



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 Nr. (115)AR-2802
2017-06-06 Nr. (1.2.10.3-25)10-4788

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

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

DIPHERELINE (triptorelinas) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui; 0,1 mg.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Kiaušidžių stimuliacijai kartu su gonadotropiniais (žmogaus menopauzės gonadotropinu, žmogaus chorioniniu gonadotropinu, folikulus stimuliuojančiu hormonu) atliekant apvaisinimą *in vitro* ir embriono persodinimą, taip pat taikant kitas pagalbines apvaisinimo priemones.

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

Moterų nevaisingumas (N97).

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal registruotas indikacijas.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: gonadotropino išsiskyrimą skatinančio hormono analogai, ATC kodas – L02AE04

Veikimo mechanizmas

Triptorelinas yra sintetinis natūralaus gonadotropino išsiskyrimą skatinančio hormono analogas. Moterų nevaisingumui gydyti vartojamas triptorelinas slopina gonadotropinų sekreciją (FSH ir LH). Todėl užtikrinamas interkurentinio endogeninio LH piko slopinimas ir tokiu būdu padidinama folikulogenezės kokybė, subręstančių folikulų skaičius. Dėl to padidėja pastojimo tikimybė ciklo metu.

Dozavimas

Trumpas protokolas: vieno buteliuko turinys leidžiamas po oda vieną kartą per dieną, pradedant antrąją ciklo dieną (kartu pradedama kiaušidžių stimuliacija). Vaistas leidžiamas iki tos dienos, kurią numatoma skirti žmogaus chorioninio gonadotropino, t.y. vidutiniškai 10-12 dienų.

Ilgas protokolas: kasdien, pradedant antrąją ciklo dieną, po oda leidžiama triptorelino. Po hipofizės desensitizacijos ($E_2 < 50$ pg/ml, t.y. maždaug 15 dieną nuo gydymo pradžios) pradedama stimuliacija gonadotropiniais ir tęsiama kartu su triptorelino injekcijomis iki tos dienos, kurią bus skiriama žmogaus chorioninio gonadotropino.

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. Triptorelinas skirtas kiaušidžių stimuliavimui kartu su gonadotropiniais atliekant apvaisinimą *in vitro* ir embriono persodinimą. Gonadotropinai – alfa folitropinas ir chorioninis alfa gonadotropinas, jau yra įtraukti į kompensuojamųjų vaistų sąrašus, tačiau jie turi būti naudojami kartu su kontroliuojamos kiaušidžių stimuliacijos vaistais: GnRH agonistais ar GnRH antagonistais. Atsižvelgiant į tai, galima tvirtinti, kad triptorelinas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu nevaisingumui gydyti (pagalbiniam apvaisinimui), kuriam iki šiol gydymo nebuvo.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- *Prapas Y et al. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor IVF responders: a randomized clinical trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 166: 43–46.*
- *Schimberni M et al. Short gonadotropin-releasing hormone agonist versus flexible antagonist versus clomiphene citrate regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. Eur Review Med Pharmacol Sci 2016; 20: 4354-4361.*

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?*	Baltų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
Prapas Y et al.	1			0			0	1
Schimberni M et al.	1			0			0	1

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- Prapas Y et al.

Tai randomizuotas, atviras kontroliuojamas tyrimas, atliktas viename centre. Tyrime dalyvavo 330 pacienčių, kurioms nustatytas silpnas kiaušidžių atsakas ankstesnio pagalbinio apvaisinimo (IVF) ciklo metu (gauta 0-4 oocitai). Jos buvo randomizuotos dvi grupės. I grupei skirtas gydymas GnRH agonistu triptorelinu, o II grupei skirtas gydymas rekombinaciniu FSH (rFSH) – folitropinu beta (Puregon).

Visoms pacientėms vieną ciklą prieš stimuliaciją buvo skirta kontraceptiko (Gynofen), kuris pradėtas 2 ciklo dieną ir vartotas 21 d. ir paskutines 2 dienas kas tu su GnRH agonistu. Stimuliacijos procesuis agonisto grupėje kontroliuojamai kiaušidžių stimuliacijai naudotas triptorelinas (0,5 mg/d po oda), pradėtas 21 ciklo dieną prieš stimuliaciją. 2-ą menstruacijų dieną ar vėliau, kai estradiolio koncentracija buvo ≤ 50 pg/ml, triptorelino skirta 0,05 mg/d po oda, o kitoje grupėje 2-ą ciklo dieną skirta rFSH 450 TV/d, o 6 stimuliacijos dieną pridėta GnRH antagonisto (Orgalutran 0,25 mg). Ciklai buvo stebimi ir vertinami atliekant intravaginalinę sonoskopiją ir nustatant estradiolio koncentraciją kraujyje pradedant 2-ąją menstruacijų dieną ir kartojant 4-ąją stimuliacijos dieną. Paros rFSH dozė buvo koreguojama pagal atsaką. Nustačius bent vieną ≥ 17 mm folikulą ir estradiolio koncentraciją ≥ 500 pg/ml buvo skiriama 10000TV žmogaus chorioninio gonadotropino.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo gautų oocitų skaičius. Skiriant gydymą triptorelinu vidutiniškai buvo gauti $3,01 \pm 0,9$ oocitai ir skiriant GnRH antagonistus vidutiniškai buvo gauti $2,64 \pm 1,1$ oocitai, $p=0,001$.

Laboratory and pregnancy outcomes.

	Group I n=162	Group II n=168	P value
Oocytes retrieved (mean \pm SD)	3.01 ± 0.9	2.64 ± 1.1	.001
MII oocytes (mean \pm SD)	2.37 ± 1.13	2.17 ± 1.20	NS
Fertilization rate, n (%)	302/423 (71.3)	268/382 (70.15)	NS
Embryos transferred (mean \pm SD)	2.08 ± 0.8	1.92 ± 0.8	NS
Embryo quality (mean \pm SD)	2.7 ± 1.6	2.14 ± 0.6	<.001
Overall cancellation rate, n (%)	25/162 (15.4)	38/168 (22.6)	NS
Implantation rate, n (%)	62/293 (21.16)	54/249 (21.6)	NS
Clinical pregnancy rate/cycle, n (%)	58/162 (35.8)	43/168 (25.6)	.03
Clinical pregnancy rate/transfer, n (%)	58/137 (42.3)	43/130 (33.1)	NS

Antrinės vertinamosios baigtys:

- Gautų brandžių oocitų skaičius. Skiriant gydymą triptorelinu vidutiniškai buvo gauti $2,37 \pm 1,13$ brandūs oocitai ir skiriant GnRH antagonistus vidutiniškai buvo gauti $2,17 \pm 1,20$ brandūs oocitai, $p>0,05$.

- Apvaisinimo dažnis. Skiriant gydymą triptorelinu apvaisinimo dažnis buvo 71,3% (302 iš 423) ir skiriant GnRH antagonistus apvaisinimo dažnis buvo 70,15% (268 iš 382), $p>0,05$.

- Perkelti embrionai. Skiriant gydymą triptorelinu vidutiniškai buvo perkelti $2,08 \pm 0,8$ embrionai ir skiriant GnRH antagonistus vidutiniškai buvo perkelti $1,92 \pm 0,8$ embrionai, $p > 0,05$.

- Embrionų kokybė. Skiriant gydymą triptorelinu vidutinė embrionų kokybė buvo $2,7 \pm 1,6$ balo ir skiriant GnRH antagonistus vidutinė embrionų kokybė buvo $2,14 \pm 0,6$ balo, $p < 0,001$.

- Bendras nutraukimo dažnis. Skiriant gydymą triptorelinu bendras nutraukimo dažnis buvo 15,4% (25 iš 162) pacientų ir skiriant GnRH antagonistus bendras nutraukimo dažnis buvo 22,6% (38 iš 168) pacientų, $p < 0,05$.

- Implantacijos dažnis. Skiriant gydymą triptorelinu vidutinis implantacijos dažnis buvo 21,16% (62 iš 293) ir skiriant GnRH antagonistus vidutinis implantacijos dažnis buvo 21,6% (54 iš 249), $p > 0,05$.

- Klinikinio nėštumo dažnis tenkantis vienam ciklui. Skiriant gydymą triptorelinu vidutinis nėštumo dažnis per ciklą buvo 35,8% (58 iš 162) pacientų ir skiriant GnRH antagonistus vidutinis nėštumo dažnis per ciklą buvo 25,6% (43 iš 168) pacientų, $p = 0,03$.

- Klinikinio nėštumo dažnis tenkantis perkeltam embrionui. Skiriant gydymą triptorelinu vidutinis nėštumo dažnis tenkantis perkeltam embrionui buvo 42,3% (58 iš 137) ir skiriant GnRH antagonistus vidutinis nėštumo dažnis tenkantis perkeltam embrionui buvo 33,1% (43 iš 130) pacientų, $p > 0,05$.

Išvada: Pateikto klinikinio tyrimo Prapas et al. (2013) duomenimis, skiriant gydymą triptorelinu statistiškai patikimai buvo gauta daugiau oocitų bei buvo geresnė gautų embrionų kokybė. Skiriant moterų nevaisingumo gydymui triptorelino, daugiau pacienčių nustatomas klinikinis nėštumas nei skiriant GnRH antagonistų, tačiau aiškių statistiškai patikimų duomenų negauta.

- Schimberni M et al.

Vieno tyrimo centro randomizuotas tyrimas, kurio metu buvo vertinamas trijų skirtingų kiaušidžių stimuliacijos protokolų efektyvumas ir tinkamiausias protokolai moterims, kurių atsakas buvo silpnas. Tyrimo dalyvavo 234 pacientės. Jos buvo suskirstytos į 3 tyrimo grupes: (A) klomifeno citrato (CC) plus didelė gonadotropinų dozė ir GnRH antagonistas, (B) lankstaus GnRH antagonisto protokolo ir (C) trumpo GnRH agonisto protokolo.

Pagrindinės vertinamosios baigtys:

- Klinikinio nėštumo dažnis. Klinikinio nėštumo dažnis didžiausias buvo C grupėje – 29,3%, A grupėje klinikinis nėštumas buvo nustatytas 5,9% pacientų ir B grupėje – 14,1% pacientų, skirtumas su A grupe buvo statistiškai reikšmingas, atitinkamai $p < 0,001$ ir $p = 0,029$.

- Implantacijos dažnis. Implantacijos dažnis taip pat didžiausias buvo C grupėje – 19,2% atvejų, A grupėje implantacija buvo nustatyta 4,8% atvejų ir B grupėje – 9,3%, atitinkamai $p = 0,0032$ ir $p = 0,040$.

Antrinės vertinamosios baigtys:

- Bendra gonadotropinų dozė. Vertinant bendrą gonadotropinų dozę, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta.

- Stimuliacijos dienos. Vertinant stimuliacijos dienų skaičių, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta.

- Estradiolio koncentracija išgaunant oocitus. Estradiolio koncentracija išgaunant oocitus C grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnė, negu A ir B grupėse: atitinkamai $1480 \pm 823,8$ pg/mL, $1045,48 \pm 583,7$ pg/mL ir $903,65 \pm 651,9$ pg/mL, abiem atvejais $p < 0,001$.

- Endometriumo storis išgaunant oocitus. Endometriumo storis išgaunant oocitus C grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnis, negu A ir B grupėse: atitinkamai $10,2 \pm 1,74$ mm, $8,4 \pm 1,6$ mm ir $8,7 \pm 2,3$ mm, abiem atvejais $p < 0,001$.

- Dominuojančių folikulų skaičius. Dominuojančių folikulų skaičius C grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnis, negu A ir B grupėse: atitinkamai $5,2 \pm 2,21$, $4,12 \pm 2,03$ ir $4,0 \pm 2,2$, abiem atvejais $p < 0,01$.

- Gautų oocitų skaičius. Vertinant gautų oocitų skaičių, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta.

- Gautų brandžių oocitų skaičius. Gautų brandžių oocitų skaičius C grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnis negu A ir B grupėse, atitinkamai $3,13 \pm 2,12$, $2,31 \pm 2,05$ ir $2,3 \pm 1,7$, abiem atvejais $p < 0,015$.

- Visų gautų embrionų skaičius. Visų gautų embrionų skaičius C grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnis negu A grupėje ir panašus kaip B grupėje, atitinkamai $1,8 \pm 1,7$, $1,0 \pm 1,2$ ir $2,0 \pm 1$.

- Visas perkeltų embrionų skaičius. Vertinant visų perkeltų embrionų skaičių, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Klinikinių tyrimų patirtis

Klinikiniame tyrime dalyvavo ir 0,1 mg triptorelinu buvo gydoma apytiksliai 1000 suaugusių moterų, kurioms buvo atliktas *in vitro* apvaisinimas pagal atitinkamą protokolą. Bendra klinikinio tyrimo metu gautų saugumo duomenų analizė apėmė farmakologinės grupės nepageidaujamus reiškinius, pavyzdžiui, hipogonadotropinio hipogonadizmo atvejus arba kartais pirminę hipofizės-kiaušidžių stimuliaciją.

Gydymo metu labai dažni ($\geq 1/10$) sutrikimai, dėl kurių paprastai nereikia nutraukti gydymo, buvo įvairaus intensyvumo karščio bangos, hiperhidrozė.

Labai dažni ($\geq 1/10$) gydymo pradžioje buvo dusimas, pilvo skausmas, kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromas, kiaušidžių padidėjimas, skausmas mažajame dubenyje.

Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$): depresija, nuotaikų kaita.

Nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$): depresija, kai vaistas skiriamas trumpalaikiam gydymui.

Labai retai ($< 1/10000$) buvo stebėta vietinių reakcijų: skausmas, eritema (paraudimas) injekcijos vietoje, uždegimas injekcijos vietoje.

Informacija, gauta vaistui esant rinkoje

Vaistui esant rinkoje, dėl IVF gydytoms moterims buvo registruoti labai reti ($< 1/10000$) papildomos nepageidaujamos reakcijos: angioedema, padidinto jautrumo reakcijos; galvos skausmas; regėjimo sutrikimai arba aptemęs regėjimas; dilgėlinė, niežulys, bėrimas.

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, pogrūpiui	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, pogrūpiui***	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 pogrūpis – 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 balai

Triptorelinas yra gonadotropino išsiskyrimą skatinančio hormono analogas, skirtas kiaušidžių stimuliacijai kartu su gonadotropiniais (žmogaus menopauziniu gonadotropinu, žmogaus chorioniniu gonadotropinu, folikulus stimuliuojančiu hormonu) atliekant pagalbinio apvaisinimo procedūrą.

Triptorelinas 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.

Viršininkas



Gintautas Barcys

