

Nyilvános Összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető **Intratect 50 g/L és Intratect 100 g/L oldatos infúziók áremelésére** irányul.

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

Az Intratect 100 g/L 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 Intratect 50/100 g/L oldatos infúziók 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 (acetilszalícilsavval együtt adva)*
- *Krónikus gyulladásos demyelinisatiós polyradiculoneuropathia (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy – CIDP)*
- *Multifocalis motoros neuropathia (MMN)*



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

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

Technológia-értékelő Főosztály

A kérelemre vonatkozó alapadatok	
A készítmény neve:	Intratect 50/100 g/L oldatos infúzió, 1x 50/100/200 mL
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Biotest Pharma GmbH
Forgalomba hozatali engedély száma:	OGYI-T-20001/02-08
Forgalomba hozatal dátuma:	2005.12.16.
Kérelmezett indikáció engedélyezésének dátuma	2005.12.16.
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), 2021.06.02-i véleményezési határidővel. A kérelem megfelelt a formai és tartalmi követelményeknek.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

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

Az immunhiányos esetek mellett a készítmények alkalmazhatók **immunmoduláns kezelésre** is, melynek hatásmechanizmusa nem teljes mértékben tisztázott. Ezekben az indikációkban primer immun trombocitopénia (ITP, Kawasaki betegség) és neurológiai kórképek (CIDP: krónikus gyulladásos demyelinisációs polyradiculoneuropathia, MMN: multifocalis motoros neuropathia) kezelésében használatosak az IVIG készítmények.

Az alkalmazási előírásban szereplő indikációk zömében különös tekintettel a szubsztitúciós kezelésekre, a humán immunglobulin terápia régóta alkalmazott kezelési mód, **más kezeléssel nem helyettesíthető**.

Az **immunmodulációs indikációkban** az immunglobulin készítményeknek sok esetben vannak elérhető terápiás alternatívái (pl. plazmaferézis, szteroid-kezelés), azonban **a relatív hatásosság és a helyettesíthetőség indikációnként eltérő lehet**.

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

Az immunglobulinok különböző indikációkban történő felhasználásról és az azt alátámasztó orvosszakmai bizonyítékok szintjéről 2017-ben született egy összefoglaló közlemény. A szerzők kiemelték, hogy **a szűkös immunglobulin készletek megfelelő elosztása a lehetséges indikációs körök között kiemelkedő fontosságú**. Az összefoglaló közlemény az alábbi indikációkban tekintette magas szintű evidenciákkal megalapozottnak az immunglobulin kezelést: elsődlegesen B-sejt hiánnyal vagy hipogammaglobulinémiával járó PID, CIDP, MMN, Guillan-Barré szindróma, Kawasaki betegség, gyermekkori HIV fertőzés, ITP, Graves-féle ophtalmopátia. A magas szintű evidenciákkal alátámasztott, és az Intratect 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

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

A T&F 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.**

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-alsztályok 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 Intratect intravénás infúzió formájában alkalmazandó, az infúzió kezdeti sebessége az első 30 percben nem lehet nagyobb, mint 0,3 ml/ttkg/óra. Mellékhatások jelentkezése esetén, vagy az infúzió sebességét kell csökkenteni, vagy az infúziót le kell állítani. Ha a

beteg jól tolerálja, az infúzió sebessége fokozatosan emelhető, maximum 1,9 ml/ttkg/óra sebességre.

Szubsztitúciós terápia: Ha a beteg az 1,9 ml/ttkg/óra infúziós sebességet jól tolerálta, akkor az fokozatosan 6 ml/ttkg/óra-ra növelhető. Ha még ezt is jól viseli, akkor fokozatosan tovább növelhető, **legfeljebb 8 ml/ttkg/óra-ra**.

3.2. A klinikai hatásosságot és biztonságosságot értékelő vizsgálatok ismertetése

Klinikai hatásosság

Az Intratect (50 g/L) oldatos infúzióval három klinikai vizsgálatot végeztek: kettőt PID-ben, egyet pedig ITP-ben. A két PID vizsgálatban összesen 68 beteget kezeltek Intratect (50 g/l) oldatos infúzióval. A kezelési időszak 6, illetve 12 hónap volt. Az ITP vizsgálatot 24 beteg részvételével végezték.

Az Intratect 100 g/l oldatos infúzióval egy klinikai vizsgálatot végeztek PID-ben szenvedő betegek bevonásával. Harminc beteget kezeltek 3-6 hónapon át.

A Kérelmező a beadványban az alábbi klinikai vizsgálatot ismertette:

PID:

Egy multicentrikus, nyílt, egykarú, prospektív engedélyezés utáni vizsgálatban 51 PID beteg (6-48 évesek) bevonásával vizsgálták az Intratect 50 g/L-es oldatos infúzió hatásosságát és biztonságosságát egy éves (12 hónapos) időtartam alatt. A vizsgálat elsődleges végpontja az akut súlyos bakteriális fertőzések évesített rátája volt. Másodlagos végpontként vizsgálták még az egyéb akut fertőzések éves rátáját, az antibiotikumok kezeléseinek gyakoriságát, a lázas napok számát, illetve a munkából/iskolából való hiányzást is. A vizsgálat során az átlagos IVIG dózis 0,49 g/kg volt, az átlagos infúzió sebesség 2,4 ml/kg/h. Az éves súlyos bakteriális infekciós ráta/beteg 0,02 volt. Egyéb fertőzést 128 alkalommal észleltek. Összesen 630 mellékhatást regisztráltak 40 betegnél, a leggyakoribbak a hörgőhurut, az arcüreggyulladás, a légúti fertőzés, a megfázás és a torokgyulladás voltak. Az iskolai/munkahelyi hiányzás és kórházi ápolás 1,81, 3,99 illetve 0,36 nap/beteg volt. A szérumszintek monitorozása során a 649 mintavételből 19 alkalommal (2,9%) volt a kapott érték 6 g/L-es küszöbérték alatt.

A beadványban a Kérelmező ismertette egy az IVIG hatásosságát és biztonságosságát igazoló vizsgálat eredményeit X kromoszómához kötött agammaglobulinémiában szenvedő gyermekeknél. A beadvány röviden ismertette egy az IVIG hatásosságát közönséges variábilis immundeficienciában szenvedő betegeken végzett tanulmány eredményeit is. A fentiek mellett a beadvány kitért az IVIG hatásosságának és biztonságosságának ismertetésére másodlagos immundeficienciákban (CLL és gyermekkori AIDS), illetve az allogén csontvelő transzplantációt követően, ITP-ben, Guillan-Barré szindrómában, és Kawasaki-betegségben.

Biztonságosság

Az Intratect 50 g/L oldatos infúzióval a klinikai vizsgálatokban kezelt 92 beteg összesen 830 kezelést kapott, melyek során összesen 51 mellékhatást jegyeztek fel. Az Intratect 100 g/L oldatos infúzióval kezelt 30 beteg összesen 165 infúziót kapott, melyek közül összesen 19 infúzió (11,5%) beadása okozott mellékhatásokat. A mellékhatások a többsége az enyhétől a mérsékeltig terjedő és önmagát korlátozó jellegű volt. A vizsgálatok során súlyos mellékhatást nem figyeltek meg.

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

- hidegrázás, fejfájás, szédülés, láz, hányás, allergiás reakciók, hányinger, ízületi fájdalom, vérnyomáscsökkenés és mérsékelt deréktáji fájdalom
- reverzibilis haemolyticus reakciók, különösen A, B és AB vércsoportú betegeknél és (ritkán) transzfúziót igénylő haemolyticus anaemia
- (ritkán) hirtelen vérnyomáscsökkenés 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 aseptikus meningitis
- szérum kreatininszint emelkedés és/vagy akut veseelégtelenség
- transzfúzióval kapcsolatos akut tüdőkárosodás (TRALI).

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 az alábbi készítményeket nevezte meg releváns komparátorként: Humaglobin Liquid, Pentaglobin, Octagam, Panzyga, Privigen.

A TéF megjegyzi, hogy az összetételben és az indikációs körben tapasztalható eltérések miatt a Pentaglobin nem releváns komparátor.

- A Pentaglobin az IgG mellett emelt koncentrációban IgA-t és IgM-et tartalmaz, míg a kérelem tárgyát képező Intratect készítmény elsősorban (>96%) IgG-t tartalmaz.
- A Pentaglobin alkalmazása főleg bakteriális infekciók és másodlagos immunhiányos esetekben javallott.

- Az immunmoduláns indikációk sem szerepelnek a Pentaglobin alkalmazási előírásában.
- A tételenesen finanszírozott készítmények között a komparátorul választott Pentaglobin készítmény nem szerepel.

A szintén komparátorként megjelölt Panzyga nem szerepel a publikus gyógyszertervezésben.

A bemutatott költség-minimalizációs elemzés csak a Humaglobin Liquid készítménnyel veti össze az Intratect készítményt.

4. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A kérelem az *Intratect 50/100 g/L oldatos infúzió* áremelésére irányul. Ennek során a készítmény termelői ára XXX Ft 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 elemzésében az *Intratect 50/100 g/L oldatos infúzió* adott mennyiségre számított egységköltségét hasonlította össze a *Humaglobin Liquid 50 g/l oldatos infúzió* egységköltségével (lásd a 3. táblázat és a 4. táblázat). Majd ezen egységköltségek alapján felvázolt két lehetséges scenáriót a kezelésre, amelyek a kezelések gyakoriságban és így adagolásában különböznek (a V1 háromheti, míg a V2 négyheti kezelést jelent). A Kérelmező mindkét esetben számol egy átlagos várható dózist és ezek alapján számolja ki az éves költséget.

Ezek alapján a Kérelmező megállapította, hogy a kérelmezett áron az Intratect terápia V1 esetében XXX Ft, a V2 scenárió esetében XXX Ft többletköltséggel rendelkezne betegévenként a Humaglobin Liquid terápiához képest (lásd. 5. táblázat). Azonban a Kérelmező megjegyzi, hogy a kérelmezett normatív 0 támogatás miatt ez az áremelkedés nem fog többlet támogatáskiáramlással járni a finanszírozónak.

A **Technológiai-értékelő Főosztály megjegyzi**, hogy ez utóbbi állítás csak akkor igaz, ha a később meghatározandó tender ár nem változik. Ellenkező esetben az áremeléssel többlettámogatásiáramlás várható.

3. táblázat: Az Intratect készítmény kérelmezett árai kiszerelésenkénti bontásban

Gyógyszer megnevezése	Kiszerelés	Termelői ár (Ft)*	Bruttó nagyker. ár (Ft)	Összes hatóanyag tartalom (mg)	Ft/mg
Intratect® 50 g/l infúziós oldat 50 ml	1x50 ml üvegben	XXX	XXX	XXX	XXX
Intratect® 50 g/l infúziós oldat 100 ml	1x100 ml üvegben	XXX	XXX	XXX	XXX
Intratect® 50 g/l infúziós oldat 200 ml	1x200 ml üvegben	XXX	XXX	XXX	XXX
Intratect® 100 g/l infúziós oldat 100 ml	1x100 ml üvegben	XXX	XXX	XXX	XXX
Intratect® 100 g/l infúziós oldat 200 ml	1x200 ml üvegben	XXX	XXX	XXX	XXX

* Jelen szakvélemény összeállításának időszakában a készítmények publikus árai változtak

Forrás: A Tét szerkesztése a benyújtott kérelem alapján

4. táblázat: A Kérelmező által komparátornak választott Humaglobin Liquid készítmény publikusan elérhető árai

Gyógyszer megnevezése	Kiszerelés	Termelői ár (Ft)*	Bruttó nagyker. ár (Ft)	Összes hatóanyag tartalom (mg)	Ft/mg
HUMAGLOBIN LIQUID 50 G/L OLDATOS INFÚZIÓ	1x1 g/20ml injekciós üvegben	XXX	XXX	1 000	XXX
HUMAGLOBIN LIQUID 50 G/L OLDATOS INFÚZIÓ	1x10 g/200ml injekciós üvegben + felfüggesztő pánt	XXX	XXX	10 000	XXX
HUMAGLOBIN LIQUID 50 G/L OLDATOS INFÚZIÓ	1x2,5 g/50ml injekciós üvegben + felfüggesztő pánt	XXX	XXX	2 500	XXX
HUMAGLOBIN LIQUID 50 G/L OLDATOS INFÚZIÓ	1x5 g/100ml injekciós üvegben + felfüggesztő pánt	XXX	XXX	5 000	XXX

* Jelen szakvélemény összeállításának időszakában a készítmények publikus árai változtak

Forrás: A Tét szerkesztése a benyújtott kérelem alapján

5. táblázat: A kalkulált terápiás költségek a felvázolt terápiák alapján

	V1	V2
Éves terápiás költség Intratect terápiával (Ft/beteg)	XXX	XXX
Éves terápiás költség Humaglobin terápiával (Ft/beteg)	XXX	XXX
Költség különbség	XXX	XXX

Forrás: A T&F szerkesztése a benyújtott kérelem alapján

4.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

A benyújtott elemzés legfőbb limitációja az a feltételezés, hogy a kérelmezett áremelés nem jár többlet-támogatáskiáramlással, mely csak a tenderár változatlansága esetén valósulhat meg. Továbbá a Kérelmező a bevezetőben említett, kórházi felhasználásból származó költségelemeket nem mutatta be.

A **Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet**, hogy jelenleg folyamatban van 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 az alábbi évente kezelésbe bevonható betegszámokat becsülte indikációnként.

Indikáció	Beteg/év
Neurológiai indikáció	10
primer immunhiányos betegek	160
szekunder immunhiányos betegek	15
Hematológia	10
Összesen	195

Forrás: beadvány, kasszahatás elemzés.

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

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

	2018	2019	2020
Összesített betegszám	419	493	554

Technológia-értékelő Főosztály

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 betegsége terjed ki, illetve, hogy a különböző finanszírozási formák között a betegek válhatnak is. A neurológiai indikációk egy része finanszírozott a HBCS alapú finanszírozás keretein belül, azonban **jelentős az egyedi méltányossági alapon történő, illetve a támogatott és forgalomba hozatali engedélyben szereplő indikációkon túli felhasználás is** (lásd. 7. táblázat és 8. táblázat)

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

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

Forrás: OGYÉI/3376-2/2021 NEAK adatkérés

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

Év	2020	2019	2018
Összes indikáción túli engedélyezés (n)	122	121	220
Infertilitás/habituális vetélés	76	80	115
egyéb autoimmun kórkép	39	36	69
CIDP/Guillan-Barré szindróma	1	1	21
szekunder immunhiány	1	3	2

Forrás: TéF szerkesztés az OGYÉI által közzétett indikáción túli gyógyszerengedélyezések alapján.

A TéF kiemeli, hogy az OGYÉI „Tájékoztató a különös méltánylást érdemlő betegellátási érdekhez köthető gyógyszeralkalmazásokkal kapcsolatban COVID-19 járvány ideje alatt” tájékoztatása értelmében a COVID-19 betegek ellátásához szükséges IVIG esetében nem szükséges az indikáción túli alkalmazás előzetes engedélyezése.

A kasszahatás becsléséhez, mivel az Intratect készítményt több indikációs területen is alkalmazzák, és az egyes indikációkban az adagolás jelentős eltéréseket mutat, így **a kasszahatás számítás során a milligrammra (mg) vetített forgalmi adatokat használta fel a Kérelmező.**

A grammban becsült forgalmat a 9. táblázat mutatja be, a Kérelmező a beadványban feltételezte, hogy a készítmény forgalma változatlan marad.

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

Év	Intratect gramm forgalom
2020	82 000
2021	67 000
2022	67 000
2023	67 000

Forrás: A benyújtott kérelem egészség-gazdaságtani melléklete, excel

2020-ban 73 072 gramm Intratectre kötött szerződést a finanszírozó 24 hónapos keretmegállapodással (lásd alább).

Összefoglalva elmondható, hogy az éves összesen 550 IVIG kezelt beteghez képest a Kérelmező által becsült 190 fő **betegszám feltehetően felülbecsült**, ugyanakkor a kaszhatás becsléséhez felhasznált, változatlan forgalomként megjelölt éves 67 000 **gramm forgalom alacsonyabb**, mint amit a Kérelmező 2020-ban számszerűsített és annál is, amennyit a finanszírozó a publikus szerződések alapján 2020-ban vásárolt.

5.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

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

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

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

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

5.3. Költségvetési hatása

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

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

Időszak	2021	2022	2023
2021	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TéF szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

A Kérelmező így a következő 3 évre rendre nulla forint mértékű nettó költségvetési hatást számszerűsített. Továbbra is feltételezve, hogy a normatív 0 támogatás miatt nem lesz többlettámogatáskiáramlás.

A Technológiai értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy a Kérelmező feltehetőleg alábecsülte a várható forgalmat. Ahogyan azt a 12. táblázat is mutatja a NEAK a 2020. év elején a Kérelmező által becsült mennyiségnél nagyságrendileg nagyobb mértékben rendelt Intratectet. Így a TéF kiszámította, hogy mekkora lenne a költsége, ha ugyanazt a mennyiséget, amit a 12. táblázat mutat a jelenlegi kérelmezett áron vásárolná meg a finanszírozó. Ezt mutatja be a 13. táblázat

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

	Név	Szerződés hatálya	Mennyiség (g)	Bruttó tenderár (g) (5% ÁFÁ-val)
IVIG	HUMAGLOBIN LIQUID 50 G/L	2020.02.21-től 24 hónap vagy a keret kimerüléséig	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	73072,50	XXX Ft
	OCTAGAM 100 MG/ML		45120,00	XXX Ft
	PENTAGLOBIN 50 MG/ML	Nincs elérhető szerződés		
SCIG	GAMMANORM 166 MG/ML	2020.02.14-től 24 hónap vagy a keret kimerüléséig	89428,35	XXX Ft
	HIZENTRA 200 MG/ML		73778,00	XXX Ft

Forrás: TéF szerkesztés a publikusan elérhető közbeszerzési szerződések alapján

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

	Vételezett mennyiség	Ár	Támogatás-kiáramlás	Többletkiáramlás
Legutóbbi tender áron	73 072 g	XXX Ft	XXX Ft	ref.

Kérelmezett termelői 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 Kérelmező által a beadványban megjelölt komparátorok egy része nem releváns, azonban a költség-minimalizációs elemzés csak a Humaglobin Liquid készítménnyel szemben történt meg.

A beadványban bemutatott klinikai vizsgálatok közül csak egy vonatkozik a kérelem tárgyát képező Intratect készítményre. A bemutatott indikációk jelentős része nem tartozik a tételes finanszírozás körébe.

7. Egészség-gazdaságtani limitációk

A Kérelmező a bemutatott elemzésében azzal a feltételezéssel élt, hogy a termék kizárólag normatív 0% keretben kerül majd finanszírozásra, és az esetleges későbbi tender vagy tenderek folyamán kialakuló árat, valamint a készítmény tételes finanszírozású felhasználását nem veszi figyelembe.

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.

8. Nemzetközi kitekintés

A TEF által követett technológia-értékelő iroda honlapján nem érhető el értékelés.

A kanadai technológia-értékelő iroda (CADTH) készített 2018-ban több rövid irodalmi áttekintést az IVIG és SCIG készítmények off-label és neurológiai használatáról, melyekben az elérhető evidenciák mennyisége és minősége, illetve az elemzés konklúziója indikációnként eltérő.

9. Konklúzió

Az IVIG készítmények között hatásosságban és biztonságosságban érdemi különbségtétel nem indokolt. A Kérelmező a készítmény áremelését a humán immunglobulinok globális piacán kialakult kereslet-kínálati egyensúlytalanság és a világpiaci árak tartós, trendszerű növekedésével indokolta. A hazai piacon a megnövekedő kereslet okai tisztázatlanok.

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

A Kérelmező non-inferoritás mellett azt találta, hogy az áremelés után az Intratect termék a Humaglobin Liquid termékhez képest többletköltséget fog jelenteni, de ezt nem találta szignifikánsnak a normatív 0%-os finanszírozás miatt.

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.

14. táblázat. A tételes finanszírozásban elérhető humán immunglobulinok összehasonlítása

	Név	Indikációs kör	Adagolás	Adagolási sebesség	Tárolás /segédanyag	Ig százalékos összetétel
IVIG	Humaglobin Liquid[#] 50 G/L OLDATOS INFÚZIÓ 1x5 g/100ml	<u>Immunglobulin-pótló terápia felnőttek, gyermekek és serdülők számára:</u> - károsodott antitesttermeléssel társuló primer immundeficienciák – PID); - szekunder immundeficienciák* (SID);	<u>PID:</u> kezdő adag: 0,4 – 0,8 g/ttkg 1x, fenntartó: 0,2 g/ttkg 3-4 hetente <u>SID:</u> 0,2 – 0,4 g/ttkg/ 3-4 hét. <u>Primer ITP:</u>	0,46 – 0,92 ml/ttkg/óra, emelhető 1,85 ml/ttkg/órára. PID betegeknél max 6 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 demyelinisations 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