

Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos
 prie Lietuvos Respublikos
 sveikatos apsaugos ministerijos
 viršininko 2019 m. liepos
 įsakymo Nr.(1.4)1A–1128
 5 priedas

STANDARTIZUOTA FORMA SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTŲ ORGANIZACIJŲ POZICIJAI PATEIKTI	
Organizacijos pavadinimas	Lietuvos akušerių ginekologų draugija (LAGD)
Organizacijos teisinė forma	Asociacija
Formą užpildžiusio asmens kontaktai	Prof. dr. Žana Bumbulienė, el.p. sekretoriatas@lagd.lt
Vaistinio preparato pavadinimas (sugalvotas pavadinimas ir farmacinė forma)	MENOPUR 75 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Indikacija (kokiai ligai ar būklei gydyti skirtas vaistas)	MENOPUR skirtas nevaisingumui gydyti nurodytais klinikiniais atvejais: <ol style="list-style-type: none"> 1. Anovuliacija, įskaitant policistinių kiaušidžių sindromą (PKS), moterims, kurioms nėra organizmo atsako į gydymą klomifeno citratu. 2. Kontroliuojama kiaušidžių hiperstimuliacija daugybinių folikulų vystymosi indukcijai, taikant pagalbines apvaisinimo technologijas (<i>angl. assisted reproductive technologies, ART</i>; pavyzdžiui, <i>in vitro</i> fertilizacija/embriono transplantacija (IVF/ET), gametų intrafalopinis patalpinimas (<i>angl. gamete intrafallopian transfer, GIFT</i>) ir intracitoplazminė spermatozoido injekcija (ICSI)).
Pareiškėjo pasiūlytas apribojimas	Nėra
Klausimyno pateikimo data	2023 m. sausio 27 d.
Ar rengiant šį atsakymą jums teikė pagalbą asmenys, kurie nepriklauso jūsų organizacijai? Prašome nurodyti visus asmenis, kurie padėjo parengti informaciją ir užpildyti šią formą.	
Rengiant šį atsakymą, nedalyvavo asmenys, kurie nepriklausytų LAGD. Atsakymą padėjo parengti: Rimantas Gričius, gydytojas akušeris ginekologas, LAGD Nevaisingumo sekcijos pirmininkas. Raminta Baušytė, gydytoja akušerė ginekologė, LAGD Nevaisingumo sekcijos Valdybos narė.	
Kokios šiuo metu yra prieinamos gydymo galimybės indikacijai, kuriai ketinamas skirti vaistinis preparatas (įskaitant ir nemedikamentines priemones)? Prašome pažymėti, koks yra dominuojantis gydymo pasirinkimas ir kokiam gydymui yra teikiama pirmenybė? Paaiškinkite kodėl.	
MENOPUR skyrimo indikacijomis grįstas gydymas apima medikamentų skirtų kiaušidžių (hiper)stimuliacijai ir ovuliacijos indukcijai taikymą su/be lytinių santykių planavimu, pagalbinio apvaisinimo moters kūne (IUI – intrauterininė inseminacija) procedūromis ir pagalbinio apvaisinimo ne moters kūne (IVF/ICSI) procedūromis. Remiantis Lietuvoje galiojančiais teisės aktais, pagalbinio apvaisinimo ne moters kūne (IVF/ICSI) procedūros leidžiamos asmenims, sudariusiems santuoką ar registruotos partnerystės sutartį. Taip pat tokioms santuoką ar registruotos partnerystės sutartį poroms, kai moteris yra ne vyresnė kaip 42 metų amžiaus ir porai yra nustatytos įstatymų tvarka numatytos indikacijos bei nenustatyta kontraindikacijų pagalbinio apvaisinimo ne moters kūne procedūrų (IVF/ICSI) atlikimui.	

Privamojo sveikatos draudimo fondo (PSDF) lėšomis yra apmokama iki dviejų pagalbinio apvaisinimo ne moters kūne gydymo ciklą, apimant ir išlaidas tam tikriems kontroliuojamai kiaušidžių hiperstimuliacijai skirtiems vaistams. Šiuo atveju kiaušidžių stimuliacija yra net vadinama kontroliuojama kiaušidžių hiperstimuliacija, nes jos metu yra siekiama gauti didesnę (nei natūralaus mėnesinių ciklo metu susidaro), optimalius saugumo ir efektyvumo rezultatus atliekamos pagalbinio apvaisinimo ne moters kūne procedūros metu užtikrinantį kiaušialąsčių skaičių.

Šiuo metu Lietuvoje į Ligų ir kompensuojamųjų vaistų joms gydyti sąrašą (A sąrašą) kontroliuojamai kiaušidžių hiperstimuliacijai sukelti yra įtraukti tik vieni iš aptariamoms indikacijoms visame pasaulyje vartojamų gonadotropinų, tai yra rekombinantinio folitropino alfa preparatai - Gonol-F, Bemfola, Ovaleap. Vadovaujantis Pagalbinio apvaisinimo paslaugų teikimo ir jų apmokėjimo PSDF biudžeto lėšomis tvarkos aprašu jie yra skiriami, kai atliekamas gydymo ciklas su šiais TLK-10-AM kodais: N97.0, N97.1, N97.2, N97.3, N97.4, N97.8. 2022 m. LAGD yra išsiuntusi vertinimo poziciją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijai ir dėl kompensacijai teikto rekombinantinio folitropino delta (Rekovel) preparato.

Anovuliacijos, įskaitant ir PKS, gydymas gonadotropiniais, gali būti atliekamas ne tik IVF/ICSI gydymo ciklą metu, bet ir pagalbinio apvaisinimo moters kūne (IUI – intrauterinės inseminacijos) ar planuotų lytinių santykių gydymo ciklą metu, kai ankstesnis gydymas peroraliniais medikamentais, skirtais kiaušidžių stimuliacijai ir ovuliacijos indukcijai, buvo neefektyvus. Tokie gydymo ciklai gali būti atliekami nebūtinai tik susituokusioms ar partnerystės sutartį sudariusioms poroms (IUI ciklai gali būti atliekami tik santuoką ar registruotą partnerystę sudariusioms poroms, planuotų lytinių santykių ciklams šio reikalavimo nėra), tačiau jų išlaidos, apimant ir medikamentus, visais atvejais nėra apmokamos PSDF lėšomis. Šiuo atveju atliekamos kiaušidžių stimuliacijos siekis yra subrandinti vieną – dvi apvaisinimui tinkamas kiaušialąstes ir sukelti ovuliaciją (kaip natūraliame mėnesinių cikle).

Aptariamų vaisingumo sutrikimų gydymo ciklą metu gautų kiaušialąsčių skaičius ir jų brandumas yra pagrindiniai kintamieji, turintys įtakos nėštumo užsimezgimui ir tolimesniam vystymuisi, todėl galimybė kiaušidžių stimuliacijai ir ovuliacijos indukcijai skirti individualiai situacijai optimalius vaistus ir jų gydymo režimą yra itin reikšminga gydymo veiksmingumui. Visgi, Lietuvoje tokia praktika išlieka ribota, nes vieninteliai PSDF lėšomis apmokami tokio tipo medikamentai yra rekombinantinio folitropino (rFSH) alfa preparatai. Vien tik dėl kompensavimo mechanizmo jie yra ir pirmo pasirinkimo vaistai minėtoms indikacijoms. MENOPUR įsigijimas tik asmeninėms lėšomis dažnai pacientų porai yra per didelė finansinė našta, nes rekomenduojama mažiausia pradinė dienos dozė yra 75-150 TV, o trumpiausia vartojimo trukmė – 7 d. (tačiau neretai siekia ir 10 d., o individualiais atvejais dar ilgiau). Be to, gydymo eigoje vaistų dozė gali būti keičiama.

Taip pat pagrindinių tarptautinių vaisingumo sutrikimų ir reprodukcinės medicinos sričių organizacijų (*The National Institute for Health and Care Excellence, NICE; The European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE; The American Society for Reproductive Medicine, ASRM*) ir Lietuvos akušerių ginekologų draugijos parengtos Nevaisingumo diagnostikos ir gydymo metodikos rekomendacijos taip pat pabrėžia, kad kontroliuojamai kiaušidžių hiperstimuliacijai ir kiaušidžių stimuliacijai anovuliacijos, įskaitant ir PKS, atvejais gali būti naudojami abiejų tipų gonadotropinų preparatai: iš šlapimo išskirti, kuriems ir priklauso MENOPUR (menotropinas, žmogaus menopauzinis gonadotropinas, hMG) ir rekombinantiniai gonadotropinų preparatai.

Ar šiuo metu galioja kokios nors gydymo gairės ar yra rengiamos naujos, kuriose jau yra ar bus minimas analizuojamas vaistinis preparatas, ir kurios gali daryti įtaką analizuojamo vaisto skyrimo sąlygai? Jei galite, pateikite nuorodas į vertinamąjį vaistiniu preparatu gydomos ligos gydymo gaires

Iš šlapimo išskirtini gonadotropinai yra įtraukti į Lietuvos akušerių ginekologų draugijos parengtą Nevaisingumo diagnostikos ir gydymo metodiką (2019 m.). Jie tai pat nurodyti kitų šalių nevaisingumo gydymo metodikose ir gairėse, pagrindinių tarptautinių vaisingumo sutrikimų ir reprodukcinės medicinos organizacijų (NICE, ESHRE, ASRM) rekomendacijose: *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems. National Institute for Clinical Excellence: Guidance. London (UK): RCOG Press; 2004 February; National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems. NICE clinical guideline 156. Issued: February 2013. Last updated September 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG156>; Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, Kunicki M, La Marca A, Lainas G, Le Clef N, Massin N, Mastenbroek S, Polyzos N, Sunkara SK, Timeva T, Töyli M, Urbancsek J, Vermeulen N, Broekmans F. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. *Hum Reprod Open.* 2020 May 1;2020(2):hoaa009. doi: 10.1093/hropen/hoaa009. Erratum in: *Hum Reprod Open.* 2020 Dec 29;2020(4):hoaa067. PMID: 32395637; PMCID: PMC7203749; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. *Gonadotropin preparations: past, present, and future perspectives. Fertil Steril.* 2008 Nov;90(5 Suppl):S13-20. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.031. PMID: 19007609.*

Jei šis vaistinis preparatas bus kompensuojamas, kokius kitus (ar kitą) vaistinius (-į) preparatus (-ą) jis pakeis, jei bus skiriamas pagal siūlomą indikaciją ir pasiūlytą apribojimą?

MENOPUR (menotropinas, žmogaus menopauzinis gonadotropinas, hMG) gali pakeisti rekombinantinių gonadotropinų preparatų naudojimą anovuliacijos, įskaitant ir PKS, bei kontroliuojamos kiaušidžių hiperstimuliacijos pagalbinio apvaisinimo ne moters kūne procedūrų metu.

Ar VVKT vertinamas vaistinis preparatas nurodytai indikacijai gali būti vertinamas kaip pranašesnis nei jau dabar skiriamas gydymas? Jei taip, kodėl?

MENOPUR yra itin išgrynintas žmogaus menopauzinis gonadotropinas (hMG). Šiame preparate yra vienodi folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) ir liuteinizuojančio hormono (LH) biologinio aktyvumo kiekiai. Ši kombinuota sudėtis išskiria MENOPUR iš kitų kiaušidžių (hiper)stimuliacijai ir ovuliacijos indukcijai skirtų vaistų vaisingumo sutrikimų gydymo ir pagalbinio apvaisinimo procedūrų atlikimo tikslais.

Kiaušidžių folikulų vystymąsi ir ovuliaciją pagrinde kontroliuoja du hormonai – FSH ir LH. Tinkama jų sinergija yra būtina fiziologinei kiaušidžių veiklai, nėštumo užsimezgimui ir vystymuisi bei bendrai reprodukcinėi sveikatai. LH skatina lytinių hormonų - androgenų gamybą specialiose kiaušidžių folikulų ląstelėse – teka ląstelėse (*angl. theca cells*). Tik po to FSH androgenus paverčia pagrindiniais moteriškaisiais lytiniais hormonais - estrogenais kitose specialiose kiaušidžių folikulų ląstelėse – granuliozinėse ląstelėse (*angl. granulosa cells*). Didėjantis estrogenų kiekis organizme skatina LH koncentracijos augimą, o pasiekus LH piką, įvyksta ovuliacija. Tinkama estrogenų koncentracija organizme yra būtinas veiksnys pakankamam, apvaisinimui tinkamų, brandžių kiaušialąsčių susidarymui, o vėliau – embriono implantacijai ir vystymuisi.

Remiantis anksčiau aprašytais fiziologiniais mechanizmais, moksliniai tyrimai yra patvirtinę, kad LH koncentracija organizme turi reikšmingą įtaką kiaušialąsčių morfologinėms ir funkcinėms savybėms, yra svarbi mejozės, apvaisinimo, o taip pat nėštumo vystymosi procesuose. Jeigu organizme yra nepakankama LH koncentracija, vien tik FSH (nepriklausomai nuo jo koncentracijos organizme) negali užtikrinti tinkamos kiaušidžių stimuliacijos ir su tuo susijusių procesų, tai yra, kiaušidžių folikulų vystymosi ir pakankamos estrogenų koncentracijos organizme, reikalingos pasiekti pakankamą brandžių kiaušialąsčių susidarymą, efektyvius ovuliacijos ir liutenizacijos procesus. Atsižvelgiant į LH veikimą, estradiolio (aktyviausias estrogenų tipas, naudojamas įvertinti kiaušidžių veiklą, atliekant jo koncentracijos matavimą kraujyje) kiekis

IVF/ICSI ciklą metu, taikant gydymą MENOPUR, yra didesnis, nei gydymui naudojant rekombinantinių gonadotropinų preparatus. Į tai reikėtų atsižvelgti, stebint pacientės atsaką pagal estradiolio kiekį. Estradiolio kiekio skirtumų nenustatyta pacientėms, kurioms nevyksta ovuliacija, kai taikomi mažų dozių ovuliacijos indukcijos gydymo protokolai.

Daugiacentrio MEGASET-HR (*angl. The Menopur in Gonadotropin-releasing Hormone Antagonist Single Embryo Transfer–High Responde*) tyrimo rezultatai parodė, kad tebesitęsiančių nėštumų po pagalbinio apvaisinimo procedūrų, kai buvo perkelti švieži embrionai (embrionai, sukurti ir perkelti tos pačios pagalbinės apvaisinimo procedūros metu), dažnis hMG grupėje buvo 35,5 proc., o rFSH grupėje - 30,7 proc. Pirmojo perkėlimo veiksmingumas, apibūdinamas gyvo naujagimio gimimo dažniu po pirmojo šviežio ar atšildyto (ankstesnių pagalbinio apvaisinimo procedūrų metu sukurti embrionai, kurie liko nepanaudoti ir užšaldyti) embriono perkėlimo, buvo 52,2 proc. vartojant hMG ir 48,7 proc., vartojant rFSH (skirtumas 6,5 proc.). Taip pat MENOPUR vartojusių pacienčių grupėje, palyginti su rFSH grupe, buvo registruotas mažesnis ankstyvo nėštumo nutrūkimo dažnis po šviežių embrionų perkėlimo (14,3 ir 23,8 proc. atitinkamai) ir atšildytų embrionų perkėlimo (12,8 proc. ir 32,2 proc.). Kartu svarbu paminėti, kad MENOPUR vartojusių pacienčių grupėje, palyginti su rFSH grupe, buvo registruotas mažesnis kiaušidžių perstimuliacijos (hiperstimuliacijos) sindromo (viena iš pagrindinių ir sunkiausių pagalbinio apvaisinimo procedūrų būklių) dažnis (atitinkamai 9,7 proc. ir 21,4 proc.; skirtumas – 11,7 proc.). Be to, tyrimo metu nustatyta, kad hMG grupėje yra išleidžiama mažiau lėšų, siekiant susilaukti vieno gimusio gyvo naujagimio po atitinkamos pagalbinio apvaisinimo procedūros (šviežių ir atšildytų embrionų perkėlimo atvejais), lyginant su rFSH grupe.

Kitų tyrimų rezultatai atliepia MEGASET-HR duomenis. Taip pat yra kartotinai pabrėžiama, kad naudojant MENOPUR yra gaunama didesnė aukščiausios kokybės embrionų dalis, lyginant su rFSH.

Prašome apibūdinti, kaip siūlomas vaistinis preparatas būtų vartojamas klinikinėje, kasdienėje praktikoje (pavyzdžiui, apibūdinkite vieną ar kelias (kiek galite) kliniškes situacijas, kuriose skirti analizuojamą vaistą būtų labai tikslinga ar labiau naudinga nei dabar skiriamą gydymą).

MENOPUR būtų pirmas PSDF lėšomis apmokamas sudėtinis hormoninis preparatas naudojamas anovuliacijos metu, įskaitant ir PKS, bei kontroliuojamai kiaušidžių stimuliacijai pagalbinio apvaisinimo procedūrų metu.

MENOPUR viename preparate yra vienodo biologinio aktyvumo FSH ir LH, o ši sudėtis ypač tam tikrų vaisingumo sutrikimų metu yra siejama su didesniu nėštumų dažniu ir gyvų gimusių naujagimių skaičiaus rodikliu nei vartojant rFSH preparatus. Remiantis mokslinių tyrimų duomenis ir gerąja kliniškes praktika, MENOPUR būtų itin tikslinga skirti kliniškai sudėtingais atvejais, kai yra pasikartojantys nesėkmingi nevaisingumo gydymo ciklai, pacientės yra vyresnio reprodukcinio amžiaus, joms yra diagnozuotas hipogonadotropinis hipogonadizmas. Pacientėms, kurioms yra diagnozuotas hipogonadotropinis hipogonadizmas, šio vaisto apmokėjimas PSDF biudžeto lėšomis yra ypatingai svarbus, nes visais atvejais, kai tokios moterys planuoja nėštumą, joms turi būti skiriamas gydymas tiek FSH, tiek LH grupių preparatais. Tačiau iki šiol Lietuvoje joks LH grupės preparatas nėra apmokamas PSDF lėšomis, todėl juos pacientės įsigyja tik asmeninėmis lėšomis. Kartu išskirtinė MENOPUR sudėtis leidžia sumažinti injekcijų skaičių, nes ta pačia injekcija yra suleidžiami abu reikalingi hormonai (vienas dūris), o naudojant rekombinantinius atitikmenis, rFSH ir rLH yra leidžiami atskiromis injekcijomis (du dūriai). Tai svarbu įvertinti ir dėl to, kad kiaušidžių stimuliacijos vaistais trukmė dažniausiai siekia svyruoja tarp 7-10 d., o individualiais atvejais dar ilgiau.

Ar yra papildomos informacijos kuri gali būti svarbi šio vaisto vartojimui Lietuvoje (pavyzdžiui, gal šio vaisto saugumui ar/ir efektyvumui stebėti reikia specifinių tyrimų, kurie nėra plačiai atliekami Lietuvoje ar kita) ir į ką derėtų atkreipti dėmesį?

Nėra

<p>Paaiškinkite, kaip vertinamas vaistas padėtų pagerinti pacientų, kurie iki šiol negavo pakankamo, efektyvaus gydymo, būklę.</p>
<p>Lietuvoje šiuo metu yra kompensuojami tik rFSH preparatai. Tai riboja individualiu atveju optimalaus vaisto ir gydymo režimo parinkimą. MENOPUR įtraukimas į kompensuojamų vaistų kainyną suteiktų reikšmingą pridėtinę naudą nevaisingumo gydyme, siekiant subrandinti pakankamą morfologiškai ir funkciškai tinkamų kiaušialąsčių, kurios turėtų geresnes sėkmingo apvaisinimo, pastojimo ir nėštumo vystymosi galimybes, kiekį. Ypač tai yra aktualu daugiausia iššūkių keliančių klinikinių situacijų, tokių kaip pasikartojantys nesėkmingi nevaisingumo gydymo ciklai, vyresnio reprodukcinio amžiaus pacientės ir ypatingai pacientės, kurioms yra diagnozuotas hipogonadotropinis hipogonadizmas, metu.</p>
<p>Ligos paplitimas: jei žinote, prašome pateikti skaičių pacientų, kuriems Lietuvoje galėtų būti skiriamas gydymas nagrinėjamu vaistu.</p>
<p>Lietuvoje nevaisingumas paliečia apie 10–15 proc. porų arba maždaug kas šeštą porą. Kadangi Lietuvoje iš viso priskaičiuojama apie 1 mln. šeimų, manoma, kad iš jų vaisingumo sutrikimų turi apie 150 tūkst.</p> <p>Higienos instituto duomenimis, 2019 m. buvo registruoti 644 vyrų ir 6 744 moterų nevaisingumo atvejai, 2020 m. – 709 vyrų, 5560 moterų, 2021 m. – 944 vyrų, 6 631 moterų atvejais. Kasmet Lietuvoje pagalbinio apvaisinimo procedūromis pasinaudoja apie 1000-1500 nevaisingų porų, tačiau, manoma, kad dalis su vaisingumo sutrikimais susiduriančių žmonių dėl išliekančio nepakankamo gydymo paslaugų prieinamumo mūsų šalyje (apimant ir palankesnio vaistų kompensavimo mechanizmo trūkumą) dėl gydymo visai nesikreipia arba gydos užsienyje. Juo labiau, kad remiantis ilgalaikiais Europos šalių statistikos duomenimis, 1 mln. populiacijos gyventojų yra skaičiuojama apie 1500 IVF/ICSI ciklų per metus.</p> <p>Įvertinus nacionalinius ir tarptautinius statistikos duomenis, apie 1/4-1/3 vaisingumo sutrikimų gydymo atvejų būtų tikslingas MENOPUR skyrimas.</p>
<p>Kokios klinikinių tyrimų baigtys yra svarbios vertinant šio vaisto efektyvumą? Kodėl?</p>
<p>Vertinant MENOPUR efektyvumą svarbu: kiekybinės ir kokybinės kiaušialąsčių charakteristikos, embrionų implantacijos (biocheminių nėštumų), klinikinių nėštumų, gyvų gimusių naujagimių, savaiminių persileidimų ir daugiavaisių nėštumų dažnis bei kiaušidžių perstimuliavimo (hiperstimuliacijos) sindromo rizikos valdymas.</p>
<p>Pažymėkite, ar yra galimas interesų konfliktas, susijęs su vaistu, kuris yra analizuojamas, ar su kitais vaistiniais preparatais, kuriuos šis vaistinis preparatas galėtų pakeisti.</p>
<p>Nėra</p>
<p>Kita papildoma informacija, kuri gali būti svarbi vaistinio preparato paraiškai vertinti.</p>
<p>MENOPUR yra registruotas 2002 m. ir prieinamas virš 150 šalių. Lietuvoje registracija patvirtinta 2022 08 23. Iki šiol šiuo vaistu kontroliuojama kiaušidžių hiperstimuliacija atlikta daugiau nei 4 mln. pagalbinio apvaisinimo ne moters kūne (IVF/ICSI) ciklų visame pasaulyje.</p>
<p>Ar sutinkate, kad ši forma būtų įtraukta į galutinį vaistinio preparato vertinimo protokolą?</p>
<p>Taip X Ne <input type="checkbox"/></p>
<p>Ar sutinkate, kad esant neaiškumų, su jumis papildomai susisiektų VVKT specialistai?</p>
<p>Taip X Ne <input type="checkbox"/></p>
<p>Priedai: Organizacijos finansinės ir veiklos ataskaitos -</p>
<p>Kiti priedai -</p>