

Nyilvános összefoglaló

1 Kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető **Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió 3x200ml** készítmény **új kiszerezésének támogatásba vételére és áremelésére** irányul.

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

A Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió 1x100, 1x25 és 1x50 ml kiszerezésű készítményei **jelenleg az alábbi finanszírozásban részesülnek:**

- **támogatási érték nélkül**
a 32/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet (a továbbiakban: R.) 4. § (8) bekezdés a) pontja szerint **kizárólag egészségügyi szolgáltatók számára rendelhető, kiadható gyógyszerek,**
- **közbeszerzés útján beszerzett gyógyszerek** esetén speciális támogatási technika megjelölésével, **tételes elszámolás alá, az alábbi meglévő tételes pontra:**
13. Primer immunhiányos állapotok immunglobulin szubsztitúciós kezelése, valamint a Kawasaki szindróma kezelése.

A Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió 3x200ml készítmény 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 polisaccharid 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 vérelemzések szám korrigálására*
- *Guillain-Barré-szindróma*
- *Kawasaki-betegség (acetilszalicilsavval együtt adva)*
- *Krónikus gyulladásos demyelinisációs polyradiculoneuropathia (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy – CIDP)*
- *Multifocalis motoros neuropathia (MMN)*

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió 3x200ml
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	CSL Behring GmbH
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/08/446/005
Forgalomba hozatal dátuma:	A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. április 25. A forgalomba helyezési engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. november 28.
Kérelmezett indikáció engedélyezésének dátuma	2008.04.25.
Forgalomba hozatali engedély jogalapja, jellemzői:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia Humán plazma készítmény
Kérelem formai és tartalmi megfelelősége	A kérelem 2023.04.11-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2023.05.31-i véleményezési határidővel. A határidő az eljárás során 2023. május 22-re módosult. A kérelem megfelel a formai és tartalmi követelményeknek.

2 A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1 A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A kérelemben megjelölt támogatási kategória a Privigen készítmény alkalmazási előírásában szereplő indikációs kör egy részére vonatkozik (tételes finanszírozás egyaránt, PID és Kawasaki betegség).

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) immunoglobulin pótlással kezelik. A szubsztitúciós terápia megvalósítható szubkután immunoglobulin (SCIG) készítményekkel is, illetve intramuszkuláris beadás is lehetséges, azonban hazánkban nem érhető el ilyen készítmény.

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.

A **szubsztitúciós kezelések esetében** a humán immunoglobulin 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 is.

2.2 A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

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

Beviteli forma	Név
SCIG	HyQvia 100 mg/ml oldatos infúzió bőr alá történő beadásra
	Hizentra 200 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra
IVIG	Humaglobin Liquid 50g/l oldatos infúzió
	Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió
	Kiovig 100 mg/ml oldatos infúzió
	Intratect 50 vagy 100 g/l oldatos infúzió
	Pentaglobin 50 mg/ml oldatos infúzió

Forrás: Téf szerkesztés a publikus gyógyszertervezs (2023-május) alapján.

Az immunglobulin készítmények a 9/1993 NM rendelet szerinti 13. számú tételes ponton támogatottak az alábbi indikációkban:

Primer immunhiányos állapotok immunglobulin szubsztitúciós kezelése, valamint a Kawasaki szindróma kezelése. (OENO: 06044)

Az immunglobulinok kórházi ellátási napok keretében is elszámolhatók, túlnyomórészt neurológiai indikációkban.

2. táblázat. A támogatott humán immunoglobulinok indikációs köreinek összehasonlítása.

	Név	pótlás		Immunmodulációs kezelés				
		PID	SID	primer ITP	Guillan-Barré sz	Kawasaki betegség	CIDP	MMN
SCIG	Hizentra	X	X				X	
	HyQvia	X	X					
IVIG	Humaglobin Liquid	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
	Kiovig	X	X	X	X	X	X	X

Forrás: Téf szerkesztés a készítmények alkalmazási előírása alapján. *a kategória a SID bizonyos alcsoportjait jelöli. rövidítések: PID: primary immunodeficiency, SID: secondary immunodeficiency, ITP: immuntrombocitopénia, CIDP: krónikus gyulladásos demyelinisációs polyradiculoneuropathia, MMN: multifocalis motoros neuropathia

A Téf felhívja a figyelmet, hogy a hazánkban támogatott formában elérhető immunglobulinok köre 2022 novemberében szűkült, a publikus gyógyszertervezsből kikerültek a korábban hiányjelenségekkel érintett Gammanorm SCIG és Octagam IVIG készítmények.

TéF felhívja a figyelmet, hogy a Humaglobin Liquid 50 g/l oldatos infúzió eseténben 2022. szeptembere és 2022.12.31. között termékhiány szerepel az OGYÉI honlapján. Az OGYÉI 2022.05.22.-én kontingens engedélyt adott ki **a kérelmezett Privigen készítmény hiánya** miatt, 3000 palack Ig-VENA készítményre. A 2023-as évben nem került kontingens engedély kiadásra humán immunglobulin készítményre.

3 A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

3.1 A készítmény rövid bemutatása az alkalmazási előírás alapján:

- **hatásmechanizmus röviden:**

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

- **alkalmazás módja:** intravénás infúzió

- **dozírozás:**

WHO DDD: nem elérhető

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

- **a klinikai hatásosságot és 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 immunaффinitás 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 egyéneknek 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.

- Egyéb, a beadványban ismertetett szempontok:

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.

3.2 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.

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

4 Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1 Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

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

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.

4.2 Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

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.

3. táblázat: A Privigen készítményeinek jelenlegi és kérelmezett termelői árai

	Termelői ár (jelenlegi)	Termelői ár (kérelmezett)	Áremelés mértéke a jelenlegi termelői árhoz képest grammonként (Ft, %)
Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió, 3x200 ml	n.a.	XXX Ft	XXX Ft/g (XXX%)
Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió, 1x100 ml	XXX Ft	-	
Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió, 1x25 ml	XXX Ft	-	
Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió, 1x50 ml	XXX Ft	-	

Forrás: Privigen társadalombiztosítási támogatási kérelem alapján TêF saját szerkesztés

4.3 Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező a Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió, 3x200 ml készítmény társadalombiztosítási támogatását, illetve a már támogatott kiszerelésekhez képesti egységárának emelését kérelmezi. A kért XXX%-os áremelést követően a készítmény egységára XXX Ft/grammról XXX Ft/grammra emelkedik.

A Kérelmező az áremelést a megnövekedett gyártási költségekkel és az európai referenciaárak emelkedésével indokolta.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Privigen készítmények ugyancsak áremelésre irányuló kérelmei 2021-ben (AT011/99/2021 és AT011/164-165, 167-168/2021) támogató döntéssel zárultak 2021.05.01-i, illetve 2021.06.01-i finanszírozási kezdőnappal. A legutóbbi áremelés óta eltelt időszakban a HUF-EUR MNB középárfolyam átlaga alapján a hazai fizetőeszköz részére 8%-os, míg a HUF-USD MNB középárfolyam átlaga alapján 18%-os gyengülés volt megfigyelhető. Ezek a változások XXX mértékűek, mint a jelenleg kért áremelés mértéke.

4. táblázat: A Privigen gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó nagykereskedelmi ár	Ft/g
Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió, 3x200 ml, kért ár	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió, 1x100 ml, jelenlegi ár	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió, 1x25 ml, jelenlegi ár	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió, 1x50 ml, jelenlegi ár	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

Az áremelés eredményeképp a Privigen készítmények bruttó nagykereskedelmi áron számított egységára grammonként XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedne, ugyanakkor a készítmények tényleges egységára a közbeszerzési eljárások keretében ettől eltérhet.

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 5. táblázat és 6. táblázat.

5. táblázat: Költséghatásosság primer immundeficiencia esetén

	Privigen	Humaglobin	Kiovig	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
Bruttó nagykereskedelmi ár/gramm	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

6. táblázat: Költséghatásosság Kawasaki szindróma esetén

	Privigen	Humaglobin	Kiovig	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
Bruttó nagykereskedelmi ár/gramm	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 XXX Ft és XXX Ft többletköltség mellett.

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 nem használhatóak a döntéshozói folyamatban.

A Kérelmező kiegészítő elemzés keretében átlagos dózis helyett maximális dózis mellett is bemutatta a költséghatékonysági eredményeket, mely ugyanakkor az elemzés konklúzióját nem változtatta meg.

7. táblázat: Maximális dózis és az egészség-gazdaságtani elemzés eredményei

Indikáció	Maximális dózis	Humaglobin ICER	Kiovig ICER	Intratect ICER
PID	0,8 g/ttkg	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Kawasaki	2g/ttkg	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TÉF szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy jelenleg a Privigen az egyik legalacsonyabb egységáron támogatott IVIG készítmény hazánkban, jelen kérelem támogatásával pedig a legmagasabb egységárú terméké válna, továbbá a Privigen termék beszerzésére az OGYÉI 2022.05.27-én kontingens engedélyt adott ki. A TÉF összehasonlította a kérelmezett készítmény árát a többi immunoglobulin készítménnyel a publikusan listaárak alapján (lásd 8. táblázat).

5 Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1 Becsült betegszám

A Kérelmező forgalmi adatok alapján 5 340-5 250-5 428-5 568 gramm forgalommal kalkulált.

5.2 Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A készítmény (áremeléssel és áremelés nélküli) költségeinek jellemzése egységköltségen (Ft/gramm áron) tehető meg. Az összevetésben kiegészítésként szerepeltetjük a jelenleg támogatásban lévő IVIG készítményeket is.

8. táblázat: Az IVIG készítmények árinformációi

	Termelői ár (Ft)	Bruttó nagykereskedelmi ár (Ft)	Egységár (Ft/mg)
Humaglobin liquid 50 g/l oldatos infúzió, 20 ml	10 880 Ft	11 927 Ft	11 927 Ft
Humaglobin liquid 50 g/l oldatos infúzió, 200 ml	108 800 Ft	119 267 Ft	11 927 Ft
Humaglobin liquid 50 g/l oldatos infúzió, 50 ml	27 200 Ft	29 817 Ft	11 927 Ft
Humaglobin liquid 50 g/l oldatos infúzió, 100 ml	95 882 Ft	105 106 Ft	21 021 Ft
Intratect 100 g/l oldatos infúzió, 100 ml	191 208 Ft	209 602 Ft	20 960 Ft
Intratect 100 g/l oldatos infúzió, 200 ml	382 416 Ft	419 204 Ft	20 960 Ft
Intratect 50 g/l oldatos infúzió, 100 ml	95 604 Ft	104 801 Ft	20 960 Ft
Intratect 50 g/l oldatos infúzió, 200 ml	191 208 Ft	209 602 Ft	20 960 Ft
Intratect 50 g/l oldatos infúzió, 50 ml	47 802 Ft	52 401 Ft	20 960 Ft
Kiovig 100 mg/ml oldatos infúzió, 100 ml	190 800 Ft	209 155 Ft	20 915 Ft
Kiovig 100 mg/ml oldatos infúzió, 200 ml	381 600 Ft	418 310 Ft	20 915 Ft
Kiovig 100 mg/ml oldatos infúzió, 25 ml	47 700 Ft	52 289 Ft	20 915 Ft
Kiovig 100 mg/ml oldatos infúzió, 50 ml	95 400 Ft	104 577 Ft	20 915 Ft
Pentaglobin 50 mg/ml oldatos infúzió, 10 ml	12 051 Ft	13 210 Ft	26 421 Ft
Pentaglobin 50 mg/ml oldatos infúzió, 100 ml	119 593 Ft	131 098 Ft	26 220 Ft
Pentaglobin 50 mg/ml oldatos infúzió, 50 ml	59 796 Ft	65 548 Ft	26 219 Ft
Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió, 100 ml	190 800 Ft	209 155 Ft	20 915 Ft
Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió, 25 ml	47 700 Ft	52 289 Ft	20 915 Ft
Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió, 50 ml	95 400 Ft	104 577 Ft	20 915 Ft
Humaglobin Liquid közbeszerzés			XXX Ft
Privigen közbeszerzés			XXX Ft
Intratect közbeszerzés			XXX Ft
Kiovig közbeszerzés			XXX Ft
Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió, 3x200 ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: PUPHA és Privigen társadalombiztosítási támogatási kérelem alapján TéF saját szerkesztés

Jelenlegi áron a Privigen készítmény az egyik legolcsóbb IVIG készítmény, míg a kérelmezett áron a legdrágább terméké válna. Ugyanakkor a Privigen termék beszerzésére az OGYÉI 2022.05.27-én kontingens engedélyt adott ki. Továbbá publikus információk alapján az IVIG-ek esetén sikeres közbeszerzési eljárások zajlottak le, melyek során a Privigen esetén a jelenlegi listaárnál magasabb, de a kérelmezettnél alacsonyabb árszint állt elő.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Humaglobin Liquid, Kiovig, Intratect gyógyszerkészítmények támogatási kérelmeinek elbírálása a jelen szakvélemény összeállításának időszakában is folyamatban van (AT011/343/2022, AT011/514/2022, AT011/13-14/2023).

5.3 Költségvetési hatás

A Kérelmező az áremelés elfogadását követő 4 évre számszerűsítette a költségvetési hatást, mely során az áremelés által várható többlet-támogatáskiáramlást a többi immunglobulin készítmény jelenlegi árszintjéhez képest XXX Ft-ra becsülte.

A Technológia-értékelő Főosztály kiegészítésképpen megjegyzi, hogy a Privigen esetén közbeszerzési eljárás keretében vásárolt 1 350 g + 700 g opciós mennyiség a jelen kérelemben megjelölt áron XXX Ft lenne, mely XXX Ft többlet-támogatáskiáramlást jelentene.

9. táblázat: A legutóbb vásárolt Privigen mennyiség a kérelmezett áron történő vásárlása során fellépő többlet-támogatáskiáramlás

	Vételezett mennyiség	Egységár (g/Ft)	Támogatáskiáramlás	Többlet-kiáramlás
Legutóbbi tender áron	2 050 g	XXX Ft	XXX Ft	ref.
Kérelmezett áron		XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TEF szerkesztés a közbeszerzési szerződések és a benyújtott kérelem alapján

6 A benyújtott elemzés limitációi

6.1 Orvosszakmai limitációk

Az OGYÉI 2022.05.22.-én kontingens engedélyt adott ki a kérelmezett Privigen készítmény hiánya miatt, 3000 palack Ig-VENA készítményre.

A humán immunglobulin készítmények esetében a pivotális vizsgálatok többnyire nyílt, egykarú, alacsony betegszámon elvégzett vizsgálatok. Az összehasonlító klinikai vizsgálatok a legtöbb esetben vagy a különböző beviteli utakat (*i.m.*, *i.v.* vagy *s.c.*), az egyes eltérő segédanyagú/pH-jú készítményeket, illetve a dozírozási regimeket 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.

Az IVIG-ek esetében az EMA közös sablont készített, mely az összes készítményre tartalmazza az azonos indikációs kört és az adagolást, illetve a főbb biztonságossági kérdésekre is kitér. 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 viszonylagos hatásosság és a költséghatékonyság megítélését nehezíti, hogy a készítményeket nagyon sok különböző indikációban alkalmazzák.

Összeségében elmondható, hogy a beteg számára legkedvezőbb, számára legjobban tolerálható készítmény kiválasztása a kezelőorvos kompetenciájába tartozik, orvosszakmai bizonyítékok alapján ez csak bizonyos betegcsoportokban jósolható korlátozott mértékben (cukorbeteg, vesebeteg, várandósok).

A finanszírozás összetett volta miatt a kezelésbe bevonható betegek számának becslése szintén nagymértékű bizonytalansággal terhelt. A jelentős indikáción túli alkalmazás szintén nehezíti a betegkörök és pontos meghatározását és így a költségvetési hatás becslését.

6.2 Egészség-gazdaságtani limitációk

Az áremelési kérelem megalapozottságát megkérdőjelezi, illetve annak elbírálását jelentős mértékben nehezíti, hogy a Kérelmező nem mutatta be a kért áremelés mértékét alátámasztó háttérszámításokat, mely kerülendő gyakorlat. Ezen információk hiányában sem az áremelés okának, sem pedig a mértékének megalapozottsága nem megítélhető. A Téf számításai alapján a forint gyengülésének mértéke a Privigen legutóbbi áremelése óta eltelt időszakban elmarad a jelenleg kérelmezett áremelés mértékétől. A kérelem alapján nem állnak rendelkezésre az áremelés támogathatóságát alátámasztó információk.

7 Nemzetközi kitekintés

A TéF által követett technológia-értékelő irodák 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 indikációként eltérő.

8 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.

A Privigen készítmény legutóbbi áremelési kérelme támogató döntéssel zárult 2021.05.01-i finanszírozási kezdőnappal.

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

A benyújtott kérelem áremelésre irányul. A Kérelmező a Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió, 3x200 ml készítmény XXX%-os (grammonként XXX Ft) áremelését főként a gyártási költségek és nemzetközi referenciaárak emelkedésével indokolta. Az áremelés hatása a támogatási technika okán a betegek által fizetendő térítési díjakat nem befolyásolná.

A változatlan mértékű egészségnyereség, valamint a kérelmezett magasabb árszint miatt a kérelem támogatása esetén a készítmény költséghatékonysága kedvezőtlenebbé válna. A kérelem támogatása többlet-támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó számára.