

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Zivafert Kit 5000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék kiemelt, indikációhoz kötött támogatását kéri a következő meglévő indikációs ponton: **EÜ100 71**

„Az egészségügyi szolgáltatások Egészségbiztosítási Alapból történő finanszírozásának részletes szabályairól szóló 43/1999. (III. 3.) Korm. rendelet szerinti intézményi regisztrációs listán szereplő, bizonyítottan meddő párok asszisztált reprodukciós kezeléséhez”

A készítmény hatóanyaga, a G03GA01 ATC-kódú **koriogonadotropin** hatóanyag, mely jelenleg támogatott kiemelt, indikációhoz kötött támogatási kategóriában (EÜ100 71. ponton).

A Zivafert Kit 5000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Anovulációs vagy oligoovulációs nőknél az ovuláció és a luteinizációs indukció kiváltására, a tüszőnövekedés stimulálása után.

Asszisztált reprodukciós technológiai (ART) programhoz, például az in vitro megtermékenyítéshez: a tüsző növekedésének stimulálása után a végső tüszőérés és a luteinizáció kiváltására”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
- Anovulációs vagy oligoovulációs nők - Asszisztált reprodukciós eljárás során a végső tüszőérés és a luteinizáció kiváltása	Zivafert Kit 5-1000 NE egy ART ciklusban egyszer	Chorapur 5-1000 NE egy ART ciklusban egyszer Ovitrelle 250 µg egy ART ciklusban egyszer	Ovuláció indukció végén kinyert petesejtek száma

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján; ART: asszisztált reprodukciós technológia; NE: nemzetközi egység

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Asszisztált reprodukciós technológiai (ART) eljárás során

- tüszőrepesztésre (trigger az ovuláció kiváltására) 5- 10 000 NE urinális eredetű, illetve 250 µg rekombináns koriogonadotropin (bizonyos protokollokban akár 500 µg is) vagy egyszeri GnRH-agonista alkalmazható;
- a tüszőrepesztést követően a sárgatest-fázis támogatására kis dózisu ismételt hCG adható (1500-2500 NE), azonban az ovárium hiperstimulációs szindróma rizikója is magasabb, emiatt felhasználása a progeszteron készítményekhez képest háttérbe szorult.

Az Emberi Erőforrások Minisztériumának az infertilitás és szubfertilítás kivizsgálásáról és az asszisztált reprodukciós kezelésekről szóló 2021. január 28. - 2024. január 28. között érvényes szakmai irányelve a legmagasabb, A és B fokozaton ajánlja a hCG kezelést ovuláció indukcióra és a luteális fázis támogatására.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg az alábbi koriogonadotropin készítmények érhetők el az EÜ100 71-es ponton támogatott formában:

- urinális eredetű koriogonadotropin: Chorapur 5000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz;
- rekombináns humán koriogonadotropin: Ovitrelle 250 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban és Ovitrelle 250 mikrogramm /0,5 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költségminimalizációs elemzésében az urinális koriogonadotropin Chorapur és a rekombináns koriogonadotropin Ovitrelle kezelések a komparátor terápiák.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

Az engedélyezés alapjául szolgáló klinikai vizsgálati program két vizsgálatból állt, egy biológiai elérhetőségi vizsgálatból (CRO-PK-18-332 bioavailability study) és egy fázis III-as, prospektív, randomizált vizsgálatból (04CH/HCG02) mely a készítmény noninferioritását hivatott igazolni az Ovitrelle-lel szemben ART eljárás keretein belül ovárium-hiperstimulációban részesült nők esetében. A vizsgálatban a betegeket nem, csak a vizsgáló orvosokat vakosították.

A fázis III-as noninferioritási vizsgálatba 147, terméketlenséggel küzdő, 18-39 év közötti olyan nőt vontak be, akiknek rendszeres menstruációs ciklusuk volt és mindkét petefészkük megvolt. A vizsgálat során kontrollált ovarium-stimulációt végeztek standard hosszúságú GnRH-agonista-protokoll szerint. A vizsgálat alapján a 10 000 NE Zivafert Kit (n=72)

ugyanolyan hatásos volt a tüszőérés végső és a luteinizáció korai szakaszában, mint a 250 µg rekombináns hCG (n=75).

A kinyert petesejtszám nem volt alacsonyabb, ha Zivafertet használtak, összehasonlítva rekombináns hCG-vel: az átlagos érték 13,3 (6,8) a Zivafertnél és 12,5 (5,8) az r-hCG-csoportban különbség: 0,72 [95%CI: -1,34; 2,77]; p=0,49. A két karon hasonló volt az embrió-transzfer aránya is (93% és 94%). Az implantációs ráta, a szikhólyagok száma és a klinikai várandósságok száma számszerűleg magasabb volt a Zivafert esetében, azonban az alacsony elemszám és a vizsgálat noninferioritás jellege miatt a különbség statisztikailag nem szignifikáns.

A két hCG készítmény biztonságossági profiljában érdemi különbség nem volt.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy az alkalmazási előírás szerinti másik indikációs kör (anovuláló nők) esetében klinikai vizsgálat leírását a beadvány nem tartalmazta.

4.2. Relatív hatásosság

A 4.1-es pontban bemutatott pivotális vizsgálat során a 10 000 NE Zivafert Kit noninferioritása igazolódott a 250 µg Ovitrelle-lel szemben a stimulációt követően kinyert petesejtek számának vonatkozásában.

A Zivafert és a Chorapur készítmények esetében a hatóanyagok és a hatáserősítégek azonos volta miatt az azonos hatásosság feltételezhető, a helyettesíthetőség a készítmények speciális előállítási módja miatt nem szerepel az OGYÉI adatbázisában (emberi vizeletből előállított, urinális készítmények).

A minimálisan szükséges kezelési idő/betegszám kiszámítása a pivotális vizsgálat non-inferioritás jellege miatt klinikailag nem releváns.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

A Kérelmező az elemzésben a Zivafert 5000 NE, a Chorapur 5000 NE és az Ovitrelle 250 µg készítmények azonos hatásosságát feltételezte, mely a Chorapur esetében elfogadható.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy az Ovitrelle 250 µg készítménnyel szembeni noninferioritás csak az egyszeri 10 000 NE Zivafert esetében igazolt, az egyszeri 5000 NE dózis esetén a noninferioritás bizonyítása klinikai vizsgálattal a beadványban nem került bemutatásra.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemben a Kérelmező egy költségminimalizációs elemzés keretében a Zivafert Kit napi terápiás költségeit a Chorapur és Ovitrelle készítmények költségeivel vetette össze.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak. A Kérelmező a készítmények dozírozásához a WHO DDD-t vette alapul.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített elemzés alapján a Zivafert Kit terápiás költsége XXX%-kal (XXX Ft-tal az 5 000 NE dózis esetén) alacsonyabb, mint a Chorapur készítmény költsége, és megegyezik az Ovitrelle terápiás költségével.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a 2018-2022 dobozforgalmi adatok elemzése alapján és 5%-os terápiás ciklusszám növekedést feltételezve határozta meg a 2022-2025 közötti várható ciklusszámot, mely rendre 24 588, 25 817, 27 108 és 28 464 terápiás ciklust jelent. A Kérelmező továbbá azt feltételezte, hogy a Zivafert támogatásba vételével a Chorapur kiszorul a piacról, míg az Ovitrelle piaci részesedése 5-6-12%-kal csökkenni fog. Mindezek alapján a Kérelmező által várt Zivafert terápiás ciklusszám 1 628, 4 370 és 8 454.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Zivafert Kit listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, terápiás költsége 5000 NE esetén XXX Ft, 10 000 NE esetén XXX Ft. A komparátor Chorapur kiszerelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, terápiás költsége rendre XXX Ft és XXX Ft, míg az Ovitrelle kiszerelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, terápiás költsége XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, a Zivafert terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3. évben. A Chorapur komparátor költségeit is figyelembe vevő megtakarítás XXX Ft. A Kérelmező megállapította, hogy az Ovitrelle komparátorhoz viszonyítva a Zivafert támogatása az azonos napi terápiás költségre való tekintettel kasszasemleges.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az Ovitrelle 250 µg készítménnyel szembeni noninferioritás csak az egyszeri 10 000 NE Zivafert esetében igazolt, az egyszeri 5000 NE dózis esetén a noninferioritás bizonyítását igazoló klinikai bizonyítékok bemutatása nem történt meg.

A Zivafert Kit 5000 NE készítmény alkalmazási előírása nem tartalmazza az irányelvben szereplő, a luteális fázis támogatására szolgáló indikációs kört és adagolási módot.

A hazai irányelv szerint adható egyszeri 500 µg rekombináns hCG is, azonban az Ovitrelle alkalmazási előírása nem engedélyezi a 250 µgot meghaladó dózist: „A maximális dózis 250 mikrogramm.”.

A Chorapur 5000 NE készítmény esetében az OGYÉI 2022-ben négy alkalommal adott ki kontingens engedélyt, legutóbb 2022. szeptember 6.-án. A hiány 2022.01.01. óta áll fenn, okaként korlátozott elérhetőség került megjelölésre. A kontingens behozatal során a *Gonasi HP*IM SC 1F 5000 UI+SIR* készítmény került behozatalra, melynek esetében a forgalomba hozatali engedély jogosultja az IBSA Farmaceutici Italia S.r.l., melynek magyarországi leányvállalata (IBSA Pharma Kft) forgalmazza a kérelmezett Zivafertet.

Az alkalmazási előírás szerinti másik indikációs kör (anovuláló nők) esetében klinikai vizsgálat a beadványban nem került bemutatásra.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező az Ovitrelle napi terápiás költségével megegyező költséget a Zivafert Kit 5000 NE alkalmazása esetén igazolta, mely dózis esetén azonban az alkalmazási előírásban szereplő hatásossági adatok alapján a költségminimalizációs elemzés feltétele (azonos hatásosság) nem teljesül. Az alkalmazási előírás alapján 10 000 NE Zivafert Kit ugyanolyan hatékony, mint 250 µg rekombináns hCG (Ovitrelle), ennek megfelelően 10 000 NE Zivafert Kit terápiás költségét szükséges 250 µg Ovitrelle költségével összehasonlítani.

Az elemzés további jelentős, számszerűsíthető limitációja, hogy a Kérelmező a készítmények adagolását WHO DDD alapján számítja, mely ugyanakkor nem releváns a készítmények alkalmazási módját tekintve (ciklusonként egyszeri vagy kétszeri alkalmazás vs. napi terápiás dózis).

A TéF kiegészítő számításokat végzett, mely során egy terápiás ciklusra vetítve hasonlította össze 10 000 NE Zivafert Kit költségét 250 µg Ovitrelle alkalmazásának költségével. A Zivafert Kit terápiás ciklusonkénti többletköltsége XXX Ft. A költségminimalizáció teljesüléséhez a Zivafert Kit termelői árának XXX%-os csökkentése szükséges.

A költségvetési hatáselemzés nem számszerűsíthető limitációja, hogy a Kérelmező az egészség-gazdaságtani irányelv ajánlásai ellenére 3 évre becsülte a Zivafert támogatásának kasszahatását.

A költségvetési hatáselemzés legfőbb, jól számszerűsíthető limitációja, hogy a komparátorokkal szembeni kasszahatást bruttó fogyasztói áron állapította meg. A Zivafert Kit bruttó költségvetési hatása támogatott áron 118-124-130 doboz Chorapur kiváltását feltételezve XXX Ft, míg a megtakarítás XXX Ft. Támogatott áron, Ovitrelle-lel szemben az alkalmazási előírásban szereplő azonos terápiás hatás eléréséhez szükséges 10 000 NE Zivafert Kit alkalmazásával 1 628, 4 370, 8 454 terápiás ciklussal számolva a bruttó

támogatáskiáramlás XXX Ft, míg a nettó költségvetési hatás a befogadást követő 3 évben XXX Ft, szemben a Kérelmező által becsült kasszasemlegességgel.

Az Ovitrelle-hez képest a Zivafert Kit alkalmazása a betegek számára is többletterhet jelent tekintettel arra, hogy 1 doboz Ovitrelle 2 doboz Zivafert Kit kiváltásával egyenértékű, mely 1 helyett 2 dobozdíj megfizetését jelenti a betegek számára.

A költséghatékonysági és a költségvetési hatás elemzések további valószínűleg jelentős, ugyanakkor nem számszerűsíthető limitációja, hogy a Chorapur esetén a forgalomba hozatali engedély jogosultja és a finanszírozó között támogatás-volumen szerződés (dobozonkénti+határérték) van érvényben 2022.12.31-ig. A tényleges árak a finanszírozó számára ismertek. A kérelem támogatása esetén a várható tényleges megtakarítás alacsonyabb lehet a Kérelmező és a TéF által becsülttől.

8. Nemzetközi kitekintés

A HAS GONADOTROPHINE CHORIONIQUE IBSA néven értékelte a készítményt, befogadásra javasolták, a készítmény klinikai értéke fontos (SMR: Important), az Ovitrelle-hez képest klinikai többletelőnyt nem állapítottak meg (ASMR: V, absent).

A többi, a TéF által követett HTA iroda honlapján nem érhető el értékelés.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az **Zivafert Kit** terápia nyújtotta a klinikai többletelőny **megegyezik nem igazolható a Chorapur és Ovitrelle** komparátorokhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető **kinyert petesejtek száma végpont**on. Ezt közepes evidencia szintű, fázis III-as, nyílt, randomizált vizsgálatból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban a Chorapur készítményt érintő hiányjelenségek miatt javíthatja az ellátás biztonságát.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a Zivafert Kit alkalmazásával azonos egészségnyereség és költségmegtakarítás számszerűsített a Chorapur komparátorral szemben, ugyanakkor 10 000 NE Zivafert Kit alkalmazása esetén azonos egészségnyereség és többletköltség számszerűsített 250 µg Ovitrelle alkalmazásához képest. Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a Chorapur komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony, ugyanakkor az Ovitrelle komparátorral szemben nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkenés lehet szükséges a Zivafert Kit költséghatékonyságának igazolásához. A Zivafert Kit társadalombiztosítási támogatásba vétele valószínűleg megtakarítást eredményez a finanszírozó részére a Chorapurhoz képest, ugyanakkor támogatáskiáramlást az Ovitrelle-hez képest. Tekintettel a Chorapur érvényes támogatás-volumen szerződésére, a kérelem támogatása esetén a várható tényleges

megtakarítás alacsonyabb lehet a Kérelmező és a TéF által becsülttől. Az Ovitrelle-hez képest a betegek számára is többletterhet jelent a Zivafert Kit alkalmazása.