



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's-GRAVENHAGE

0530.2016111746

Datum 13 september 2016  
Betreft Brieffrapport GVS beoordeling estradiol tabletten 0,5 mg (Cetura®)

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

**Contactpersoon**

mw. J.E. de Boer  
T +31 (0)20 797 85 23

**Onze referentie**  
2016111746

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 9 september 2016 (CIBG-16-02954) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het middel Cetura®.

De registratiehouder van Cetura® heeft een aanvraag ingediend voor de plaatsing van dit middel op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. Het Zorginstituut beantwoordt uw vraag op basis van een beperkte toets.

Cetura® is een oestrogeen. Het is geïndiceerd voor puberteitsinductie bij meisjes (onder meer bij het syndroom van Turner). Het is beschikbaar als tablet 0,5 mg estradiol (als hemihydraat) en heeft een breuklijn om de tablet in twee gelijke delen te breken.

De aanbevolen startdosering is 5 microg (=0,005 mg)/kg lichaamsgewicht per dag in 1 dosis. De dosering wordt elke 6-9 maanden verhoogd totdat een doorbraakbloeding ontstaat. Opklimschema: 0,25 mg (=1/2 tablet), 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, tot maximaal 2 mg/dag. Na 2 jaar of bij optreden van een doorbraakbloeding wordt cyclisch een progestageen bijgegeven gedurende de eerste 12-14 dagen van de cyclus.

### **Inleiding**

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Cetura® bevat als werkzame stof estradiol. In principe is het beleid om te clusteren op stofnaam, tenzij er sprake is van een uitzonderingssituatie of indien er niet wordt voldaan aan de clustercriteria.

Cetura® komt op grond hiervan in principe in aanmerking voor plaatsing in het cluster waarin opgenomen de overige preparaten met dezelfde werkzame stof.

Het gaat hierbij om de estradiol dragees/tabletten en estradiolpleisters die in één cluster zijn opgenomen op bijlage 1A (cluster 0G03CAAO):

*Estradiol tabletten*: dragee 1 mg, 2 mg (Progynova®), tablet (omhuld) 2 mg (generiek, Estrofem® , Zumenon®),  
*Estradiolpleisters*: pleister 50 microg/dag (generiek, System®), 75 microg/dag(System®), 100 microg/dag (generiek, System®).

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
13 september 2016

**Onze referentie**  
2016111746

### **Toetsing onderlinge vervangbaarheid**

Cetura® bevat dezelfde werkzame stof en heeft een gelijke toedieningsweg als de overige orale en transdermale oestrogeenpreparaten en kan dus in principe worden opgenomen in cluster 0G03CAAO. Er is geen sprake van een uitzonderingssituatie: Cetura® is niet geregistreerd als weesgeneesmiddel en ook is geen sprake van een relatief groot doseringsverschil met de genoemde orale en transdermale estradiolpreparaten.

Echter, er is wel sprake van een verschil in leeftijdscategorie. Cetura® bevat estradiol in een lage dosering (tablet 0,5 mg) en heeft een breuklijn om de tablet in twee gelijke delen te kunnen breken. Hierdoor kan Cetura® in tegenstelling tot de overige estradiolpreparaten in een lage dosis worden toegepast, specifiek bedoeld voor de puberteitsinductie bij meisjes. Het betreft dus een toedieningsvorm specifiek bedoeld voor kinderen.

### **Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Op grond van een verschil in leeftijdscategorie is Cetura® niet onderling vervangbaar met de orale en transdermale estradiolpreparaten. Hiermee komt het in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

### **Therapeutische waarde**

In de Klinische Richtlijn Turner Syndroom (oktober 2012), ontwikkeld op initiatief van het Nederlands-Vlaamse multidisciplinaire netwerk voor Turner syndroom (NVMNTS) wordt voor de puberteitsinductie bij meisjes als oestrogeensubstitutie doorgaans de voorkeur gegeven aan de orale vorm van estradiol, omdat dit overeenkomt met het natuurlijk voorkomende estradiol en de gunstige effecten van oestrogenen heeft. Daarbij is het veilig in gebruik en geeft geen bijwerkingen op metabole parameters en stollingsfactoren, terwijl het HDL-cholesterol en de botdichtheid toenemen. Transdermale toediening heeft het voordeel dat het geen first-pass heeft in de lever, waardoor minder inductie van levereiwitten plaatsvindt. Dit preparaat is echter niet in lage dosis (voor inductieperiode) beschikbaar in Nederland.

Concluderend kan worden gesteld dat Cetura® een therapeutische meerwaarde heeft bij de puberteitsinductie bij meisjes, die leiden aan het syndroom van Turner.

### **Kosteneffectiviteit**

Er is vrijstelling verleend voor de verplichting van farmaco-economisch onderzoek, omdat de budget impact naar verwachting onder de 2,5 miljoen euro blijft.

### **Budget impact analyse**

De prevalentie van patiënten met het syndroom van Turner is 3360, waarvan 220 kinderen in de leeftijd van 11-16 jaar. De verwachte budgetimpact bedraagt maximaal ca. 353.000 euro per jaar. Aangezien een groot aantal potentiële patiënten nu al behandeld wordt met Cetura® en de aandoening stabiel is, is de verwachting dat dit niet zal veranderen in de komende 3 jaar.

**Advies**

Concluderend adviseren wij u om Cetura® op te nemen op bijlage 1B. Er is sprake van een therapeutische meerwaarde. De budget impact bij opname blijft onder de 2,5 miljoen euro.

Hoogachtend,

mw. H.B.M. Grobbink CCMM  
*Plv. Voorzitter Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
13 september 2016

**Onze referentie**  
2016111746