

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**

**Rekovelis 12/36/72 µg injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje**

**(Folitropinas delta)**

**STV-75**

**1. BENDROJI DALIS**

<b>1.1</b>	<b>Pareiškėjas</b>	UAB „Centralpharma Communications“
<b>1.2</b>	<b>Registracijos data</b>	2016 m. gruodžio 22 d.
<b>1.3</b>	<b>Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsniuose)</b>	<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)
<b>1.4</b>	<b>Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?</b>	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne
<b>1.5</b>	<b>STV paraiškos pobūdis</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
<b>1.6</b>	<b>Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti vaistinio preparato indikacija (-os)  Kodas pagal TLK-10 AM</b>	Kontroliuojama kiaušidžių stimuliacija, siekiant paskatinti kelių folikulų vystymąsi moterims, kurioms taikomos pagalbinės reprodukcijos technologijos, pvz., apvaisinimas <i>in vitro</i> ar intracitoplazminės spermatozoidų injekcijos ciklas. TLK-10 AM: N97, Q95-Q99, Z80-Z84.
<b>1.6</b>	<b>Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos</b>	Nesiūlomos
<b>1.7</b>	<b>Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkama

### 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 checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne  2017 m. rugpjūčio 15 d.	Vaistą rekomenduojama kompensuoti pagal indikaciją „Kontroliuojama kiaušidžių stimuliacija, siekiant paskatinti kelių folikulų vystymąsi moterims, kurioms taikomos pagalbinės reprodukcijos technologijos, pvz., apvaisinimas <i>in vitro</i> ar intracitoplazminės spermatozoidų injekcijos ciklas.	

## 2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Nevaisingumas – biologinė būklė, kai reguliarių lytinių gyvenimą gyvenanti ir kontraceptinių priemonių nenaudojanti pora nesulaukia nėštumo per 12 mėnesių. Jei moteris niekada nebuvo pastojusi, nevaisingumas yra pirminis, jei anamnezėje nurodomas buvęs nėštumas, neatsižvelgiant į jo baigtį, – antrinis. Tarptautinių epidemiologinių studijų duomenimis, nevaisingumas nustatomas 10 – 15 proc. arba kas šeštai – septintai porai. Daugumos besikreipiančių šeimų vaisingumas sutrikęs iš dalies tik 1 – 2 proc. porų nevaisingumas yra absoliutus (angl. *sterility*). Lietuvoje nevaisingumo registro nėra, tačiau manoma, jog vaisingumo sutrikimų gali turėti apie 150 tūkst. šeimų.

Nevaisingumą lemia vieno ar abiejų partnerių vaisingumo sutrikimas. Vyrų sveikatos problemos lemia 20 – 30 proc., moterų – 20– 35 proc., abiejų partnerių – 25 – 40 proc. visų vaisingumo sutrikimų atvejų. 10–20 proc. atvejų nevaisingumo priežastis lieka neaiški. Moterų nevaisingumo priežastys grupuojamos į ovuliacijos sutrikimus (~25% visų nevaisingumo atvejų), kiaušintakių ir pilvaplėvės patologijas (~20% atvejų), gimdos ir gimdos kaklelio patologijas (~25% atvejų) ir endometriozę (~2-10% atvejų).

Nevaisingumo gydymo metodas priklauso nuo nevaisingumo priežasties, moters amžiaus ir nevaisingumo trukmės. Jei konservatyvus, medikamentinis ir/ar chirurginis gydymo metodai buvo neveiksmingi ar tikslingas pagalbinis apvaisinimas, pagal LR SAM „Pagalbinio apvaisinimo paslaugų teikimo ir jų apmokėjimo privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis tvarkos aprašą“ sprendžiama, ar yra pagalbinio apvaisinimo būdų (apvaisinimas *in vitro*, toliau AIV, ar intracitoplazminės spermatozoidų injekcijos, toliau ICSI) taikymo indikacijų ir nėra kontraindikacijų. Priėmus sprendimą taikyti pagalbinio apvaisinimo būdus, siekiant padidinti nėštumo tikimybę, per pagalbinio apvaisinimo ciklus taikoma 5 etapų kontroliuojama kiaušidžių stimuliacija (1. folikulų vystymosi stimuliacija; 2. pirmalaikės liutenizacijos slopinimas; 3. folikulų vystymosi stebėseną; 4. galutinio folikulų brendimo aktyvinimas; 5. ovocitų paėmimas), kurios metu gonadotropiniais skatinamas kelių kiaušidžių folikulų vystymasis, kurie po to yra surenkami.

Lietuvoje pagalbinio apvaisinimo metu taikomą gydymą šiuo metu reglamentuoja „Pagalbinio apvaisinimo paslaugų teikimo ir jų apmokėjimo privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis tvarkos aprašas“. Folitropinas alfa (gonadotropinas), skiriamas folikulų vystymosi stimuliacijai (1 etapas), triptorelinas (GnRH agonistas) ir cetoreliksas (GnRH antagonistas), skiriami pirmalaikiai ovuliacijai (liutenizacijai) slopinti (2 etapas), chorioninis alfa gonadotropinas (4 etapas), skiriamas galutinio folikulų brendimo aktyvinimui yra įtraukti į kompensuojamųjų vaistų sąrašą. Kadangi paraiškoje pateikiamas folitropinas delta skiriamas folikulų vystymosi stimuliacijai (1 etapas), laikytina, jog folitropinas alfa yra Lietuvos klinikinėje praktikoje taikomas gydymo metodas.

### *Tiesioginis palyginimas*

Klinikinis vertinimas buvo atliktas pagal paraiškoje pateiktus klinikinius tyrimus ESTHER-1 ir ESTHER-2. ESTHER-1 ir ESTHER-2 tyrimuose įrodyta (pirminės vertinamosios baigtys), jog pacientėms, kurioms buvo numatytas pirmas (ESTHER-1), antras ir trečias (ESTHER-2) apvaisinimo *in vitro* arba intracitoplazminės spermatozoidų injekcijos ciklai nustačius kiaušintakinį, I–II laipsnio endometriozės sukeltą, neaiškios kilmės ar partnerio nevaisingumą, skiriant folitropiną delta ir folitropiną alfa besitęsiančio nėštumo ir implantacijos dažnis (ESTHER-1) bei antikūnų prieš FSH susiformavimo atvejų dažnis (ESTHER-2) nesiskyrė. besitęsiančio nėštumo ir implantacijos atvejų dažnis buvo atitinkamai 0,9% (95% PI -5,9 – 4,1%) ir 0,6% (95% PI -6,1 – 4,8) mažesnis folitropino delta grupėje, lyginant su folitropina alfa grupe. Naujai dėl gydymo susiformavusių antikūnų prieš FSH atvejų po antrojo ir trečiojo ciklo buvo po vieną folitropino delta (0,40%) ir alfa (0,38%) grupėse.

Vertinant svarbiausias ESTHER-1 tyrimo antrines vertinamąsias baigtis, tikslinis kiaušidžių atsakas dažniau buvo pasiektas vartojant folitropiną delta ( $P=0,019$ ), o netinkamas kiaušidžių atsakas (tiek hipoatsakas, tiek hiperatsakas) dažniau buvo pasiektas vartojant folitropiną alfa ( $P_1=0,039$ ;  $P_2=0,038$ ). Vertinant ESTHER-2 tyrimo duomenis (surinktų ovocitų vidurkį, besitęsiančių ir sėkmingų nėštumų, dažnį po antrojo ir trečiojo stimuliacijos ciklą), statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta.

Vertinant saugumo charakteristikas ESTHER-1 tyrime, kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromo prevencinės priemonės taikytos dažniau vartojant folitropiną alfa ( $P=0,005$ ), ankstyvojo ir bet kokio laipsnio kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromo išsivystymo dažnis tarp grupių nesiskyrė ( $P_1=0,291$ ;  $P_2=0,238$ ). Vertinant ESTHER-2 tyrimo duomenis, nepageidaujamų reiškinių dažnis po antrojo ir trečiojo stimuliacijos ciklą statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau vartojant folitropiną delta taikytų prevencinių priemonių ir/arba vidutinio sunkumo laipsnio / sunkaus kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromo dažnis buvo retesnis nei vartojant folitropiną alfa. Tyrimo metu reikšmingų saugumo problemų ar įvykių nenustatyta.

### *Privalumai ir trūkumai*

Jei vaistinis preparatas būtų įrašytas į kompensavimo sąrašus, gydymo šiuo vaistiniu preparatu taikymas klinikinėje praktikoje galėtų turėti privalumų ir trūkumų medicininėms paslaugoms ar pacientams.

*Privalumai.* Geresnis kontroliuojamos kiaušidžių stimuliacijos nuspėjamumas, leidžiantis išvengti perteklinio (didinančio kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromo, dėl ko gali kilti komplikacijos, prevencinių priemonių taikymo ir/ar gydymo ligoninėje poreikis, riziką) ar nepakankamo (gaunama per mažai ovocitų, kuriuos galima perkelti, dėl ko pagalbinio apvaisinimo ciklą tenka nutraukti) atsako.

*Trūkumai.* Medicinos paslaugoms – antimiulerinio hormono koncentracijos moters serume tyrimas, kuris reikalingas individualiai folitropino delta dozuotei, lems papildomas Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto išlaidas.

### **3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS**

Į ekonominę analizę įtraukti pacientai atitinka kompensacijai teikiamas terapines indikacijas. Atliekama supaprastinta ekonominė analizė – kaštų mažinimo analizė. Palyginamasis gydymas ekonominėje analizėje yra gydymas folitropinu alfa. Ekonominėje analizėje pateiktas palyginamasis gydymas atitinka įprastą Lietuvos Respublikos klinikinę praktiką. Analizės struktūra yra tinkama kaštų palyginimo analizei atlikti.

Analizė atlikta iš PSDF biudžeto perspektyvos, įtraukti tiesiogiai su sveikatos sistema susiję kaštai. Tai atitinka teisės aktuose nustatytus paraiškos rengimo taisyklių reikalavimus. Analizėje taikoma laiko perspektyva suderinta su vaisto vartojimo trukme. Iš viso analizėje vaistai vartojami iki dviejų gydymo ciklų. Pasirinkta laiko perspektyva yra tinkama.

Sveikatai sukuriama nauda ekonominėje analizėje nevertinama, kadangi atliekama kaštų mažinimo analizė vertinant lyginamųjų gydymų kaštus. Taikoma prielaida dėl iš esmės vienodo palyginamųjų gydymų efektyvumo ir saugumo. Pagrindiniai ekonominės analizės parametrai yra paremti klinikinių tyrimų ESTHER-1 ir ESTHER-2 rezultatais.

Ekonominėje analizėje yra vertinami siūlomo kompensuoti vaisto Rekovelles ir palyginamojo gydymo folitropino alfa kaštai, atsižvelgiama į vaistų dozavimą ir gydymo kursų skaičių. Nepageidaujamų reiškinių valdymo kaštai nėra vertinami.

Dozavimas ir gydymo trukmė ekonominėje analizėje atitinka klinikiniuose įrodymuose pateiktą informaciją. Ekonominėje analizėje diskontavimas nebuvo taikytas. Tai atlikta dėl to, kad laiko perspektyva yra per trumpa. Tarnyba sutinka, kad diskontavimas gali būti netaikomas.

Atliekant perskaičiavimą, buvo atnaujintos sveikatos priežiūros paslaugų kainos, atnaujinta folitropino alfa vaistinių preparatų esama rinkos dalis pagal 2022 metų I-III ketv. VLK kompensuojamųjų vaistų statistikos duomenimis.

Atliktos ekonominės analizės rezultatas rodo, kad gydymas Rekovelles vaistiniu preparatu yra pigesnis už gydymą folitropino alfa vaistiniais preparatais, su sąlyga, kad antimiulerinio hormono (AMH) tyrimas apmokamas ne iš PSDF lėšų, o išlaidas kompensuotų pareiškėjas/ registruotojas. Jei AMH tyrimo išlaidoms kompensuoti būtų leidžiamos PSDF lėšos, gydymas Rekovelles būtų brangesnė gydymo alternatyva.

### **4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS**

Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

## 5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

## 6. IŠVADA

Rekomenduojama kompensuoti	Rekomenduojama nekompensuoti
<b>Palyginamasis efektyvumas</b>	
<input type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input checked="" type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 33.1 yra neįrodytas kaip didesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 33.1. pateikti duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti
<b>Klinikinis veiksmingumas</b>	
<input type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input checked="" type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika
<b>Kaštų naudingumas</b>	
<input type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę,  <input checked="" type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, taikant PGS, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.3. neatitinka referencinės naudingumo vertės Lietuvos Respublikoje  <input type="checkbox"/> 33.3. gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, <taikant PGS> <netaikant PGS>, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 33.3. pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti

## 7. 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. rekomenduojama *kompensuoti* vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją su skyrimo sąlygomis, taikant 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).

### Papildoma informacija

Informuojame, kad aukščiau nurodyta rekomendacija taikytina tuo atveju, jei vaisto pareiškėjas/registruotojas sutinka kompensuoti antimiulerinio hormono (AMH) tyrimo išlaidas arba, jei šios išlaidos būtų kompensuojamos PSDF biudžeto lėšomis, gamintojas sutinka atitinkamai sumažinti vaistinio preparato Rekovelle kainą, kad būtų pasiektas kaštų mažinimas. Pastaruoju atveju Rekovelle kainos mažinimas turėtų siekti bent 6 procentus nuo pareiškėjo jau pateiktos PGS kainos.

## 8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

### Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Kontroliuojama kiaušidžių stimuliacija, siekiant paskatinti kelių folikulų vystymąsi moterims, kurioms taikomos pagalbinės reprodukcijos technologijos, pvz., apvaisinimas *in vitro* ar intracitoplazminės spermatozoidų injekcijos ciklas.

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

### Skyrimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

### Siūlomos skyrimo sąlygos

Skiriamas, jei yra taikomos konsultacijos dėl vaisingumo (TLK-10-AM kodas Z31) vadovaujantis Pagalbinio apvaisinimo paslaugų teikimo ir jų apmokėjimo Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis tvarkos aprašu, patvirtintu Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2016 m. gruodžio 20 d. įsakymu Nr. V-1452 „Dėl Pagalbinio apvaisinimo paslaugų teikimo ir jų apmokėjimo Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis tvarkos aprašo patvirtinimo“.