

Nyilvános összefoglaló

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető **Intratect 50 g/l oldatos injekció 1x50 ml injekciós üvegben készítmény áremelésére** irányul.

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

Az Intratect 50 g/l oldatos injekció 1x50 ml injekciós üvegben készítmény jelenleg az alábbi finanszírozásban részesül:

- **tételes (13.: Primer immunhiányos állapotok immunglobulin szubsztitúciós kezelése, valamint a Kawasaki szindróma kezelése),**
- **normatív 0%.**

A TéF felhívja a figyelmet, hogy jelen kérelem a normatív 0%-os támogatási kategóriára vonatkozik.

Az Intratect 50 g/l oldatos injekció 1x50 ml injekciós üvegben készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Szubsztitúciós terápia felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél (0–18 éves korig):

- Csökkent ellenanyag-termeléssel járó primer immunhiányos szindrómák (primer immundeficienciák – PID).
- Szekunder immunhiányos állapotokban (szekunder immundeficienciák – SID), ha a beteg súlyos vagy recidiváló fertőzésben szenved, és az antimikrobiális kezelés hatástalan, és vagy **bizonyított specifikus antitest termelési elégtelenség** (proven specific antibody failure – **PSAF**)* áll fenn, vagy a szérum IgG-szint < 4 g/l.

* PSAF = az IgG antitest titer legalább kétszeresére történő emelése sikertelen a pneumococcus polyszacharid és polipeptid antigén vakcinák ellenére

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

- Primer immunthrombocytopeniás purpura (ITP) magas vérzési kockázatú vagy műtét előtt álló betegeknél, a thrombocytaszám korrigálására
- Guillain–Barré-szindróma
- Kawasaki-betegség (acetilszalicilsavval együtt adva)
- Krónikus gyulladásos demyelinisációs polyradiculoneuropathia (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy – CIDP)
- Multifocalis motoros neuropathia (MMN)”

1 A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

1.1 A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az intravénás immunglobulin (IVIG) készítmények, két indikációs körben alkalmazhatók. Az első indikációs kör a **szubsztitúciós terápia**, amikor az elsődleges vagy másodlagos antitesthiánnyal járó kórképeket (primer vagy szekunder immundeficiencia; PID/SID) immunglobulin pótlással kezelik. A szubsztitúciós terápia megvalósítható *subcutan* immunglobulin (SCIG) készítményekkel is, illetve intramuszkuláris beadás is lehetséges, utóbbi hazánkban nem érhető el.

Az immunhiányos esetek mellett a készítmények alkalmazhatók **immunmoduláns kezelésre** is, melynek hatásmechanizmusa nem teljes mértékben tisztázott. Ezekben az indikációkban primer immun trombocitopénia (ITP), Kawasaki betegség és neurológiai kórképek (CIDP: krónikus gyulladásos demyelinisációs polyradiculoneuropathia, MMN: multifocalis motoros neuropathia) kezelésében használatosak az IVIG készítmények.

A **szubsztitúciós kezelések esetében** a humán immunglobulin terápia régóta alkalmazott kezelési mód, **más kezeléssel nem helyettesíthető**.

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 is¹.

1.2 A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A NEAK publikus gyógyszerterörzse alapján normatív 0%-os támogatás terhére az alábbi intravénás humán normál immunglobulin (IVIG) tartalmú készítmények érhetőek el:

- Humaglobin Liquid 50 g/l oldatos infúzió,
- Intratect 100 g/l oldatos infúzió,
- Kiovig 100 mg/ml oldatos infúzió,
- Pentaglobin 50 mg/ml oldatos infúzió,
- Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió.

A NEAK publikus gyógyszerterörzse alapján normatív 0%-os támogatás terhére az alábbi subcutan humán normál immunglobulin (SCIG) tartalmú készítmények érhetőek el:

- Hizentra 200 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra,
- Hyqvia 100 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra.

A készítménnyel kapcsolatban hiányjelenség nem azonosítható, a kontingens engedélyt kapott készítmények listáján nem szerepel humán normál immunglobulin tartalmú készítmény.

2 A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

2.1 A készítmény rövid bemutatása az alkalmazási előírás alapján:

Hatásmechanizmus

„A human normál immunglobulin a normál emberi populációban jelenlévő IgG ellenanyagokat tartalmazza. Általában legalább 1000 egészséges donor kevert plazmájából készül, ezért az immunglobulin G alosztályok szerinti megoszlása arányaiban megegyezik a natív humán plazmáéval. A készítmény megfelelő dózisának alkalmazásával a kórosan alacsony immunglobulin G szintek normalizálhatók.

A készítmény hatásmechanizmusa a szubsztitúciós terápián túlmenően nem teljesen ismert, azonban immunmoduláns hatások közrejátszanak.”

Alkalmazás módja

„Intravénás alkalmazás.

Az Intratect intravénás infúzió formájában alkalmazandó, az infúzió kezdeti sebessége az első 30 percben nem lehet nagyobb, mint 0,3 ml/ttkg/óra. Mellékhatások jelentkezése esetén, vagy az infúzió sebességét kell csökkenteni, vagy az infúziót le kell állítani. Ha a beteg jól tolerálja, az infúzió sebessége fokozatosan emelhető, maximum 1,9 ml/ttkg/óra sebességre.”

Dozírozás

„A dózisok nagysága és az adagolási rend a javallattól függ.

Az adagot a klinikai választól függően, egyénileg kell meghatározni. A testtömeg alapján meghatározott dózis esetén a sovány vagy túlsúlyos betegeknél szükség lehet dózismódosításra.

Az alábbi adagolási rendek útmutatásként szolgálnak:

Szubsztitúciós terápia primer immunhiányos szindrómákban

Az adagolási séma segítségével legalább 6 g/l IgG vagy a populációs kornak megfelelő normál referencia tartományba eső völgykoncentrációt kell elérni (az IgG meghatározást az esedékes infúzió előtt kell elvégezni). A kezelés megkezdésétől az egyensúlyi állapot (steady-state IgG-szintek) eléréséig általában 3–6 hónapnak kell eltelnie. Az ajánlott kezdőadag 0,4–0,8 g/ttkg egy adagban, melyet 3–4 hetenként minimum 0,2 g/ttkg adaggal kell folytatni.

A 6 g/l szérum IgG völgykoncentráció fenntartásához 0,2–0,8 g/ttkg havi adag szükséges. Az egyensúlyi állapot elérése után az adagolási intervallum 3–4 hét között változhat.

Fertőzések előfordulása kapcsán az IgG völgykoncentrációk ellenőrzése és értékelése szükséges. A bakteriális fertőzések előfordulási gyakoriságának csökkentése érdekében szükség lehet a dózis emelésére és magasabb völgykoncentrációk megcélzására.

Szubsztitúciós terápia szekunder immunhiányos állapotokban (a 4.1 pontban található meghatározás szerint)

Az ajánlott adag: 3–4 hetente 0,2–0,4 g/ttkg.

Az IgG völgykoncentrációt a fertőzés incidenciájával összefüggésben kell mérni és értékelni. A dózist a fertőzések elleni optimális védelem eléréséhez szükséges mértékig kell módosítani. Persistáló infectio esetén szükség lehet dózisemelésre; amennyiben a beteg fertőzésmentes marad, meg kell fontolni a dóziscsökkentést.

Immunmoduláció egyes kórállapotokban:

Primer immunthrombocytopenia

Két lehetséges kezelési rend alkalmazható:

- az 1. nap 0,8–1g/ttkg, ez az adag 3 napon belül egy alkalommal ismételhető,
- 0,4 g/ttkg naponta, 2–5 napon át adva.

A kezelés relapsus esetén megismételhető.

Guillain–Barré-szindróma

0,4 g/ttkg/nap 5 napon keresztül (relapsus esetén az adagolást meg lehet ismételni).

Kawasaki-betegség

2,0 g/ttkg egyszeri adag.

A terápiát egyidejű acetilszalicilsav kezeléssel kell kiegészíteni.

Krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyneuropathia (CIDP)

Kezdő adag: 2 g/ttkg 2–5 egymást követő napon belül elosztva.

Fenntartó adagok: 1 g/ttkg 1–2 egymást követő napon belül elosztva, 3 hetente.

A kezelés hatását minden ciklus után ki kell értékelni; amennyiben az első 6 hónap után nincs a kezelésnek hatása, a kezelést abba kell hagyni.

Ha a kezelés hatásos, a hosszan tartó kezelésről az orvos dönt, a beteg kezelésre adott válasza és a terápiás válasz fenntarthatósága alapján. Előfordul, hogy az adagolást és az adagolási időközöket a betegségnek az adott betegnél tapasztalt lefolyásához kell igazítani.

Multifocalis motoros neuropathia (MMN)

Kezdő adag: 2 g/ttkg 2–5 egymást követő napon belül elosztva.

Fenntartó adag: 1 g/ttkg 2–4 hetente vagy 2 g/ttkg 4–8 hetente.

A kezelés hatását minden ciklus után ki kell értékelni; amennyiben az első 6 hónap után nincs a kezelésnek hatása, a kezelést abba kell hagyni.

Ha a kezelés hatásos, a hosszan tartó kezelésről az orvos dönt, a beteg kezelésre adott válasza és a terápiás válasz fenntarthatósága alapján. Előfordul, hogy az adagolást és az adagolási időközöket a betegségnek az adott betegnél tapasztalt lefolyásához kell igazítani.

Adagolási ajánlások táblázatos összefoglalása:

Javallat	Adag	Infúziók gyakorisága
<i>Szubsztitúciós terápia:</i>		
<i>Primer immunhiányos szindrómák</i>	Kezdő adag: 0,4–0,8 g/ttkg Fenntartó adag: 0,2–0,8 g/ttkg	3–4 hetente
<i>Szekunder immunhiányos állapotok</i>	0,2–0,4 g/ttkg	3–4 hetente
<i>Immunmoduláció:</i>		
<i>Primer immunthrombocytopenia</i>	0,8–1 g/ttkg vagy 0,4 g/ttkg/nap	az első napon Amennyiben szükséges, 3 napon belül egy alkalommal ismételhető. 2–5 napig
<i>Guillain–Barré-szindróma</i>	0,4 g/ttkg/nap	5 napig
<i>Kawasaki-betegség</i>	2 g/ttkg	egyszeri adagban, acetilszalicilsavval együtt
<i>Krónikus gyulladásos demyelinisációs polyradiculoneuropathia (CIDP)</i>	Kezdő adag: 2 g/ttkg Fenntartó adag: 1 g/ttkg	2–5 napon át elosztott adagokban 3 hetente 1–2 napon át elosztott adagokban
<i>Multifocalis motoros neuropathia (MMN)</i>	Kezdő adag: 2 g/ttkg Fenntartó adag: 1 g/ttkg vagy 2 g/ttkg	2–5 egymást követő napon át elosztott adagokban 2–4 hetente vagy 4–8 hetente 2–5 napon át elosztott adagokban

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők (018 éves korig) esetében az adagolás nem tér el a felnőttekétől, mivel az adagolás mindegyik javallat esetében testtömeg szerint van megadva, és a fentiekben említett állapotok klinikai kimenetele szerint kell módosítani.”

A hatásosságot és a biztonságosságot jellemző legfontosabb információk

A kérelmezett technológia hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatban nem merült fel új információ.

2.2 A kérelmezett technológiára vonatkozó irányelvi ajánlások rövid bemutatása

Az immunglobulinokat évtizedek óta alkalmazzák a klinikai gyakorlatban. A rendelkezésre tapasztalatok és evidenciák alapján **az egyes készítményeket a hatásosság és biztonságosság tekintetében hasonlónak tekintik**, a hatásosságban és biztonságosságban való különbségtétel orvosszakmai bizonyítékokkal nem kellő mértékben alátámasztott. Az egyes IG készítmények összetételében és biokémiai tulajdonságaiban tapasztalhatók eltérések, ami miatt a

**NNGYK**NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT
Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Tel: (1) 8869-300 / 219

E-mail: teiadmin@nngyk.gov.huWeb: <https://nngyk.gov.hu/>

készítmények nem teljes mértékben felcserélhetők egymással², bár a rutin kórházi gyakorlatban ez előfordulhat.³

A közönséges variábilis immundeficiencia kezeléséről szóló hazai szakmai irányelv 2010-13 között volt hatályban, szubsztitúciós terápiára még csak az akkoriban elérhető IVIG készítményeket javasolta.⁴

A **National Health Service (NHS)** 2011-es irányelve⁵ alapján az intravénás immunglobulinok használata primer és szekunder immunhiányos szindrómák, poszt-transzfúziós purpura, Guillain–Barré-szindróma, Kawasaki-betegség, krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyradiculoneuropathia és multifocalis motoros neuropathia kezelésére egyaránt javasolt.

3 Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

3.1 Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A benyújtott áremelésre irányuló támogatási kérelem részeként különálló teljeskörű egészség-gazdaságtani elemzés nem készült, a Kérelmező a jelenlegi, illetve az áremeléssel előálló, bruttó nagykereskedelmi áron számított milligramm árakat vetette össze az Intratect és a Humaglobin Liquid jelenleg elérhető készítményeinek.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy tekintettel arra, hogy a kérelem áremelésre irányul, a kérelem támogatása esetén nem várható többlet-egészségnyereség realizálása a hazai egészségbiztosítási rendszerben. Ennek megfelelően az áremelés jóváhagyásával a gyógyszerkészítmény költséghatékonyasága az egészségbiztosító számára feltételszerűen romlik.

3.2 Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzés bemeneti adatait a Kérelmező publikus finanszírozói nyilvántartásokból és a vizsgált készítmény alkalmazási előírásából származtatta. A kérelem áremelésre irányul, így ezzel összhangban az egészségi állapot változására vonatkozó információt az elemzés nem tartalmaz.

3.3 Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező az Intratect készítmény milligrammonkénti nagykereskedelmi árának XXX%-os emelését kéri, amely ennek a 20,96 Ft-ról XXX Ft-ra emelését jelenti.

A Kérelmező az áremelést a forint euró árfolyam romlásával és az általános fogyasztói árinflációval indokolta.

Az áremelés eredményeképp az Intratect készítmény bruttó fogyasztói áron számított napi terápiás költsége 14 114 613-ról XXX Ft-ra emelkedne.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a legutóbbi (2021. áprilisában) kérelmezett áremelés óta a KSH által mért fogyasztói árinfláció mértéke XXX% volt, ami szignifikánsan magasabb, mint a Kérelmező által kért áremelés.

4 Betegszám és költségvetési hatás nagysága

4.1 Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszámot évi 195 főre becsülte az Intratectel kezelendők számát az összes lehetséges indikációt egybe vonva.

4.2 Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A készítmény (áremeléssel és áremelés nélküli) terápiás költségeinek jellemzése napi terápiás költségen tehető meg. Az összevetésben kiegészítésképp szerepeltetjük a többi azonos hatóanyagú készítményt is.

4.3 Költségvetési hatás

A Kérelmező összegzett becslése alapján az Intratect készítmény esetén összesen, listaáron, változatlan forgalom mellett évente XXX Ft lenne az áremelés költségvetési hatása.



5 A benyújtott elemzés limitációi

5.1 Orvosszakmai limitációk

A kérelemmel kapcsolatban érdemi orvosszakmai limitáció nem azonosítható.

5.2 Egészség-gazdaságtani limitációk

A Technológia-értékelő Főosztály nem azonosított olyan egészség-gazdaságtani limitációt, ami befolyásolná az elemzés eredményeit, vagy az abból levonható következtetéseket.

6 Nemzetközi kitekintés

A francia **HAS** 2022.10.14-én kiadott állásfoglalása⁶ szerint az Intratect által nyújtott klinikai hatás jelentős (*important*), a meglévő terápiákhoz képest nem nyújt klinikai többletelőnyt (*absence*, ASMR: V).

7 Konklúzió

A kérelem áremelésre irányul, a kérelmezett technológia nyújtotta klinikai előny az áremelés bekövetkezésétől független, nem változik, így a klinikai többletelőny, többlet-egészségnyereség definíciószerűen nem értelmezhető.

Az Intratect készítmény alkalmazása a rutin klinikai gyakorlat része.

A benyújtott kérelem áremelésre irányul. A Kérelmező az Intratect 50 g/l oldatos infúzió, 50 ml készítmények 9,75%-os (4 573 Ft-os) áremelését főként a forint euró árfolyam romlásával és az általános fogyasztói árinflációval indokolta. Az áremelés hatása a támogatási technika okán a betegek által fizetendő térítési díjakat nem/is befolyásolná.

A változatlan mértékű egészségnyereség, valamint a kérelmezett magasabb árszint miatt a kérelem támogatása esetén az Intratect 50 g/l oldatos infúzió, 50 ml készítmény költséghatékonysága kedvezőtlenebbé válna. A kérelem támogatása egyértelműen támogatás-kiáramlást jelent a finanszírozó számára, és a támogatási technika miatt azonos összegű beteg által fizetendő térítési díjakhoz vezet.



Hivatkozások

¹ OGYÉI Tájékoztató a különös méltánylást érdemlő betegellátási érdekhez köthető gyógyszeralkalmazásokkal kapcsolatban COVID-19 járvány ideje alatt - 2020.03.27. web: <https://www.ogyei.gov.hu/tajekoztato-a-kulonos-meltanylast-erdemlo-betegellatasi-erdekhez-kotheto-gyogyszeralkalmazasokkal-kapcsolatban-covid-19-jarvany-ideje-alatt-20200327/> [2021-04-05]

² Ness S. Differentiating characteristics and evaluating intravenous and subcutaneous immunoglobulin. Am J Manag Care. 2019 Jun;25(6 Suppl):S98-S104.

³ Albin S, Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. Immunotherapy. 2014;6(10):1113-1126.

⁴ EüM szakmai protokoll a közönséges variábilis immundeficienciáról (CVID). 2010, EüK 4. Hatályos: 2010.02.26.-2013.12.31.

⁵ Jennie Wimperis, Michael Lunn, Alison Jones et al: Clinical guidelines for immunoglobulin use. 2021. https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a7b8a54e5274a7318b8f526/dh_131107.pdf (2024.02.19.)

⁶ Haute Autorité de Santé (HAS): https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19898_INTRATECT_PIS_INS_AvisDef_CT19898.pdf (2024.02.19.)