

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

(Relugolixas/Estradiolis/Noretisterono acetatas)

STV-228

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 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? <i>Jei taip, nurodykite įrašymo datą ir numerį</i>	<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 suaugusioms vaisingoms moterims simptominei endometriozei gydyti moterims, kurioms anksčiau taikytas medikamentinis arba chirurginis endometrioze gydymas. TLK-10 AM kodas: N80

1.7	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Skiriamas esant III ir IV stadijos endometriozei, kai gydymas dienogestu ir GnRH agonistu yra neveiksmingas ar negalimas.
1.8	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas (GnRH agonistas) <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamas (placebo)

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 2025 m. balandžio 16 d.	Rekomenduojama kompensuoti simptominei endometriozei gydyti vaisingo amžiaus amžiaus asmenims, kuriems anksčiau taikytas medikamentinis ar chirurginis endometrioze gydymas. Buvo pateiktas netiesioginis palyginimas su GnRH agonistais.	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne	–	
Airijos nacionalinis farmakoekonomikos centras (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne	2024 m. liepos 15 d. po atlikto pirminio vertinimo nuspręsta atlikti pilną sveikatos technologijų vertinimo procesą.	

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Endometrioze – liga, kuria susergama, kai į gimdos gleivinę panašus audinys tarpsta už gimdos ertmės ribų ir sukelia nuo estrogenų priklausomą lėtinio uždegimo reakciją. Endometrioze dažniausiai išsivysto vaisingo amžiaus moterims, ši liga nustatoma iki 10 proc. bendrosios populiacijos moterų. Higienos instituto duomenimis, 2024 m. endometrioze (TLK-10 AM kodas N80) nustatyta iš viso 24028 pacientėms. Daugeliui moterų endometrioze nesukelia jokių simptomų, tačiau likusios moterims ši liga yra lėtinė, progresuojanti, atsinaujinanti, sutrikdanti gyvenimo kokybę ir reikalaujanti nuolatinio simptominio gydymo.

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos patvirtintoje endometriozei diagnostikos ir gydymo metodikoje išskiriami keletas pakopinio medikamentinio gydymo variantų. Sudėtinės kontraceptinės tabletės nepertraukiamu režimu bei geriamieji / injekciniai progestinai (dienogestas, depo-medroksiprogesteroacetatas) yra pirmo pasirinkimo vaistiniai preparatai (A lygio rekomendacija). GnRH agonistai (triptorelinas, goserelinas) su papildoma hormonų terapija (ilgalaikiam gydymui) arba intrauterinė levonogestrelį išskirianti sistema yra antro pasirinkimo vaistiniai preparatai. Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo ir opioidiniai analgetikai skiriami, kol laukiama kito medikamentinio ar chirurginio gydymo efekto. 2022 m. Europos endometriozei (angl. *European Society of Human Reproduction and Embryology*) gairėse nurodoma, jog su endometrioze susijusiam skausmui gydyti rekomenduojama pacientėms skirti hormonoterapiją (sudėtinė kontraceptinė tabletė, progestinai, GnRH agonistai ar antagonistai), tačiau išskiriamas šio gydymo eiliškumas. Sudėtinės kontraceptinės tabletės ir progestinai rekomenduojami kaip pirmos eilės hormonoterapija, o GnRH agonistai ir antagonistai dėl jų saugumo profilio – kaip antros eilės gydymas, kai gydymas sudėtinėmis kontraceptinėmis tabletėmis ar progestiniais yra neveiksmingas. Lietuvoje esant III ir IV stadijos endometriozei gydymui (pagal TLK-10-AM kodą N80) kompensuojamas progestinas dienogestas ir GnRH agonistai triptorelinas ir goserelinas.

Pareiškėjas siūlo, jog relugolixas / estradiolis / noretisterono acetatas (toliau – Ryeqo) šiuo metu Lietuvoje taikomoje gydymo schemoje turėtų būti skiriamas III ir IV laipsnio endometriozei atvejais, kai gydymas dienogestu ir GnRH agonistu yra neveiksmingas ar negalimas. Tarnyba laikosi, nuomonės, jog Ryeqo šiuo metu Lietuvoje taikomoje gydymo schemoje turėtų būti skiriamas III ir IV laipsnio endometriozei atvejais vienoje eilėje kartu su GnRH agonistais, todėl aktualūs palyginamasis gydymas šioje pacienčių populiacijoje yra GnRH agonistai ir/ar chirurginis gydymas.

Tiesioginis palyginimas

Klinikinis vertinimas buvo atliktas pagal paraiškoje pateiktus SPIRIT 1, SPIRIT 2 ir NCT03931915 tyrimus. Įvertinus analogiškos metodologijos SPIRIT 1 ir SPIRIT 2 tyrimų įtraukimo ir atmetimo kriterijus bei pradines įtrauktų pacienčių klinikoines charakteristikas, nustatyta, jog tyrimo populiacija pagal pareiškėjo siūlomas skyrimo sąlygas yra netinkama (visiškas GnRH agonistų, antagonistų ir medroksiprogestero neveiksmingumas buvo laikomas atmetimo kriterijumi, šiuose tyrimuose iš esmės nebuvo pacienčių, kurioms gydymas GnRH agonistu yra neveiksmingas, t.y. 7,6% arba 96 pacientės per abu SPIRIT-1 ir SPIRIT-2 tyrimus). Vertinant šiuos tyrimus atsižvelgiant į Tarnybos poziciją, jog Ryeqo šiuo metu Lietuvoje taikomoje gydymo schemoje turėtų būti skiriamas vienoje eilėje kartu su GnRH agonistais, šių tyrimų populiacija yra tinkama, tačiau palyginamasis gydymas (placebo) laikomas netinkamu.

Apibendrinant SPIRIT 1 ir 2 tyrimų duomenis, Ryeqo užtikrina geresnę endometrioze sukeltų simptomų kontrolę, mažina analgetikų poreikį ir pagerina pacienčių gyvenimo kokybę rodiklius, lyginant su placebo. Pareiškėjas taip pat pateikė ilgalaikės stebėsenos tyrimo SPIRIT EXTENSION duomenis, kuriame ilgalaikis Ryeqo vartojimas siejamas su gera endometrioze susijusio skausmo kontrole, gyvenimo kokybės pagerėjimu bei minimaliai mažėjančiu kaulų mineraliniu tankiu po 52 ir 104 sav.

NCT03931915 yra daugiacentrinis, dvigubai maskuotas, aktyviu palyginamuoju gydymu kontroliuojamas 3 fazės klinikinis tyrimas, kuriame buvo palyginta relugolikso (GnRH antagonisto) ir leuprorelino (GnRH agonisto) monoterapijos efektyvumas ir saugumas gydant vaisingo amžiaus pacientės, kurioms nustatyta simptominė endometrioze. Vertinant pirminę (didžiausio su endometrioze susijusio skausmo pagal VAS skalę pokytis po 24 sav.) ir svarbiausias antrines vertinamąsias (vidutinio su endometrioze susijusios skausmo, dismenorėjos, nemenstruacinio dubens skausmo, dispareunijos pagal VAS skalę pokytis) baigtis, skirtumo tarp relugolikso ir leuprorelino grupių nenustatyta.

Vertinant saugumo duomenis, Ryeqo saugumo problemų nenustatyta. Vertinant relugolikso ir leuprorelino monoterapijų palyginamojo saugumo duomenis, leuprorelino grupėje šiek tiek dažniau pasireiškė su gydymu susiję NR (atitinkamai 79,5% ir 90,9%; leuprorelino grupėje buvo daugiau kraujavimo iš lytinių takų ir karščio pylimo epizodų), sunkių NR ar tokių NR, dėl kurių reikėtų nutraukti gydymą, dažnis tarp grupių nesiskyrė.

Pareiškėjui buvo pateiktas esminis prieštaravimas dėl netinkamos SPIRIT 1 ir SPIRIT 2 tyrimų populiacijos ir paprašyta pateikti Ryeqo ir dienogesto ir/ar GnRH agonistų tiesioginio ar netiesioginio palyginimo duomenis. Pareiškėjas atsakydamas į esminį prieštaravimą paprašytų duomenų nepateikė, tačiau pateikė Lietuvos akušerių ginekologų draugijos poziciją dėl Ryeqo skyrimo galimybių endometrioze gydyme ir jo potencialios vietos kompensavimo sistemoje. Gydytojai specialistai siūlo „siūlo „apsvarstyti galimybę įtraukti Ryeqo į kompensavimo sąrašą kaip antro pasirinkimo gydymą pacientėms, sergančioms III – IV stadijos endometrioze, kai dienogestas ar GnRH agonistai yra neveiksmingi, netoleruojami arba mediciniškai netinkami tęstiniam vartojimui.“

Atsižvelgiant į gydytojų specialistų pateiktą poziciją, išvelgiama nepatenkintą efektyvaus gydymo poreikį Lietuvoje ir NCT03931915 tyrimo duomenis (GnRH agonisto leuprorelino ir antagonisto relugolikso palyginamasis veiksmingumas iš esmės nesiskiria), darant prielaidą, jog Lietuvoje kompensuojamų GnRH agonistų (triptorelino, goserelino) veiksmingumas bus panašus į leuprorelino, pagal šiuo metu pateiktus pareiškėjo duomenis, palyginamasis Ryeqo veiksmingumas įvertintas kaip iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinicine praktika (GnRH agonistais). Kadangi didesnę Ryeqo naudą gali lemti geresnis jo saugumas, lyginant su GnRH agonistais, nuspręsta pareiškėjui pateikti papildomus klausimus, prašant papildomų Ryeqo ir GnRH agonistų palyginamojo saugumo duomenų.

Pareiškėjas atsakydamas į papildomus klausimus dėl klinikinės dalies nepateikė papildomų GnRH agonistų ir Ryeqo saugumo duomenų, todėl klinikinio vertinimo išvada nepasikeitė ir Ryeqo palyginamasis veiksmingumas vertinamas kaip iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinicine praktika.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Vykdamas 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“ (toliau – Aprašas) 17³ punktą, ekonominis vertinimas neatliekamas klinikinio vertinimo metu nustačius iš esmės nesiskiriantį palyginamąjį veiksmingumą lyginant su įprasta klinicine praktika (atitinka 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“ 29.1.2 papunktį).

4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Pacientų organizacijos pozicija pateikta.
- Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta.
- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

6. IŠVADA

Palyginamasis veiksmingumas	
<input type="checkbox"/> 29.1.1 yra didesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika <input checked="" type="checkbox"/> 29.1.2 iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 29.1.3 yra neįrodytas kaip didesnis ar iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinicine praktika <input type="checkbox"/> 29.1.4 yra mažesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika <input type="checkbox"/> 29.1.5 pateikti duomenys apie palyginamąjį veiksmingumą yra netinkami vertinti
Kaštų naudingumas	
<input type="checkbox"/> 29.2.1 atitinka referencinę naudingumo vertę taikant arba netaikant PGS	<input type="checkbox"/> 29.2.3 neatitinka referencinės naudingumo vertės taikant arba netaikant PGS <input type="checkbox"/> 29.2.5 pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti
<input checked="" type="checkbox"/> Vykdamas Aprašo 17 ³ .3 punktą vaistinio (-ų) preparato (-ų) ekonominis vertinimas neatliekamas, išvados dėl kaštų naudingumo neteikiamos	

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“, 30^{1.5}. papunkčiu rekomenduojama kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją (arba jos dalį) su arba be skyrimo sąlygų, jei išvados apie įtaką PSDF biudžetui atitinka aprašo 54.1¹ papunkčio nuostatas arba šio papunkčio sąlygos išpildomos pateikus naują ar atnaujintą PGS.

Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Rygo skirtas suaugusioms vaisingoms moterims simptominei endometriozei gydyti moterims, kurioms anksčiau taikytas medikamentinis arba chirurginis endometriozės gydymas.

TLK-10-AM kodai: N80.

Skyrimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

Siūlomos skyrimo sąlygos:

Skiriamas esant III ir IV stadijos endometriozei.