

Sveikatos apsaugos ministerijoje			
G	2017	A-11-06	T A
e0	m.	mėn. d.
Nr.			9-22680



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

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

2017 -11- 06

Į 2017-08-18

Nr. (1.18)RR-
2803
Nr. (1.2.10.3-
25)10-6806

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS (atnaujintas)**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

CETROTIDE (cetrotreliskas) 0,25 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Priešlaikinei ovuliacijai stabdyti, kai kontroliuojamai stimuliuojamos kiaušidės, o paskui paimamas oocitas ir atliekamas dirbtinis apvaisinimas.

Klinikinių tyrimų metu Cetrotide buvo vartojama kartu su žmogaus menopauziniu gonadotropinu, tačiau nedidelė vartojimo kartu su rekombinantiniu folikulus stimuliuojančiu hormonu (FSH) patirtis rodo, kad šio derinio veiksmingumas yra panašus.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Moterų nevaisingumas (N97)
Dirbtinis apvaisinimas (Z31.1)
Apvaisinimas in vitro (Z31.2)

1.4. Siūlomi apribojimai
Pagal registruotą indikaciją.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė: hormonai, slopinantys gonadotropinų išsiskyrimą, ATC kodas – H01CC02.

Veikimo mechanizmas

Cetroreliksas yra liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHRH) antagonistas. Jis konkuruoja dėl šių receptorių su endogeniniu LHRH ir taip kontroliuoja gonadotropinų (LH ir FSH) sekreciją.

Priklausomai nuo dozės cetroreliksas slopina LH ir FSH išsiskyrimą iš hipofizio.

Dozavimas

Vieno flakono, kuriame yra 0,25 mg cetroreliksu, turinys švirkščiamas kartą per parą (kas 24 valandas), ryte arba vakare. Po pirmos injekcijos patariama 30 min. stebėti, ar pacientei nepasireiškia alerginė arba pseudoalerginė reakcija.

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 □
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 □
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziškai gydyti	5 ■

2.3. Cetroreliksas yra liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHRH) antagonistas, kuris kartu su menopauziniu gonadotropinu ir chorioniniu gonadotropinu vartojamas pagalbiniam apvaisinimui. Vaistinis preparatas veikia patogeneziskai ir yra sudėtinė nevaisingumo gydymo dalis. Šiuo metu į kompensuojamųjų vaistų sąrašą yra įrašyti tik chorioninis alfa gonadotropinas ir alfa folitropinas. Šie vaistai turi būti vartojami arba su GnRH agonistais arba GnRH antagonistais (pvz., cetroreliksu). Kol kas nei GnRH agonistai, nei GnRH antagonistai pagalbinio apvaisinimo procedūroms nekompensuojami.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. Albano. Albano C et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. *European Cetrorelix Study Group. Hum Reprod.* 2000 Mar; 15(3):526-31. *PubMed PMID: 10686191.*
2. Olivennes. Olivennes F et al. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetrorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). *Fertil Steril.* 2000 Feb; 73(2):314-20. *PubMed PMID: 10685535.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas			Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
Albano et al.	1					1	2	
Olivennes et al.	1					1	2	

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- Albano et al.

Tai randomizuotas perspektyvinis 3 fazės klinikinis tyrimas lyginantis liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHRH) antagonisto cetrorelikso ir LHRH agonisto buserelino veiksmingumą ir saugumą skiriant pacientėms, kurioms buvo atliekamas pagalbinis apvaisinimas, naudojant kiaušidžių stimuliaciją. Buvo taikomas dirbtinis apvaisinimas *in vitro* (*in vitro fertilisation* - IVF) ar intracitoplazminė spermos injekcija. Pacientės santykiu 2:1 buvo randomizuotos į dvi grupes: cetrorelikso (n=188) ir buserelino (n=85). Tyrime dalyvavo <39 metų pacientės su reguliariu 24-35 dienų mėnesinių ciklu, normalia kiaušidžių funkcija, kai prieš tai buvo taikytos ne daugiau nei 3 dirbtinio apvaisinimo *in vitro* ar intracitoplazminės spermos injekcijos procedūros.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo paciencių dalis, pasiekusi žmogaus chorioninio gonadotropino (ChG) skyrimą (atitiko HCG skyrimo kriterijus). Cetrorelikso grupėje kiaušidžių stimuliacija pradėta žmogaus menopauziniiais gonadotropiniais (MG) po 2 ampules (150 TV) nuo 2-3 menstruacinio ciklo dienos, viso buvo tęsiamas 5 dienas. MG dozė buvo koreguojama pagal kiaušidžių atsaką, kuris vertintas matuojant estradiolio koncentraciją ir atliekant kiaušidžių ultragarsinį tyrimą. Cetrorelikso 0,25 mg po oda pradėta skirti nuo 6 MG skyrimo dienos iki ChG skyrimo imtinai. Buserelino grupėje pacientėms buvo skiriama 150 µg buserelino 4xd. intranazaliai nuo menstruacinio ciklo liuteininės fazės vidurio, viso 2-3 sav. Pasiekus hipofizės desensitizaciją buvo pradėta kiaušidžių stimuliacija skiriant po dvi MG ampules kaip ir cetrorelikso grupėje. MG buvo skiriama jeigu estradiolio koncentracija ≤50 pg/ml, progesterono koncentracija ≤1 ng/ml, FSH ≤10 TV/l, LH ≤10 TV/l, nebuvo kiaušidžių cistos ≥2 cm diametro. Buserelino buvo skiriama iki ChG skyrimo dienos imtinai. Galutiniam oocitų subrandinimui buvo skiriama 10 000 TV ChG, kai bent 1-o folikulo vidutinis diametras buvo ≥20 mm ir estradiolio koncentracija serume ≥1 200 pg/ml. Kad būtų išvengta kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromo, ChG nebuvo skiriama ir ciklas buvo nutraukiamas esant > 12 folikulų, kurių vidutinis diametras ≥ 15 mm ir/ar estradiolio koncentracija ≥ 4 000 pg/ml. Oocitai buvo paimti praėjus 36 h po ChG injekcijos transvaginalinės adatinės aspiracijos būdu, ultragarso kontrolėje. Po 2-3 dienų į gimdą buvo perkelta ne daugiau 3 embrionų, kiti embrionai užšaldyti vėlesniam naudojimui. Visoms pacientėms liuteininės fazės palaikymui skirtos ChG injekcijos (jei estradiolio koncentracija serume <2000 pg/ml) ar natūralus mikronizuotas progesteronas intravaginaliai pagal centro taisykles.

ChG skyrimą (pagrindinę vertinamąją baigtį) pasiekė 181 (96,3%) pacientė cetrorelikso grupėje ir 77 (90,6%) pacientės buserelino grupėje. Cetrorelikso grupėje buvo sunaudota statistiškai mažiau ChG ampulių nei buserelino grupėje, atitinkamai $23,6 \pm 8,5$ vnt. vs $25,6 \pm 7,6$ vnt., $p < 0,01$. Taip pat cetrorelikso grupėje ChG buvo skiriama statistiškai reikšmingai trumpiau palyginus su buserelino grupe, atitinkamai $10,6 \pm 2,3$ dienų vs $11,4 \pm 1,8$ dienų, $p < 0,01$. Iš 181 pacientės cetrorelikso grupėje,

kuriai buvo skiriama ChG - 178 pacientėms buvo paimti oocitai, likusioms nebuvo pakankamo kiaušidžių atsako. Buserelino grupėje visoms pacientėms, kurios gavo ChG buvo paimti oocitai. Klinikinių baigčių rezultatai pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė

	Cetrorelikso	Buserelinas	P
Pradėta ciklų	188	88	
Pacienčių, kurioms paimti oocitai, sk.	178	77	
Embrionų įkėlimų sk. (% nuo pradėtų ciklų)	157(83,5)	67(78,8)	SN
Klinikinių nėštumų sk. (% nuo pradėtų ciklų)	42(22,3) ^a	22(25,9)	SN
Persileidimų sk.	7	2	
Negimdinių nėštumų sk.	1	0	
Gimdymų sk. (% nuo pradėtų ciklų)	34(18,1)	19(22,4)	SN
Vienas vaikas	26 ^b	17	
Dvyniai	8	2	
Gimusių kūdikių sk. (% nuo įkeltų embrionų)	42(12,2)	21(14,3)	

^a įskaitant vieną pacientę po intrauterinės inseminacijos. ^b vienas negyvagimis. SN – skirtumas nereikšmingas.

- Olivennes et al.

Tai atviras randomizuotas perspektyvinis klinikinis tyrimas vertinantis cetrorelikso efektyvumą taikant pagalbinį apvaisinimą. Tyrime dalyvavo 169 18-39 metų moterys su reguliariu 24-35 d. mėnesinių ciklu, normalia kiaušidžių funkcija, kurioms prieš tai buvo taikytos ne daugiau nei 3 pagalbinio apvaisinimo procedūros. Jos santykiu 3:1 buvo randomizuotos į 2 grupes: cetrorelikso ir triptorelino. Tyrimo vaistų negavo 15 pacienčių, iš jų 11 cetrorelikso grupėje ir 4 triptorelino grupėje. Į analizę įtrauktos visos randomizuotos ir gydymą gavusios pacientės.

Tyrimo tikslas įvertinti cetrorelikso (GnRH antagonisto protokolas) efektyvumą priešlaikinės liuteinizuojančio hormono (LH) bangos prevencijai lyginant su prailgintu veikimo trimitrelinu (ilgasis GnRH agonisto protokolas).

Pagrindinė vertinamoji baigtis – pacienčių, nepatyrusių priešlaikinės LH bangos, dalis.

Kiaušidžių stimuliacija pradėta žmogaus menopauziniu gonadotropinu (MG, Menogon), po 2 ampules (150 TV) nuo 2 menstruacinio ciklo dienos, skiriant 4 dienas, po to dozę koreguojant pagal kiaušidžių atsaką. Vienkartinė 3 mg cetrorelikso dozė buvo skirta 7-ą MG skyrimo dieną, jei estradiolio koncentracija serume buvo >400 pg/ml.

Triptorelino grupėje buvo skirta 3,75 mg ilgo veikimo triptorelino liuteininės fazės viduryje (18-22 dienos) prieš stimuliavimo ciklą. Stimuliacija MG pradėta mažiausiai praėjus 15 dienų po injekcijos, kai desensibilizacija patvirtinta (estradiolis ≥ 50 pg/ml, progesteronas ≤ 1 ng/ml, FSH ≤ 10 TV/l, LH ≤ 10 TV/l, ultragarsu kiaušidėse nerasta cistų). Pirmas keturias dienas MG skirtas po 2-3 ampules per dieną, po to dozė koreguota pagal individualų atsaką. Ciklo kontrolė buvo kaip ir skiriant cetrorelikso. ChG skirtas 10 000 TV doze, kai pastebėtas bent vienas ≥ 20 mm diametro folikulas ir estradiolio koncentracija serume ≥ 1200 pg/ml. Liuteininės fazės palaikymui intravaginaliai skirtas mikronizuotas progesteronas po 300-600 mg kasdien.

Vienkartinę 3 mg cetrorelikso dozę gavo 115 (90,4 %) pacienčių, iš jų 9 moterys gavo papildomą 0,25 mg cetrorelikso dozę ir 2 (1,7 %) moterys gavo dvi papildomas cetrorelikso dozes po 0,25 mg. Oocitai paimti 98,3 % pacienčių cetrorelikso grupėje ir 92,3% pacienčių triptorelino grupėje. Stimuliacijos trukmės vidurkis reikšmingai trumpesnis buvo cetrorelikso grupėje, paskirtų ampulių skaičius reikšmingai didesnis buvo triptorelino grupėje. Klinikinių baigčių rezultatai pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. Klinikinių vertinamųjų baigčių rezultatai

	Cetroreliksas	Triptorelinas	95% PI
Pacienčių, kurioms paimti kiaušinėliai, sk. (nuo gydytų)	113 (98,3)	36 (92,3)	-0,4 iki -12,5
Stimuliacijos trukmė (d.)	9,4 ± 1,4	10,7 ± 1,7	-1,9 iki -0,7
Ampulių sk.	24,3 ± 7,4	35,6 ± 15,1	-14,2 iki -7,2
Estradiolio lygis skiriant HCG (pg/ml)	1,786 ± 808	2,549 ± 1,194	-1,042 iki -368
Paimtų oocitų sk.	9,2 ± 5,1	12,6 ± 7,4	-5,6 iki -1,3
Subrendusių/II metafazės oocitų skaičius	7,2 ± 4,9	10,3 ± 7,4	-5,3 iki -1,2
Embrionų sk.	5,4 ± 3,5	7,5 ± 4,9	-3,7 iki -0,6
Įkeltų embrionų sk.	2,6 ± 0,9	2,7 ± 0,6	-0,3 iki -0,3
Klinikinio nėštumo dažnis/PK (%)	22,6	28,2	-23,9 iki 12,3
Persileidimų dažnis (%) (persileidimai/nėštumai)	15,4 (4/26)	27,3 (3/11)	-41,6 iki 17,9
Negimdinio nėštumo dažnis (%) (negimdinis nėštumas/nėštumai)	7,7 (2/26)	0 (0/11)	—
Besitęsiantis nėštumas/PK (%)	18,3	23,1	-20,2 iki 8,9
Besitęsiantis nėštumas/įkelti embrionai (%)	21,2	27,3	-22,9 iki 11,0
KHSS dažnis (%)	3,5	11,1	-18,4 iki 3,2
Pacientės, kurios dėl KHSS hospitalizuojamos(%)	1,8	5,6	-11,7 iki 4,1

Tyrimo rezultatai parodė, kad GNRH antagonisto (cetrorelikso) protokolai gali būti alternatyva įlgajam GnRH (triptorelino) protokolui.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

- Albano et al.

Dažniausiai stebėtas nepageidaujamas poveikis yra lokalių injekcijų vietos reakcijos: eritema, patinimas ir niežulys, kurios paprastai buvo laikinos ir silpnos. 2 ir 3 laipsnių kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromas rečiau pasitaikė cetrorelikso grupėje palyginus su buserelino grupe, atitinkamai 1,1% ir 6,5%, $p=0,03$.

- Olivennes et al.

2 ir 3 laipsnių kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromas rečiau pasitaikė cetrorelikso grupėje, palyginus su triptorelino grupe, atitinkamai 3,5% ir 11,1%. Hospitalizacijų dažnis dėl kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromo rečiau pasitaikė cetrorelikso grupėje, nei triptorelino, atitinkamai 1,8% ir 5,6%.

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 <input type="checkbox"/>
---	-----------------------------

*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., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 14 balų.

Cetroreliksas yra liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono antagonistas. Vaistinis preparatas skirtas nevaisingumui, įskaitant pagalbinį apvaisinimą, gydyti kartu su menopauziniu ir chorioniniu gonadotropiniais.

Vertinimui pateiktuose klinikinuose tyrimuose cetrorelikso efektyvumas ir saugumas buvo lyginamas su buserelinu ir triptorelinu (GnRH agonistais). Šių vaistų efektyvumas vertinant nėštumų dažnį, gimdymų dažnį, gimusių kūdikių skaičių reikšmingai nesiskyrė.

Šiuo metu į kompensuojamųjų vaistų sąrašą yra įrašyti tik chorioninis alfa gonadotropinas ir alfa folitropinas. Šie vaistai turi būti vartojami arba su GnRH agonistais arba GnRH antagonistais (pvz., cetroreliksu), kurie kol kas pagalbinio apvaisinimo procedūroms nekompensuojami.

Cetrotidas yra vienas iš būtinųjų vaistinių preparatų atliekant pagalbinio apvaisinimo procedūras, todėl jis suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daliai pacientų, kurie gali būti gydomi šiuo vaistiniu preparatu.

Viršinininkas

 Gintautas Barcys

