

Forma patvirtinta
 Valstybinės vaistų kontrolės
 tarnybos prie Lietuvos Respublikos
 sveikatos apsaugos ministerijos
 viršininko 2021 m. lapkričio 12 d.
 įsakymu Nr. (1.72E)1A-1418
 (Valstybinės vaistų kontrolės
 tarnybos prie Lietuvos Respublikos
 sveikatos apsaugos ministerijos
 viršininko 2022 m. _____ d.
 įsakymo Nr. _____ redakcija)

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS
 SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS
 PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

MENOPUR 75 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Menotropinas

Paraiškos numeris STV 121

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	UAB "Centralpharma Communications"
1.2	Registracijos data	2015 m. lapkričio 19 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose)	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.
1.5	STV paraiškos pobūdis	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
1.6	Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti vaistinio preparato indikacija (-os) Kodas pagal TLK-10 AM	Kontroliuojama kiaušidžių hiperstimuliacija daugybinių folikulų vystymosi indukcijai, taikant pagalbines apvaisinimo technologijas (angl. Assisted Reproductive Technologies, ART) (pvz., in vitro fertilizacija / embriono transplantacija IVF/ET), gametų intrafalopinis patalpinimas (angl. gamete intrafallopian transfer, GIFT) ir intracitoplazminė spermatozoido injekcija (ICSI). TLK-10: N97, Q95–Q99, Z80–Z84

1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Neteikiamos
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas Tiesioginis palyginimas - <i>folitropinas alfa</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkamas

1.8 Kitų valstybių atsakingų institucijų atlikto Sveikatos technologijų vertinimo (toliau – STV) išvados

STV agentūros pavadinimas, šalis	STV vertinimas atliktas	Klinikinio vertinimo išvada	Farmakoekonominio vertinimo išvada
Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.		
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.		
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.		

KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Lietuvoje nevaisingumas pasitaiko maždaug 10–15 proc. porų arba maždaug kas šeštai porai. Kadangi Lietuvoje priskaičiuojama apie 1 mln. šeimų, manoma, kad iš jų vaisingumo sutrikimų turi apie 150 000 šeimų. Lietuvoje per vienerius metus natūraliai pastoja ir pagimdo 75 proc. moterų iki 30 metų ir 65 proc. moterų iki 35 metų (*Nevaisingumo diagnostikos ir gydymo metodika SAM, 2019*). Nuo 35 metų tikimybė pastoti po truputį mažėja, o nuo 40 metų – mažėja žymiai. Taip pat su amžiumi daugėja savaiminių persileidimų. Moters vaisingumas tiesiogiai priklauso nuo amžiaus, ypač tarp negimdžiusių moterų. Nustatyta beveik tiesinė amžiaus ir vaisingumo priklausomybė – didėjant amžiui, vaisingumas mažėja, tik 28–33 metų moterų vaisingumas išlieka nekintamas. Pagalbinės apvaisinimo technologijų (PRT) programų prieinamumas gali padėti sustabdyti vaisingumo rodiklio ir darbingo amžiaus asmenų populiacijos mažėjimą. Priklausomai nuo ovuliacijos sutrikimo tipo yra trys gydymo kryptys. Tačiau stimuliacija rFSH naudojama prieš visas PRT. PRT apima visas vaisingumo procedūras, įskaitant kiaušinėlių ir spermos tvarkymą *in vitro* ir dažniausiai taikomus PRT tipus – intracitoplazminę spermatozoidų injekciją (ICSI) ir dirbtinį apvaisinimą mėgintuvėlyje (apvaisinimas *in vitro* – angl. IVF). Nors po PRT taikymo per metus gimsta apie 500 000 kūdikių, maždaug 80 % atliktų ICSI ar IVF ciklų gyvo naujagimio gimimu nesibaigia. Be to, PRT procedūros yra susijusios su tam tikra rizika, įskaitant daugiavaisį nėštumą ir jatrogenines komplikacijas, pavyzdžiui, kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromą (KHSS). Kontroliuojama kiaušidžių stimuliacija (KKS) per PRT ciklus taikoma siekiant skatinti kelių kiaušidžių folikulų augimą ir vystymąsi bei surinkti daug ovocitų, kad kiek įmanoma padidėtų pastojimo tikimybė. Šiuo metu folitropinas alfa kompensuojamas Lietuvoje: Bemfola, Gonal f, Ovaleap. Jo veiksmingumas atliekant KKS yra įrodytas ir viena iš jo indikacijų - moterims, patiriančioms superovuliaciją, siekiant sukelti keleto folikulų vystymąsi prieš dirbtinį apvaisinimą, pavyzdžiui, IVF, gametų ir zigotų persodinimą į kiaušintakį.

Menotropinas priskiriamas farmakoterapinei grupei – gonadotropinai (ATC kodas – G03GA02). Jis gaminamas iš moterų po menopauzės šlapimo. Šio vaistinio preparato sudėtyje esantis žmogaus chorioninis gonadotropinas (žCG), yra natūraliai šlapime po menopauzės aptinkamas hormonas, kuris prisideda prie bendro LH aktyvumo. Tiek FSH, tiek LH poveikiu pasižymintis menotropinas, moterų, kurioms nėra pirminio kiaušidžių nepakankamumo, kiaušidėse skatina folikulų augimą ir vystymąsi bei lytinių hormonų gamybą.

Tiesioginis palyginimas

Pareiškėjas pateikė 4 klinikinius tyrimus: EISG, MERIT, MEGASET ir MEGASET-HR, kuriuose menotropino (HP-hMG) veiksmingumas ir saugumas buvo palygintas su folitropinu. Abu vaistiniai preparatai buvo vartoti siekiant kontroliuojamos kiaušidžių stimuliacijos. EISG klinikinis tyrimas - atsitiktinių imčių, daugiacentris, atvirasis, lygiagrečių grupių, palyginamasis tyrimas. MERIT, MEGASET ir MEGASET-HR klinikiniai tyrimai - atsitiktinių imčių, atvirasis, lygiagrečių grupių, vertintojui maskuotas, palyginamasis tyrimas. Vadovaujantis Paraiškos įrašyti vaistinių preparatų į kompensavimo sąrašus rengimo taisyklių, patvirtintų Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. 159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, 116-119 punktais klinikinio vertinimo metu nustatyta, kad folitropinas yra tinkamas palyginamasis gydymas.

Visi 4 tyrimai buvo neprastesnio efektyvumo tyrimai, pirminės ir antrinių baigčių vertinimas buvo tyrėjui maskuotas. Pirminė baigtis visuose tyrimuose buvo patvirtinto besitęsiančio nėštumo

dažnis tarp pacienčių, kurioms taikoma kontroliuojama kiaušidžių stimuliacija. EISG ir MERIT tyrimuose buvo taikomas ilgasis GnRH agonistų protokolai, MEGASET-HR ir MEGASET tyrimuose – trumpasis GnRH antagonistų protokolai. MERIT tyrime dalyvavo pacientės, kurioms buvo taikoma tik IVF procedūra, o MEGASET-HR – tik ICSI procedūra, EISG ir MERIT tyrimuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo taikomos arba IVF, arba ICSI procedūros.

Besitęsiančio nėštumo dažnis EISG tyrime atlikus IVS/ICSI procedūras, HP-hMG grupėje buvo 25 proc. ir rFSH grupėje – 22 proc. ($p=0,17$), neprastesnis efektyvumas buvo įrodytas. MERIT tyrime vertinant palyginamųjų gydymų efektyvumą tarp pacientų, kuriems buvo atliktas embriono perkėlimas, taikant HP-hMG buvo 30 proc. ir rFSH – 27 proc. ($p=0,204$). ŠS buvo 1,26 (95 proc. PI buvo 0,89-1,80), gydymo HP-hMG efektyvumas įvertintas kaip neprastesnis gydymo rFSH. MEGASET tyrime besitęsiančio nėštumo dažnis HP-hMG grupėje buvo 30 proc. ir rFSH grupėje 29 proc. ir 27 proc. ITT (bendrojoje populiacijoje). Skirtumas 2 proc. (95 proc. PI: -4,2 proc. - +8,6 proc.). Apatinė PI riba pirminei baigčiai buvo iš anksto numatyta -10 proc. abejose populiacijose. Gydymo HP-hMG efektyvumas įvertintas kaip neprastesnis gydymo rFSH. MEGASET-HR tyrime besitęsiančio nėštumo dažnis HP-hMG grupėje buvo 35,5 proc. ir rFSH grupėje - 30,7 proc., skirtumas tarp pirminių baigčių rezultatų – +4,7 proc. (95 proc. PI: -2,7% ir 12 %). Neprastesnis HP-hMG efektyvumas įrodytas.

Antrinės baigtys buvo taip pat atitinkamai apibrėžtos ir bendrai panašios: biocheminio nėštumo dažnis (β -žCG teigiamas testas), klinikinio nėštumo dažnis (transvaginalinis ultragarso tyrimas), vidutinis gonadotropinu stimuliacijos dienų skaičius, endometriumo statusas, folikulų vystymasis, perkeltų ovocitų skaičius, apvaisinimo dažnis, embriono kokybė ir lytinių hormonų koncentracijos kraujyje.

Įvertinus 4 pateiktų klinikinių tyrimų duomenis, pirminių ir antrinių baigčių rezultatai rodo, kad gydymas HP-hMG, palyginus su rFSH, yra neprastesnis pagal savo veiksmingumą: gydant pacientus HP-hMG gyvo vaisiaus gimdymo dažnis buvo panašus į tą, kuris stebimas gydant pacientus rFSH. Saugumo duomenų vertinimas taip pat parodė, kad kliniškai reikšmingų skirtumų tarp palyginėjamųjų gydymų nustatyta nebuvo. KHSS buvo panašus gydant pacientus HP-hMG arba rFSH.

Jei būtų įrašytas į kompensuojamųjų vaistinių preparatų sąrašą, menotropinas padidintų pasirinkimo galimybes, gydant moteris, kurioms nustatytas nevaisingumas ir rekomenduojama kiaušidžių kontroliuojama stimuliacija, taikant pagalbines apvaisinimo technologijas.

2. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pareiškėjas pateikė supaprastintą kaštų mažinimo analizę. Palyginamasis gydymas ekonominėje analizėje yra gydymas folitropinu alfa. Ekonominėje analizėje pateiktas palyginamasis gydymas atitinka įprastą Lietuvos Respublikos klinikinę praktiką.

Klinikiniai veiksmingumo įrodymai atliekant kaštų mažinimo analizės vertinimą, ekonominėje dalyje yra nevertinami. Atliekant ekonominę analizę yra lyginamos tik vaistinių preparatų įsigijimo išlaidos. Skaičiuojant vaistinių preparatų įsigijimo išlaidas taikoma prielaida, kad toms pačios klinikinėms išeitims pasiekti yra reikalingas vienodas menotropino ir folitropino alfa kiekis gydymo ciklo metu. Tarnybos atlikta jautrumo analizė vertinant konservatyvesnį scenarijų dėl pacientėms skiriamų lyginamųjų vaistų dozių rodo, kad yra išlaikomas kaštų mažinimas.

Atlikta kaštų mažinimo analizė įrodo, kad gydymo kaštai menotropinu yra mažesni už gydymo kaštus folitropinu alfa.

Ekonominės analizės rezultatas

Rezultatai	
Menotropinas	566,79 Eur
Folitropinas alfa	721,87 Eur
Kaštų skirtumas	-155,08 Eur

3. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

4. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

5. IŠVADA

Rekomenduojama kompensuoti	Rekomenduojama nekompensuoti
Palyginamasis efektyvumas	
<input type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis <input checked="" type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis <input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat <input type="checkbox"/> 33.1 yra neįrodytas kaip didesnis <input type="checkbox"/> 33.1. pateikti duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti
Klinikinis veiksmingumas	
<input type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinikine praktika <input checked="" type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinikine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinikine praktika <input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinikine praktika
Kaštų naudingumas	
<input type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę	<input type="checkbox"/> 33.3. neatitinka referencinės naudingumo vertės Lietuvos Respublikoje

<input checked="" type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, netaikant PGS, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.3. gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, lyginant su įprasta klinicine praktika <input type="checkbox"/> 33.3. pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti
--	--

6. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, punktu 34.3. *kompensuoti* vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją be skyrimo sąlygų, netaikant PGS, dėl iš esmės nesiskiriančio gydymo efektyvumo ir sukuriamos naudos pacientų sveikatai, lyginant su įprasta klinicine praktika, ir dėl mažesnių gydymo kaštų dydžio (kaštų minimizavimas).

7. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

Skyrimo sąlygos

Neteikiama.