

E. Tomošius  
2016-09-28

Sveikatos apsaugos ministerijoje  
G2016-09-28 T A  
20... m. ... g. ... d.  
Nr. 9-20405



PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA  
VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos  
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos  
priemonių kompensavimo komisijai

2016-09-28 Nr. 11.10) LR -  
I Nr. 1449

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO  
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau - Tarnyba) gavo vaistinių preparatų *Ovitrelle* (chorioninis alfa gonadotropinas) ir *Gonal-f* (alfa folitropinas) paraišką terapinei jų vertei nustatyti gydant moterų nevaisingumą, įskaitant ir dirbtinį apvaisinimą. Kadangi abu šie vaistai – chorionis gonadotropinas (ChG) ir folikulus stimuliuojantis hormonas (FSH) – nevartojami vienas be kito, todėl jie vertinami kompleksiskai.

Tarnyba taip pat pažymi, kad nevaisingumo gydymas, įskaitant ir dirbtinį apvaisinimą, yra daugiagrandis procesas, todėl būtina aiški metodika, apimanti diagnostiką, pacientų atranką, parengimą ir gydymą.

Lietuvos akušerių ginekologų draugijos valdyba 2014 m. patvirtino Nevaisingumo diagnostikos ir gydymo metodiką. Joje nurodyta, kad nevaisingumas yra liga, kurios TLK-10-AM kodas N97. Metodikoje nurodyta, kad nevaisingumui gydyti būtini FSH (kad subręstų atskiras Grafo folikulas) ir ChG (skatinti galutinį folikulo subrendimą ir ankstyvą geltonkūnio vystymąsi). Kadangi vaistai vartojami kartu, todėl jų vertinimas taip pat pateikiamas kartu (terapinė vertė nustatoma deriniui).

1. Bendroji informacija	
1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas	
<i>GONAL-f</i> (Alfa folitropinas) 75 TV (5,5 mcg) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.	<i>OVITRELLE</i> (chorioninis alfa gonadotropinas) 250 mcg/0,5 ml injekcinis tirpalas.
1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos	
<u>Suaugusioms moterims:</u> • Skiriamas moterims, kurioms nevyksta ovuliacija (taip pat sergančioms policistinių	Ovitrelle skirtas gydyti: • Suaugusias moteris, patiriančias superovuliaciją prieš dirbtinį apvaisinimą,

<p>kiaušidžių sindromu), kai gydymas klomifeno citratu buvo nesėkmingas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Skiriamas moterims, patiriančioms superovuliaciją, siekiant sukelti keletą folikulų vystymąsi prieš dirbtinį apvaisinimą, pavyzdžiui, dirbtinį apvaisinimą <i>in vitro</i> (DAV), gametų ir zigotų persodinimą į Falopijaus vamzdį.</li> <li>• Gonal-f rekomenduojamas vartoti kartu su liuteinizuojančiu hormonu (LH), siekiant stimuliuoti folikulų vystymąsi moterims su ryškiu LH ir FSH trūkumu. Klinikiniuose tyrimuose tokiais ligoniais buvo laikomos moterys, kurių endogeniniame serume LH lygis buvo &lt; 1,2 TV/l.</li> </ul> <p><u>Suaugusiems vyrams:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gonal-f skirtas kartu su žmogaus chorioniniu gonadotropinu (žChG) siekiant stimuliuoti spermatogenezę vyrams, kurie serga įgimtu arba įgytu hipogonadotropiniu hipogonadizmu.</li> </ul>	<p>pavyzdžiui, dirbtinį apvaisinimą <i>in vitro</i> (DAV). Ovitrelle skiriama siekiant skatinti galutinį folikulo subrendimą bei geltonkūnio vystymąsi po folikulo augimo stimuliacijos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suaugusias moteris, kurioms nevyksta ovuliacija arba ji yra nepakankama. Ovitrelle skiriama moterims, kurioms nevyksta ovuliacija arba ji yra nepakankama, siekiant skatinti ovuliaciją bei geltonkūnio vystymąsi po folikulo augimo stimuliacijos.</li> </ul>
1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)	
Moterų nevaisingumas (N97).	Moterų nevaisingumas (N97) Dirbtinis apvaisinimas (Z31.1) Apvaisinimas <i>in vitro</i> (Z31.2)
1.4. Siūlomi apribojimai	
Pagal registruotas indikacijas.	Pagal registruotas indikacijas.
2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas	
2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą	
Lytiniai hormonai ir lytinės sistemos modulatoriai, gonadotropinai, ATC kodas – G03GA05.	Lytiniai hormonai ir lytinę sistemą moduliuojantieji preparatai, gonadotropinai, ATC kodas – G03GA08.
Veikimo mechanizmas	
Moterims svarbiausias FSH poveikis parenteraliai jį vartojant yra subrendusių Grafo folikulų vystymasis. Gydant Gonal-f moteris, kurioms nevyksta ovuliacija, siekiama, kad subręstų atskiras Grafo folikulas, nuo kurio kiaušinėlis atsiskirs pavartojus žmogaus chorioninio gonadotropino.	Ovitrelle vartojamas skatinti galutinį folikulo subrendimą ir ankstyvą geltonkūnio vystymąsi po medicininių produktų, stimuliuojančių folikulo augimą, pavartojimo.

## 2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogenezinei gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. *Gonal-f* (alfa folitropinas) ir *Ovitrelle* (chorioninis alfa gonadotropinas) yra vaistiniai preparatai nevaisingumui gydyti, įskaitant dirbtinį apvaisinimą. Šie vaistai veikia patogenezinei ir yra sudėtinė nevaisingumo gydymo dalis.

### 3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

#### *Gonal-f*

- *Bergh C et al. Recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH; Gonal-F) versus highly purified urinary FSH (Metrodin HP): results of a randomized comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques. Hum Reprod. 1997 Oct;12(10):2133-9. PubMed PMID: 9402268.*
- *Frydman R. et al. A double-blind, randomized study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH; Gonal-F) with highly purified urinary FSH (Metrodin) HP) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. The French Multicentre Trialists. Hum Reprod. 2000 Mar;15(3):520-5. PubMed PMID: 10686190.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas			
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
Bergh et al.	1				1		1	4
Frydman et al.	1			1	1		1	4

\* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balu.

\*\* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balu.

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

#### *Gonal-f*

Bergh et al. tyrimas – tai perspektyvinis, randomizuotas klinikinis tyrimas lyginantis rekombinantinio folikulus stimuliuojančio hormono (r-FSH) ir iš šlapimo išskirto folikulus

stimuliuojančio hormono (u-FSH) efektyvumą ir saugumą skiriant pacientėms, kurioms reikalinga ovuliacijos stimuliacija taikant dirbtinį apvaisinimą, įskaitant intracitoplazminę spermatozoidų injekciją (ISCI). Tyrime dalyvavo 18–38 metų pacientės, kurioms praecityje buvo taikytos ne daugiau nei 3 dirbtinio apvaisinimo procedūros, turinčios nevaisingumą dėl įvairių priežasčių (kiaušintakių ligos, lengvos stadijos endometriozė, vyro nevaisingumas ar kita).

Visoms 235 pacientėms iš pradžių buvo skiriama 300 mcg buserelino 3xd likus 1 sav. iki laukiamų mėnesinių. Po to 235 pacientės santykiu 1:1 buvo randomizuotos į 2 grupes: 119 pacienčių buvo skirta r-FSH, 114 pacienčių skirta u-FSH. Buserelinas ir FSH buvo skiriami tol, kol buvo subrandintas folikulas (kiaušidžių tyrimo ultragarsu metu stebima bent vienas folikulas >18 mm ir du folikulai >16 mm), paskutinė injekcija skirta per 24 h iki ChG skyrimo. Po FSH kurso, pacientėms, kurioms buvo pasiekti nustatyti kriterijai, buvo skiriamas žmogaus chorioninis gonadotropinas (ChG). R-FSH grupėje ChG buvo skirta visoms pacientėms, u-FSH grupėje ChG skirta 102 (89%) pacientėms. Oocitai paimti 36–38 h po ChG skyrimo, po įvertinimo apvaisinti *in vitro*, 2–3 parą po įvertinimo įsodinti. Paprastai buvo įsodinami 2 embrionai. Priklausomai nuo  $\geq 12$  mm diametro folikulų kiekio ChG skyrimo dieną, liuteininei fazei palaikyti buvo skiriamos ChG poodinės injekcijos (esant <15 folikulų) arba aliejinio natūralaus progesterono ( $\geq 15$  folikulų) iki neigiamo nėštumo testo arba 3 nėštumo savaičių. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo vidutinis paimtų oocitų skaičius tenkantis vienai pacientei, gavusiai ChG. Antrinės vertinamosios baigtys buvo FSH 75 TV ampulių, sunaudotų stimuliacijai, skaičius; pacienčių, kurioms reikėjo padidinti FSH dozę skaičius; FSH stimuliacijos dienų skaičius; estradiolio koncentracija stimuliacijos metu; >10 mm diametro folikulų skaičius ChG skyrimo dieną.

Paimtų oocitų skaičius, tenkantis vienai pacientei ( $\pm$  standartinis nuokrypis, SD) buvo statistiškai reikšmingai didesnis r-FSH grupėje palyginus su u-FSH grupe, atitinkamai  $12,2 \pm 5,5$  ir grupe  $7,6 \pm 4,4$  (skirtumas tarp grupių  $p < 0,0001$ ). Mažesnei daliai pacienčių r-FSH grupėje reikėjo didinti FSH dozę 7 dieną, palyginus su u-FSH grupe, atitinkamai 56% vs 23%. FSH skyrimo trukmė (dienomis) ir FSH 75 TV ampulių skaičius buvo statistiškai reikšmingai mažesni r-FSH grupėje palyginus su u-FSH grupe ( $p < 0,0001$ ). Folikulų, kurių diametro >10 mm, skaičius ChG skyrimo dieną buvo statistiškai reikšmingai didesnis r-FSH grupėje negu u-FSH ( $p < 0,002$ ). Nors ChG skyrimo dieną estradiolio koncentracija buvo statistiškai patikimai didesnė r-FSH grupėje ( $6,55 \pm 5,75$  vs  $3,95 \pm 3,9$  nmol/l), tačiau endometriumo storis ChG skyrimo dieną tarp grupių reikšmingai nesiskyrė.

Frydman et al. tyrimas – tai perspektyvinis, randomizuotas, dvigubai aklas tyrimas. Jo metu buvo lyginamas rekombinantinio folikulus stimuliuojančio hormono (r-FSH) ir iš šlapimo išskirto folikulus stimuliuojančio hormono (u-FSH) efektyvumas ir saugumas skiriant pacientėms, kurioms reikalinga ovuliacijos stimuliacija taikant dirbtinį apvaisinimą, įskaitant intracitoplazminę spermatozoidų injekciją (ISCI).

Iš pradžių pacientėms buvo skiriama gonadotropiną atpalaiduojančio hormono agonisto (triptorelino, leuprorelino, nafarelino arba buserelino). Pasiekus hipofizės desensitizaciją patvirtintą ultragarsiniu tyrimu, rodančiu kiaušidžių aktyvumo sumažėjimą (endometriumo storis <7 mm ir/ar serumo estradiolio koncentracija  $\leq 50$  pg/ml) pacientės randomizuotos į 2 grupes: r-FSH (n=139) ir u-FSH (n=139). FSH buvo skiriama poodinėmis injekcijomis 150 TV/d. doze pirmas 6 dienas, 7-ą dieną buvo vertinamas kiaušidžių atsakas ir galėjo būti koreguojama FSH dozė. FSH ir gonadotropiną atpalaiduojančio hormono agonisto buvo skiriama kol buvo pasiekti kriterijai galutiniam folikulo subrandinimui (kiaušidžių tyrimo ultragarsu metu stebima bent vienas folikulas >18 mm ir du folikulai >16 mm diametro). Paskutinė injekcija skirta per 24 h iki ChG injekcijos. Oocitai paimti 36–38 h po ChG skyrimo, įvertinti ir apvaisinti *in vitro*. Embrionai įsodinti po 2–3 d. nuo oocitų paėmimo. R-FSH ir u-FSH grupėse bent vienas oocitas buvo paimtas atitinkamai 128 (92%) ir 113 (81%) pacienčių. Liuteininė fazė palaikyta skiriant natūralų progesteroną nuo embrionų įkėlimo dienos iki neigiamo nėštumo testo ar mažiausiai 12 dienų.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo vidutinis paimtų oocitų kiekis tenkantis vienai pacientei, gavusiai ChG. Antrinės vertinamosios baigtys buvo FSH 75 TV ampulių skaičius, sunaudotas stimuliacijai; pacienčių, kurioms reikėjo padidinti FSH dozę, skaičius; FSH stimuliacijos dienų skaičius; estradiolio koncentracija stimuliacijos metu; folikulų, kurių diametras >12 mm, skaičius ChG skyrimo dieną.

Statistiškai reikšmingai daugiau oocitų ( $\pm$  standartinis nuokrypis, SD) buvo paimta r-FSH grupėje palyginus su u-FSH, atitinkamai  $11 \pm 5,9$  ir  $8,8 \pm 4,8$ ,  $p=0,002$ . Gautų embrionų skaičius r-FSH grupėje taip pat buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei u-FSH, atitinkamai  $5,1 \pm 3,7$  ir  $3,5 \pm 2,9$ ,  $p=0,0001$ . FSH skyrimo trukmė (dienomis) ir FSH 75 TV ampulių skaičius buvo statistiškai reikšmingai mažesni r-FSH grupėje palyginus su u-FSH grupe. Folikulų, kurių diametras >12 mm, skaičius ChG skyrimo dieną buvo statistiškai patikimai didesnis r-FSH grupėje palyginus su u-FSH, atitinkamai  $12,1 \pm 5,2$  ir  $10,4 \pm 4,6$ ,  $p=0,005$ .

### Ovitrelle

- *Driscoll (2000). Driscoll GL et al. A prospective, randomized, controlled, double-blind, double-dummy comparison of recombinant and urinary HCG for inducing oocyte maturation and follicular luteinization in ovarian stimulation. Hum Reprod. 2000 Jun; 15 (6):1305-10. PubMed PMID:10831560.*
- *ERHCG (2000). Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation for assisted reproduction treatment – recombinant HCG versus urinary HCG. The European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group. Hum Reprod. 2000 Jul; 15 (7):1446-51. PubMed PMID: 10875887.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
<i>Driscoll et al.</i>	1			1	1		1	4
<i>ERHCG</i>	1			1	1		1	4

\* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balu.

\*\* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balu.

Driscoll et al. Tai randomizuotas, kontroliuojamas, dvigubai aklas III fazės kliniškinis tyrimas, lyginantis rekombinantinį žmogaus chorioninį gonadotropiną (r-ChG) ir iš šlapimo išskirtą žmogaus chorioninį gonadotropiną (u-ChG) skatinant oocitų brendimą ir folikulinę liuteinizaciją. Tyrimo tikslas buvo įrodyti vienodą r-ChG ir u-ChG folikulo subrendimo skatinimo efektyvumą. Tyrime dalyvavo moterys, kurioms buvo atliekama dirbtinio apvaisinimo procedūra. Dalyvių amžiaus vidurkis ( $\pm$  standartinis nuokrypis, SD) buvo  $32 \pm 4$  metai. 84 pacientės santykiu 1:1 buvo randomizuotos į dvi grupes: r-ChG (n=44) ir u-ChG (n=40). r-ChG grupėje pacientėms buvo skiriama 250 mcg (5000 TV) r-ChG poodinė injekcija ir placebo injekcija į raumenis; u-ChG grupėje buvo skiriama 5000 TV u-ChG intraraumeninė injekcija ir poodinė placebo injekcija. Daugiau pacienčių su pirminiu nevaisingumu buvo r-ChG grupėje palyginus su u-ChG, atitinkamai 79,5% ir 57,5%. Dažniausia nevaisingumo priežastis r-ChG ir u-ChG grupėse buvo vyrų nevaisingumas, atitinkamai 55,8% ir 55,1%.

Tyrimo pradžioje pacientėms buvo skiriama 400 mcg intranazalinio nafarelino 2xd, kad būtų nuslopinta hipofizė (estradiolio <180 pmol/l, progesterono <4 nmol/l, liuteinizuojančio hormono <3,0

IU/l). Pradėjus skirti folikulus stimuliuojančio hormono (FSH, *Gonal-F*) nafarelino dozė buvo mažinama iki 200 mcg 2xd. Nafarelino ir *Gonal-F* buvo skiriama tol, kol buvo subrandintas folikulas (didžiausio folikulo diametras >18mm, bent dviejų kitų folikulų bendras diametras >16mm, estradiolio koncentracija >550 pmol/folikului, kumuliatyvinė *Gonal-F* dozė <7500 TV). Abiejose grupėse ChG skirta per 24 h nuo paskutinės FSH dozės. Paimti ir įvertinti oocitai buvo apvaisinti in vitro, ir po 2-3 dienų nuo oocitų paėmimo ne daugiau kaip 3 embrionai buvo įsodinti (dažniausiai 2). Nuo oocitų paėmimo dienos 2 savaites arba iki pirmos mėnesinių dienos liuteininė fazė buvo palaikoma progesteronu (200 mg/d). Moterims, kurioms mėnesinės neprasidėjo, 18-21 dieną po ChG skyrimo atliktas kraujo tyrimas bei 42 dieną – ultragarsinis tyrimas.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendras paimtų oocitų skaičius, tenkantis vienai pacientei po ChG skyrimo. Antrinės vertinamosios baigtys buvo pacienčių, kurioms buvo paimtas bent 1 oocitas, skaičius; paimtų oocitų skaičius; subrendusių oocitų skaičius; apvaisintų oocitų skaičius; implantacijos dažnis.

Pagal pagrindinę vertinamąją baigtį, tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingo skirtumo, bendras paimtų oocitų skaičius ( $\pm$  standartinis nuokrypis, SD), tenkantis vienai pacientei r-ChG ir u-ChG grupėse atitinkamai buvo  $10,8 \pm 4,5$  ir  $10,3 \pm 5,1$ . Atlikus statistinę analizę buvo patvirtintas ekvivalentiškas r-ChG ir u-ChG efektyvumas abiejose grupėse.

Pagal antrines vertinamąsias baigtis, statistiškai reikšmingų skirtumų nepastebėta. Visoms pacientėms buvo paimta bent po 1 oocitą. Implantacijos dažnio vertinimas nėra pilnas, nes dalis embrionų liko užšaldyti pasibaigus tyrimui. Serumo ChG ir progesterono koncentracijos buvo matuojamos liuteininės fazės metu. Vidutinė progesterono koncentracija r-ChG grupėje 6-7 dieną kraujyje buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei u-ChG grupėje. Statistiškai reikšmingai didesnė vidutinė ChG koncentracija kraujyje stebėta r-ChG grupėje (matuojant pirmą ChG skyrimo dieną, oocitų paėmimo dieną, embriono perkėlimo dieną, 6-7 dieną po ChG skyrimo). Užfiksuotų nėštumų skaičius r-ChG ir u-ChG grupėse buvo panašus, atitinkamai 6 (15,4%) ir 7 (19,4%).

ERHCG - tai randomizuotas, dvigubai aklas, paralelinių grupių klinikinis tyrimas palyginti r-ChG ir u-ChG efektyvumą ir saugumą moterims, kurioms yra skatinama ovuliacija dirbtinio apvaisinimo metu. 205 pacientės buvo randomizuotos santykiu 1:1, iš jų 190 gavo ChG. Įvertinus protokolo pažeidimus tyrime liko 172 pacientės: r-ChG (n=88) ir u-ChG (n=84). R-ChG grupėje pacientėms buvo paskirta 250 mcg r-ChG + placebo; u-ChG grupėje skirta 5000 TV u-ChG + placebo. Ir u-ChG, ir r-ChG buvo švirkščiamas vieną kartą po oda.

Tyrimo pradžioje pacientėms buvo skiriama 400 mcg intranazalinio nafarelino 2xd siekiant nuslopinti hipofizę (10-25 dienas pagal tyrimo centre taikomą praktiką). Hipofizės desensitizacija buvo patvirtinta sonoskopija (nėra kiaušidžių aktyvumo požymių, endometriumo storis <10 mm) ir estradiolio koncentracija serume <50 pg/ml. Po desensitizacijos patvirtinimo, pacientėms buvo skiriama rekombinantinio FSH (*Gonal-F* 1k/d, leidžiamas po oda). ChG buvo skiriama per 24 valandas nuo paskutinės rekombinantinio FSH ir nafarelino dozės. Liuteininės fazės palaikymui skirta mikronizuoto natūralaus progesterono į makštį (600 mg/d) po oocitų paėmimo iki mėnesinių pradžios ar mažiausiai 3 sav. nuo nėštumo patvirtinimo. Oocitai buvo paimami praėjus 34-36 h po ChG skyrimo. Po 2-3 dienų nuo oocitų paėmimo ir apvaaisinimo in vitro ne daugiau kaip 3 embrionai buvo įsodinti.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendras paimtų oocitų skaičius, tenkantis vienai pacientei po ChG skyrimo. Antrinės vertinamosios baigtys buvo pacienčių, kurioms buvo paimtas bent 1 oocitas, skaičius; paimtų oocitų skaičius, tenkantis >10 mm diametro folikulams ChG skyrimo dieną; subrendusių oocitų skaičius.

Vertinant pagrindinę vertinamąją baigtį statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta, bendras paimtų oocitų skaičius r-ChG ir u-ChG grupėse atitinkamai buvo 11,6 ir 10,6. Antrinės vertinamosios baigtys tarp grupių taip pat statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Kliniškai patvirtinto nėštumo dažnis r-ChG ir u-ChG grupėse buvo panašus, atitinkamai 33% ir 25%. Pastebėta, kad ChG koncentracija kraujyje pirmą ChG skyrimo dieną iki 6-7 dienos po ChG skyrimo buvo didesnė r-ChG

grupėje, palyginus su u-ChG grupe. Taip pat progesterono koncentracija kraujyje r-ChG grupėje buvo didesnė nei u-ChG grupėje pirmą ChG skyrimo dieną bei 6-7 dieną po ChG skyrimo.

### 3.3. Vaistinių preparatų saugumas

#### *Gonal-f*

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas, kiaušidžių cistos ir vietinės reakcijos injekcijos vietoje (pvz., skausmas, eritema, hematoma, patinimas ir (arba) sudirginimas injekcijos vietoje).

Dažnai nustatytas lengvas ar vidutinio sunkumo kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromas (KHSS), kuris turi būti laikomas būdinga stimuliavimo procedūros rizika. Sunkus KHSS pasireiškė nedažnai.

#### *Ovitrelle*

Klinikinių tyrimų metu buvo lygintos skirtingos Ovitrelle dozės. Stebėtos šios nuo dozės priklausančios nepageidaujamos reakcijos: kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromas (KHSS), vėmimas ir pykinimas. KHSS buvo stebėtas maždaug 4 % pacienčių, gydytų Ovitrelle; sunkus KHSS buvo stebėtas mažiau nei 0,5 % pacienčių.

### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 □
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 ■
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 □

\*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

\*\*Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

\*\*\*Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lėtinės ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

### 4. Išvada

Terapinė vertė: 14 balų (chorioninio alfa gonadotropino ir alfa folitropino derinio)

*Gonal-f* (alfa folitropinas) ir *Ovitrelle* (chorioninis alfa gonadotropinas) yra vaistiniai preparatai nevaisingumui gydyti, įskaitant dirbtinį apvaisinimą. Šie vaistai veikia patogeneziskai ir yra sudėtinė nevaisingumo gydymo dalis.

Šie vaistiniai preparatai yra įtraukti į Lietuvos akušerių ginekologų draugijos parengtą Nevaisingumo diagnostikos ir gydymo metodiką. Jie taip pat nurodyti kitų šalių nevaisingumo gydymo metodikose ir gairėse.

Vertinimui pateiktuose Gonal-f ir Ovitrelle tyrimuose šie vaistai (rekombinacinis chorioninis gonadotropinas ir rekombinacinis folikulus stimuliuojantis hormonas) buvo lyginti su iš šlapimo išskirtais natūraliais analogais. Tyrimai parodė, kad Gonal-f yra efektyvesnis negu iš šlapimo išskirtas folikulus stimuliuojantis hormonas ir kad Ovitrelle yra toks pat efektyvus kaip iš šlapimo išskirtas chorioninis gonadotropinas. Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad gydymas alfa folitropino (Gonal-f) ir chorioninio alfa gonadotropino (Ovitrelle) deriniu suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui.

Viršininkas



Gintautas Barcys