

1 Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Ceziboe 0,25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben 1x készítmény** társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött** támogatását kéri a következő meglévő indikációs ponton: **EÜ 100. 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 **H01CC02** ATC-kódú **cetrorelix** (cetrorelix-acetát formájában), mely jelenleg **EÜ 100. 71.** indikációs pont szerint támogatott.

A Ceziboe alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

„Idő előtti ovuláció megelőzése ellenőrzött petefészek-stimuláció, azt követő petesejtnyerés és asszisztált reprodukciós eljárások alkalmazásakor.

A cetrorelixet a klinikai vizsgálatok során humán menopauzális gonadotropinnal (HMG) együtt alkalmazták, bár a rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű tapasztalat alapján a rekombináns folliculusstimuláló hormonnal (FSH) együtt használva hasonló hatékonyságú.”

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Idő előtti ovuláció megelőzése ellenőrzött petefészek-stimuláció, azt követő petesejtnyerés és asszisztált reprodukciós eljárások résztvevői.	Ceziboe 0,25 mg oldatos injekció	Cetrotide 0,25 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz	Hibrid eljárás szerinti törzskönyvezés során terápiásan ekvivalensnek véleményezett (CMA)

Forrás: TéF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az in vitro fertilizáció (IVF) során alkalmazott petefészek stimuláció GnRH agonista és antagonisták szerint történhet. Utóbbi esetében a GnRH antagonisták cetrorelix vagy ganirelix alkalmazhatók. Az egyes irányelvek a GnRH antagonisták protokollra vonatkozóan pozitív javaslatokat fogalmaznak meg, azonban hatóanyagok szerint nem differenciálnak.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

Cetrorelix hatóanyagú készítmények közül hazánkban jelenleg a Cetrotide készítmény (a kérelmezett technológia referencia készítménye) támogatott. Támogatás nélkül elérhető továbbá a szintén GnRH antagonistá, ganirelix hatóanyagú Orgalutran készítmény.

A kérelmezett EÜ 100. 71. indikációs ponton jelenleg cetrorelix, progeszteron, follitropin-alfa, -béta, -delta, chorion-gonadotropin, triptorelin, urofollitropin, lutropin alfa, human menopausal gonadotropin, noretiszteron, choriogonadotropin alfa, medroxiprogesteron, dienogest és buserelin terápiák támogatottak.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költségminimalizációs elemzésében a referencia készítmény, Cetrotide kezelés a komparátor terápia. A Kérelmező komparátor-választása megfelelőnek tekinthető.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A 3010-es vizsgálat randomizált, kontrollált, nyílt elrendezésű vizsgálat, melynek során a kontrollált ovarium stimulációs kezelésként végzett GnRH agonista (buserelin) hosszú protokolljának (n=85) és a GnRH antagonistá (cetrorelix) protokoll (n=188) hatásosságát és a kezelések során jelentkező OHSS előfordulási gyakoriságát vetették össze. A cetrorelix-kezelés átlagos időtartama 5,7 nap volt. A stimuláció átlagosan 1 nappal hosszabb időt vett igénybe a buserelin csoportban, az elhasznált hMG ampullák száma szignifikánsan alacsonyabb volt a CET karon ($p < 0,01$). Az átlagos ösztadiolszint magasabb volt a buserelin csoportban ($p < 0,01$). A hCG beadása a páciensek 96,3%-ában történt meg a cetrorelix és 90,6%-ában a buserelin karokon. A WHO szerinti Grade II-III OHSS incidenciája szignifikánsan alacsonyabb volt a CET csoportban (1,1% vs. 6,5%, $p = 0,003$). A folliculus érettség homogénebb volt a cetrorelixet szedőknél. A leszívott cumulus-oocyták száma, a fertilizációs arány, a terhességi ráta/ciklus és az élve születési arány hasonló volt a két csoportban.

A 3020-as vizsgálat egy nem kontrollált study, melyben a a kontrollált petefészek-stimuláció során fellépő korai LH-emelkedés megelőzésére alkalmazott, napi 0,25 mg dózisú cetrorelix (n=346) hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták. Az elsődleges végpont a hCG napjának elérése volt, de a korai LH emelkedés előfordulásának arányát is vizsgálták. A cetrorelix kezelés átlagos időtartama 5,7 nap volt, átlagosan 1-1,5 mg cetrorelixet alkalmaztak. A folliculáris stimuláció átlagos időtartama 10,4 nap volt. A résztvevők 96,2%-a kapta meg a hCG terápiát ovuláció indukció céljából, petesejt leszívás a résztvevők 93,6%-ánál történt. A fertilizációs arány 60% volt az IVS és 59% az ICSI csoportban, az átlagos terhességi ráta 24% volt. A korai luteinizációs incidencia 0,9%-nak bizonyult. A súlyos OHSS (WHO grade III) incidenciája 0,6% volt. A hMG 6. napja és a hCG napja között folyamatos és homogén

tüszőfejlődés volt megfigyelhető, embriók száma és minősége összhangban volt a kontrollált studyk eredményeivel.

A 3030-as vizsgálat randomizált, kotrollált, nyílt elrendezésű vizsgálat, ami az egyszeri, 3 mg dózisú cetorelix (n=115) hatásosságát hasonlította össze a triptorelin depo (n=39) készítménnyel. A primer végpont a korai LH emelkedés előfordulása volt a hMG 5. napja után. A follikuláris stimuláció átlagos időtartama 9,4 nap volt a CET, és 10,7 nap a TRI csoportban. A felhasznált hMG ampullák száma alacsonyabb volt a CET karon (átlagosan 24,3 vs. 35,6 ampulla). 10 IU/l fölé emelkedő LH szint 15,7%-ban fordult elő a CET, és egy esetben a TRI csoportban. Ezeket az LH-emelkedéseket a CET csoportban a gyógyszer beadása előtt figyelték meg, azt követően nem jelentkezett. A hCG adásának napján a CET terápiában részesülők ösztradiol szintje alacsonyabb volt, a közepes méretű follikulusok száma nagyobb volt a TRI csoportban. Oocita leszívás a CET csoportban az esetek 98,3%-ánál, a TRI csoportban 92,3%-ánál történt. A CET csoportban kevesebb oocita fejlődött és kevesebb embrió jött létre, de az érett oocyták száma, a fertilizációs arány és a terhességi ráta nem különbözött. OHSS a CET karon 3,5%-ban fordult elő, a TRI karon 11,1%-ban.

A cetorelix biztonságosságát egy integrált elemzés során értékelték, melyben 878 cetorelixszel kezelt nő, 196 férfi, 125 referenciakezelésben részesült nő, és 39 placebo kapó férfi szerepelt. A leggyakoribb mellékhatás az injekció beadásának helyén fellépő bőrreakció volt (9,4%-os incidencia a 0,25 mg cetorelix többszöri injekciója esetén), továbbá hányinger, fejfájás, hőhullámok, menstruációs és petefészek-rendellenességek fordultak elő. 8 súlyos mellékhatást jelentettek, ebből 5 esetben OHSS, továbbá egy esetben hasmenés, hányinger, hasi fájdalom, egy esetben uroinfekció, és egy esetben abdominális infekció jelentkezett.

4.2. Relatív hatásosság és az egészség-gazdaságtani elemzés alapját képező vizsgálatok

A Ceziboe hibrid jogalapon engedélyezett készítmény, melyet az engedélyezési eljárás során a referencia készítménnyel (Cetrotide) egyenértékűnek minősítettek, bioekvivalencia vizsgálat szükségességét nem állapították meg.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemben a Kérelmező egy költségminimalizációs elemzés keretében a Ceziboe napi terápiás költségeit a Cetrotide készítmény költségeivel vetette össze.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített elemzés alapján a Ceziboe napi terápiás költsége és egy mg-ra eső költsége alacsonyabb, mint a Cetrotide készítmény költségei.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező 2020-2022. közötti időszakra 6 000-7 000-8 000 ciklussal számolt, mely alapján 3 000-3 000-3 000 fő kezelését várja.

Tekintettel arra, hogy az originátor Cetrotide készítmény gyártási okok miatt nem érhető el, a Kérelmező 100%-os piaci részesedést becsült a Ceziboe készítmény javára, míg a gyártási probléma megszűnését követően 50-50%-os piaci részesedést vár.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Ceziboe listaáron számított kiszerelésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, míg a Cetrotide készítményé XXX Ft.

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a Cetrotide készítmény 2021-es publikus gyógyszerforgalmi adatai alapján a Ceziboe készítmény XXX%-os árelőnye és 100%-os piaci részesedése mellett közel XXX Ft megtakarítást vár a kérelem támogatásával, míg az originátor gyártási problémáinak megszűnését követően 50-50%-os piaci részesedés mellett közel XXX Ft megtakarítást becsült.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

A kérelemben nem kerültek bemutatásra a hatóanyag pivotális vizsgálatai.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

A költségvetési hatás becslés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező nem készített részletes költségvetési hatás elemzést, a betegszám becslése a 2020-2022 közötti 3 éves időszakra vonatkozik, a várható nettó költségvetési hatás mértékét pedig a komparátor 2021-es gyógyszerforgalmi adataiból becsülte.

8. Nemzetközi kitekintés

A TtF által követett nemzetközi technológia-értékelő irodák honlapján a cetorelixről értékelés nem volt azonosítható.

9. Konklúzió

A rendelkezésre álló klinikai vizsgálati eredmények alapján a cetorelix hatásosan alkalmazható az idő előtti ovuláció megelőzése céljából ellenőrzött petefészek-stimuláció, azt követő petesejtnyerés és asszisztált reprodukciós eljárások során.

A Ceziboe hibrid jogalapon engedélyezett készítmény, mely alapján a referencia Cetrotide készítménnyel egyenértékűnek tekinthető.



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1135 Budapest, Szabolcs u. 33.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel: (1) 8869-300

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu

Web: www.ogyei.gov.hu

A kérelmezett készítmény unmet medical need kielégítését célozza: a GnRH antagonisták készítmények közül csak a Cetrotide (referencia készítmény) támogatott, mely gyártástechnológiai okok miatt jelenleg hiánycikk.

A Ceziboe készítmény alacsonyabb terápiás költséggel bír, mint a komparátor Cetrotide készítmény, a kérelem támogatása esetén megtakarítás várható.