

1 Nyilvános összefoglaló

1. A kérelem tárgya

A kérelem a jelenleg társadalombiztosítási támogatás keretében elérhető Humaglobin Liquid 50 g/l oldatos infúzió **áremelésére** irányul.

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

A Humaglobin Liquid 50 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.

A Humaglobin Liquid 50 g/l 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:	HUMAGLOBIN LIQUID 50 G/L OLDATOS INFÚZIÓ
A forgalomba hozatalra jogosult megnevezése:	Human BioPlazma Kft.
Forgalomba hozatali engedély száma:	OGYI-T-09757/07
Forgalomba hozatal dátuma:	2015.05.14.
Kérelmezett indikáció engedélyezésének dátuma	2015.05.14.
Forgalomba hozatali engedély státusza:	Végleges engedéllyel rendelkező terápia
A készítmény speciális jellemzője:	humán plazma készítmény
Kérelem formai és tartalmi megfelelése	A kérelem 2022.09.05-én érkezett az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztályra (továbbiakban TéF), 2022.10.25-i véleményezési határidővel. A kérelem megfelel a formai és tartalmi követelményeknek.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A kérelemben megjelölt támogatási kategória a normatív 0%, az áremelés a listaárra, és így a Humaglobin Liquid készítmény alkalmazási előírásában szereplő teljes indikációs körre vonatkozik.

Az intravénás immunglobulin (IVIG) készítmények, így a Humaglobin is két külön indikációs körben alkalmazhatók. Az első indikációs kör a **szubsztitúciós terápia**, amikor az elsődleges vagy másodlagos antitesthiánnyal járó kórképeket (primer vagy szekunder immundeficiencia; PID/SID) immunglobulin pótlással kezelik. A szubsztitúciós terápia megvalósítható szubkután immunglobulin (SCIG) készítményekkel is, illetve intramuszkuláris beadás is lehetséges, azonban hazánkban nem érhető el ilyen készítmény.

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

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 indikációként 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 is¹.

Az immunglobulinok különböző indikációkban történő felhasználásáról és az azt alátámasztó orvosszakmai bizonyítékok szintjéről 2017-ben született egy összefoglaló közlemény.² 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 a Humaglobin Liquid alkalmazási előírásában szereplő indikációs kör nagymértékben átfedő.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

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

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

Beviteli forma	Név
IVIG	Humaglobin Liquid 50g/l oldatos infúzió
	Octagam 100 mg/ml oldatos infúzió
	Privigen 100 mg/ml oldatos infúzió
	Kiovig 100 mg/ml oldatos infúzió
	Intratect 50 vagy 100 g/l oldatos infúzió
	Pentaglobin 50 mg/ml oldatos infúzió
SCIG	Gammanorm 165 mg/ml oldatos injekció
	Hizentra 200 mg/ml oldatos injekció bőr alá történő beadásra
	HyQvia 100 mg/ml oldatos infúzió bőr alá történő beadásra

Forrás: TéF szerkesztés a publikus gyógyszerterörzs alapján.

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

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

A szubsztitúciós terápia vonatkozásában a készítmények alkalmazási előírásában szereplő indikációs kör és az adagolás az egyes IVIG készítmények esetében megegyező.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy a Pentaglobin készítmény a tételesen támogatott készítmények körébe nem tartozik bele, indikációs köre, összetétele és adagolási módja eltér a többi IVIG készítményétől, HBCS alapon számolható el.

Az immunglobulinok kórházi ellátási napok keretében is elszámolhatók, az alábbi OENO-k feltüntetése mellett, túlnyomórészt neurológiai indikációkban:

- 92249 Immunglobulin kezelés (kezelési napban)
- 92250 Immunglobulin pótlás (1 egység = 20 ml) újszülöttek ellátása esetén
- 92251 IVIG kezelés/iv.immunglob/legább 20g/nap, 5napon át
- 92252 Immunglobulin pótlás (20 ml = 1 egység) felnőtteknél, szepszisben
- 92255 Human immunglobulin adása (ellátási napban)
- 92256 Subcutan immunglobulin kezelés (28 napos kezelési ciklusban)
- 92257 Kombinált (infúziós és subcután) immunglobulin kezelés (28 napos kezelési ciklusban)

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	bizonyos SID* (CLL, MM, HSCT)	primer ITP	Guillan- Barré sz	Kawasaki betegség	CIDP	MMN	DM
IVIG	Humaglobin Liquid	X	X		X	X	X	X	X	
	Pentaglobin		X							
	Privigen	X	X		X	X	X	X	X	
	Intratect	X	X		X	X	X	X	X	
	Octagam	X	X		X	X	X	X	X	X
	Kiovig	X	X		X	X	X	X	X	
SCIG	Gammanorm	X		X						
	Hizentra	X	X					X		
	HyQvia	X	X							

Forrás: TéF szerkesztés a készítmények alkalmazási előírása alapján. *a kategória a SID bizonyos alcsoportjait jelöli. rövidítések: PID: primary immunodeficiency, SID: secondary immunodeficiency, CLL: krónikus limfoid leukémia, MM: myeloma multiplex, HSCT: hemopoetikus őssejt transzplantáció, ITP: immuntrombocitopénia, CIDP: krónikus gyulladásos demyelinisációs polyradiculoneuropathia, MMN: multifocalis motoros neuropathia, DM: dermatomyositis.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy 2022.09.05.-től a Humaglobin Liquid készítményből **termékhány lépett fel** az OGYÉI honlapján található információk szerint.³ A hiány indokaként a Humaglobin Liquid esetében a megnövekedett igény van feltüntetve, a hiány várható vége 2022.12.31.

Az OGYÉI 2022.05.22.-én kontingens engedélyt⁴ adott ki a Privigen készítmény hiánya miatt, 3000 palack Ig-VENA készítményre. Az OGYÉI honlapján szereplő információk szerint a Gammanorm 165 mg/ml oldatos injekció⁵ és az Octagam 100 mg/ml oldatos infúzió⁶ 2022.01.31. és 2022.08.31. között hiánycikk volt.

3. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és értékelése

3.1. Készítmény rövid bemutatása⁷

- **hatásmechanizmus röviden:** A humán normál immunglobulin a normál populációban előforduló IgG antitesteket tartalmazza. Általában legalább 1000 donortól származó plazmakeverékből állítják elő. Az immunglobulin G alosztályok eloszlása megközelítőleg arányos a natív humán plazmában találhatóval. A gyógyszer megfelelő adagolás mellett a kórosan alacsony immunglobulin G szintet visszaállíthatja a normális tartományba.

A készítmény hatásmechanizmusa a szubsztitúciós terápián túlmenően nem teljesen ismert.

- **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.

3.2. A klinikai hatásosságot és biztonságosságot értékelő vizsgálatok ismertetése

A Humaglobin Liquid készítmény alkalmazási előírásában a készítménnyel megegyező gyógyszerformájú, valamint mennyiségi-minőségi összetételű Ig VENA készítmény vizsgálatai kerültek bemutatásra.

Az Ig VENA készítménnyel az alábbi indikációkban végeztek klinikai vizsgálatokat: PID, ITP, és CIDP indikációkban a hatásosság és biztonságosság megállapítására; illetve született egy vizsgálat immunhiányos és ITP-s betegeken a fokozott infúziós sebességek tolerálhatóságának vizsgálatára.

PID:

KB028-as vizsgálat: a III. fázisú, prospektív, nyílt vizsgálatban elsődleges célként a készítmény farmakokinetikai profilját tanulmányozták. A másodlagos végpontok a terápiás hatékonyság vizsgálata a fertőzőes epizódok megelőzésének tekintetében, és a biztonságosság voltak. A vizsgálat 24 hétig tartott, összesen 16 beteg részvételével. A készítmény farmakokinetikai profilja összhangban volt az irodalmi adatokkal. A vizsgálat során keletkezett adatok tanúsága szerint a készítmény biztonságos és hatásos szernek bizonyult a primer immunhiányos szindrómák kezelésére.

ITP:

Az ITP-ben végzett vizsgálat (KB027) egy fázis III-as, nyílt, prospektív vizsgálat volt. A vizsgálat elsődleges célja a vérlemezkeszám emelkedésének értékelése volt. A másodlagos végpontok a következők voltak: vérzéses események előfordulásának csökkenése,

vérlemezke-válasz időtartama és a nemkívánatos események előfordulása. 15 beteg kapott összesen 2 g/ttkg-nak megfelelő IVIG-et öt egymást követő napra elosztva, napi 400 mg/ttkg infúzió formájában. A második kezelési ciklusban egy beteg 2 g/ttkg-nak megfelelő szert kapott 14 napon át. Eredmények: 14/15 résztvevő beteg esetében elérték a $\geq 50 \times 10^9/L$ trombocitaszámot, (válaszarány 93,3%, [90%CI: 68,1-99,8]). Nemkívánatos eseményekről nem érkezett jelentés. A vizsgálat eredményei alátámasztják a készítmény tolerálhatóságát és terápiás hatékonyságát az ITP kezelésében.

PID és ITP fokozott infúziós sebeség:

A KB057-es azonosítójú, III.-as fázisú klinikai vizsgálatban a fokozott infúziós sebességgel beadott készítmény tolerálhatóságát és biztonságosságát értékelték 43 felnőtt beteg bevonásával: 38 immunhiányos (ID) és 5 ITP-beteg a betegségek indikációjának megfelelő IVIG adagolást kapott. A vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a magasabb infúziós sebességgel beadott készítményt az ID- és az ITP-betegek egyaránt jól tolerálták, valamint, hogy a maximális infúziós sebességet 6 ml/ttkg/óra, illetve korlátozott számú páciensnél 8 ml/ttkg/óra lehetett emelni.

Nemkívánt gyógyszerreakcióról a betegek kevesebb, mint 10 százalékánál számoltak be, és az IVIG alkalmazással általában összefüggő reakciók voltak (pl. láz, hátfájás, izomfájdalom, gyengeség, aluszékonyság és fáradtság). Súlyos mellékhatásról, illetőleg a beadás helyén jelentkező helyi reakcióról nem érkezett jelentés.

CIDP:

CIDP-ben a nagy dózisú intravénás immunglobulinokkal (IVIG) végzett hosszú távú kezelés (adagolás: 2 g/ttkg/hónap 4 egymást követő napon 6 hónapig) és nagy dózisú *i.v.* metilprednizolonnal végzett hosszú távú kezelés (adagolás: 2 g/hónap 4 egymást követő napon 6 hónapig) hatásosságát és tolerálhatóságát hasonlították össze egy összesen 46 beteg bevonásával végzett kettős vak, randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálatban (KB034). A 21 metilprednizolonnal kezelt beteg közül tíz (47,6%) fejezte be a 6 hónapos vizsgálatot, szemben az IVIG-gel kezelt 21/24 beteggel (87,5%) ($p = 0,0085$). A kezelés megszakításának kumulatív valószínűsége szignifikánsan magasabb volt a metilprednizolon csoportban, mint az IVIG-gel kezelt csoportban a kezelés 15. napján, valamint a kezelés 2. és 6. hónapjában.

Az IVIG kezelés a vizsgálat másodlagos végpontjain egyedül a vibrációs pontértékben bizonyult szuperiornak a szteroid kezeléshez képest, sem az életminőségben, sem az izomerőben, sem a visszaeső betegek arányában nem következett be szignifikáns javulás az ITT populációban.

Egyéb, a beadványban bemutatott orvosi bizonyítékok:

A Kérelmező a beadványhoz csatolt egy 2005-ös tanulmányt⁸, ahol az intravénás (*i.v.*), az intramuszkuláris (*i.m.*) és a szubkután (*s.c.*) immunglobulin szubsztitúciós terápiák költséghatékonyságát vizsgálták Angliában, PID és CLL indikációkban. A szubsztitúciós

terápia az akkori árszintek mellett költséghatékony kezelésnek adódott, azonban a tanulmány relevanciája jelen kérelem esetében kérdéses, hiszen az áremelés esetében a költséghatékonyság biztosan romlik, az egészségnyereség mértéke változatlan, míg az ár növekszik.

A beadványhoz szintén csatolásra került a Privigen készítmény nyílt, egykarú, fázis III-as pivotális vizsgálatát CIDP-ben összegző tanulmány.⁹

A Kérelmező a beadványhoz csatolta Soares és mtsai tanulmányát is, mely szepszis indikációban vizsgálta az IVIG költséghatékonyságát.¹⁰

Biztonságosság

Az egyes IVIG készítmények biztonságossága között érdemi különbségek nem tapasztalhatók.

A készítmény biztonságosságát négy klinikai vizsgálatban értékelték, melyek során összesen 1189 infúziót alkalmaztak.

A humán normál immunglobulinok okozta mellékhatások (csökkenő gyakoriság szerinti sorrendben) a következők:

- hidegrázás, fejfájás, szédülés, láz, hányás, allergiás reakció, hányinger, arthralgia, alacsony vérnyomás és mérsékelt deréktáji fájdalom;
- reverzibilis haemolyticus reakciók; különösen A, B és AB vércsoportú betegeknél, és (ritkán) transzfúziót szükségessé tevő haemolyticus anaemia;
- (ritkán) hirtelen vérnyomáscsökkenés és izolált esetekben anaphylaxiás shock, még akkor is, ha a beteg korábbi alkalmazás során nem mutatott túlérzékenységi reakciót;
- (ritkán) átmeneti bőrreakciók (ideértve a cutan lupus erythematosust is –gyakoriság nem ismert)
- (nagyon ritkán) thromboemboliás reakciók, mint például myocardialis infarctus, stroke, tüdőembolia, mélyvénás thrombosis;
- reverzibilis asepticus meningitis;
- megnövekedett szérum kreatininszint és/vagy akut veseelégtelenség;
- transzfúzióhoz társult akut tüdőkárosodás (TRALI).

3.3. Az orvosszakmai bizonyítékok értékelése

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

Az IVIG-ek esetében az EMA közös sablont készített, mely az összes készítményre tartalmazza az azonos indikációs kört és az adagolást, illetve a főbb biztonságossági kérdésekre is kitér.¹¹ Az immunglobulinokat évtizedek óta alkalmazzák a klinikai gyakorlatban. A rendelkezésre tapasztalatok és evidenciák alapján **az egyes készítményeket a hatásosság és biztonságosság tekintetében hasonlónak tekintik.** A viszonylagos hatásosság és a költséghatékonyság megítélését nehezíti, hogy **a készítményeket nagyon sok különböző indikációban alkalmazzák.**

Összeségében elmondható, hogy **a beteg számára legkedvezőbb, számára legjobban tolerálható készítmény kiválasztása a kezelőorvos kompetenciájába tartozik,** orvosszakmai bizonyítékok alapján ez csak bizonyos betegcsoportokban jósolható korlátozott mértékben (cukorbeteg, vesebeteg, várandósok).¹²

4. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

4.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A kérelem a *Humaglobin Liquid 50 g/l oldatos infúzió* áremelésére irányul. Ennek során a készítmény termelői ára XXX forintról XXX forintra emelkedne, ami XXX%-os áremelést jelent.

Ezt a Kérelmező azzal indokolja, hogy a termék piacán jelenleg mind az alapanyagok, mind a végtermékek költségei, a gyártási, logisztikai és csomagolási költségek folyamatosan emelkednek. Ezt tovább súlyosbítják állítása szerint a COVID-19 pandémia miatt bevezetett korlátozások, amiknek köszönhetően a rendelkezésre álló plazma mennyisége tovább csökkent, valamint a forint gyengülése is. Így a Kérelmező arra a következtetésre jutott, hogy a jelenlegi áron nem tudná kiszolgálni a magyar igényeket.

4.2. Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

A Kérelmező az elemzését a publikusan elérhető áradatokra és alkalmazási előírásokra alapozza.

4.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező egy költség-minimalizációs elemzést mutat be, amely során a kérelmezett termék grammonkénti árát az egyedi importos immunglobulinhoz hasonlítja. A kérelemben amellet érvel, hogy az egyedi importból beszerzett immunglobulin grammonkénti ára XXX Ft, mely kiegészül adminisztrációs költséggel, továbbá az egyedileg importált készítmények speciális csomagolásához, raktározásához és szállításához kapcsolódó költségekkel. Az említett költségtételeket a Kérelmező nem számszerűsítette, elméletben XXX Ft-nak becsülte, tekintettel arra, hogy a jelen kérelem tárgyát képező nettó ár grammonként XXX Ft. Ezáltal az áremeléssel elért egységár alacsonyabb az egyedi import során beszerzett készítmények egységáránál, mely logika alapján a Humanoglobin Liquid magasabb áron költséghatékony az egyedileg importált készítménnyel szemben.

Ezt az elemzést a Kérelmező kiegészítette két publikáció rövid ismertetésével, amelyek azt vizsgálják, hogy az immunglobulin kezelés költséghatékony-e. Ezek ugyanarra jutnak, hogy a kezelés ugyan feltehetőleg költséghatékony, de egyik elemzést sem a hazai környezetre végezték, illetve mindkét publikáció kiemeli, hogy a következtetéseiben jelentős bizonytalanságok vannak, és további vizsgálatokat javasolnak. Ennek fényében a publikációk adatai nem használhatóak a kérelmezett termék hazai körülmények közötti költséghatékonyságának megállapítására.

A Kérelmező továbbá ismertette a korábbi áremelési kérelmek eredményeit. 2019-ben a Humaglobin Liquid készítmény XXX%-os, míg 2021-ben további XXX%-os áremelésben részesült, mely összességében XXX% mértékű áremelést jelent.

A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzi, hogy a Humaglobin Liquid előző, szintén áremelésre irányuló kérelmének benyújtása (2021. március), illetve a jelen kérelem benyújtása (2022. szeptember) óta eltelt időszakban a HUF-USD MNB középárfolyam átlaga alapján a hazai fizetőeszköz részére 10%-os gyengülés volt megfigyelhető, míg a HUF-EUR MNB középárfolyam átlaga alapján 29%-os gyengülés volt megfigyelhető¹³.

A Technológia-értékelő Főosztály felhívja a figyelmet, hogy jelenleg a Pentaglobint követően a Humaglobin Liquid a legmagasabb egységáron támogatott IVIG készítmény hazánkban, jelen kérelem támogatásával pedig a legmagasabb egységárú terméké válna. A TéF összehasonlította a kérelmezett készítmény árát a többi immunglobulin készítménnyel a publikusan listaárak alapján.

4.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfőbb limitációja a komparátorválasztásból adódik, a Kérelmező az egyedi import keretében beszerzett készítmény költségével veti össze az áremelést követő egységárakat, míg a rendszerszintű finanszírozás keretében támogatott lehetséges komparátor készítmények publikus listaárait nem ismerteti.

Az egységárakat érintő további bizonytalanság, hogy jelenleg nincsen érvényes (aktív státuszú) közbeszerzési eljárás, mely nagyban megnehezíti a piacon elérhető készítmények árszintjének összehasonlítását.

5. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

5.1. Becsült betegszám

A Kérelmező az emelt áron történő befogadás esetén a befogadást követő 3 évben **évente egységesen 250 beteggel számol** (50 000 g éves forgalom mellett), mely megegyezik a korábbi beadványokban szereplő betegszámokkal.

Az OGYÉI/3376-2/2021 és OGYÉI/59258-1/2021 NEAK adatkérések alapján indikációtól függetlenül 2018-2020 között nagyságrendileg évente 500 beteg részesült immunglobulin kezelésben, 2021-ben a betegszám meghaladta a 700 főt.

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 (2021-ben több, mint 180 fő), illetve a támogatott és forgalomba hozatali engedélyben szereplő **indikációkon túli felhasználás is** (2020-ban 122 fő, 2021-ben 85 fő).

A TéF kiemeli, hogy az OGYÉI „Tájékoztatás a Covid-19-ben, indikáción túli gyógyszeralkalmazás keretén belül alkalmazható készítmények hatóanyagaival kapcsolatosan - 2021.12.20.” tájékoztatása értelmében a COVID-19 betegek ellátásához szükséges IVIG esetében nem szükséges az indikáción túli alkalmazás előzetes engedélyezése, elegendő azt egyszerűsített eljárásban utólag jelezni az OGYÉI részére.¹⁴

5.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

Jelenlegi áron a Humaglobin Liquid készítmény a második legdrágább IVIG készítmény, míg a kérelmezett áron a legdrágább terméké válna. Ugyanakkor a Pentaglobin indikációs köre és összetétele (jelentős mennyiségű IgA-t és IgM-et is tartalmaz) jelentős mértékben eltér a többi támogatott IVIG-étől, azokkal nem helyettesíthető.

5.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező megállapította, hogy primer immunhiány indikációban legközelebb 2024-ben várható közbeszerzési eljárás, így addig jelen kérelem támogatásának addig költségvetési hatása nem lesz.

Ezen túlmenően a Kérelmező arról nyilatkozott, hogy feltételezése szerint a finanszírozó a közbeszerzési árak alapján fog vásárolni a termékből és úgy gondolja, hogy mivel az áremelés általános piaci trend, a saját ajánlata lesz a legkedvezőbb. Ezek alapján a Kérelmező a piaci részesedésének változatlanóságát feltételezi.

Ezekből a tényekből véleménye szerint három lehetséges scenárió rajzolható fel:

1. Változatlan közbeszerzési ár és forgalom miatt nem lesz többlet-támogatáskiáramlás.
2. A Kérelmező pályázatát elutasítják és emiatt nem lesz többlet-támogatáskiáramlás.
3. Emelt közbeszerzési áron kötnek szerződést a finanszírozóval, amikor is előre nem látható mértékű többlet támogatás kiáramlás várható.

A TéF így kiszámította, hogy mekkora mértékű lenne a várható többlet-támogatáskiáramlás, ha a legutóbb vásárolt mennyiséget a kérelmezett áron vételezte volna a finanszírozó, mely XXX Ft lenne.

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 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 pontos meghatározását és így a költségvetési hatás becslését.

Az egyes intravénás immunglobulin készítmények közötti direkt összehasonlító vizsgálatot a Kérelmező nem mutatott be, a nemzetközi szakirodalom sem tesz hatásosságban különbséget az egyes IVIG készítmények között.

Az OGYÉI honlapján elérhető információk szerint a Humaglobin Liquid készítményből hiány lépett fel, melyet a fokozott mértékű felhasználással indokolnak.³

6.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A Kérelmező költségvetési hatás elemzésében a támogatás típusa miatt a várható többlettámogatás-kiáramlást nem tudta számszerűsíteni.

7. Nemzetközi kitekintés

A TéF által követett technológia-értékelő irodák esetében nem található értékelés sem a Humaglobin Liquid, sem az Ig VENA készítmények esetében.

A kanadai technológia-értékelő iroda (CADTH) készített 2018-ban több rövid irodalmi áttekintést az IVIG és SCIG készítmények off-label és neurológiai használatáról,^{15,16,17,18,19,20} melyekben az elérhető evidenciák mennyisége és minősége, illetve az elemzés konklúziója indikációnként eltérő.

8. Konklúzió

Az IVIG készítmények között a hatásosságban és a biztonságosságban érdemi különbségtétel orvosszakmai bizonyítékokkal nem alátámasztható. 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 benyújtott társadalombiztosítási támogatási kérelem áremelésre irányul. A Kérelmező a Humaglobin Liquid készítmény XXX%-os áremelését főként az alapanyagok és végtermékek költségnövekedésével indokolta.

A kérelem támogatása a technológia hatásosságának tekintetében nem jelentene változást. A változatlan mértékű egészségnyereség, valamint a kérelmezett magasabb árszint miatt a kérelem támogatása esetén a Humaglobin Liquid készítmény költséghatékonysága kedvezőtlenebbé válna.

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, illetve hiányos.

HIVATKOZÁSOK

- ¹ OGYÉI Tájékoztató a különös méltánylást érdemlő betegellátási érdekekhez köthető gyógyszeralkalmazásokkal kapcsolatban COVID-19 járvány ideje alatt - 2020.03.27. web: https://www.ogyei.gov.hu/tajekoztato_a_kulonos_meltanylast_erdemlo_betegellatasi_erdekhez_kotheto_gyogyszeralkalmazasokkal_kapcsolatban_covid_19_jarvany_ideje_alatt_20200327/ [2021-04-05]
- ² Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immunol. 2017 Mar;139(3S):S1-S46.
- ³ Humaglobin liquid termékhiány: https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=113031 [2022-09-21]
- ⁴ Privigen kontingens engedély: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-adapted-covid-19-booster-vaccines-recommended-approval-eu> [2022-09-22]
- ⁵ Gammanorm hiány: https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=23834 [2022-09-22]
- ⁶ Octagam hiány: https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=29367 [2022-09-22]
- ⁷ Humaglobin alkalmazási előírás: https://ogyei.gov.hu/kiseroirat/ah/ah_0000113031_20201001071121.doc [2021.04.04]
- ⁸ Liu Z, Albon E, Hyde C. The effectiveness and cost effectiveness of immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency and chronic lymphocytic leukaemia: a systematic review and economic evaluation. Birmingham: West Midlands Health Technology Assessment Collaboration (WMHTAC). DPHE Report No. 54. 2005
- ⁹ Léger JM, De Bleecker JL, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, et al; PRIMA study investigators. Efficacy and safety of Privigen® in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). J Peripher Nerv Syst. 2013 Jun;18(2):130-40.
- ¹⁰ Soares MO, Welton NJ, Harrison DA, Peura P, Shankar-Hari M, Harvey SE, et al. Intravenous immunoglobulin for severe sepsis and septic shock: clinical effectiveness, cost-effectiveness and value of a further randomised controlled trial. Crit Care. 2014 Dec 1;18(6):649.
- ¹¹ IVIG core SmPC: <https://www.ema.europa.eu/en/core-summary-product-characteristics-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig> [2021-10-11]
- ¹² Ness S. Differentiating characteristics and evaluating intravenous and subcutaneous immunoglobulin. Am J Manag Care. 2019 Jun;25(6 Suppl):S98-S104. PMID: 31318515.
- ¹³ MNB Devizaárfolyamok Statisztikái. Elérhető: <https://www.mnb.hu/letoltes/hu0301-arfolyam.xls> [2022-09-20]
- ¹⁴ IVIG alkalmazás COVID betegségben: https://ogyei.gov.hu/tajekoztatas_a_covid_19_ben_indikacion_tuli_gyogyszeralkalmazas_kereten_belul_alkalmazhato_keszitmenyek_hatoanyagaival_kapcsolatosan_20201008_kv [2022-10-05]
- ¹⁵ CADTH klinikai gyors elemzés az IVIG terápiás előnyéről az autoimmun gyulladásos kórképekben: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RB1152%20Rheumatology%20Off-Label%20IVIG%20Final.pdf> [2017]
- ¹⁶ CADTH klinikai gyors elemzés az IVIG terápiás előnyéről a neurológiai indikációkban: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2018/RC0962%20Neurology%20Off-Label%20IVIG%20Final.pdf> [2018]
- ¹⁷ CADTH klinikai gyors elemzés az IVIG terápiás előnyéről a haematológiai indikációkban: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2018/RC0963%20Hematology%20Off-Label%20IVIG%20Final.pdf> [2018]
- ¹⁸ CADTH klinikai gyors elemzés az IVIG terápiás előnyéről az ismétlődő spontán abortusz indikációban: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2018/RC0966-OffLabel-IVIG-RSA-Final.pdf> [2018]



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu

Web: www.ogyei.gov.hu

¹⁹ CADTH klinikai gyors elemzés az IVIG terápias előnyéről a bőrgyógyászati indikációkban:
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2018/RC0965%20-%20Off-label%20IVIG%20Final.pdf>
[2018]

²⁰ CADTH klinikai gyors elemzés az IVIG terápias előnyéről a szervátültetést követő kilökődés indikációban:
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2018/RC0987%20OffLabel%20IVIG%20SOT%20Final.pdf>
[2018]