

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**

**Ryeqo 40/1/0,5 mg plėvele dengtos tabletės**

**Relugolikas / estradiolis / noretisterono acetatas**

**STV-100**

**1. BENDROJI DALIS**

1.1	Pareiškėjas	Gedeon Richter Plc. Atstovybė
1.2	Registracijos data	2021 m. liepos 16 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsiuose)	<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
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	Ryeqo skirtas vidutiniams ir sunkiems gimdos fibroidų simptomams suaugusių vaisingų moterų gydymui TLK kodas – D25.
1.7	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Nesiūlomos.
1.8	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas (placebo)	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas

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

### 1.9 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 checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2022 m. spalio 19 d.	Kompensuoti suaugusių vaisingų moterų vidutinių ir sunkių gimdos fibroidų simptomų gydymui.	
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2022 m. vasario 3 d.	Nekompensuoti suaugusių vaisingų moterų vidutinių ir sunkių gimdos fibroidų simptomų gydymui pagal nurodytą kainą.	

## 2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Mioma arba leiomioma (TLK-10 kodas D25) yra nuo hormonų priklausomas nepiktybinis gimdos auglys. Miomų paplitimas tarp 30–35 metų amžiaus moterų siekia 21 proc., tarp 46–50 metų – 63–75 proc. vaisingo amžiaus moterų. Vaisingas amžius – tai moters amžius nuo menarchės (pirmų mėnesinių) iki menopauzės (paskutinių mėnesinių).

Didžioji dauguma gimdos miomų yra besimptomės, aptinkamos atsitiktinai, ir jų gydymas nereikalingas (IA rekomendacija). Simptomai pasireiškia 30–40 proc. atvejų ir priklauso nuo miomų dydžio bei augimo vietos. Pagrindinis moterims nustatomas simptomas – gausios mėnesinės ir jos sukelta anemija, tačiau gali būti su aplinkinių organų spaudimu susiję simptomai, vaisingumo sutrikimai, nėštumo ir gimdymo komplikacijos. Daugumai moterų po menopauzės miomos regresuoja, jų sukelti simptomai išnyksta ir gydymas tampa nereikalingas.

Ši liga nėra pavojinga gyvybei, Gimdos miomų gydymo tikslas – pacientės gyvenimo kokybės gerinimas sumažinant arba pašalinant pataloginio proceso sukeltus simptomus. Gydymas parenkamas individualiai, atsižvelgiant į moters amžių, norą išsaugoti vaisingumą arba gimdą, miomų skaičių ir lokalizaciją, simptomatiką bei vaistų šalutinį poveikį.

Miomų gydymas skirstomas į medikamentinį ir intervencinį (operacinis ir gimdos arterijos embolizacija). Gausus mėnesinių ir neciklinis (susijęs su mėnesinėmis) kraujavimas iš gimdos, dėl gimdos dydžio jaučiami simptomai ir nevaisingumas arba besikartojantys persileidimai yra indikacijos chirurginiam gydymui. Gimdos arterijos embolizacija atliekama simptominės miomos atveju, kai pacientė pageidauja išsaugoti gimdą, tačiau neplanuoja nėštumo, atsisako ar blogai toleruoja medikamentinį gydymą, pacientės būklė neleidžia atlikti chirurginės operacijos ar miomos atsinaujina po atliktų miomektomijų.

2017 m. išleistoje Sveikatos apsaugos ministerijos „Gimdos miomų gydymo metodikoje“ teigiama, jog medikamentinis gydymas skiriamas iki chirurginio gydymo ir jam pirmenybė teikiama tais atvejais, kai moteris pageidauja išvengti operacijos arba išsaugoti gimdą. Kraujavimui iš gimdos, susijusio su miomomis, gydymui galima skirti ulipristalio acetatą, GnRH agonistus, intrauterinę sistemą, išskiriančią levonorgestrelį, gestagenus ar sudėtines kontraceptines tabletes, traneksaminę rūgštį, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (IA rekomendacija). Miomų ir gimdos tūrį mažina tik UPA ir GnRH agonistai. Atkreiptinas dėmesys, jog Metodika buvo ruošiama tuomet, kai rinkoje dar nebuvo paraiškoje nagrinėjamo vaistinio preparato.

Pareiškėjas siūlo, jog relugoliksas/estradiolis/noretisterono acetatas šiuo metu Lietuvoje taikomoje gydymo sferoje turėtų būti alternatyva operaciniam ar intervenciniam gydymui bei UPA. Lietuvoje suaugusioms vaisingo amžiaus moterims vidutinių ir stiprių gimdos fibromos simptomų gydymui kompensuojamas tik UPA (skyrimo sąlyga – „skiriamas vidutinių ir stiprių gimdos fibromos simptomų su pertraukomis vykdomam gydymui suaugusioms vaisingo amžiaus moterims“). GnRH agonistai, intrauterinės sistemos, išskiriančios levonorgestrelį, gestagenai, sudėtinės kontraceptinės tabletės, traneksaminė rūgštis ar nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo gimdos miomų gydymui nėra kompensuojami.

### *Tiesioginis palyginimas*

Klinikinis vertinimas buvo atliktas pagal paraiškoje pateiktus LIBERTY 1, LIBERTY 2, LIBERTY 3 (LIBERTY 1 ir 2 jungtinis nemaskuotas ilgalaikės stebėsenos tyrimas) ir gydymo nutraukimo (angl. *Randomized withdrawal study*) klinikinius tyrimus. LIBERTY 1 ir 2 tyrimuose įrodyta, jog vaisingo (18 – 50 metų) amžiaus moterims, kurioms nustatytos gimdos miomos ir su jomis susijęs gausus menstruacinis kraujavimas, relugoliksas / estradiolis / noretisterono acetatas (Ryeqo) po 24 sav. statistiškai ir kliniškai reikšmingai sumažina menstruacinį kraujavimą (54,5% [95% PI 44,3 – 64,8; p<0,0001; LIBERTY 1] ir 56,5% [95% PI 46,5 – 66,5; p<0,0001; LIBERTY 2] dažniau; pirminė vertinamoji baigtis), lyginant su placebo, visuose iš anksto numatytuose pogrupiuose. Po 52 sav. kliniškai reikšmingas menstruacinio kraujavimo sumažėjimas pasiektas daugiau nei 75% Ryeqo vartojusių pacienčių (LIBERTY 3; pirminė vertinamoji baigtis).

Vertinant antrines vertinamąsias baigtis, amenorėja po 24 sav. Ryeqo grupėje, lyginant su placebo, pasiekta dažniau (46,8% [95% PI 37,3 – 56,3;  $p < 0,0001$ ; LIBERTY 1] ir 47,3% [95% PI 38,0 – 56,6;  $p < 0,0001$ ; LIBERTY 2]). Po 52 sav. amenorėja pasiekta daugiau nei 60% Ryeqo vartojusių pacienčių (LIBERTY 3). Menstruacinio kraujavimo tūris po 24 sav. Ryeqo grupėje sumažėjo 61,1% (95% PI -73,5 – -48,6;  $p < 0,0001$ ; LIBERTY 1) ir 69,2% (95% PI -84,1 – 54,3;  $p < 0,0001$ ; LIBERTY 2) daugiau nei placebo grupėje. Pacienčių, kurių pradinė hemoglobino koncentracija buvo  $< 105$  g/l, pogrupyje hemoglobino  $> 20$  g/l koncentracijos padidėjimą po 24 sav. Ryeqo grupėje pasiekė atitinkamai 28,3% (95% PI 3,7 – 52,8;  $p = 0,0377$ ; LIBERTY 1) ir 55,9% (95% PI 37,3 – 74,5;  $p < 0,0001$ ; LIBERTY 2) daugiau pacienčių, lyginant su placebo (11 pav.). Po 52 sav. šį tikslą pasiekė 60% Ryeqo vartojusių pacienčių.

Gimdos miomos (-ų) tūris po 24 sav. tarp Ryeqo ir placebo grupių nesiskyrė ( $p_1 = 0,0921$ ;  $p_2 = 0,2153$ ). Gimdos tūris po 24 sav. Ryeqo grupėje sumažėjo atitinkamai 15,1% (95% PI -23,0 – -7,3;  $p = 0,0002$ ; LIBERTY 1) ir 12,2% (95% PI -21,3 – -3,2;  $p = 0,0078$ ; LIBERTY 2) daugiau, lyginant su placebo grupe.

Gydymo nutraukimo tyrime atsakas į gydymą po 76 (pirminė vertinamoji baigtis) ir 104 sav. Ryeqo grupėje išliko 63,4% (95% PI 52,9 – 73,9;  $p < 0,0001$ ; 20 pav.) ir 58,0% (95% PI 47,0 – 69,1;  $p < 0,0001$ ; 21 pav.) pacienčių daugiau, lyginant su placebo. Gausaus menstruacinio kraujavimo atsinaujimo rizika Ryeqo grupėje buvo 87% mažesnė (RS 0,13; 95% PI 0,08 – 0,20;  $p < 0,001$ ; 22 pav.), lyginant su placebo.

Vertinant pacienčių praneštas baigtis, Ryeqo grupei priklausančios pacientės jautė mažiau su gimdos miomomis susijusių simptomų ir jų gyvenimo kokybė buvo geresnė, lyginant su placebo grupe. Tyrimo metu reikšmingų saugumo problemų ar įvykių nenustatyta.

### *Netiesioginis palyginimas*

Klinikinis vertinimas buvo atliktas pagal paraiškoje pateiktą LIBERTY 1, LIBERTY 2, PEARL I tyrimų Bucher tinklinę meta-analizę. Netiesioginio palyginimo analizėje įrodyta, jog vidutinis procentinis menstruacinio kraujavimo kiekis po 4, 8 ir 12 sav. tarp Ryeqo ir UPA grupių nesiskyrė. Po 24 sav. Ryeqo grupėje menstruacinio kraujavimo kiekis sumažėjo atitinkamai 77,63% ( $p < 0,001$ ) ir 63,06% ( $p = 0,0005$ ) daugiau nei UPA grupėje. Atkreiptinas dėmesys, jog, priešingai nei Ryeqo, UPA ilgalaikis vartojimas yra negalimas (ne ilgesni nei 12 savaičių gydymo kursai).

### *Privalumai ir trūkumai*

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

Privalumai. Pacientams ir medicinos paslaugoms – veiksmingas vaistas plačiai pacienčių populiacijai, kuriai ilgalaikio medikamentinio gydymo alternatyvos yra ribotos, geresnė gyvenimo kokybė, galimybė moteriai išsaugoti vaisingumą, jei planuojamas nėštumas, mažesnis gydymo asmens sveikatos priežiūros įstaigose poreikis dėl su nagrinėjama būkle susijusių komplikacijų.

Trūkumai. Nenustatyta.

## **3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS**

Pagrindinė atvejo analizė atliekama relugolikso / estradiolio / noretisterono acetatą (Ryeqo) lyginant su standartiniu gydymu (geriausiu palaikomuoju gydymu) Lietuvos klinikinėje praktikoje, t.y. laikant, kad aktyvaus kompensuojamo gydymo skirti vidutiniams ir sunkiems gimdos fibroidų simptomams suaugusioms vaisingoms moterims gydyti nėra. Standartinis gydymas apima nuskausminamuosius vaistinius preparatus bei geležies papildus (dėl didelio kraujo praradimo),

tačiau atsižvelgiant, kad jie nėra kompensuojami vertinamai indikacijai ir laikoma, kad esminės įtakos neturės, ekonominėje analizėje nėra įtraukiami.

Pareiškėjas teikia kaštų naudingumo analizę, modeliavimas atliekamas taikant Markovo grandinių modelį. Paciento lygmens duomenys įtraukiami iš tiesioginio palyginimo LIBERTY 1, 2 klinikinių tyrimų (vidutinis pacienčių amžius – 42 m.) ir analizė atliekama iš mokėtojo (PSDF biudžeto lėšų) perspektyvos.

Tarnyba sutinka su įprastinėje atvejo analizėje taikomomis prielaidomis ir šaltiniais dėl gydymo nutraukimo dažnio, mirčių ir nepageidaujamo poveikio, chirurginių intervencijų rizikos bei gyvenimo kokybės įverčių apskaičiavimui taikoma regresine lygtimi, menstruacinio kraujo netekimo tūrį konvertuojant į gyvenimo kokybės (EQ-5D) naudingumo įverčius kiekvienoje tiriamųjų grupių, tačiau tam tikros prielaidos yra keičiamos: Tarnyba taiko ekonominėje analizėje laiko trukmę – iki moterų menstruacinio laikotarpio (51 m.), atsižvelgiant, kad kompensavimui teikiamos indikacijos populiacija apima vaisingo amžiaus moteris ir (fibromos augimas tiesiogiai susijęs su estrogeno koncentracija ir augimas mažėja menopauziniu laikotarpiu); Ekonominėje analizėje Tarnyba taiko konservatyvesnę pagrindinės analizės scenarijų ir netaiko Pareiškėjo prielaidos dėl ilgalaikių gyvenimo kokybės praradimų pacientėms, kurioms pašalinta gimda (netaikomas -0,18 gyvenimo kokybės praradimo įvertis visoms pacientėms (100 proc.) sveikatos būklėje po histerektomijos. Tarnyba vertina, kad prielaida (dėl moteriškumo savivertės praradimo jausmo netekus gimdos) nėra pakankamai pagrįsta ir pagrindinėje atvejo analizėje įverčio netaiko; Taip pat, Tarnyba netaiko prielaidos, kad pacientės laukiančios operacijos patiria gyvenimo kokybės suprastėjimą dėl nerimo ir kitų priežasčių ir modelyje dėl operacijos laukimo taiko gyvenimo kokybės praradimų (angl. *disutility from surgery anticipation*) įvertį - 0,01. Tarnyba šio įverčio ekonominėje analizėje neįtraukia, atsižvelgiant, kad ekonominėje analizėje yra įtraukiami gyvenimo kokybės praradimai susiję su dėl chirurginių intervencijų taikymo patiriamu nepageidajamu poveikiu.

Gautais KNA rezultatais, relugolikso / estradiolio / noretisterono acetatą (Ryeqo) skiriant vidutiniams ir sunkiems gimdos fibroidų simptomams suaugusioms vaisingoms moterims gydyti, laiko perspektyvoje iki menopauzės (51 m., vidutinis pacienčių amžius – 42 m.) yra papildomai laimima 0,2 QALY lyginant su standartiniu gydymu (geriausiu palaikomuoju gydymu), o gydymo Ryeqo kaštai yra 4442 Eur. didesni nei standartinio šiuo metu Lietuvoje taikomo gydymo. Apskaičiuotas ICER koeficientas - 21 152 Eur./QALY ir atitinka lengvai ligos naštai taikomą referencinę kaštų naudingumo vertę.

### 3.1 Ekonominės analizės rezultatas

Rezultatai	
Kaštų skirtumas	*** Eur.
Papildomi kokybiški gyvenimo metai (QALY)	***
ICER už QALY	***
<b>Referentinė kaštų naudingumo vertė</b>	<b>*** Eur. (***) BVP)</b>

ICER – (angl. *incremental cost-effectiveness ratio*) inkrementinis kaštų naudingumo koeficientas; QALY- (angl. *quality adjusted life years*) kokybiški gyvenimo metai.

Apibendrinant gautus ekonominės analizės rezultatus, Tarnyba vertina, kad Ryeqo skiriant vidutiniams ir sunkiems gimdos fibroidų simptomams suaugusioms vaisingoms moterims gydyti Lietuvoje yra kaštų prasme efektyvus, o palyginimas su Esmya nėra aktualus, kadangi pacientės, kurioms gimdos fibromos embolizacija ir (arba) operacinis gydymas netinka arba buvo

neveiksmingas sudaro mažąją Ryeqo kompensavimui teikiamos indikacijos populiacijos dalį ir esminės įtakos ekonominės analizės rezultatui neturi.

#### 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 checked="" type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input 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 checked="" type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input 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 checked="" type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę, netaikant PGS	<input type="checkbox"/> 33.3. neatitinka referencinės naudingumo vertės Lietuvos Respublikoje

<input type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, lyginant su įprasta klinikiška praktika	<input type="checkbox"/> 33.3. gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, lyginant su įprasta klinikiška 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

34.1. rekomenduojama *kompensuoti* vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją be skyrimo sąlygų, netaikant PGS, dėl didesnio palyginamojo efektyvumo ir gydymo sukuriamos papildomos naudos pacientų sveikatai, lyginant su įprasta klinikiška praktika, ir atitiktis referencinei naudingumo vertei.

## 8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

### Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Ryėjo skirtas suaugusių vaisingų moterų vidutiniams ir sunkiems gimdos fibroidų simptomams gydyti.

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

### Skyrimo sąlygos

Pagal teikiamą terapinę indikaciją.

---