



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos  
ministerijos  
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos  
priemonių kompensavimo komisijai  
Kopija: Lietuvos akušerių ginekologų draugijai  
Eivenių g. 2, Kaunas LT-50009, +370 626 21246,  
El. paštas: sekretoriatas@lagd.lt

2019-06-13 Nr. (118)AR-  
2.1106

Į 2019-06-13 Nr.(1.2.10.3-25)10-  
3901

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO  
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

Fleree (levonorgestrelis), 13,5 mg vartojimo į gimdos ertmę sistema (VGES)

Dozavimas

Fleree įdedama į gimdos ertmę ir yra veiksminga iki trejų metų.

Veikimo mechanizmas

Didelė levonorgestrelio koncentracija endometriume slopina endometriumo estrogenų ir progesterono receptorius. Endometriumas tampa santykinai nejautrus cirkuliuojančiam estradioliui, pasireiškia stiprus antiproliferacinis poveikis. Vartojant Fleree, vyksta morfologiniai endometriumo pokyčiai ir vyksta silpna vietinė reakcija kaip į svetimkūnį. Sutirštėjusios gimdos kaklelio gleivės neleidžia prasiskverbti spermatozoidams per gimdos kaklelio kanalą. Gimdos ir kiaušintakių terpė, slopindama spermatozoidų judrumą ir funkciją, trukdo apvaisinti.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Kontracepcijai (ne ilgesniam kaip 3 metų laikotarpiui).

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Kontraceptinė priemonė – Z97.5

1.4. Siūlomi apribojimai

15-19 metų lytiškai aktyvioms paauglėms, kurios kreipiasi į ginekologą konsultacijai dėl kontracepcijos.

Šiuo metu 15-19 metų lytiškai aktyvioms paauglėms kontracepcijos priemonių nėra

kompensuojama.

### 3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5).

*Anita Nelson, MD, Dan Apter, MD, PhD, Brian Hauck, MD, Thomas Schmelter, PhD, Sarah Rybowski, MBBS, Kimberly Rosen, MD, and Kristina Gemzell-Danielsson, MD, PhD. Two Low-Dose Levonorgestrel Intrauterine Contraceptive Systems A Randomized Controlled Trial. Obstetrics&Gynecology, vol. 122, no. 6, December 2013*

*Kristina Gemzell-Danielssona, Kai J. Buhlingb, Sylvia M. Dermoutc, Eeva Lukkari-Laxd, Elaine Montegriffoe, Dan Apterf. A Phase III, single-arm study of LNG-IUS 8, a low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive system (total content 13.5 mg) in postmenarcheal adolescents. Contraception 93 (2016) 507–512*

Kontracepcijos metodika – efektyvumo palyginimui su kitomis kontracepcijos priemonėmis  
[https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos\\_sritys/Kontracepcijos\\_metodika\\_2016-11-22.pdf](https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos_sritys/Kontracepcijos_metodika_2016-11-22.pdf)

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Jei aprašytas randomizacijos metodas, ar jis tinkamas?		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Jei aprašytas dvigubo aklumo metodas, ar jis tinkamas?			Ar aprašyta, kiek tiriųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
Nelson et al.	1		0	0			1	2
Gemzell-Danielsson et al.	0		0	0			1	1

\* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

\*\* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

#### Nelson et al. (NCT00528112)

Tai daugiacentrinis, atviras, randomizuotas, paralelinių grupių, III fazės klinikinis tyrimas, skirtas įvertinti dviejų levonorgestrelio VGES dozių (13,5 mg ir 19,5 mg) kontracepcijos veiksmingumą ir saugumą. Į tyrimą buvo įtraukta 2885 18-35 metų amžiaus moterys, kurios buvo randomizuotos blokais po 4 santykiu 1:1 į levonorgestrelio 13,5 mg ir 19,5 mg VGES grupes. Levonorgestrelio VGES buvo numatyta naudoti 3 metus. Visgi rezultatams parodžius potencialiai ilgesnę levonorgestrelio 19,5 mg naudojimo trukmę, šiai šakai priskirtos moterys turėjo galimybę naudoti VGES dar dvejus metus (iš viso 5 metus). Šiuo metu pateikiami 3 metų trukmės tyrimo rezultatai.

#### Įtraukimo kriterijai:

1. Sveikos negimdžiusios arba gimdžiusios 18-35 metų amžiaus moterys

2. Kontracepcijos poreikis
3. Reguliarus mėnesinių ciklas (21-35 dienos)

Neįtraukimo kriterijai:

1. Neišgydyta *Chlamydia trachomatis* ar *Neisseria gonorrhoea* infekcija
2. Gimdymas vaginaliniu būdu ar per Cezario arba abortas pjūvį 6 savaičių laikotarpiu iki atrankos
3. Žinomas ar įtariamas nėštumas
4. Laktacija
5. Infekuotas abortas arba pogimdyvinis endometritas 3 mėnesių laikotarpiu iki atrankos
6. Gimdos ertmės deformacija (pvz., kaip lejomios pasekmė), dėl kurios, tyrėjo nuomone, galėtų kilti problemų VGES naudojimui
7. Nepaiškinamas, nenormalaus kraujavimas
8. Ektopinis nėštumas anamnezėje
9. Lytinių organų piktybiniai navikai ar negydyta gimdos kaklelio displazija
10. Buvusi ar esama dubens uždegiminė liga
11. Neišgydyta lytinių organų infekcija

Pagrindinė vertinamoji baigtis: nėštumo dažnis, išreikštas *Pearl* indeksu (nėštumų kiekis 100 moters metų)

Antrinės vertinamosios baigtys: suminis nesėkmės dažnis, VGES iškritimo dažnis, pasitenkinimo VGES klausimynas

Pradinės tiriamųjų charakteristikos. Tiriamųjų charakteristikos pagal vidutinį amžių, svorį, kūno masės indeksą, rūkymą, gimdymų skaičių buvo panašios tarp grupių (1 lentelė). Iš viso 39% moterų buvo nė karto negimdžiusios, 12% yra gimdžiusios tik per Cezario pjūvį, 39% moterų buvo 25 metų amžiaus ar jaunesnės.

**Lentelė 1. Pradinės tiriamųjų charakteristikos NCT00528112 klinikiniame tyrime**

Variable	13.5 mg LNG-IUS (n=1,432)	19.5 mg LNG-IUS (n=1,452)	Total (N=2,884)
Age (y)	27.2 (18–35)	27.1 (18–35)	27.1 (18–35)
Weight (kg)	68.7 (38–155)	68.7 (38–173)	68.7 (38–173)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.3 (15.6–54.9)	25.3 (15.2–57.6)	25.3 (15.2–57.6)
Current smoker	334 (23.3)	360 (24.8)	694 (24.1)
Mean no. of births	1.1	1.1	1.1
Nulliparous	556 (38.8)	574 (39.5)	1,130 (39.2)
Uterine sound depth (cm) (SD)	7.3 ± 0.9	7.3 ± 0.9	

Rezultatai. Iš viso buvo atrinkta 3661 moteris dalyvauti tyrime, iš kurių 2885 randomizuota į levonorgestrelio 13,5 mg ir 19,5 mg grupes. VGES sėkmingai įdėta į gimdą 1426 (99,5%) moterims levonorgestrelio 13,5 mg grupėje (6 moterims įdėti nepavyko) ir 1445 (99,5%) moterims levonorgestrelio 19,5 mg grupėje (7 moterims įdėti nepavyko).

3-jų metų *Pearl* indeksas buvo 0,33 levonorgestrelio 13,5 mg grupėje ir 0,31 levonorgestrelio 19,5 mg grupėje. Vertinant atskirus metus, nėštumo dažniai žymiau nesiskyrė.

Nesėkmės dažnis levonorgestrelio 13,5 mg grupėje buvo 0,4%, o levonorgestrelio 19,5 mg grupėje – 0,2% per pirmus metus; 0,3% ir 0,4%, atitinkamai per antrus metus bei 0,2% ir 0,4%, atitinkamai, per trečius metus. Suminis nesėkmės dažnis per visus trejus naudojimo metus buvo 0,9% levonorgestrelio 13,5 mg grupėje ir 1,0% levonorgestrelio 19,5 mg grupėje.

Suminė bent dalinio iškritimo rizika buvo 4,56% levonorgestrelio 13,5 mg grupėje ir 3,58% levonorgestrelio 19,5 mg grupėje.

95% moterų levonorgestrelio 13,5 mg grupėje įvertino tiriamąjį gydymą kaip „labai tenkinantį“ arba „kažkiek tenkinantį“, o levonorgestrelio 19,5 mg grupėje tokių pacienčių buvo

96%. 77% levonorgestrelio 13,5 mg grupės pacienčių ir 76% levonorgestrelio 19,5 mg grupės pacienčių menstruacinio kraujavimo kraujavimo pobūdį įvertino kaip „labai tenkinantį“ arba „kažkiek tenkinantį“. 77% levonorgestrelio 13,5 mg grupės pacienčių ir 82% levonorgestrelio 19,5 mg grupės pacienčių teigė, kad norėtų tęsti taikytą kontracepciją ir po tyrimo.

### **Gemzell-Danielsson et al (NCT01434160)**

Tai daugiacentris, atviras, vienos šakos III fazės klinikinis tyrimas, kurio tikslas buvo įvertinti mažų dozių levonorgestrelio VGES saugumo profilį paauglėms. Tiriamosioms 12-kai mėnesių į gimdą buvo įstatyta levonorgestrelio 13,5 mg VGES. Tiriamosios, pabaigusios 12 mėnesių tyrimą, turėjo galimybę dalyvauti tęstinėje tyrimo fazėje ir naudoti levonorgestrelio VGES dar 2 metus. Tiriamosioms buvo patariama naudoti prezervatyvus, siekiant išvengti lytiškai plintančių ligų. Rezultatai pateikiami po 12 mėnesių tyrimo.

#### Itraukimo kriterijai:

1. Sveikos, gimdžiusios ar negimdžiusios postmenarchės sulaukusios 12-17 metų paauglės
2. Reguliarus mėnesinių ciklas (21-35 dienos)
3. Kontracepcijos poreikis
4. 6-10 cm gimdos dugno gylis
5. Nėra kontraindikacijų VGES
6. Gimdos kaklelio tepinėlio testas nereikalauja papildomų tyrimų

#### Neįtraukimo kriterijai:

1. Žinomas arba įtariamas nėštumas
2. Laktacija
3. Vaginalinis gimdymas, Cezario pjūvis ar abortas 6 savaitės iki atrankos
4. Ektopinis nėštumas anamnezėje
5. Gimdos ertmės deformacija (pvz. dėl fibroidų)
6. Bet koks nežinomos kilmės kraujavimas iš gimdos
7. Ūminė ar pasikartojanti (anamnezėje) dubens uždegiminė liga
8. Bet kokia neišgydyta apatinių lytinių takų infekcija

Pagrindinė vertinamoji baigtis: gydymo reikalaujančių nepageidaujamų reiškinių (GRNR) dažnis

Antrinės vertinamosios baigtys: nepageidaujamų reiškinių dažnis, sunkių gydymo reikalaujančių nepageidaujamų reiškinių (GRNR) dažnis, ypatingos svarbos nepageidaujamų reiškinių (NR) dažnis, bendras tiriamųjų pasitenkinimas VGES, 12 mėnesių nutraukimo dažnis, *Pearl* indeksas, 28 ir 90 dienų kraujavimo profiliai, dismenorėja.

Pradinės tiriamųjų charakteristikos. Į tyrimą buvo įtrauktos 304 paauglės. Pradinės charakteristikos yra apibendrintos 2 lentelėje.

**Lentelė 2. Pradinės tiriamųjų charakteristikos NCT01434160 klinikiniame tyrime**

Vidutinis amžius (intervalas)	16,2 (12-18)
Vidutinis svoris, kg (intervalas)	61,4 (41,7-115,0)
Vidutinis KMI, kg/m <sup>2</sup> (intervalas)	22,1 (16,4-43,3)
Negimdžiusios, n (%)	297 (97,7)
Niekada neturėjusios aborto, n (%)	286 (94,1)
Vidutinis gimdos dugno aukštis, cm (SN)	6,7 (0,61)

Reguliarūs mėnesinių ciklai, n (%)	303 (99,7)
Vidutinė ciklo trukmė, dienos (SN)	28,3 (2,6)
Menstruacinis kraujavimas, %	
Normalus	64,1
Gausus	27,3
Intracikliniai kraujavimai	3,3
Kontracepcijos metodas atrankos metu, n (%)	
Geriamoji kontracepcija	157 (51,6)
Barjeriniai metodai	69 (22,7)
Vaginalinė hormoninė kontracepcija	4 (1,3)
IUS	3 (1,0)
Implantas	1 (0,3)
Transderminė hormoninė kontracepcija	1 (0,3)
Jokios	69 (22,7)

KMI – kūno masės indeksas, IUS – intrauterinė sistema, SN – standartinis nuokrypis

Rezultatai (kadangi pagrindinė vertinamoji baigtis yra susijusi su saugumu, ji aprašyta 3.3 dalyje).

*Tiriamųjų pasitenkinimas taikoma kontracepcija.* Tyrimo pabaigoje bendras pasitenkimo dažnis buvo 83,9% (95% PI 79,3-87,8). 53,6%, 30,3%, 5,6%, 6,3% ir 1,0% tiriamųjų taikomą kontracepciją įvertino kaip „labai tenkinančią“, „tenkinančią“, „nei tenkinančią, nei netenkinančią“, „netenkinančią“ ir „labai netenkinančią“, atitinkamai.

*Nutraukimo dažnis.* Iš viso, 51 (16,8%) tiriamaoji tyrimą nutraukė anksčiau laiko, 13,8% tyrimą nutraukė dėl GRNR. Dažniausi su vaistu susiję GRNR lėmę nutraukimą buvo: dubens skausmas (n=11 (3,6%), prietaiso iškritimas (n=10, 3,3%), aknė (n=5, 1,6%) ir dismenorėja (n=5, 1,6%).

*Kontracepcijos veiksmingumas.* Tyrimo metu nė vienai tiriamajai nebuvo nustatyta nėštumo. 12 mėnesių nekoreguotas *Pearl* indeksas buvo 0,00 (95% PI 0,00-1,86) (statistinei analizei naudota levonorgestrelio ekspozicija (t.y. laikas, kuomet nebuvo naudotos kitos kontracepcijos priemonės) sudarė 72% visos ekspozicijos). Suminis 12 mėnesių nesėkmės dažnis buvo 0%.

*Kraujavimo profiliai.* Dėl didelio trūkstamų duomenų kiekio, analizė neatlikta.

*Dismenorėja.* Vidutinė ir sunki dismenorėja nustatyta 38,2% tiriamųjų tyrimo pradžioje, 20,0% - po 1 mėnesio, 13,1% - po 3 mėnesių, 15,7% - po 6 mėnesių, 16,4% - po 9 mėnesių ir 18,5% tyrimo pabaigoje.

#### Kontracepcijos metodika

Efektyvumas	Kontraceptinė priemonė	Patikimumas (realus vartojimas)*	Patikimumas (idealus vartojimas)*
Labai efektyvios	Implantas	99,95 proc., per pirmuosius metus	99,95 proc., per pirmuosius metus

		pastoja 1 iš 1000 moterų	pastoja 1 iš 1000 moterų
	Hormoninė spirale	99,8 proc., per pirmuosius metus pastoja 2 iš 1000 moterų	99,8 proc., per pirmuosius metus pastoja 2 iš 1000 moterų
	Varinė spirale	99,2 proc., per pirmuosius metus pastoja 8 iš 1000 moterų	99,4 proc., per pirmuosius metus pastoja 6 iš 1000 moterų
Efektyvios	Sudėtinės kontraceptinės tabletės	91 proc., per pirmuosius metus pastoja 90 iš 1000 moterų	99,7 proc., per pirmuosius metus pastoja 3 iš 1000 moterų
	Sudėtinis kontraceptinis pleistras	91 proc., per pirmuosius metus pastoja 90 iš 1000 moterų	99,7 proc., per pirmuosius metus pastoja 3 iš 1000 moterų
	Sudėtinis kontraceptinis žiedas	91 proc., per pirmuosius metus pastoja 90 iš 1000 moterų	99,7 proc., per pirmuosius metus pastoja 3 iš 1000 moterų
	Progestino tabletės	91 proc., per pirmuosius metus pastoja 90 iš 1000 moterų	99,7 proc., per pirmuosius metus pastoja 3 iš 1000 moterų
Mažiau efektyvios	Barjerinė kontracepcija	82 proc., per pirmuosius metus pastoja 180 iš 1000 moterų	98 proc., per pirmuosius metus pastoja 20 iš 1000 moterų
	Spermicidai	72 proc., per pirmuosius metus pastoja 280 iš 1000 moterų	82 proc., per pirmuosius metus pastoja 180 iš 1000 moterų
	Nutrauktas lytinis aktas ir/ar abstinencija vaisingomis dienomis	Vaisingumo atpažinimas: 76 proc., per pirmuosius metus pastoja 240 iš 1000 moterų Lytinio akto nutraukimas: 78 proc., per pirmuosius metus pastoja 220 iš 1000 moterų	Vaisingumo atpažinimas: 99,6 proc., per pirmuosius metus pastoja 4 iš 1000 moterų Lytinio akto nutraukimas: 96 proc., per pirmuosius metus pastoja 40 iš 1000 moterų

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

**Nelson et al. (NCT00528112)**

Su gydymu susiję sunkūs nepageidaujami reiškiniai pasireiškė 8 (0,6%) moterų levonorgestrelio 13,5 mg grupėje ir 15 (1,0%) moterų levonorgestrelio 19,5 mg grupėje. Bendras

gimdos perforacijų dažnis abejose grupėse buvo 0,03%. Per 3 metų laikotarpį levonorgestrelio 13,5 mg grupėje nustatyti 3 ektopiniai nėštumai, o levonorgestrelio 19,5 mg grupėje – 7 ektopiniai nėštumai – absoliutus ektopinių nėštumų dažnis 0,1 per 100 moters metų (95% PI 0,02-0,29) mažesnės dozės levonorgestrelio grupėje ir 0,22 (95% PI 0,09-0,45) didesnės levonorgestrelio dozės grupėje. 2 lentelėje pateikiami nepageidaujami reiškiniai pasireiškę bent 2% pacienčių kiekvienoje grupėje ir kurie galimai yra susiję su taikytu gydymu. Vidutinis (standartinis nuokrypis) svorio prieaugis per 3 metus buvo 0,5 kg (6,0 kg) levonorgestrelio 13,5 mg grupėje ir 1,1 kg (6,3 kg) levonorgestrelio 19,5 mg grupėje.

Dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų gydymą nutraukė 21,9% moterų levonorgestrelio 13,5 mg grupėje (1,0% dėl sunkių nepageidaujamų reiškinių) ir 19,1% levonorgestrelio 19,5 mg grupėje (1,2% dėl sunkių nepageidaujamų reiškinių). 4,7% ir 4,9% moterų levonorgestrelio 13,5 mg ir 19,5 mg grupėje, atitinkamai, nutraukė tyrimą dėl menstruacinio kraujavimo sutrikimų, įskaitant amenorėją. Su gydymu galimai susijusių NR apibendrinimas pateiktas 3 lentelėje.

**Lentelė 3. Nepageidaujami reiškiniai galimai susiję su gydymu ir pasireiškę bent 2% tiriamųjų kiekvienoje grupėje**

Nepageidaujamas reiškinys	Levonorgestrelis 13,5 mg (n=1432)	Levonorgestrelis 19,5 mg (n=1252)	Bendras nepageidaujamų reiškinių kiekis (n=2884)
<i>Su kraujavimu susiję</i>			
Dismenoreja	98 (6,8)	76 (5,2)	174 (6,0)
Kraujavimas iš makšties (užsitęsęs ar sunkus kraujavimas)	65 (4,5)	69 (4,8)	134 (4,6)
<i>Kiti</i>			
Dubens skausmas	68 (4,7)	87 (6,0)	155 (5,4)
Pilvo skausmas	48 (3,4)	37 (2,5)	85 (2,9)
Gimdos spazmai	28 (2,0)	37 (2,5)	65 (2,3)
Apatinės pilvo dalies skausmas	30 (2,1)	31 (2,1)	61 (2,1)
Aknė	144 (10,1)	144 (9,9)	288 (10,0)
Galvos skausmas	47 (3,3)	48 (3,3)	95 (3,3)
Padidėjęs svoris	34 (2,4)	48 (3,3)	82 (2,8)
Krūtų jautrumas	21 (1,5)	30 (2,1)	51 (1,8)
Kiaušidžių cista	110 (7,7)	201 (13,8)	311 (10,8)
Makšties išskyros	28 (2,0)	28 (1,9)	56 (1,9)
Procedūrinis skausmas	28 (2,0)	24 (1,7)	52 (1,8)

**Gemzell-Danielsson et al (NCT01434160)**

Per 12 tyrimo mėnesių 259 (85,2%) tiriamųjų pasireiškė NR. GRNR pasireiškė 251 (82,6%) tiriamųjų, jos yra apibendrintos 4 lentelėje.

**Lentelė 4. GRNR dažnio apibendrinimas**

Išėitis	Levonorgestrelio VGES (n=304), n (%)
<b>Bet koks GRNR</b>	251 (82,6)

Su vaistu susijęs GRNR	127 (41,8)
Su procedūra susijęs GRNR	63 (20,7)
<b>Bet koks sunkus GRNR</b>	23 (7,6)
Su vaistu susijęs sunkus GRNR	3 (1,0)
Su procedūra susijęs sunkus GRNR	0
<b>GRNR, dėl kurio gydymas nutrauktas</b>	42 (13,8)
Su vaistu susijęs GRNR, dėl kurio gydymas nutrauktas	38 (12,5)
<b>Sunkus GRNR, dėl kurio gydymas nutrauktas</b>	2 (0,7)

Dažniausi GRNR ir su vaistu susiję GRNR apibendrinti 5 lentelėje. Trims tiriamosioms (1%) pasireiškė su vaistu susiję sunkūs GRNR: dviems (0,7%) – dubens skausmas ir vienai (0,3%) – endometritas. Dubens uždegiminės ligos, ektopinio nėštumo ar gimdos perforacijos atvejų nepasitaikė. Per 12 tyrimo mėnesių nėštumo nenustatyta nė vienai tiriamajai. 10 (3,3%) tiriamųjų nustatytas dalinis (9) arba visiškas (1) VGES iškritimas.

**Lentelė 5. Dažniausiai pasireiškę GRNR (pasireiškę  $\geq 3\%$  tiriamųjų) ir su vaistu susiję GRNR**

Išėitis	Dažniausi GRNR	Su vaistu susiję GRNR
Dismenorėja	68 (22,4)	37 (12,2)
Dubens skausmas	59 (19,4)	45 (14,8)
Nazofaringitas	41 (13,5)	0
Procedūrinis skausmas	39 (12,8)	21 (6,9)
Galvos skausmas	34 (11,2)	4 (1,3)
Aknė	26 (8,6)	20 (6,6)
Pilvo skausmas	22 (7,2)	0
Cistitas	20 (6,6)	0
Kiaušidžių cista	18 (5,9)	13 (4,3)
Gripas	18 (5,9)	0
Makšties infekcija	14 (4,6)	0
Šlapimo takų infekcija	12 (3,9)	1 (0,3)
Pykinimas	12 (3,9)	1 (0,3)
Gastroenteritas	11 (3,6)	0
Prietaiso iškritimas	10 (3,3)	10 (3,3)
Kraujavimas iš makšties	9 (3,0)	8 (2,6)
Sinusitas	9 (3,0)	0

#### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda, atitinkanti paraiškos duomenis, indikaciją ir skyrimo sąlygas	Balas
Vaistinio preparato terapinė nauda yra abejotina: klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) nėra įrodyta, kad vertinamasis vaistinis preparatas yra pranašesnis (angl. <i>superior</i> ) už placebą, arba nėra įrodyta, kad jis neprastesnis (angl. <i>non-inferior</i> ) negu kitas vaistinis preparatas, arba nustatyti kritiniai klinikinio (-ių) tyrimo (-ų) trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai.	8 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: tik netiesioginiais palyginamaisiais tyrimais įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamasias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	9 □



Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiu tyrimu, kurio tikslas buvo įrodyti šį vaistinį preparatą esant neprastesnį (angl. <i>non-inferiority</i> ), įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	10 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra pridėtinė: tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas (angl. <i>superiority</i> ), vertinant pagal pagrindinę ir antrines tiesiogines ar pagrindinę ir antrines validuotas pakaitines vertinamąsias baigtis, prieš palyginamąjį gydymą arba tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas, vertinant pagal pagrindinę ar antrinę tiesioginę ar pagrindinę ar antrinę validuotą pakaitinę vertinamąją baigtį, prieš placebo arba geriausią palaikomąjį gydymą, nesant palyginamojo gydymo, arba yra įrodytas pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę (angl. <i>key secondary</i> ) tiesioginę vertinamąją baigtį tik netiesioginiu palyginimu.	11 ■
Vaistinio preparato terapinė nauda yra reikšminga pridėtinė: tiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu tyrimu (-ais) įrodytas vaisto pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę tiesioginę vertinamąją baigtį prieš palyginamąjį gydymą. Reikšminga pridėtinė nauda gali būti nustatyta tik pagal tiesioginės (arba validuotos pakaitinės) pagrindinės ar antrinės esminės vertinamosios baigties rezultatus.	12 □

#### 4. Išvada

Terapinė vertė balais – 11

Levonorgestrelio VGES yra kontracepcijos priemonė, kurią siūloma kompensuoti 15-19 metų lytiškai aktyvioms paauglėms, kurios kreipiasi į ginekologą konsultacijai dėl kontracepcijos.


Pagal vertinimui pateiktus klinikinių tyrimų rezultatus levonorgestrelio 13,5 mg VGES efektyvumas pagal *Pearl* indeksą yra 0,33, pagal nesėkmės dažnį – 0,4% per pirmus metus. Tai atitinka „labai efektyvios“ kontracepcijos priemonės kategoriją, kaip tai yra apibrėžta Kontracepcijos metodikoje ([https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos\\_sritys/Kontracepcijos\\_metodika\\_2016-11-22.pdf](https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos_sritys/Kontracepcijos_metodika_2016-11-22.pdf)). Atsižvelgiant į tai, Tarnyba nustato, kad levonorgestrelio 13,5 mg VGES nauda yra pridėtinė: netiesioginiu palyginimu įrodytas vaistinio preparato pranašumas, vertinant pagal pagrindinę tiesioginę vertinamąją baigtį prieš kitas paauglėms prieinamas ir papildomų išlaidų nesukeliantis kontracepcijos priemones (nutrauktas lytinis aktas ir/ar abstinencija vaisingomis dienomis, nesėkmės dažnis per pirmus metus 22-24%).

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

CADTH (Kanada)	Vertinimo nėra. <a href="https://www.cadth.ca/search?keywords=levonorgestrel&amp;sort=&amp;amount_per_page=10&amp;email_address=&amp;page=1">https://www.cadth.ca/search?keywords=levonorgestrel&amp;sort=&amp;amount_per_page=10&amp;email_address=&amp;page=1</a>
SMC (Škotija)	Levonorgestrel is accepted for use within NHS Scotland.  Indication under review: Contraception for up to 3 years.  A phase III, open-label, randomised study confirmed the contraceptive efficacy of levonorgestrel 13.5mg intrauterine delivery system according to the Pearl Index.

	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/levonorgestrel-jaydess-fullsubmission-103615/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/levonorgestrel-jaydess-fullsubmission-103615/</a>
HAS (Prancūzija)	Given the lack of demonstrated benefit compared to other intrauterine devices in terms of efficacy and tolerance, levonorgestrel 13,5 mg does not provide an improvement in actual benefit in the contraceptive strategy. <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_1701318/fr/jaydess-levonorgestrel-dispositif-intra-uterin-avec-progestatif">https://www.has-sante.fr/jcms/c_1701318/fr/jaydess-levonorgestrel-dispositif-intra-uterin-avec-progestatif</a>
NICE (Jungtinė Karalystė)	Vertinimo nėra <a href="https://www.nice.org.uk/advice/esnm41/chapter/Full-evidence-summary#development-of-this-evidence-summary">https://www.nice.org.uk/advice/esnm41/chapter/Full-evidence-summary#development-of-this-evidence-summary</a>
TLV (Švedija)	Vertinimo nėra <a href="https://tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=jaydess&amp;startAtHit=0">https://tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=jaydess&amp;startAtHit=0</a>
iQwig (Vokietija)	Vertinimo nėra <a href="https://www.iqwig.de/en/search.1029.html?query_extended=levonorgestrel&amp;date_from=&amp;date_to=">https://www.iqwig.de/en/search.1029.html?query_extended=levonorgestrel&amp;date_from=&amp;date_to=</a>

Viršininko pavaduotojas,  
laikinais vykdantis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas