

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Cutaquig 165 mg/ml oldatos injekció 1x12 ml ampulla** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **tételes** támogatását kéri az alábbi indikációban:

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

A készítmény hatóanyaga, a **J06BA01** ATC-kódú **humán normál immunglobulin**, mely jelenleg **támogatott** a tételes támogatási kategóriában.

A készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat az alábbi:

„Szubsztitúciós terápia (immunglobulin-pótlás) felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél (0-betöltött 18 életév) az alábbi esetekben:

- *Csökkent antitesttermeléssel járó, primer immunhiány- (primary immunodeficiency, PID) szindrómákban.*
- *Szekunder immunhiányos állapotokban (secondary immunodeficiency, SID) olyan betegek esetében, akik súlyos vagy visszatérő fertőzésekben szenvednek, antimikrobás kezelésük hatástalan, és vagy igazolt specifikus antitestválasz-elégtelenségben (proven specific antibody failure, PSAF)* szenvednek vagy szérum IgG-szintjük < 4 g/l.*

**PSAF = az IgG-antitestszint pneumococcus poliszacharid és polipeptid antigén vakcinák hatására bekövetkező legalább 2-szeres emelkedésnek elmaradása.”*

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a Cutaquig 165 mg/ml oldatos injekció 1x12 ml ampulla készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat nem egyezik meg teljesen a kérelmezett indikációval.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	primer immunhiányban szenvedő betegek	Cutaquig 165 mg/ml <i>subcutan</i>	- Hizentra	súlyos bakteriális fertőzések előfordulási aránya
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált			nem volt komparátor (egykarú vizsgálat)	- súlyos bakteriális fertőzések előfordulási aránya 65 héten keresztül - a Cutaquig farmakokinetikai (PK) tulajdonságainak értékelése (a 12. és a 28. héten mérve)
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő			kérelmezettel megegyezik	súlyos bakteriális fertőzések előfordulási aránya

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az immunglobulin pótlásra vagy immunmodulációs kezelésként adott humán immunglobulin készítményeknek két beviteli formáját különíthetjük el. Az intravénás beviteli formákat (IVIg), illetve a *subcutan* adható készítményeket (SCIg).

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a tételes pontban szereplő Kawasaki-betegség a SCIg készítmények javallatai között nem szerepel, csak az IVIg készítményekéiben.

A két beviteli forma nem felcserélhető egymással, a SCIg készítmények csak a bőr alá, míg az IVIg készítmények pedig a véráramba adhatók, utóbbiak alacsonyabb koncentrációja miatt a *subcutan* beadás nagyobb volumennel járna, így többnyire nem javasolt.

Az IVIg készítményeket az 1980-as évek óta használják immunglobulin pótlásra. Az újabb, *subcutan* készítmények előnye, hogy velük ugyanúgy jól fenntartható a szérum IgG-nek az elfogadható tartományba eső völgykoncentrációja, viszont megfelelő oktatás után a betegek otthonukban maguknak adagolhatják őket. A SCIg készítményekkel akár önmagukban, akár IVIg kezeléssel végzett telítést követően stabilabb IgG szérum-szintek érhetők el. Ugyanakkor egy 2019-ben publikált, 24 vizsgálat eredményeit összesítő metaanalízis eredményei szerint a havonta adott IVIg és a hetente adott SCIg egyformán hatásos a fertőzések megelőzésében.

Az IVIg-ek indikációs köre lényegesen szerteágazóbb, a primer immunhiányos állapotok mellett másodlagos immunhiányok kezelésben és immunmodulációs kezelésre (döntően neurológiai kórképekben) is alkalmazhatóak. Az immunhiányos állapotok **szubsztitúciós kezelésének** esetében a humán immunoglobulin terápia régóta alkalmazott kezelési mód, **más kezeléssel nem helyettesíthető**.

Az immunglobulin készítmények sajátossága, hogy jelentős mértékű az indikáción túli felhasználásuk is, például női infertilitás esetén, egyes autoimmun kórképekben, és a SARS-CoV-2 fertőzöttek kórházi ellátása során is.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelem tárgyát képező Cutaquig készítmény SCIg, a hazai piacon két támogatott terápiás alternatívája érhető el: a *Hizentra 200 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra* és a *HyQvia 100 mg/ml oldatos infúzió bőr alá történő beadásra*. **A TéF felhívja a figyelmet**, hogy a HyQvia 100 mg/ml oldatos infúzió készítmény az NNGYK/GYSZ/8853-3/2024 iktatószámú NEAK adatkérés eredményei alapján nincs forgalomban.

Ezen felül a tételes finanszírozás keretein belül elérhetők még IVIg készítmények is.

A kérelem tárgyát képező és a hazánkban elérhető SCIg készítmények hatóanyaga azonos.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költség-minimalizációs elemzésében a Hizentra kezelés a komparátor terápia.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Relatív hatásosság

A kérelmezett készítményt más immunglobulin készítményekkel összehasonlító klinikai vizsgálatot nem végeztek. A SCIg készítmények indikációs köre és javasolt adagolása az alkalmazási előírásuk alapján megegyezik. Egyedüli kivétel a Hizentra, mely immunmodulációra is adható.

Az egyes SCIg készítmények között (evidenciák hiányában) a hatásosságban és a biztonságosságban való különbségtétel nem megalapozott.

Az abszolút kockázat-csökkenést jellemző minimálisan szükséges kezelési idő/betegszám kiszámítása a klinikai kísérlet módszertani korlátai miatt nem megvalósítható.

4.2. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az egészség-gazdaságtani elemzés populációja az alkalmazási előírásnak megfelelő primer immunhiányos betegek köre. A Kérelmező beadványában a szakirodalmi források alapján azzal a feltételezéssel élt, hogy a *subcutan* kezelések nem térnek el egymástól a hatásosságukat tekintve.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy finanszírozói nézőpontból készített költség-minimalizációs típusú gazdasági elemzés készült, melyben a subcutan Cutaquig készítményt hasonlították össze a subcutan Hizentra készítménnyel. A CMA típusú összehasonlítást a két készítmény azonos indikációja, hatásmechanizmusa, valamint mellékhatás profiljával indokolta a Kérelmező. A költség-minimalizációs elemzés betegpopulációja az alkalmazási előírásnak megfelelő primer immunhiányos betegek köre.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő költségadatok a NEAK Gyógyszertörzsének felhasználásával, a tételes támogatás miatt bruttó nagykereskedelmi áron kerültek figyelembevételre. A Kérelmező a tételes támogatás miatt az 1 mg-ra eső bruttó nagykereskedelmi árakat hasonlította össze publikus árakon.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

Az egészség-gazdaságtani elemzésben a publikus áron számított, 1 milligrammra eső bruttó nagykereskedelmi ár alapján történő összehasonítás alapján a költség-minimalizáció nem áll fenn.

A Cutaquig 165 mg/ml oldatos injekció publikus áron nem tekinthető költséghatékonynak a Hizentra és a HyQvia készítményekkel szemben.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a Cutaquig kezelésbe bevonni tervezett primer immunhiányos (PID) betegek számát epidemiológiai adatok és a feltételezett majdani piaci részesedése alapján becsülte. Az összesen éves szinten becsült 90 PID betegből az első évben 9, majd ezt követően 12 és 14 fő kezelésével számolt, így várható piaci részesedését 10, 13 és 16%-ra becsülte.

Az NNGYK/GYSZ/8853-3/2024 iktatószámú NEAK adatkérés alapján tételes finanszírozás keretein belül SCIG kezelésben az elmúlt 4 évben átlagosan 203 beteg részesült évente. Ez a szám több mint kétszerese a Kérelmező által becsült 90 főnek, így a kezelésbe bevonható betegek száma feltételezhetően alulbecsült. Ugyanakkor, mivel a magyar PID betegpopuláció átlagos testsúlya nem ismert, így a töredék injekciós üvegek/tollak miatt a tényleges felhasználás előrejelzése nagymértékű bizonytalansággal terhelt.

A Kérelmező beadványában csak a Hizentra készítményt jelölte meg releváns komparátorként arra hivatkozva, hogy a HyQvia készítménynek nincs forgalma. Ezt az állítást az adatkérés igazolta.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A SCIG készítmények egységárát és éves terápiás költségét a **Hiba! A hivatkozási forrás nem található..** táblázat tartalmazza. Egy átlagos felnőtt PID beteg (70 kg) 12 havi immunglobulin szükséglete minimum adagolás (0,4g/ttkg/hónap) mellett 336 g, maximum adagolás (0,8g/ttkg/hónap) mellett 672 g.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, minimális dozírozás mellett, listaáron számított Cutaquig terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX és XXX Ft lenne a befogadói döntést követő 1., 2. és 3. évben. Minimális dozírozást feltételezve, a Cutaquig készítmény Hizentra készítményhez viszonyított többletkiadása a befogadástól számított 3 évben listaáron közel XXX, XXX és XXX Ft lenne.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az egészség-gazdaságtani irányelv szerint a költségvetési hatás becslését 4 évre kell számszerűsíteni, az ettől való eltérés kerülendő gyakorlat.

7. A benyújtott elemzés limitációi

Az elkészített elemzések eredményeit ugyan nem befolyásolja, de annak relevanciáját érintheti, hogy a Kérelmező a TéF által javasolt és publikusan elérhető Strukturált Kérelmezői Sablon helyett saját dokumentumsablont használt a klinikai és egészség-gazdaságtani elemzések elkészítéséhez. A Technológia-értékelő Főosztály kerülendő gyakorlatnak tartja a Strukturált Kérelmezői Sablontól eltérő dokumentumsablon használatát, mert az növeli az elemzések közötti heterogenitást, és nehezíti a kritikai értékelési módszertan alkalmazását.

7.1. Orvosszakmai limitációk

A kérelmezett tételes ponthoz tartozó indikációs kör nem egyezik meg teljesen a készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallattal. **A TéF felhívja a figyelmet**, hogy a Kawasaki szindróma nem szerepel a készítmény terápiás javallatában.

A magyar PID betegpopuláció átlagos testsúlya nem ismert, így nem zárható ki, hogy a töredék injekciós üvegek/tollak miatt a tényleges felhasználás magasabb, mint ami a betegek testtömege alapján számított egyhavi szükséges dózis lenne.

A kérelmezett készítményt más SCIg-ekkel való direkt összehasonlító klinikai vizsgálatot sem a Kérelmező nem mutatott be, sem a TéF irodalomkeresése nem azonosított.

A készítmény pivotális vizsgálatai (a terápiás terület többi készítményéhez hasonlóan) nyílt, egykarú vizsgálatok, melyekben a vizsgálat leíró jellegéből fakadóan formális statisztikai tesztelés nem történt.

A beadványhoz a hivatkozott szakirodalmi forrásokat nem mellékeltek. A Kérelmező hiánypótlás keretében részlegesen benyújtotta a hivatkozott forrásokat.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a betegek súlya mellett, azok állapota is nagymértékben befolyásolja a dozírozást. A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésben az alkalmazási előírásból kiolvasható minimális fenntartó adagolással számolt. Figyelembe véve az itt megfogalmazott bizonytalansági tényezőket, a TéF megbecsülte a legmagasabb várható terápiás költséget, mely scenárióban az alkalmazási előírás szerint adható legmagasabb dózissal számol (havi 0,8 g/ttkg), és melyben a betegek súlya az érvényes egészség-gazdaságtani irányelvnek megfelelően 70 kg.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy a legalacsonyabb publikus áron elérhető, a kérelmezett Cutaquig készítmény indikációjával megegyező indikációjú HyQvia készítményt nem tünteti fel a Kérelmező, mint komparátor, arra hivatkozva, hogy „*a HYQVIA esetében az adagolási és alkalmazási mód igencsak eltérő*”. A HyQvia alkalmazási előírásában 0,4–0,8 g/ttkg/hónap nagyságrendű dózis szerepel a primer immunhiányos állapotok kezelésére, amely megegyezik a Cutaquig és Hizentra készítmények adagolásával.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy az elvégzett költség-minimalizációs elemzés módszertani indoklásához kizárólag indirekt összehasonlításból származó eredmények állnak rendelkezésre.

8. Nemzetközi kitekintés

A francia **HAS** 2021.02.17-én kiadott állásfoglalása szerint a Cutaquig által nyújtott egészségügyi szolgáltatás fontos (*important*), ugyanakkor klinikai többletelőnyt nem nyújt (*absence*, ASMR: V) az elérhető készítményekhez képest.

9. Konklúzió

Az immunhiányos állapotok szubsztitúciós kezelésének esetében a humán immunoglobulin más kezeléssel nem helyettesíthető.

A rendelkezésre álló evidenciák alapján a technológia alkalmazásával **a klinikai többletelőny megléte nem megállapítható** a többi támogatott SCIg készítménnyel szemben. Az adagolási rend, az indikációs kör és az irodalmi források alapján az egyes SCIg és IVIg készítmények között a hatásosságban és a biztonságosságban való különbségtétel evidenciákkal nem megalapozott. A költség-minimalizációs elemzéstípus választása így megfelelőnek tekinthető.

A készítmény választékbővítő szereppel bír.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a Cutaquig alkalmazásával többletköltséget és azonos egészségnyereséget számszerűsített a Hizentra komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a Hizentra komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony.

A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XX%-os árcsökkenés szükséges a költség-minimalizáció teljesüléséhez. A Cutaquig társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott, ugyanis a közbeszerzés során kialakuló árak nem ismertek.