

Nyilvános Összefoglaló

1. Kérelem tárgya

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

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

Az *Octagam 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.

Az Octagam 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)*

A kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Octagam 100 mg/ml oldatos infúzió, 1x100 ml
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Octapharma (IP) SPRL
Forgalomba hozatali engedély száma:	OGYI-T-09697/06
Forgalomba hozatal dátuma:	2008.12.03.
Kérelmezett indikáció engedélyezésének dátuma	2008.12.03.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
A készítmény speciális jellemzője:	humán plazma készítmény
Kérelem formai és tartalmi megfelelősége	A kérelem 2021.04.19.-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2021.06.02-i véleményezési határidővel. A kérelem hiánypótlást követően megfelelt a formai és tartalmi követelményeknek. A hiánypótlás tárgya: az orvosszakmai mellékletben hivatkozott szakcikkek. A kérelem értékelését a Kérelmező 2021.04.19.-én tett nyilatkozatát figyelembe véve, a Kérelmező által elfogadott, csökkentett termelői árat figyelembe véve végeztük el.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az intravénás immunglobulin (IVIG) készítmények, így az Octagam is két külön indikációs körben alkalmazhatók. Az első indikációs kör a **szubsztitúciós terápia**, amikor az elsődleges vagy másodlagos antitesthiánnyal járó kórképeket immunoglobulin pótlással kezelik. A szubsztitúciós terápia megvalósítható szubkután immunoglobulin (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 immunoglobulin 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. 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 immunoglobulin 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 az Octagam 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 gyógyszertervezésben.

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

összett transzplantáció, ITP: immuntrombocitopénia, CIDP: krónikus gyulladásos demyelinisációs polyradiculoneuropathia, MMN: multifocalis motoros neuropathia.

A TêF felhívja a figyelmet, hogy bizonyos IVIG készítményekből **termékhiány lépett fel,** az OGYÉI honlapján található információk szerint. A hiány indokaként hatóanyag, vagy egyéb alapanyag ellátási probléma van feltüntetve.

Az egyes IVIG készítmények hatásossága és biztonságossága között érdemi különbségek direkt összehasonlító vizsgálatok hiányában nem megállapíthatók. Az egyes IVIG készítmények összetételében és biokémiai tulajdonságaiban tapasztalhatók eltérések (lásd. Mellékletek fejezet 12. táblázat), ami miatt **a készítmények nem teljes mértékben felcserélhetők egymással, bár a rutin kórházi gyakorlatban ez előfordulhat.**

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésben és a költségvetési hatás becslése során komparátorként az Intratect 100 g/L oldatos infúzió készítményt jelölte meg. **A komparátor-választás nem teljeskörű,** az egyes IVIG készítmények között az orvosszakmai alapú különbségtétel nem indokolható.

3. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

3.1. A készítmény rövid bemutatása

- **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.

Az Octagam 100 mg/ml-t intravénásan, 30 percen át 0,01 ml/ttkg/perc kezdeti sebességgel kell beadni. Mellékhatások jelentkezésekor vagy csökkenteni kell az infúzió beadási sebességét, vagy az infúziót le kell állítani. Ha a beteg jól tolerálja, a beviteli sebesség fokozatosan növelhető, **maximum 0,12 ml/ttkg/percre** (7,2 mL/óra).

3.2. A klinikai hatásosságot és biztonságosságot értékelő vizsgálatok ismertetése

Klinikai hatásosság

ITP: egy prospektív, nyílt elrendezésű, multicentrumos, fázis III-as klinikai vizsgálatban összesen 116 ITP-s beteg részvételével vizsgálták az Octagam hatásosságát és biztonságosságát. A készítményt 1 gramm/ttkg/nap adagolásban 2 egymást követő napon adták be, majd a betegeket 21 napig megfigyelték, illetve az infúzió beadását követő 63. napon is megvizsgálták. A hematológiai paramétereket a 2–7., 14. és 21. napon vizsgálták. A teljes vérlemezke választ adó betegek aránya 80% volt [95%CI: 73% - 87%] A klinikai válaszarány hasonló volt a krónikus ITP-s betegeknek és az újonnan diagnosztizáltak körében is. A klinikai válaszig eltelt idő 1–6 nap volt, a medián értéke 2 nap. Az összesített **maximális infúziósebesség 0,12 ml/ttkg/perc** volt. Összességében, az alanyok 55% -ánál fordult elő gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatás, hasonló előfordulási gyakorisággal a krónikus ITP és az újonnan diagnosztizált ITP kohorszokban. Az összes, gyógyszerrel összefüggő mellékhatás enyhe vagy közepes fokú volt, és mindegyik megszűnt. A leggyakoribb mellékhatás a fejfájás, a megnövekedett szívfrekvencia és a láz volt. A vizsgálati gyógyszerhez köthető hemolízis nem fordult elő.

CIDP:

Egy retrospektív vizsgálatban 46 CIDP-ben szenvedő beteg adatait elemezték. A hatásosság elemzésébe 24 beteg került be;

- 11 beteg nem kapott kezelést (1. csoport),
- 13 beteg pedig nem részesült immunglobulin-kezelésben az Octagam 50 mg/ml oldatos infúzióval végzett kezelést megelőző 12 hétben (2. csoport),
- és 13 olyan betegből állt, akit előzetesen is immunglobulinokkal kezeltek.

A kezelés akkor minősült hatásosnak, ha az ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) pontszám a kezelés kezdetétől számított 4 hónapon belül legalább egy ponttal csökkent. Az 1. és 2. csoportban a pontszám a betegek 41,7%-ánál ($p=0,02$) jelentősen csökkent. A 3. (intravénás immunglobulinnal előkezelt) csoportban a 13 beteg közül csak 3 betegnél (23,08%) mutatkozott javulás az ONLS pontszám tekintetében; 10 beteg állapota változatlan maradt. Az ONLS pontszám ennél jelentősebb javulása az intravénás immunglobulinnal előkezelt betegeknek nem volt várható.

A vizsgált betegek átlagéletkora 65 év volt, amely más CIDP vizsgálatokhoz viszonyítva magasabb érték. A 65 évesnél idősebb betegek közül kevesebben reagáltak a kezelésre, mint a fiatalabb betegek.

Biztonságosság

A normál humán immunglobulin okozta mellékhatások (csökkenő gyakorisági sorrendben) felsorolása:

- hidegrázás, fejfájás, szédülés, láz, hányás, allergiás reakciók, hányinger, ízületi fájdalom, vérnyomásesés és mérsékelt deréktáji fájdalom
- reverzibilis haemolyticus reakciók, különösen A, B és AB vércsoportú betegeknél és (ritkán) transzfúziót igénylő haemolyticus anaemia
- (ritkán) hirtelen vérnyomásesés és elszigetelt esetekben anaphylaxiás sokk, még akkor is, ha a beteg a korábbi kezelések során nem mutatott túlérzékenységet
- (ritkán) átmeneti bőrreakciók (beleértve cutan lupus erythematosus – ismeretlen gyakoriság)
- (nagyon ritkán) thromboemboliás reakciók, pl. myocardialis infarctus, stroke, tüdőembólia, mélyvénás thrombosis
- reverzibilis asepticus meningitis
- szérum kreatininszint emelkedés és/vagy akut veseelégtelenség
- transzfúzióval kapcsolatos akut tüdőkárosodás (TRALI).

A készítmény hosszútávú biztonságossági profiljáról született egy közlemény is. Egy 10 évet felölelő, prospektív kohorszvizsgálatban összesen 6357 PID/SID és autoimmun beteg kapott összesen 92 958 Octagam infúziót. A kezeléssel összefüggésbe hozható nemkívánatos reakció a betegek 4,2%-ánál jelentkezett (az infúziók 0,35%-ában). A mellékhatások zöme 94,8% nem volt súlyos, és 90,2%-ban enyhe vagy közepes intenzitásúak voltak. A PID betegek körében voltak a leggyakoribbak a mellékhatások (a betegek 8,3%-a, az infúziók 0,5%-a). A leggyakoribb mellékhatások az izommerevség, a láz, a fejfájás, a hányinger és a kipirulás voltak. A vizsgálatban az infúziós sebesség és az infúziók gyakorisága, illetve a mellékhatások között összefüggést nem igazoltak.

Az Octagam gyártási folyamatába 2011-ben beiktatott kromatográfiás tisztítási lépést követően több fázis IV-es, utánkövetéses klinikai vizsgálatban is monitorozták a készítmény biztonságosságát és tolerálhatóságát. A vizsgálatban összesen 2 397 beteg kapott 21 780 Octagam infúziót. A vizsgálat új biztonságossági szignált nem azonosított, a mellékhatások természete és előfordulása hasonló volt a Debes és mtsai által közölt adatokhoz. A mellékhatások előfordulása infúzióként 1% volt, a zömük (93%) nem volt súlyos. A 100 mg/mL-es készítmény esetében a legmagasabb infúziós sebesség a 7,2 mL/ttkg/óra volt.

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 beadványban a Kérelmező kiemelte, hogy az Octagam gyártása során egy nanoszűrési lépést is beiktattak, aminek következtében a készítmény biztonságossága nőtt. Azonban **a komparátorul választott Intratect készítménnyel evidenciák hiányában a hatásosság és a biztonságosság összehasonlítása nem lehetséges.** A Kérelmező által választott **költség-minimalizációs elemzés** ugyanakkor a nemzetközi irodalmi adatok alapján (melyek nem tesznek érdemi különbséget a készítmények között) **megalapozottnak tekinthető.**

4. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A kérelem az *Octagam 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-minimalizációs elemzést mutatott be.

4.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

A Kérelmező a felhasznált adatokat a finanszírozó által publikusan elérhetővé tett adatbázisokból, illetve az általa azonosított szakirodalmi forrásokból származtatta.

4.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező a benyújtott egészség-gazdaságtani elemzésében az Intratect készítménnyel szemben legalább non-inferioritást feltételez. Azonban annál XXX Ft-tal magasabb termelői árat kérelmez (lásd 3. táblázat). Ezt a Kérelmező azzal indokolja, hogy az Octagam tételes ponton fog megvásárlásra kerülni és így a finanszírozóval közösen később kialakíthatják a megfelelő tender árat. Ezen kívül a Kérelmező fontosnak tartja megemlíteni, hogy a kérelmezett készítmény könnyebben szállítható a komparátorhoz képest, valamint annál gyorsabban lehetséges adagolni. Ez utóbbi a csökkentett humán erőforrás felhasználás miatt (az ápolók kevesebb idő alatt is el tudják látni az érintett betegeket) további XXX Ft megtakarítást fog jelenteni infúzióként a finanszírozónak.

A **Technológiai-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy ez a megtakarítás egy Angliában elvégzett, hazai viszonyokra nem korrigált tanulmány alapján kerül megállapításra. Így jelentős bizonytalanságokkal terhelt és figyelembe véve a hazai erőforrásfelhasználási mintázatokat nem elképzelhetetlen, hogy a megtakarítás mértéke kisebb a jelzettnél. Illetve még így sem lesz a kérelmezett termék költségmegtakarító a komparátorához képest, hiszen a jelzett megtakarításnak majd kétszerese a kérelmezett ár és a komparátor különbsége.

4.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

A benyújtott elemzés legfőbb limitációja, hogy ugyan annak végén feltételezi a Kérelmező, hogy a tender áron majd feltételezhetőleg költség-megtakarító vagy költség-semleges lesz a kérelmezett készítmény, miközben megemelt biztonsággal jár a betegeknek és csökkenti a hiány miatt megakadó ellátás valószínűségét, az első állítást csak a fentebb bemutatott jelentős bizonytalanságokkal terhelt humán erőforrás felhasználás csökkenésével tudja magyarázni.

3. táblázat: A Octagam és a komparátor termékek termelői árai

Készítmény	Kiszerelés	Publikus ár	Egység ár (g)*
Octagam 100 mg/ml oldatos infúzió	1x100ml palackban	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
Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió	1x100ml injekciós üvegben	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

* Jelen szakvélemény összeállításának időszakában a készítmények publikus árai változtak

Forrás: TéF szerkesztés a NEAK honlapján elérhető információk (2020. áprilisi PUPHA) alapján

Ezenkívül limitáció továbbá a nem teljeskörű komparátorválasztás. A Humaglobin Liquid vagy a Privigen készítmény ugyanis még a megjelölt komparátornál is kedvezőbb árral rendelkezik, így ahhoz hasonlítva a költségkülönbség is várhatóan magasabb lenne.

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 költséghatékonyági konklúziót is.

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 20, 30 és 40 beteget becsült.**

Az OGYÉI/3376-2/2021 NEAK adatkérése alapján indikációtól függetlenül az elmúlt 3 évben nagyságrendileg 500 beteg részesült immunoglobulin kezelésben. Erről lásd a 4. táblázatot.

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

	2018	2019	2020
Összesített betegszám	419	493	554
Humán immunglobulin 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 betegségekre 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. 5. táblázat és 6. táblázat)

5. 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

6. 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.

2020-ban 45 120 gramm Octagamra kötött szerződést a finanszírozó 24 hónapos keretmegállapodással (lásd alább).

5.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

Az alábbi 7. táblázat mutatja az Octagam kérelmezett árát és illetve a termék és komparátorainak jelenlegi árát.

7. 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	
	Intratect	XXX Ft	
	Octagam	XXX Ft	XXX Ft
SCIG	Gammanorm	XXX Ft	
	Hizentra	XXX Ft	

Forrás: TéF szerkesztés a Publikus gyógyszerértékelő és a benyújtott kérelmek alapján.

5.3. Költségvetési hatása

A Kérelmező nem mutatott be költségvetési-hatás elemzést, hivatkozva arra, hogy ez a később megállapításra kerülő tender ár alapján lehetne csak megtenni. Azonban kiemeli, hogy az egészség-gazdaságtani szekcióban is bemutatott előnyök miatt a készítmény használata bizonyos, a gyógyszeresen kívüli kasszában megtakarításhoz vezethet.

A Technológiai-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a rendelkezésünkre álló dokumentumok alapján nem lehet megállapítani, hogy ezek a lehetséges megtakarítások, hogyan viszonyulnak az ugyan ezen kasszában a többi Ig készítmény jelentette hasonló megtakarításokhoz. Ez alól egyedül a 4.3 fejezetben tárgyalt humán erőforrás felhasználás csökkenés jelent kivételt, de a Kérelmező ennek költségvetésre gyakorolt hatását sem számszerűsítette.

Ezen felül a TéF megvizsgálta, hogy mekkora többletkiadást jelentene a finanszírozónak, ha az Octagam készítményből, ugyanakkora mennyiséget rendelne a kérelmezett áron, mint a legutóbbi közbeszerzés esetén. A 8. táblázat mutatja be a legutóbbi közbeszerzések adatait, míg a közbeszerzési szerződések alapján

9. táblázat a többletköltséget.

8. 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	63255	XXX Ft
	PRIVIGEN 100 MG/ML		67945	XXX Ft
	INTRATECT 50 G/L és 100 G/L	2020.02.14-től 24 hónap vagy a keret kimerüléséig	73072	XXX Ft
	OCTAGAM 100 MG/ML		45120	XXX Ft
	PENTAGLOBIN 50 MG/ML	Nincs elérhető szerződés		
SCIG	GAMMANORM 166 MG/ML	2020.02.14-től 24 hónap vagy a keret kimerüléséig	89428	XXX Ft
	HIZENTRA 200 MG/ML		73778	XXX Ft

Forrás: TéF szerkesztés a publikusan elérhető közbeszerzési szerződések alapján

9. táblázat: A legutóbbi mennyiség kérelmezett áron történő megvásárlása esetén fellépő többletköltség

	Vételezett mennyiség	Ár	Támogatás-kiáramlás	Többletkiáramlás
Legutóbbi tender áron	45 120 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 standardoknak megfelelő minőségűek. A készítmények hatásmechanizmusa az immunmodulációs indikációs körökben tisztázatlan.

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. A beadványban a fokozott felhasználás indokaként említésre került, hogy a COVID-19 fertőzéshez kapcsolódóan megnőtt a Kawasaki-szindrómához hasonló megbetegedések előfordulása, melynek ellátásához szükség van humán immunglobulin készítményekre, azonban erre vonatkozó irodalmi forrást a beadvány nem tartalmazott.

A Kérelmező a beadványban kiemelte, hogy a komparátorul választott Intratect készítményhez képest az Octagam magasabb infúziós sebességgel is beadható (8,4 mL/óra egyes PID betegekben, akik jól tolerálják a magasabb infúziós sebességeket). Ez az információ azonban a készítmény legfrissebb (2020. október 2.) alkalmazási előírásában nem szerepel. A klinikai vizsgálatokban a magasabb infúziós sebességeket csak az 50 mg/mL-es készítmény esetében alkalmazták, de az alkalmazási előírás az 50 mg/mL-es készítmény esetében sem tartalmazza.

A Kérelmező szintén a készítmény előnyei között említette, hogy a mellékhatások előfordulása az Intratecttel ellentétben nem függ a készítmény adagolási sebességétől. Azonban az Octagam 100 mg/mL készítmény alkalmazási előírásában az alábbi figyelmeztetés található: *Egyes mellékhatások (pl. fejfájás, kivörösödés, hidegrázás, izomfájdalom, ziháló légzés, tachycardia, derékfájdalom, hányinger és hypotensio) jelentkezése összefügghet az infúzió beadási sebességével*. Ugyanakkor a 10 éves kohorszvizsgálatban nem születtek erre utaló eredmények.

A Kérelmező a beadványban kiemelte, hogy az Octagam készítmény hűtést nem igényel. **A TéF kiegészítést megjegyzi**, hogy az alkalmazási előírás szerint bár a készítmény a gyártástól számított 2 évig használható fel, azonban ez csak akkor áll fenn, ha 2-8°C között történik a tárolás. A készítmény szobahőmérsékleten legfeljebb 9 hónapig tartható, és nem hűthető vissza.

A beadványban a Kérelmező a folyékony IVIG formulációk előnyeit ismertette a liofilizált készítményekkel szemben, azonban a jelenleg tételes finanszírozásban elérhető készítmények mindegyike folyékony formulációval bír (oldatos infúzió).

7. Egészség-gazdaságtani limitációk

A Kérelmező ugyan több helyen is kiemeli az elemzésében, hogy a gyógyszerkasszán kívül az Octagam megtakarítást jelent a komparátorokhoz képest. Ennek ellenére ezen megtakarítások közül csak egyiket számszerűsíti, mely azonban jelentős bizonytalanságokkal terhelt. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a vizsgált komparátornak választott Intratecttel szembeni non-inferioritást feltételezi, ugyanakkor többletköltséget számol el azzal szemben.

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.

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. 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>	0,3 mL/ttkg/óra, az első 30 percben, később emelhető 4,8 mL/ttkg/órára, egyes 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 demyelinisációs polyradiculoneuropathia (CIDP) - Multifocalis motoros neuropathia (MMN)	2,0 g/ttkg egyszeri adag alkalmazandó. <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
	Hizentra 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