áremelés előtt	Pentaglobin 50 mg/ml oldatos infúzió, 1x10ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	-
	Pentaglobin 50 mg/ml oldatos infúzió, 1x50ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	-
	Pentaglobin 50 mg/ml oldatos infúzió, 1x100ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	-

Forrás: TEF szerkesztés PUPHA alapján

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy a Pentaglobin készítmények (10 ml és 100 ml kiszerezések) sikeres közbeszerzési eljárás zajlott le, melynek eredményeképpen a publikus listaárnál alacsonyabb egységár állt elő (XXX Ft/mg).

#### 5.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a költséghatékonysági elemzésben tett feltételeknek megfelelően 9x100mL Pentaglobin felhasználását feltételezte. A becslés során az 50 mL-es kiszerezés várható bruttó költségvetési hatását számszerűsítette a súlyos szepszis indikációban.

A számítások alapján az áremelés bruttó kasszahatását listaáron XXX-XXX-XXX Ft-ra becsülte, míg a kórházi felhasználás miatt kasszasemleges hatást vár.

#### 5. táblázat: A Kérelmező által becsült bruttó és nettó támogatás-kiáramlás

	1. év	2. év	3. év
Éves kezelési költség (Pentaglobin 1x50mL)	XXX Ft/beteg		
Éves becsült kezelt betegek száma	289	234	234
Becsült bruttó támogatás-kiáramlás (Pentaglobin)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Becsült nettó támogatás-kiáramlás (Bruttó nagykereskedelmi áron számítva)	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TEF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

A **Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy a bruttó költségvetési hatás alulbecsült lehet, tekintettel a magasabb egységárú kiszerezésre (1x10mL), valamint arra, hogy a Kérelmező becslése nem a teljes kérelmezett betegkörre, hanem kizárólag a súlyos szepszis indikációra vonatkozik.

#### 6. A benyújtott elemzés limitációi

## 6.1. Orvosszakmai limitációk

A benyújtott elemzés orvosszakmai szempontból nem fedi le a készítmény forgalomba hozatali engedélyében meghatározott teljes betegkört. A Kérelmező a beadványban kizárólag a felnőttkori szepszis indikációban mutatott be egy alacsony betegszámú és alacsony evidenciaszintű kohorszvizsgálatot.

A szepszis és a bakteriális fertőzések indikációs körökben a nemzetközi ajánlások nem javasolják, vagy csak kivételes esetekben javasolják az immunglobulin kezelést.

A szepszis indikációban hivatkozott Nielson és mtsai által publikált meta-analízis jelentős bizonytalanságot hordoz a hatásosságra vonatkozó konklúziót illetően a beválogatott vizsgálatok eltérő minősége miatt.

**A TéF felhívja a figyelmet**, hogy a betegszámok indikációnkénti bontására a beadványban nem került sor. A készítmény tényleges adagja jelentős mértékben eltér aszerint, hogy a fertőzés kezelése újszülött, gyermek- vagy felnőttkorban történt, a betegek eltérő testsúlya miatt. A felhasználásra kerülő mennyiséget a Kérelmező Nielson és mtsainak közleményéből vette át (9 x 100 ml/kezelés), mely kizárólag a felnőttkori szepszis indikációra vonatkozik.

A SID indikációkban a beadvány nem tartalmazott evidenciát arra vonatkozóan, hogy a Pentaglobin magasabb IgA és IgM tartalma miatt előnyösebb lenne, vagy akár hasonló hatásosságú és biztonságosságú-e szubsztitúciós terápiára, mint a tisztított IgG-t tartalmazó készítmények. A Pentaglobin és az SID indikációban elérhető egyéb humán immunglobulin készítmények az immunglobulin frakciók számát és arányát, illetve engedélyezett indikációs köröket és adagolásukat tekintve részben eltérnek egymástól.

A Pentaglobin és az egyéb IVIG készítmények hatásosságát és biztonságosságát SID-ben összehasonlító vizsgálatot a beadvány nem tartalmazott és a TéF célzott irodalomkeresése sem azonosított. Ugyanakkor evidenciák hiányában a készítmények hatásosságában és biztonságosságában való különbségtétel nem tekinthető orvosszakmailag megalapozottnak, így a TéF véleménye szerint a pótló terápia indikáció esetében a publikus gyógyszer törzsben szereplő többi IVIG készítménnyel szemben indokolható lenne a költség-minimalizáció igazolása is.

## 6.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az elemzés legfőbb limitációja a választott elemzéstípus. A rendelkezésre álló adatok alapján, a megmentett életévekre vonatkozó költséghatékonysági küszöbérték hiánya miatt a Pentaglobin (1x50mL) kezelés költséghatékonysága a kérelmezett áron nem megítélhető a SoC komparátorhoz képest. A Pentaglobin 1x10mL és 1x100mL kiszerezések költséghatékonyságát a Kérelmező nem számszerűsítette, továbbá az elemzést nem a teljes kérelmezett indikációra készítette el a Kérelmező, kizárólag a szepszis indikáció került bemutatásra. A SID indikációban a Pentaglobin készítmények költséghatékonyságát a Kérelmező nem igazolta.

---

A Kérelmező által becsült bruttó költségvetési hatás alulbecsült lehet, tekintettel a kérelmezettnél szűkebb indikációs körre vonatkozó számításokra, a betegek testsúlya miatt a szükséges hatóanyagmennyiségre, valamint arra, hogy a becslés nem tartalmazza a legmagasabb egységárú kiszerelést.

#### 7. Nemzetközi kitekintés

A készítményt külföldi HTA iroda nem értékelte. A kanadai CADTH készített egy az IVIG-ek indikáción túli alkalmazására irányuló szisztematikus irodalmi áttekintést, melyben arra a következtetésre jutottak, hogy magas szintű evidenciák hiányában az IVIG kezelés hatásossága szepszisben és szeptikus shock állapotban biztonsággal nem megítélhető.

#### 8. Konklúzió

Az áremelési kérelem a készítmény teljes indikációs körére vonatkozik, ugyanakkor a bemutatott orvosszakmai és egészség-gazdaságtani elemzés kizárólag a felnőtt szepszises betegek vonatkozásán készült el. A benyújtott elemzés nem fedi le a forgalomba hozatali engedélyben meghatározott teljes betegkört.

A súlyos bakteriális fertőzések adjuváns kezelése indikációban a többi IVIG készítmény nem adható, a Pentaglobin más IVIG készítménnyel nem helyettesíthető. Ugyanakkor a nemzetközi ajánlások ebben az indikációban nem, vagy csak bizonyos esetekben javasolják az IVIG kezelést.

A pótló terápia indikáció esetében a publikus gyógyszer törzsben szereplő többi IVIG készítménnyel szemben indokolható lenne a költség-minimalizáció igazolása is.

A benyújtott társadalombiztosítási támogatási kérelem áremelésre irányul, melynek okát a Kérelmező nem ismerteti annak ellenére, hogy 2021.01.01-től az 50mL-es kiszerelés ára emelkedett. A kérelem támogatása a technológia hatásosságának tekintetében nem jelentene változást. A változatlan mértékű egészségnyereség, valamint a kérelmezett magasabb árszint miatt a kérelem támogatása esetén a Pentaglobin készítmény költséghatékonyasága kedvezőtlenebbé válna.