
Nyilvános Összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Hizentra 200 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra előretöltött fecskendőben (1x 5 ml)** készítmény áremelésére irányul.

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

A **Hizentra 200 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra előretöltött fecskendőben** készítmény **jelenleg is támogatásban részesül** a 9/1993 NM Rendelet szerinti 13. számú tételes ponton:

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

A **Hizentra 200 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra előretöltött fecskendőben** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

Szubsztitúciós kezelésként felnőtteknél, gyerekeknél és serdülőknél (0–18 évig):

- csökkent antitest-termeléssel járó, primer immunhiányos állapotokban
- hypogammaglobulinaemia és visszatérő bakteriális fertőzések olyan, krónikus lymphoid leukaemiában (CLL) szenvedő betegeknél, akiknél a profilaktikus antibiotikum-kezelés sikertelen vagy ellenjavallt volt
- hypogammaglobulinaemia és visszatérő bakteriális fertőzések myeloma multiplexben (MM) szenvedő betegeknél
- hypogammaglobulinaemiában szenvedő, allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáción (HSCT) átesett betegeknél.

Immunmoduláló kezelés felnőtteknél, gyermekeknél és serdülőknél (0-18 éves korig):

- A Hizentra krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyneuropathia (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy - CIDP) fenntartó kezelésére javallott, intravénás immunglobulinnal (IVIg) történő stabilizációt követően.

Technológia-értékelő Főosztály

Kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Hizentra 200 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	CSL Behring GmbH
Forgalomba hozatali engedély száma:	EU/1/11/687/001
Forgalomba hozatal dátuma:	2011.04.14.
Kérelmezett indikáció engedélyezésének dátuma	2011.04.14.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
A készítmény speciális jellemzője:	Humán plazma készítmény
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2021.04.16.-án érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2021.06.01.-i véleményezési határidővel. A kérelem kiegészítés után megfelelt a formai és tartalmi követelményeknek. A kiegészítés tárgya: 3. sz. melléklet és annak irodalmi forrásai (2021.04.20.)

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható 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 szubkután 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 szubkután beadás nagyobb volumennel járna, így többnyire nem javasolt.

Az IVIG készítményeket az 1980-as évek óta használják immunglobulin pótlásra. Az újabb, szubkután 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.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Hazánkban több immunglobulin készítmény is elérhető támogatott formában (lásd. 1. táblázat).

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

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

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

A kérelem tárgyát képező Hizentra készítmény SCIG, a hazai piacon egyetlen támogatott terápiás alternatívája a *Gammanorm 165 mg/ml oldatos injekció*.

A két készítmény hatóanyaga és javasolt adagolási rendje azonos. Hazai szakmai irányelv a közönséges variábilis immundeficiencia kezeléséről 2010-13 között volt hatályban, nem szerepeltek benne a SCIG készítmények.

A készítmények közötti főbb eltérések: a Hizentra készítményeinek IgG koncentrációja magasabb, így kisebb térfogatban, rövidebb idő alatt beadható a szubsztitúciós kezelés (lásd. 2. táblázat).

2. táblázat. A Hizentra és Gammanorm készítmények közötti főbb különbségek.

	Hizentra	Gammanorm
indikációs kör	<u>Szubsztitúciós kezelésként:</u> - csökkent antitest-termeléssel járó, primer immunhiányos állapotokban - hypogammaglobulinaemia és visszatérő bakteriális fertőzések CLL-ben, myeloma multiplexben és őssejt-transzplantációt követően <u>Immunmoduláló fenntartó kezelésként:</u> - krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyneuropathia esetében	<u>Szubsztitúciós kezelésként:</u> - csökkent antitest-termeléssel járó, primer immunhiányos állapotokban - hypogammaglobulinaemia és visszatérő bakteriális fertőzések CLL-ben, myeloma multiplexben és őssejt-transzplantációt követően
koncentráció	200 mg/ml	165 mg/ml
max. infúziós sebesség	pumpával: 20-35 ml/óra	pumpával: 15-25 ml/óra
	kézzel: 0,5-2 ml/perc (max 30 ml/óra)	kézzel: 1-2 ml/perc (max 25 ml)
egy helyre beadható max. mennyiség	120 ml/óra/beadási hely	120 ml/óra (az összes beadási helyen együttesen)
tárolás	max 25°C	2-8°C
segédanyagok	L-prolin Poliszorbát 80 Injekcióhoz való víz Sósav (pH-beállításra) Nátrium-hidroxid (pH-beállításra)	glicin nátrium-klorid nátrium-acetát poliszorbát 80 injekcióhoz való víz

Forrás: TéF szerkesztés a Hizentra és Gammanorm készítmények alkalmazási előírásai alapján.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy az OGYÉI honlapján elérhető információk alapján a kérelmezett kisserelés (1 x 5 ml oldatos oldatos injekció bőr alá történő beadásra) 2017.05.05. óta piaci megfontolásokkal indokoltan hiánycikknek minősül, helyette a *Hizentra 200 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra előretöltött fecskendőben* készítmény érhető el.

3. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

Hatásmechanizmus: Immunhiányban a Hizentra megfelelő adagjai a kórosan alacsony immunglobulin G ellenanyagszintet visszaállíthatják a normál tartományba, így segít a fertőzések ellen. A szubsztitúciós terápiától eltérő indikációkban a hatásmechanizmus nem teljesen tisztázott, de immunmoduláló hatásokat is tartalmaz.

Alkalmazás módja: A gyógyszert szubkután injekció/infúzió formájában kell alkalmazni.

Adagolás: IgG-szintektől függően külön kell meghatározni az egyes betegek esetében. Az adagolási rendek útmutatóul szolgálnak. Az adagolási renddel legalább 5-6 g/l minimális IgG-

szintet kell elérni (a következő infúzió előtt mérve), és **a cél a kornak megfelelő referencia szérum IgG-szint**. Előfordulhat, hogy legalább **0,2-0,5 g/testtömeg-kilogrammos** (1,0-2,5 ml/kg) **telítő dózist** kell alkalmazni. Lehet, hogy ezt több napra kell elosztani. Az egyensúlyi IgG-szintek elérése után ismételt időközönként **fenntartó adagokat kell adni a 0,4-0,8 g/testtömeg-kilogrammos** (2,0-4,0 ml/kg) kumulatív **havi adag** eléréséhez. Minden egyszeri adagot anatómiailag eltérő helyre kell beadni.

A mélyponti szinteket a beteg klinikai válaszával összefüggésben kell mérni és értékelni. A klinikai választól (például a fertőzési aránytól függően) a Hizentra adagjának és/vagy adagolási intervallumának módosítását fontolóra lehet venni a magasabb mélyponti szintek elérése érdekében.

3.1. A klinikai hatásosságot és a biztonságosságot értékelő vizsgálatok ismertetése

A Hizentra (Igpro20) készítménynek az európai és az FDA engedélyezéshez két külön pivotális vizsgálata volt. A fő különbség az alkalmazott dózisban volt, az európai vizsgálatban (NCT00542997) a korábbi IVIG kezeléssel egyezett meg a Hizentra dózisa, az amerikai vizsgálatban pedig az elfogadható IgG völgykoncentráció eléréséhez egy előzetes számítások alapján meghatározott, 1,53-szor magasabb dózist alkalmaztak. Eltérés volt a vizsgálatok elsődleges végpontjaiban is, Európában a szérum IgG szinteket, míg az USA-ban a súlyos bakteriális infekciók előfordulását vizsgálták elsődlegesen.

Az európai pivotális vizsgálat egy **fázis III-as, nyílt, egykarú, multicentrikus** vizsgálat volt. A vizsgálatban összesen 51, 3 és 60 év közötti, primer immunhiányos szindrómában szenvedő beteg vett részt. A résztvevők fele volt gyermek (3-16 év közötti). A vizsgálat első szakasza 12 hétig tartott, ez alatt állították át a betegeket a megelőző IVIG/SCIG kezelésről a Hizentra kezelésre. Ezt követően a második szakaszban 28 héten keresztül monitorozták a Hizentra készítmény hatásosságát és biztonságosságát. **A vizsgálat elsődleges végpontja a 12-17. hetek között minden héten mért szérum IgG szint és a megelőző kezelés IgG völgykoncentrációjának eltérése volt.** Másodlagos végpontként a súlyos bakteriális és egyéb infekciók előfordulása, illetve életminőségi mutatók szerepeltek a vizsgálatban. A hetente alkalmazott átlagos dózis 0,12 g/ttkg volt. **A teljes kezelési időszakban átlagosan 7,99 - 8,25 g/l-es minimális IgG-szintet sikerült tartósan elérni (medián: 8,1 g/l).** (A fertőzések kivédéséhez javasolt célérték a minimum 5 g/l.) A vizsgálat során **nem jelentettek súlyos bakteriális fertőzéseket.** Az egyéb fertőzések évesített rátája 5,18/alany/év volt, a mulasztott napok száma 8,00 nap/alany/év, a kórházban töltött napok száma 3,48 nap/alany/év, az antibiotikum használat egy évre vetített előfordulása pedig 72,5 nap/alany/év.

A pivotális vizsgálat során **a leggyakrabban észlelt mellékhatás a lokális reakció volt a beadás helyén** (az alanyok 49%-ánál), illetve előfordult még bronchitis, láz, fejfájás és felső

légtúti fertőzések, köhögés (20-30%). A vizsgálat során súlyos mellékhatást hétszer észleltek, melyek közül egyiket sem minősítették a kezeléssel összefüggőnek.

A pivotális vizsgálatban részt vevő gyermekek eredményeiről külön közlemény is született. A gyermekek esetében a Hizentra ugyanolyan hatásos és jól tolerálható volt, mint a felnőttek esetében.

A pivotális vizsgálatot az alanyoknak volt lehetősége egy fázis III-as, nyílt, kiterjesztéses vizsgálatként folytatni (NCT00751621), összesen 3 éven keresztül. A kiterjesztéses szakasz során átlagosan 0,116 g/ttkg dózis mellett az átlagos szérumszint IgG szint 7,97 g/l volt. A súlyos bakteriális fertőzések előfordulása 0,05/alany/év volt, az összes fertőzés 3,33/alany/év. A vizsgálat kiterjesztéses szakaszában egy 6 éves gyermek vesztette életét tüdőgyulladásban, melyet az alapbetegségével összefüggő súlyos bakteriális infekciónak minősített mind a vizsgáló, mind az EMA.

A **magasabb infúziós sebességeket** vizsgálták egy fázis IV-es, nyílt elrendezésű, multicentrikus, párhuzamos csoportos, nem randomizált vizsgálatban (NCT03033745) is. A vizsgálatban 49, 2-75 év közötti életkorú, valamilyen primer immunhiányos szindrómában szenvedő alany vett részt. A vizsgálat során a kézi, illetve két különböző (térfogat- illetve sebesség-vezérelt) pumpás adagolást hasonlítottak össze. Az elsődleges végpont a magasabb infúziós paraméterre reagáló egyének százalékos aránya volt. A pumpát használó csoportban gyakorlott betegek esetében biztonságosan megvalósítható volt az 50-100 ml/óra/beadási hely adagolási rend is. A manuális adagolás esetében az alanyok zömében a 0,5 ml/perc adagolási sebesség sikeresen emelhető volt 2 ml/percre, így a heti infúziós idő 103-108 percről 23-28 percre volt rövidíthető.

4. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A kérelem a Hizentra 200 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra előretöltött fecskendőben készítmény XXX %-os áremelésére irányul. Aminek következtében a termék termelői ára XXX Ft-ról XXX Ft-ra emelkedne.

Ezt a Kérelmező azzal indokolja, hogy a termék piacán jelenleg kialakult kínálati hiány miatt végrehajtott kapacitásnövelés költségeit fedeznie kell. Ezt tovább súlyosbítják állítása szerint a COVID-19 pandémia miatt bevezetett korlátozások, aminek köszönhetően a rendelkezésre álló plazma mennyisége tovább csökkent.

A Kérelmező ezen kívül kiemeli, hogy ezek ellenére is törekedni fog, hogy a finanszírozónak is megfelelő tenderár kerüljön meghatározásra.

4.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

Az elemzéshez nyilvánosan elérhető nagykereskedelmi bruttó áradatokat, a vizsgált készítmények alkalmazási előírásait, két korábbi publikált vizsgálat eredményeit, illetve a kasszahatás vizsgálatánál az IMS gramm-forgalmi adatait használták fel.

4.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező két szempontot vizsgált meg elemzésében. Először is bemutatott egy költség összehasonlítást *Hizentra 200 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra előretöltött fecskendőben* emelt ára és a piacon jelenleg elérhető egyetlen másik termék, a *Gammanorm 165 mg/ml oldatos injekció* két lehetséges kiszerezésének átlagos ára között. Ezek alapján a Kérelmező kiszámította, hogy egy átlagos 70 kilogrammos testsúlyú beteg esetében 12 hetes kúrahosszt feltételezve a kúraköltségeket XXX Ft-ra és XXX Ft-ra teszi a *Gammanorm 165 mg/ml oldatos injekció* és a *Hizentra 200 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra előretöltött fecskendőben* esetében.

A Kérelmező így egy XXX Ft-os különbséget állapít meg a két termék között, de felhívja arra figyelmet, hogy ugyan a kérelmezett termék így drágábbnak bizonyul, de ezt ellensúlyozzák oly előnyök, mint a szobahőmérsékleten való szállíthatóság és felhasználhatóság. Illetve ezek a számítások bruttó, nem pedig a későbbi tender árat veszik figyelembe.

A költségek összehasonlításán kívül a Kérelmező egy költség-hatásossági elemzést is végzett, ahol a kérelmezett terméket emelt áron az IVIG kezelésekkel vetette össze. Ehhez a két korábban említett cikket, Jolles (2011) és Hagan (2010) használta fel és azok adatai közé helyettesítette be a kérelmezett termék árát. Így azt az eredményt kapta, hogy az IgG szint 1 g/l mértékű emelése XXX Ft költséggel járna.

A **Technológia-értékelő Főosztály kiegészítésképpen megjegyzi**, hogy a *Hizentra 200 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra előretöltött fecskendőben* készítmény áremelési kérelme korábban átadásra került a Főosztálynak (NEAK reg.szám: 190902/2). A korábbi áremelési kérelem pozitív elbírálásban részesült, mely következtében a készítmény termelői ára XXX %-kal lett magasabb. Jelen beadványban kérelmezett ár elfogadása a termelői ár XXX %-os emelkedését jelentené az elmúlt két év alatt.

4.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

Ahogy a Kérelmező is elismeri az elemzés leglényegesebb limitációja, hogy az IgG szintre vonatkozóan nincs érvényes hazai költség-hatékonysági küszöb érték. Így a költség-hatásossági elemzésből kapott ICER értéket nehéz, ha nem lehetetlen figyelembe venni a kérelem értékelése során.

A **Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet**, hogy jelenleg folyamatban vannak a kérelmezett termékkel azonos hatóanyagot tartalmazó készítmények társadalombiztosítási

támogatási kérelmei is (AT011/127/2021, AT011/133-137/2021, AT011/164-165/2021, AT011/167-172/2021), mely utóbbiak pozitív elbírálása befolyásolhatja az elemzésből alapesetben kapható eredményeket és akár a költséghatékonysági konklúziót is.

5. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1. Becsült betegszám

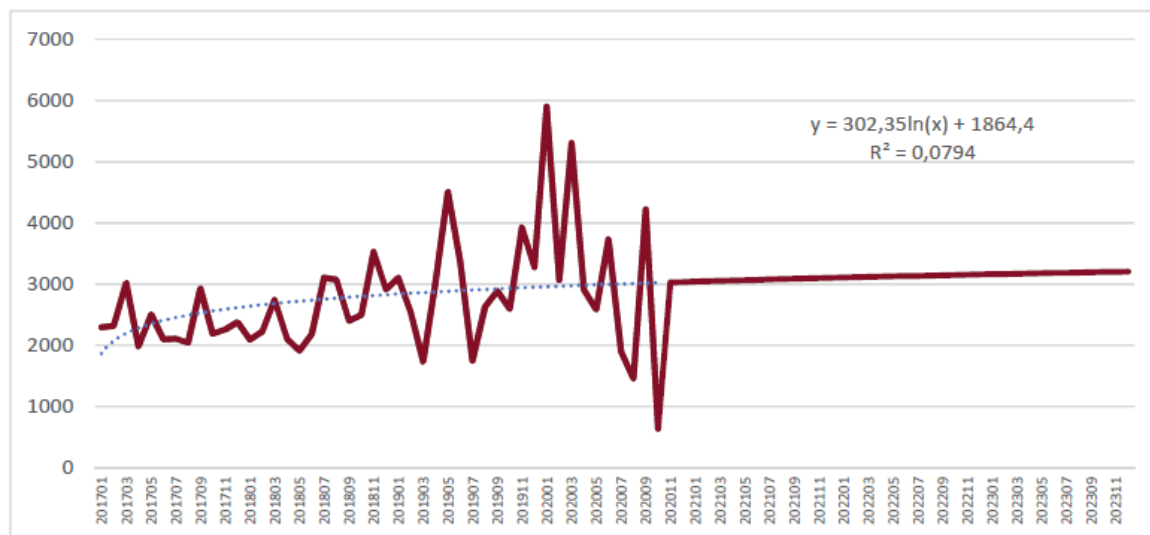
A Kérelmező a várható piaci részesedést és grammban mért forgalmat mutatta be a beadványban (lásd. 3. táblázat).

3. táblázat. A Gammanorm és a Hizentra forgalmának a Kérelmező általi becslése befogadás esetén.

	2021	2022	2023
Hizentra forgalmi megoszlása (%)	35%	40%	45%
Gammanorm forgalmi megoszlása (%)	65%	60%	55%
Hizentra gramm forgalma	12 905	15 038	17 190
Gammanorm gramm forgalma	23 967	22 558	21 010

Forrás: A beadvány egészség-gazdaságtani melléklete.

A Kérelmező ezt a becslést egy a Gammanorm elmúlt három évi gramm-forgalmi adataira helyezett logaritmikus regresszió extrapolálása alapján készítette. Majd ezeket az értékeket osztotta szét a Gammanorm és a kérelmezett termék között, az általa reálisnak gondolt forgalmi megoszlásban.



1. ábra: A Gammanorm gramm-forgalmi adatai alapján készített forgalom előrejelzés

A fentiek alapján, továbbra is élve a költség-összehasonlítás során tett feltételezésekkel, a Kérelmező készített egy betegszám becslést is, amelyet a 4. táblázat mutat be.

4. táblázat: Hizentra 200 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra előretöltött fecskendőben betegforgalmi becslése

	Az adott technológiával való kezelésbe bevonható betegévek száma
Befogadás évében	1 792
Befogadást követő évben	2 089
Befogadás utáni 2. évben	2 387

Forrás: A TéF szerkesztése a kérelem alapján

Legutoljára 2019-ben történt SCIG beszerzés, ekkor nagyjából 73 kg Hizentrát és 89 kg Gammanormot vásárolt a finanszírozó.

A TéF OGYÉI/3376-2/2021 iktatószámú NEAK adatigénylése alapján az elmúlt három évben nagyságrendileg 500-550 beteg részesült immunglobulinkezelésben (SCIG és IVIG együttesen; 2018: 419, 2019: 493, 2020: 554). A betegek közül több, mint 300-an neuroimmunológiai kórképek kezelésére részesültek humán immunglobulin kezelésben a fekvőbeteg ellátás keretein belül (OENO: 92255).

A szubkután immunglobulin készítményekkel kezelt a betegek túlnyomó része (~70%) valóban Gammanorm kezelésben részesült, azonban a 2019-es beszerzést követően megjelentek az ellátásban Hizentrával kezelt betegek is (lásd. 5. táblázat).

5. táblázat. A tételes finanszírozás keretein belül SCIG készítményekkel kezelt betegek éves száma.

Készítmény	Betegszám		
	2018	2019	2020
Gammanorm	110	128	124
Hizentra	-	39	49

Forrás: TEF NEAK adatigénylés.

Egyedi méltányossági alapon ezen felül évente 20-25 beteg részesül SCIG kezelésben.

Összefoglalva elmondható, hogy a befogadást követően a finanszírozó által a tender keretében beszerzésre kerülő mennyiség a Kérelmező általi becslése **alacsonyabb gramm forgalmakat feltételez, mint a legutóbbi tender során beszerzett mennyiségek**. A forgalom pontos becslése bizonytalansággal terhelt, bár a Hizentra esetében az indikáción túli felhasználás az OGYÉI adatbázisa szerint nem jelentős (2019: 4 fő, 2020: 7 fő). **a befogadás utáni harmadik évre a Kérelmező által becsült 2 387 betegév forgalmi becslés jelentősen felülbecsült**. Figyelembe véve, hogy az immunglobulin terápiában összesen részesülő betegek száma alig haladja meg az 550-et. Ráadásul a betegek zöme a fekvőbeteg ellátásban, nem a kérelmezett indikációban, hanem neuroimmunológiai betegségben kapja az immunglobulin kezelést.

A Hizentra adható neuroimmunológiai indikációban is (krónikus gyulladásos demyelinisációs polyneuropathia), azonban a kérelmezett 13. számú tételes pont erre az indikációra nem vonatkozik, jelenleg a Hizentra kezelés abban az indikációban tételes finanszírozásban nem támogatott. A neurológiai indikációkban végzett immunglobulin kezelés kórházi ellátási napban, a 92255-ös OENO kód feltüntetése mellett kerül elszámolásra, azonban ez főként az IVIG készítményeket érinti.

5.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

Ahogy a 6. táblázat is mutatja jelenleg a *Hizentra 200 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra* a legolcsóbb termék az összehasonlításba bevontak közül, a grammonkénti ár tekintetében. Ez az áremelés után, azonban XXX Ft-tal drágább lenne, mint a komparátor termékek.

6. táblázat: A Hizentra jelenlegi kiszerezéseinek árai, a kérelmezett ár, illetve a Gammanorm kiszerezéseinek árai

Készítmény	Kiszerezés	Termelői ár (Ft/g)*	Bruttó nagykereskedelmi ár (Ft)	Bruttó nagykereskedelmi ár per gramm (Ft/g)
Hizentra 200 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra	1x10 ml injekciós üveg	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Hizentra 200 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra (jelenlegi ár)	1x5 ml injekciós üveg	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Hizentra 200 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra	1x50 ml injekciós üveg	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Hizentra 200 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra (kérelmezett ár)	1x5 ml előretöltött fecskendőben	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Gammanorm 165 mg/ml oldatos injekció	1x10 ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Gammanorm 165 mg/ml oldatos injekció	1x12 ml	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

* Jelen szakvélemény összeállításának időszakában a készítmények publikus árai változtak

Forrás: A beadvány egészség-gazdaságtani melléklete.

5.3.Költségvetési hatás

A Kérelmező kiszámolta, hogy ha az emelt áron a Hizentra a piacon maradna, akkor az mekkora többletköltséggel járna a finanszírozó számára, ezt mutatja be a 7. táblázat.

7. táblázat: A Hizentra áremelésének költségvetési hatása

	Hizentra nélküli piac költsége	Hizentrával teljes piac költsége	Nettó költségvetési hatás
2021	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
2022	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
2023	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: A beadvány egészség-gazdaságtani melléklete.

A Technológiai-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy az elemzésben bemutatott táblázatban a két opció értékei fel vannak cserélve. Azonban maga a szöveg a Hizentrával teljes piacon

vár többletkiadást és a TÉF által újraszámolt értékek is ezt mutatják, így itt is így kerültek bemutatásra az értékek.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi továbbá, hogy a támogató döntést követő 3. évre várt 2 387 betegév esetleges felülbecslése miatt a 2023-ra kalkulált költségvetési hatás a valóságban mérsékeltebb lehet. Ugyanakkor **a TÉF felhívja a figyelmet,** hogy az áremelés következtében későbbiekben az esetleges neuroimmunológiai indikációban való felhasználás is már az emelt áron történhet.

A Kérelmező ezen kívül megvizsgálta azt a két lehetséges szituációt is, hogy a Hizentra a vártnál 50%-al nagyobb vagy 50%-al kisebb mértékben részesedne a forgalomból, ezt mutatja a 8. táblázat.

8. táblázat: A piaci részesedés mértékének változása esetén megjelenő költségkülönbözlet

	50%-kal kisebb piaci részesedés	50%-kal nagyobb piaci részesedés
2021	XXX Ft	XXX Ft
2022	XXX Ft	XXX Ft
2023	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: A beadvány egészség-gazdaságtani melléklete.

6. A benyújtott elemzés limitációi

6.1. Orvosszakmai limitációk

A magyar betegpopuláció átlagos testsúlya nem ismert, így a beadvány 70 kg-os átlagos beteg havi adagjaival számol. Az injekciókat hetente szükséges beadni, **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 benyújtott kiegészítő költség-hatékonysági elemzés, mely a Hizentra kezelés esetében hivatott számszerűsíteni a kezelés IgG-szintet emelő hatását, 137%-os dózis korrekcióval számol az IVIG készítményekhez képest. A hivatkozott tanulmány azonban a 16%-os SCIG (Vivaglobin) készítményre vonatkozik, nem a Hizentrára. Az említett dózis-korrekciót az engedélyezés során csak az amerikai pivotális vizsgálatban alkalmazták végül (153%-os korrekciós faktoral), az EU vizsgálatok és az alkalmazási előírások tanulsága szerint adagolható azonos dózisban az IVIG és a SCIG. Egy USA-beli vényfelírásokat vizsgáló

tanulmány szerint az IVIG kezelést követő SCIG dózisa egyre inkább közelíti az Európában is használatos 1:1-es átváltási arányt.

A Gammanorm és a Hizentra készítményeket összehasonlító vizsgálatot sem a Kérelmező nem mutatott be, sem a TéF irodalomkeresése nem azonosított, ugyanakkor a szakirodalom nem tesz hatásosságban különbséget az egyes SCIG készítmények között.

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

A Hizentra adható krónikus gyulladásos demyelinisatios polyneuropathia kezelésére is, míg a Gammanorm alkalmazási előírásában ez az indikáció nem szerepel. Ugyanakkor a kérelmezett 13.-as számú tételes pont sem tartalmazza ezt az indikációt.

6.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A Kérelmező által elvégzett költség-hatásossági elemzésből kapható ICER releváns küszöbérték hiányában nem vagy csak nehezen használható a kérelmezett termék költség-hatékonyságának megállapítására.

Illetve a várható forgalom becslését jelentős bizonytalanságok terhelik. A rendelkezésre álló adatok alapján elképzelhető, hogy a Kérelmező túlbecsülte azokat a kérelmezett indikációra vonatkozóan.

7. Nemzetközi kitekintés

A francia HAS befogadásra javasolta, kiemelve, hogy a többi immunglobulin készítményhez képest a Hizentra nem jár klinikai többlet-előnnyel (ASMR: V.)

A többi, TéF által követett technológia-értékelő iroda honlapján nem érhető el értékelés.

8. Konklúzió

A Hizentra készítmény alkalmazásával a komparátor Gammanorm-hoz képest többlet-egészség-nyereség nem várható. A készítmény relatív előnyei a gyorsabb beadási sebesség alacsonyabb volumen mellett, illetve az, hogy szobahőmérsékleten tárolható, alkalmazási előírása alapján nem csak szubsztitúcióra, hanem immunmodulációra is alkalmazható.

A Kérelmező az áremelési kérelmét a COVID-19 pándémia okozta globális ellátási problémával támasztja alá. A Kérelmező állítása szerint amennyiben nem kerül befogadásra az új kiszerelés a magasabb listaár mellett, úgy a Hizentra készítmény többi kiszerelésének piaci kivonulása várható. Hazánkban 2018-ban nem volt Hizentra kezelésben részesülő beteg, a beszerzést követően 2019-ben és 2020-ban azonban nagyságrendileg 50 fő részesült

Hizentra kezelésben (~ 28%-a az összes SCIG kezelt betegnek). A készítmény piaci kivonulása esetén az ő esetükben készítményváltás szükséges.

A kérelem pozitív elbírálása esetén a Kérelmező által becsült mértékű forgalom-növekedés jelentős bizonytalansággal terhelt még akkor is, ha a (az egyébként a kérelem tárgyát nem képező) neuroimmunológiai indikációt is figyelembe vesszük.

A támogató döntés esetén támogatás-kiáramlás várható, annak tényleges mértéke azonban bizonytalan a betegév-becslés túlzóan optimista volta miatt.

További bizonytalanságot hordoz a költségvetési hatás becslésében a Hizentra neuroimmunológiai indikációja, melynek esetleges későbbi támogatásba való befogadása esetén a készítmény emelt ára további többlet támogatás-kiáramlást generálhat, bár az indikáción túli és az egyedi méltányossági alapon kezelt betegek száma nem kimagasló.