

Nyilvános összefoglaló

1. A kérelem tárgya

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

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

A Privigen 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.

A Privigen 100 mg/mL oldatos infúzió alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

Immunglobulin-pótló terápia felnőttek, gyermekek és serdülők (0 – 18 év) számára az alábbi esetekben:

- Károsodott antitesttermeléssel társuló 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 poliszacharid és polipeptid antigén vakcinák ellenére

Immunmoduláns kezelés felnőttek, gyermekek és serdülők (0 – 18 év) számára az alábbi esetekben:

- Primer immunthrombocytopenia (ITP) magas vérzési kockázattal vagy műtétek előtt a vérlemezkeszám korrigálására
- Guillain-Barré-szindróma
- Kawasaki-betegség (acetilszalicilsavval együtt adva)
- Krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyradiculoneuropathia (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy – CIDP)
- Multifocalis motoros neuropathia (MMN)



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.
Levélcím: 1372 Postafiók 450.
Tel: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu
Web: www.ogyei.gov.hu

Technológia-értékelő Főosztály

A kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió, 3x100 ml
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	CSL Behring GmbH
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/08/446/005
Forgalomba hozatal dátuma:	2008.04.25.
Kérelmezett indikáció engedélyezésének dátuma	2008.04.25.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
A készítmény speciális jellemzője:	humán plazma készítmény
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2021.03.25-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2021.05.07-i véleményezési határidővel. • A kérelem megfelelt a formai és tartalmi követelményeknek.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

2.1.A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az intravénás immunglobulin (IVIG) készítmények, így a Privigen is két külön indikációs körben alkalmazhatók. Az első indikációs kör a **szubsztitúciós terápia**, amikor az elsődleges vagy másodlagos antitesthiánnyal járó kórképeket immunglobulin 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 primer immun trombocitopénia (ITP, Kawasaki betegség) és neurológiai kórképek (CIDP: krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyradiculoneuropathia, MMN: multifocalis motoros neuropathia) kezelésében használatosak az IVIG készítmények.

Az alkalmazási előírásban szereplő indikációk zömében különös tekintettel a szubsztitúciós kezelésekre, a humán immunglobulin 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.

Az immunglobulinok különböző indikációkban történő felhasználásról és az azt alátámasztó orvosszakmai bizonyítékok szintjéről 2017-ben született egy összefoglaló közlemény (Perez és mtsai, 2017). A szerzők kiemelték, hogy **a szűkös immunglobulin készletek megfelelő elosztása a lehetséges indikációs körök között kiemelkedő fontosságú.** Az összefoglaló közlemény az alábbi indikációkban tekintette magas szintű evidenciákkal megalapozottnak az immunglobulin 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 a Privigen alkalmazási előírásában szereplő indikációs kör nagymértékben átfedő.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelemben megjelölt támogatási kategória a **13. számú tételes ponton támogatott indikációk**, azonban a készítmény normatív 0%-os támogatásban is szerepel a publikus gyógyszerterzsben.

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

Beviteli forma	OENO	Név
SCIG	06044GN	Gammanorm
	06044HI	Hizentra
IVIG	06044OC	Octagam
	06044HG	Humaglobin
	06044PR	Privigen
	06044HG	Humaglobin
	06044IT	Intratect

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

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.

Az immunglobulinok kórházi ellátási napok keretében is elszámolhatóak a 92255-ös OENO kód feltüntetése mellett az alábbi HBCS-k keretein belül:

- **** 01013C Neuroimmunológiai betegség teljes dózisú humán immunglobulin terápiával, 18 év felett
- **** 01013D Neuroimmunológiai betegség humán immunglobulin terápiája relapsus esetén, 18 év felett
- **** 01013E Neuroimmunológiai betegség kezelése humán immunglobulin terápiával, 10-18 év között
- **** 0013F Neuroimmunológiai betegség kezelése humán immunglobulin terápiával, 10 év alatt

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

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

	Név	pótlás			Immunmodulációs kezelés				
		PID	SID	egyéb (CLL, MM, HSCT)	primer ITP	Guillan-Barré sz	Kawasaki betegség	CIDP	MMN
IVIG	Humaglobin	X	X		X	X	X	X	X
	Pentaglobin		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
SCIG	Gammanorm	X		X					
	Hizentra	X		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 demyelinisations polyradiculoneuropathia, MMN: multifocalis motoros neuropathia.

A TÉF felhívja a figyelmet, hogy 2021.01.14-től Privigen készítményből **termékhiány lépett fel**, az OGYEI honlapján található információk szerint. A hiány indokaként hatóanyag, vagy egyéb alapanyag ellátási probléma van feltüntetve.

A Kérelmező a költségvetési hatás becslése során komparátorként a Humaglobin, Octagam és Intratect készítményeket jelölte meg. A komparátor-választás megfelelő.

3. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

3.1. A készítmény rövid bemutatása

- **hatásmechanizmus röviden:** A humán normál immunglobulin az átlagpopulációban jelenlévő IgG-antitesteket tartalmazza. Rendszerint legalább 1000 donor plazma-pool-jából készítik. Immunglobulin G alcsoport-megoszlása a natív humán plazmához nagyon hasonló. A gyógyszer megfelelő adagjai a kórosan alacsony immunglobulin G-szintet visszaállíthatják a normál tartományba és így segítenek a fertőzések legyőzésében.

A pótlástól eltérő indikációkban a hatásmechanizmusa nem teljesen világos, de immunmodulátor hatásokkal is bír.

- **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.

3.2. Klinikai hatásosságot/biztonságosságot értékelő vizsgálatok ismertetése

Az egyes IVIG készítmények hatásossága és biztonságossága között érdemi különbségek direkt összehasonlító vizsgálatok hiányában nem megállapíthatók.

Klinikai hatásosság

A Privigen biztonságosságát és hatásosságát összesen 7 prospektív, nyílt elrendezésű, egykaros, multicentrikus, fázis III-as klinikai vizsgálat során értékelték, az alábbi három

indikációban: PID, ITP, CIDP. További biztonságossági adatokat gyűjtöttek egy, a forgalomba hozatal utáni biztonságossági vizsgálatban az Egyesült Államokban.

PID

A pivotális vizsgálatban PID indikációban összesen 80, 3-69 éves beteg vett részt. Tizenkét hónapon át, 19 gyermeket, 12 serdülőt és 49 felnőttet kezeltek Privigen-nel. 1038 infúziót adtak be, a három- és négyhetes terápiás sémák szerint alkalmazott átlagos IVIG dózisok 428,3 mg/ttkg és 440,6 mg/ttkg voltak. A PID vizsgálat kiterjesztésében összesen 55 gyermeket, 8 serdülőt és 34 felnőttet kezeltek Privigen-nel. Hétszázhetvenegy infúziót alkalmaztak, és az IgG dózisa középértékben 492,3 mg/ttkg volt. A vizsgálat elsődleges végpontja annak igazolása volt, hogy a súlyos bakteriális fertőzések éves előfordulása betegenként kevesebb, mint 1. A vizsgálat eredményei szerint súlyos bakteriális fertőzések annualizált előfordulása 0,08 volt az ITT populációban (95%CI felső limit: 0,195), így a vizsgálat elsődleges végpontján a Privigen fertőzéseket kivédő hatása igazolódott.

PID és SID indikációban végeztek egy a forgalomba hozatalt követő megfigyeléses vizsgálatot is, 72 beteg részvételével összesen 6 európai és amerikai centrum bevonásával. A felnőtt betegek (n=69) esetében az alkalmazott IVIG dózis 532 ± 250 mg/kg/hónap volt, a kezeléssel elért IgG szérumszintek a 407-1,581 mg/dL tartományba estek (medián: 954 mg/dL). A vizsgálatban a súlyos infekciók évesített aránya 0,087-nek adódott [95%CI felső limit: 0,170]. A vizsgálatban észlelt leggyakoribb mellékhatások a fejfájás (8,3%), a láz (2,8%) és a hidegrázás (2,8%) voltak.

ITP

A pivotális ITP vizsgálatban összesen 57 felnőtt beteget kezeltek 1 g/ttkg Privigen-nel. A 3. napon a betegek kaphattak egy második, 1 g/ttkg-os dózist, azoknak a betegeknek pedig, akiknek a vérlemezkeszáma < 50 G/L volt, a 3. napon ez a második adag kötelező volt. A vizsgálat elsődleges végpontja a vérlemezke választ (vérlemezke szám > 50 G/L) elérő betegek aránya volt. A vizsgált betegek közül 46/57 (80,7%; 95%CI: 69,2-89,3%, $p < 0,0001$) megfelelő vérlemezkeszám-emelkedéssel válaszolt az első infúziót követő 7 napban. A válaszadás gyors volt és legalább 9 napig tartott a betegek 75%-ánál. Az eredmények konzisztensek korábban végzett vizsgálatokkal. A mellékhatások többsége pedig enyhe vagy közepes súlyosságú volt.

CIDP

Az első prospektív, multicentrikus, nyílt CIDP-vizsgálatban (PRIMA vizsgálat), 28 beteget 2-5 napon keresztül 2 g/ttkg telítő adag Privigen-nel kezeltek, amit 6 alkalommal, háromhetente 1-2 napon keresztül adott 1 g/ttkg fenntartó adag követett. A módosított 10 pontos INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) skála alapján a 28 beteg közül 17-nél volt megfigyelhető a kiindulási állapothoz viszonyított, legalább 1 pontos klinikailag jelentős javulás a 25. hétre. Az INCAT válaszarány 60,7% [95%CI: 42,41–76,4] volt.

Az immunglobulinok hatásosságát vizsgálták a Hizentra készítmény esetében is a PATH vizsgálatban (Polyneuropathy And Treatment with Hizentra), mely egy nagyobb betegszámú (n=235), fázis III-as, randomizált, kettősvak vizsgálat volt. A vizsgálat elsősorban a SCIG és a placebo összehasonlítására szolgált, azonban a stabilizációs fázis és az azt követő IVIG-dependencia teszt során a Privigen készítményt használták.

A PRIMA és a PATH vizsgálatokban a hatásosság és a biztonságossági profil a CIDP-betegeknél összességében összehasonlítható volt, az összesített elemzés szerint a betegek 71,5%-a reagált a kezelésre és az INCAT pontszám emelkedése már 4,3 hét után detektálható volt.

Forgalomba hozatal utáni gyógyszerbiztonságossági vizsgálat (PASS)

Egy kórházi körülmények között végzett, megfigyeléses, forgalomba hozatal utáni gyógyszerbiztonságossági kohorsz-vizsgálatban (PASS) a Privigen-terápiát követő hemolitikus anémia kialakulásának kockázatát értékelték különböző immunológiai betegségekben szenvedő betegeknél, 2008. január 1. és 2019. április 30. között. A haemolitikus anémia kialakulásának kockázatát az immunaffinitás kromatográfiának a Privigen gyártási folyamatába történő bevezetése előtt, és az után is értékelték. A hemolitikus anémia kialakulása gyakoriságának statisztikailag szignifikáns, 89%-os csökkenését (egyoldali p-érték <0,01) figyelték meg a kiindulási értékhez képest, a kromatográfiás tisztítási gyártási lépés bevezetése után.

Biztonságosság

A készítmény biztonságosságát négy klinikai vizsgálatban értékelték, melyek során összesen 1189 infúziót alkalmaztak.

- Alkalmanként mellékhatások: hidegrázás, fejfájás, szédülés, láz, hányás, allergiás reakciók, hányinger, ízületi fájdalom, alacsony vérnyomás és közepesen erős deréktáji fájdalom.
- Ritka mellékhatások: hirtelen vérnyomáscsökkenés, és egyedülálló esetekben anafilaxiás sokk, aszeptikus meningitisz reverzibilis esetei, bizonyos átmeneti bőrreakciók, a szérum kreatininszint emelkedése és/vagy heveny veseelégtelenség.
- Különösen az A, B és AB vércsoportú egyéneknél figyeltek meg reverzibilis hemolitikus reakciókat immunmoduláns kezeléseknél. Nagydózisú IVIG-kezelést követően ritkán kialakulhat transzfúziót igénylő hemolitikus anémia. Ennek előfordulását a gyártás során bevezetett immunkromatográfiás eljárás csökkentette.
- Nagyon ritkán: Transzfúzióval kapcsolatos akut tüdőkárosodás (TRALI) és thromboemboliás reakciók, például myocardialis infarctus, stroke, pulmonális embolia és mélyvénás trombózis.

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 hasonlónak tekintik.**

A klinikai hatásossági vizsgálatok a Privigen és más humán normál immunglobulinok közötti összehasonlítás vonatkozásában a vivőanyag vizsgálatára korlátozódnak. A Kérelmező a beadványban kiemelte, hogy a Privigen készítmény előnye, hogy a készítmény azonnal alkalmazható, a többi IVIG készítménnyel szemben nem szükséges szobahőmérsékletre melegíteni felhasználás előtt. Stabilizáló anyaga az L-prolin, amely csökkenti az IgG aggregációt, fragmentációt valamint a dimer-képződést a tárolási idő alatt. Az IgG aggregáció és dimerképződés feltehetően az IVIG-ek esetében csökkent klinikai tolerálhatóságot eredményez. Azonban a Kérelmező által hivatkozott tanulmány, mely az IgG polimerekre és dimerekre adott vazoaktív választ jellemzi, nem humán tanulmány, hanem patkányokon végzett állatkísérletek adatait mutatja be.

Ugyanakkor az IgG-dimerek és a csökkent klinikai tolerálhatóság közötti oki kapcsolatot árnyalja az is, hogy egy Guillan-Barré szindrómás betegeken elvégzett vizsgálat adatai szerint az antitest-komplexek (dimerek) képződése szerepet játszhat az immunmodulációs hatásban. A vizsgálatban részt vevő betegek esetében az IVIG kezelést követően megnőtt a plazmában a dimerek aránya, azonban az emelkedés csak a kezelésre klinikailag is jól reagáló betegek esetében volt kifejezett. Hasonló megfigyeléseket tettek CIDP-s betegek esetében is

A Privigen gyártási folyamatába beiktattak egy kromatográfiás-tisztítási lépést is, melynek segítségével csökkent a készítmény izo-agglutinin tartalma. Az A és B vércsoport-antigének elleni ellenanyagok eltávolítása jelentős mértékben csökkentette a beadást követő hemolízist.

4. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A kérelem a *Privigen 100 mg/mL oldatos infúzió* áremelésére irányul. Ennek során a készítmény termelői ára XXX forint/darabról XXX forint/darabra emelkedne, ami XXX %-os áremelést jelent.

Ezt a Kérelmező azzal indokolja, hogy a termék piacán jelenleg mind az alapanyagok mind a végtermékek költségei folyamatosan emelkednek. Ezt tovább súlyosbítják állítása szerint a COVID-19 pandémia miatt bevezetett korlátozások, amiknek köszönhetően a rendelkezésre álló plazma mennyisége tovább csökkent.

Az elemzés során a Kérelmező egy költség-hatásossági számítást mutatott be, amely során a hatékonyabb vivőanyag jelentette kedvezőbb dimer százalékhoz tartozó költséget számítja ki.

4.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

A hatásosságra vonatkozó adatokat a Kérelmező a Bolli et al (2010) tanulmányból vette, míg a költség és erőforrásfelhasználásra vonatkozó adatok a publikusan elérhető forrásokból származnak.

4.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező két költség-hatásossági számítást mutatott be, ahol azt vizsgálja, hogy két betegséghez (Primer immundeficiencia, illetve Kawasaki szindróma), pontosabban a rájuk vonatkozó kezelésekhez tartozó egy százalék dimer csökkenéshez mekkora inkrementális költség tartozik. Ezeket a számításokat mutatja be az alábbi 3. táblázat és 4. táblázat.

3. táblázat: Költséghatásosság primer immundeficiencia esetén

	Privigen	Humaglobin	Octagam	Intratect 100g
Adagolás	0,2-0,8 g/ttkg/hó	0,2-0,8 g/ttkg/hó	0,2-0,8 g/ttkg/hó	0,2-0,8 g/ttkg/hó
Átlag dózis	0,5	0,5	0,5	0,5
Átlagos testsúly	70	70	70	70
Átlagos dózis/fő	35	35	35	35
Infúzió száma 90 nap alatt	3,67	3,67	3,67	3,67
90 napos terápia (g)	128,57	128,57	128,57	128,57
Gramm ár	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
90 nap terápiás költsége	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Dimer PH 4,8	4,9	7,05	7,05	7,05
Különbség		XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
ICER		XXX Ft/dimer	XXX Ft/dimer	XXX Ft/dimer

Forrás: TÉF szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

4. táblázat: Költséghatásosság Kawasaki szindróma esetén

	Privigen	Humaglobin	Octagam	Intratect 100g
Adagolás	1,6-2 g/ttkg/hó	1,6-2 g/ttkg/hó	1,6-2 g/ttkg/hó	1,6-2 g/ttkg/hó
Átlag dózis	1,8	1,8	1,8	1,8
Átlagos testsúly	70	70	70	70
Átlagos dózis/fő	126	126	126	140
Infúzió száma 90 nap alatt	1	1	1	1
90 napos terápia (g)	126	126	126	140
Gramm ár	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
90 nap terápiás költsége	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Dimer PH 4,8	4,9	7,05	7,05	7,05
Különbség		XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
ICER		XXX Ft/dimer	XXX Ft/dimer	XXX Ft/dimer

Forrás: TéF szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

Ahogy ezek alapján látható a Kérelmező elemzése arra a következtetésre jut, hogy a Privigen kezelés esetében fellépő kisebb dimer-szint várható, mint a komparátorok esetében, ami a biztonság növekedésével jár együtt. Ehhez azonban egy több millió forintos többletköltség tartozik.

A Technológiai-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy mivel nincsen érvényes hazai költség-hatásossági küszöbérték az immunoglobulin kezelés esetében fellépő dimer szintre, így a kiszámított ICER értékek egyáltalán nem vagy csak nagyon nehezen használhatóak a döntéshozói folyamatban.

A Technológiai-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az egészséggazdaságtani mellékletben bemutatott grammonkénti ár eltér attól, ami a kérelemben szerepel. Ezeket nem ismételtük meg, tekintve ezek korlátait, de kiegészítő elemzésünkben csak a kérelmezett árral számoltunk.

4.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

A Kérelem legjelentősebb limitációja, hogy a vonatkozó küszöbérték hiányában a kiszámított ICER értékek nem segítik a döntéshozót a költséghatékonyság megállapításában.

Ezzel párhuzamosan, ahogyan az már említésre került a 3.3-as szekcióban a különböző immunoglobulin készítmények között nem tesznek különbséget azok klinikai felhasználása során, illetve az elérhető források alapján a dimer-szint különbséget embereken még nem bizonyították. Ennek fényében a TéF megvizsgálta a költséghatékonyságot abban az esetben, ha ekvivalenciát vagy legalábbis non-inferioritást feltételezünk a Privigen és a komparátorai között. Ebben az esetben ugyanis költség-minimalizációs elemzéssel is vizsgálhatóvá válik a költséghatékonyság. Ezt mutatja az 5. táblázat.

5. táblázat: A Privigen és a komparátor termékek költségei

Készítmény	Kiszerelés	Publikus ár	Egység ár (g)
Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió	1x100ml injekciós üvegben	XXX Ft	XXX Ft
Humaglobin Liquid 50 g/l oldatos infúzió	1x5 g/100ml injekciós üvegben	XXX Ft	XXX Ft
Intratect 100 g/l oldatos infúzió	1x100ml injekciós üvegben	XXX Ft	XXX Ft
Octagram 100 mg/ml oldatos infúzió	1x100ml palackban	XXX Ft	XXX Ft
Pentaglobin 50 mg/ml oldatos infúzió	1x100ml infúziós üvegben	XXX Ft	XXX Ft
Gammanorm 165 mg/ml oldatos injekció	1x12ml injekciós üvegben	XXX Ft	XXX Ft
Hizentra 200 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra	1x10ml injekciós üvegben	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF szerkesztés a NEAK honlapján elérhető információk alapján

Ahogy az fentebb is látható, amennyiben a klinikai gyakorlatban is feltételezett ekvivalenciával vizsgáljuk a Privigen készítményt úgy arra a következtetésre jutunk, hogy az nem lenne költséghatékony a komparátorokkal szemben.

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 6, 7 és 9 PID beteget becsült**, átlagosan 90 napos kezelési időtartam mellett.

Az OGYÉI/3376-2/2021 NEAK adatkérése alapján indikációtól függetlenül az elmúlt 3 évben nagyságrendileg 500 beteg részesült immunoglobulin kezelésben. Erről lásd a 6. táblázatot.

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

	2018	2019	2020
Összesített betegszám	419	493	554
Humán immunoglobulin kórházi ellátási napban OENO 92255	244	307	315
SCIG tételes	110	167	173

Forrás: OGYÉI/3376-2/2021 NEAK adatkérés

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. 7. táblázat és 8. táblázat)

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

	2018	2019	2020
Kórházi egyedi méltányosság IVIG	80	68	96
Kórházi egyedi méltányosság SCIG	25	19	21

Forrás: OGYÉI/3376-2/2021 NEAK adatkérés

8. táblázat. Indikáción túli immunoglobulin terápiák az elmúlt három évben.

Év	2020	2019	2018
Összes indikáción túli engedélyezés (n)	122	121	220
Infertilitás/habituális vetélés	76	80	115
egyéb autoimmun kórkép	39	36	69

CIDP/Guillan-Barré szindróma	1	1	21
szekunder immunhiány	1	3	2

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.**

A grammban becsült forgalmat a 9. táblázat mutatja be.

9. táblázat. A Privigen grammban becsült forgalmának a Kérelmező általi becslése az emelt áron történő befogadást követően

Év	Privigen 3x100 ml gramm forgalom
2021	400
2022	720
2023	960
2024	1140

Forrás: A benyújtott kérelem egészség-gazdaságtani melléklete

A kezelésbe bevonni tervezett évi 6-9 beteg és a grammban mért éves forgalom megítélése bizonytalansággal terhelt. 2020-ban XXX gramm Privigenre kötött szerződést a finanszírozó 24 hónapos keretmegállapodással (lásd alább), azonban az OGYÉI honlapján fellelhető információk alapján a megnövekedett igény miatt **a Privigen készítmény hiánycikknek minősül.**

Ezek fényében az első évben a 400 gramm éves forgalom feltehetően alulbecsült.

5.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

Az alábbi 10. táblázat mutatja a Privigen kérelmezett árát és illetve a termék és komparátorainak jelenlegi árát.

10. táblázat. A tételes finanszírozásban elérhető humán immunglobulinok a közelmúltban kérelmezett áremelésének összehasonlítása

	NÉV	Jelenlegi termelői ár grammonként	Kérelmezett ár grammonként
IVIG	Humaglobin	XXX Ft	
	Pentaglobin	XXX Ft	
	Privigen	XXX Ft	XXX Ft
	Intratect	XXX Ft	
	Octagam	XXX Ft	

SCIG	Gammanorm	XXX Ft	
	Hizentra	XXX Ft	

Forrás: TéF szerkesztés a Publikus gyógyszer törzs és a benyújtott kérelmek alapján.

5.3. Költségvetési hatása

A Kérelmező kiszámította az új ár miatt fellépő költségvetési hatást az általa előre jelezett forgalomra. Ezt mutatja az alábbi táblázat.

11. táblázat: A Kérelmező által becsült várható bruttó költségvetési hatás

Időszak	Gramm forgalom	Várható költség
2021	400	XXX Ft
2022	720	XXX Ft
2023	960	XXX Ft
2024	1 140	XXX Ft

Forrás: TéF szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

A kérelmező így a következő 4 évre az alábbi nettó költségvetési hatást számszerűsítette: XXX Ft, XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft.

A Technológiai értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, **hogy a Kérelmező feltehetőleg alábecsülte a várható forgalmat. Ahogyan azt a 12. táblázat is mutatja a NEAK a 2020. év elején a Kérelmező által becsült mennyiségnél nagyságrendileg nagyobb mértékben rendelt Privigent. Így a TéF kiszámította, hogy mekkora lenne a költsége, ha ugyanazt a mennyiséget, amit a 12. táblázat mutat a jelenlegi kérelmezett áron vásárolná meg a finanszírozó. Ezt mutatja be a**

13. táblázat.

12. táblázat: A tételes finanszírozásban elérhető humán immunglobulinok tenderárainak és termelői árának összehasonlítása

	Név	Szerződés hatálya	Mennyiség (g)	Bruttó tenderár (g) (5% ÁFÁ-val)
IVIG	HUMAGLOBIN LIQUID 50 G/L	2020.02.21-től 24 hónap vagy a keret kimerüléséig	XXX	XXX Ft
	PRIVIGEN 100 MG/ML		XXX	XXX Ft
	INTRATECT 50 G/L és 100 G/L	2020.02.14-től 24 hónap vagy a keret kimerüléséig	XXX	XXX Ft
	OCTAGAM 100 MG/ML		XXX	XXX Ft

	PENTAGLOBIN 50 MG/ML	Nincs elérhető szerződés		
SCIG	GAMMANORM 166 MG/ML	2020.02.14-től 24 hónap vagy a keret kimerüléséig	XXX	XXX Ft
	HIZENTRA 200 MG/ML		XXX	XXX Ft

Forrás: TéF szerkesztés a publikusan elérhető közbeszerzési szerződések alapján

13. táblázat: A Legutóbbi mennyiség kérelmezett áron történő megvásárlása esetén fellépő többletköltség

	Vételezett mennyiség	Ár	Támogatás-kiáramlás	Többletkiáramlás
Legutóbbi tender áron	XXX g	XXX Ft	XXX Ft	ref.
Kérelmezett áron		XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF szerkesztés a publikusan elérhető közbeszerzések és a benyújtott kérelem alapján.

6. A benyújtott elemzés limitációi

6.1.Orvosszakmai limitációk

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 standaroknak megfelelőek minőségűek. A készítmények hatásmechanizmusa az immunmodulációs indikációs körökben tisztázatlan.

A TéF kiemeli, hogy a Kawasaki betegség főként a gyermekeket érinti, egy és öt éves kor között a leggyakoribb. Ennek ellenére a Kérelmező a beadványban 70 kg-os átlagos testtömeggel számol az indikációban alkalmazott dózisok számítása során.

Az összehasonlító klinikai vizsgálatok a legtöbb esetben vagy a különböző beviteli utakat (i.m., iv.v vagy s.c.), az egyes eltérő segédanyagú/pH-jú készítményeket, illetve a dozírozási regimeneket és a különböző infúziós sebességek tolerálhatóságát hasonlították össze. A Kérelmező által bemutatott, a segédanyagoknak az immunglobulin-dimerek képződésére kifejtett hatását vizsgáló tanulmány igazolta. Bár az L-prolin mellett alacsonyabb a dimerek

előfordulása, **az ebből származó tényleges klinikai előny megállapítása direkt összehasonlító vizsgálatok hiányában nem lehetséges** megbízható módon.

A finanszírozás összetett volta miatt a kezelésbe bevonható **betegek számának becslése szintén nagymértékű bizonytalansággal terhelt**. A **jelentős indikáción túli alkalmazás** (például infertilitási problémák kezelése, COVID-19 betegek ellátása) szintén nehezíti a betegkörök és pontos meghatározását és így a költségvetési hatás becslését.

Az OGYÉI honlapján elérhető információk szerint **több IVIG készítményből is hiány lépett fel** (Humaglobin Liquid, Privigen), melyet a fokozott mértékű felhasználással indokolnak, azonban a pontos indok tisztázatlan, feltehetően a COVID-betegek ellátása is közre játszhat benne.

7. Egészség-gazdaságtani limitációk

A benyújtott költség-hatásossági elemzésből kapható konklúzió döntéshozatali célú felhasználása nehézségekbe ütközik, ha nem lehetetlen a vonatkozó küszöbérték hiánya miatt.

A Technológiai-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a Kérelmező elemzésében nem tesz állítást a költséghatékonyságról és csupán a dimer százalékban elérhető csökkenés egységköltségét mutatják be. Ahogyan azt fentebb is jeleztük, az IVIG terápia hatásosságáról kevés nagy megbízhatóságú adat áll rendelkezésre. Ennek köszönhetően jelenleg véleményünk szerint a terápia költséghatékonysága nem vagy rendkívül nehezen megítélhető.

A kiegészítőleg a TéF által elvégzett költség-minimalizációs elemzés, pedig arra a következtetésre jutott, hogy az áremelés után a Privigen közel XXX %-al többbe kerülne, mint a második legdrágább, a klinikai gyakorlatban egyenértékűnek tartott komparátoránál.

Illetve a Kérelmező feltételezhetően jelentősen alul becsüli a várható forgalmat és ezek alapján a várható támogatás kiáramlásban tapasztalható növekményt. Amely közbeszerzésenként 1 milliárd forint körüli összeg lehet.

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 nem indokolt. A Kérelmező a készítmény áremelését a humán immunglobulinok globális piacán kialakult kereslet-kínálati egyensúlytalanság és a világpiaci árak tartós, trendszerű növekedésével indokolta. A hazai piacon a megnövekedő kereslet okai tisztázatlanok.

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

A rendelkezésre álló magas fokú evidenciák hiányában, a termék költséghatékonyságát csak korlátozottan lehet vizsgálni a jelenleg támogatott komparátorokhoz képest. Emiatt a Kérelmező elemzésében nem tesz megállapítást a Privigen költség-hatékonyságára vonatkozóan.

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

10. Mellékletek

14. táblázat. A tételes finanszírozásban elérhető humán immunglobulinok összehasonlítása

	Név	Indikációs kör	Adagolás	Adagolási sebesség	Tárolás /segédanyag	Ig százalékos összetétel
IVIG	Humaglobin Liquid# 50 G/L OLDATOS INFÚZIÓ 1x5 g/100ml	<u>Immunglobulin-pótló terápia felnőttek, gyermekek és serdülők számára:</u> - károsodott antitesttermeléssel társuló primer immundeficienciák – PID); - szekunder immundeficienciák* (SID);	<u>PID:</u> kezdő adag: 0,4 – 0,8 g/ttkg 1x, fenntartó: 0,2 g/ttkg 3-4 hetente <u>SID:</u> 0,2 – 0,4 g/ttkg/ 3-4 hét. <u>Primer ITP:</u>	0,46 – 0,92 ml/ttkg/óra, emelhető 1,85 ml/ttkg/órára. PID betegeknél max6 mL/ttkg/óraig	Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó Maltóz.	Össz IgG > 95% IgG1 62,1% IgG2 34,8% IgG3 2,5% IgG4 0,6% IgA < 50 µg/mL
	Privigen# 100 MG/ML OLDATOS INFÚZIÓ, 3 x 100 mL	<u>Immunmoduláns kezelés felnőttek, gyermekek és serdülők számára:</u> - primer immunthrombocytopenia (ITP) magas vérzési kockázattal vagy műtétek előtt a vérlemezkeszám korrigálására; - Guillain-Barré-szindróma; - Kawasaki-betegség;	- 0,8 – 1 g/ttkg az első napon; 3 napon belül 1x ismételhető - 0,4 g/ttkg/nap, 2 – 5 napig. <u>Guillain-Barré-szindróma</u> 0,4 g/ttkg/nap 5 napon át. <u>Kawasaki-betegség</u> 2,0 g/ttkg egyszeri adag alkalmazandó.	0,3 mL/ttkg/óra, az első 30 percben, később emelhető 4,8 mL/ttkg/órára, egy PID betegeknél max. 7,2 mL/ttkg/óra	max 25 °C L-prolin	Össz IgG% > 98% IgG1 69 % IgG2 26 % IgG3 3 % IgG4 2 % IgA < 25 µg/mL
	Intratect 100 G/L OLDATOS INFÚZIÓ	- Krónikus gyulladásos demyelinisations polyradiculoneuropathia (CIDP) - Multifocalis motoros neuropathia (MMN)	<u>CIDP:</u> kezdő dózis: 2 g/ttkg 2–5 nap alatt elosztva. fenntartó dózis: 1 g/ttkg 1-2 nap alatt, 3 hetente ism.	0,3 mL/ttkg/óra, az első 30 percben, később emelhető 1,9 mL/ttkg/órára, PID/SID: max 8 mL/ttkg/órára emelhető (100 g/L)	max 25°C-on tárolandó. glicin	Össz IgG% > 96% IgG1 57% IgG2 37% IgG3 3% IgG4 3% IgA < 1800 µg/mL
	Octagam 100 mg/ml oldatos infúzió		<u>MMN:</u> 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.	30 percen át 0,01 mL/ttkg/perc (=0,6 mL/ttkg/óra), fokozatosan növelhető, maximum 0,12 mL/ttkg/percre. (=7,2 mL/ttkg/óra) PID/SID: max 8,4 mL/ttkg/óra	Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó. 9 hónapi szobahőn is tárolható. maltóz	Össz IgG% > 95% IgG1 kb. 60% IgG2 kb. 32% IgG3 kb. 7% IgG4 kb. 1% IgA < 400 µg/mL

Technológia-értékelő Főosztály

SCIG	Gammanorm 165 mg/mL oldatos injekció, 1 x 12 mL	<u>Szubsztitúciós kezelésként:</u> - csökkent antitest-termeléssel járó PID; - hypogammaglobulinaemia és visszatérő bakteriális fertőzések CLL-ben, myeloma multiplexben és összejt-transzplantációt követően	telítő dózis: 0,2-0,5 g/ttkg fenntartó dózis: 0,4-0,8 g/ttkg /hónap	pumpával: 15-25 mL/óra kézzel: 1-2 mL/perc (max 25 mL) 120 mL/óra (az összes beadási helyen együttesen)	Hűtve (2 °C – 8 °C) tárolandó. glicin	Össz IgG > 95% IgG1 59% IgG2 36% IgG3 4,9% IgG4 0,5% IgA < 82,5 µg/mL
	Hizetntra 200 mg/ml oldatos injekció	<u>Szubsztitúciós kezelésként:</u> - csökkent antitest-termeléssel járó PID, - hypogammaglobulinaemia és visszatérő bakteriális fertőzések CLL-ben, myeloma multiplexben és összejt-transzplantációt követően <u>Immunmoduláló fenntartó kezelésként:</u> • krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyneuropathia (CIDP)	<u>Szubsztitúciós kezelés</u> telítő dózis: 0,2-0,5 g/ttkg fenntartó dózis: 0,4-0,8 g/ttkg /hónap <u>CIDP:</u> 0,2-0,4 g/ttkg hetente 1x vagy 2x.	pumpával: 20-35 mL/óra kézzel: 0,5-2 mL/perc (max 30 mL/óra) maximum 120 mL/óra/beadási hely	max 25°C L-prolin Poliszorbát 80	Össz IgG% > 98% IgG1 69% IgG2 26% IgG3 3% IgG4 2% IgA < 50 µg/mL

*ha a beteg súlyos vagy recidiváló fertőzésben szenved, és az antimikrobiális kezelés hatástalan, és vagy bizonyított specifikus antitest termelési elégtelenség áll fenn, vagy a szérum IgG-szint < 4 g/l

termékhiány