

**HODNOTIACA SPRÁVA – ODBORNÉ STANOVISKO (NA ÚČELY KATEGORIZÁCIE
LIEKOV) K NÁVRHU ČÍSLO (23186)**

Ryego 40 mg/1 mg/0,5 mg filmom obalené tablety

Dátum vypracovania: 04.05.2022

K dátam a údajom, ktoré boli zaslané v režime obchodného tajomstva a sú dôverné sa hodnotiteľ nebude v hodnotiacej správe podrobne vyjadrovať.

Obsah

SÚVISIACE PREDPISY	3
1. Žiadateľ a osoba oprávnená konať za žiadateľa	4
2. Údaje o žiadosti	4
3. Hodnotenie klinického prínosu	4
3.1 Charakteristika lieku	4
3.2 Indikácie a indikačné obmedzenia a cieľová populácia liečby	5
3.3 Epidemiologické údaje	5
3.4 Postavenie lieku v klinickej praxi	5
3.4.1 Charakteristika ochorenia	5
3.4.2 Postavenie lieku v liečbe	6
3.4.3 Relevantný komparátor	6
3.4.4 Súhrn	7
3.5 Hodnotenie účinnosti a bezpečnosti posudzovaného lieku	7
4. Hodnotenie farmako-ekonomického rozboru	8
5. Hodnotenie vplyvu dopadu na rozpočet VZP	9
6. Výsledky hodnotenia	9
7. Podmienky úhrady	10
7.1 Indikačné obmedzenie	10
7.2 Preskripčné obmedzenie	10
8. Záverečné hodnotenie	10
REFERENCIE	11

SÚVISIACE PREDPISY

Zákon č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov

Vyhláška MZ SR č. 422/2011 Z. z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku

Vyhláška MZ SR č. 93/2018 Z. z. o kritériách na stanovenie významnosti vplyvu lieku na prostriedky verejného zdravotného poistenia, o hodnotiacich kritériách pre výpočet koeficientu prahovej hodnoty a o podrobnostiach výpočtu koeficientu prahovej hodnoty

1. Žiadateľ a osoba oprávnená konať za žiadateľa

Žiadateľ: Gedeon Richter Plc., Gyomroi út 19-21, 1103 Budapešť, Maďarsko

Osoba oprávnená konať za žiadateľa: MUDr. Viera Vranová

2. Údaje o žiadosti

Základné údaje o lieku	
ID žiadosti:	23186
Názov lieku:	Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmom obalené tablety
Lieková forma:	tbl flm
Liečivo/-á:	Relugolix, estradiol a noretisterón
Cesta podania:	perorálne použite
Sila a veľkosť balenia/-í:	28x40 mg/1 mg/0,5 mg
ATC kód liečiva:	H01CC54

Štandardná dávka liečiva	
Veľkosť dennej definovanej dávky (ďalej len „DDD“) určenej Svetovou zdravotníckou organizáciou:	Nie je stanovená
Návrh veľkosti ŠDL:	1 DF
Počet ŠDL v jednom balení lieku:	28
Návrh žiadateľa maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za štandardnú dávku liečiva (ÚZP za ŠDL) v eurách:	3,269

3. Hodnotenie klinického prínosu**3.1 Charakteristika lieku**

Hodnotený liek obsahuje trojkombináciu liečiv relugolix, estradiol a noretisterón. Relugolix je nepeptidový antagonist receptoru GnRH, ktorý sa viaže na receptory GnRH v prednej časti hypofýzy a inhibuje ich. Estradiol je rovnaký ako endogénne produkovaný hormón a je silným agonistom podtypov jadrového estrogénového receptora (ER). Noretisterón-acetát je syntetický gestagén. Pretože estrogény podporujú rast endometria, narastajúce hladiny estrogénov zvyšujú riziko endometriálnej hyperplázie a rakoviny. Pridanie gestagénu znižuje riziko endometriálnej hyperplázie vyvolané estrogénom u žien bez hysterektómie¹.

Ryeqo udržiava koncentrácie estradiolu (E2) a progesterónu v terapeuticky účinnom rozsahu (tj. 20-50 pg/ml pre E2 a <3 ng/ml pre progesterón) na zmiernenie symptómov myómov maternice pri zachovaní minerálnej hustoty kostí a minimalizácii vazomotorických symptómov

spojených s hypoestrogénnym stavom. Mechanizmus účinku lieku Ryeqo umožňuje zachovať rovnováhu medzi kontrolou symptómov a bezpečnosťou lieku³.

3.2 Indikácie a indikačné obmedzenia a cieľová populácia liečby

Podľa platnej verzie SPC¹ je Ryeqo indikovaný na liečbu stredne závažných až závažných príznakov myómov maternice u dospelých žien v reprodukčnom veku.

Žiadateľ vo svojom farmako-ekonomickom rozbere navrhuje indikačné obmedzenie v súlade s indikáciou uvedenou v SPC.

3.3 Epidemiologické údaje

Myómy sú najčastejšie benígne nádory reprodukčných orgánov žien v reprodukčnom veku. Môžu mať negatívny vplyv na reprodukčný systém. Môžu sa vyskytovať samostatne ale často ich je viac ako jeden, pričom spôsobujú zníženie kvality života. Podľa publikovaných údajov, 40-60% všetkých hysterektómii je kvôli myómom².

Skutočný výskyt myómov maternice nie je známy. Výsledky populačných štúdií poukazujú na to, že výskyt myómov maternice u premenopauzálnych žien sa môže pohybovať medzi 33 % až 77 %. Prevalencia myómov maternice bola hodnotená v rámci medzinárodného, prierezového prieskumu uskutočneného v roku 2010 na kohorte 1 756 žien z piatich najväčších krajín EÚ (Francúzsko, Nemecko, Taliansko, Španielsko a Spojené kráľovstvo). Prevalencia diagnózy myómov maternice sa pohybovala od 11,7 % vo Francúzsku do 23,6 % v Taliansku³.

3.4 Postavenie lieku v klinickej praxi

3.4.1 Charakteristika ochorenia

Myómy pozostávajú z buniek hladkej svaloviny a spojivového tkaniva, ktoré rastú v stene maternice a môžu mať pre pacientku vážne patologické dôsledky. Najdôležitejšími faktormi ovplyvňujúcimi symptomatológiu myómov sú ich početnosť a lokalizácia vzhľadom k dutine maternice, resp. okolitých orgánom a štruktúram. Symptomatické myómy majú vplyv na zníženie kvality života, poruchy sexuálneho života, pokles pracovnej aktivity a môžu mať vplyv aj na zmeny v dennej aktivite a rodinnom živote. K najčastejšie sa vyskytujúcim symptómom vo vzťahu k myómom maternice patria: krvácanie (silné, prolongované, nepravidelné), anémia a anemický syndróm, dysmenorea a dyspareunia, útlakový syndróm, symptómy spojené s poruchou reprodukcie a iné³.

3.4.2 Postavenie lieku v liečbe

Súčasnú možnosť liečby myómov maternice zahŕňajú medikamentózne, chirurgicko-operačné a rádiologické invazívne zákroky, a to jednak ako monoterapie, alebo aj kombinovanej terapie. Za štandard liečby sa považuje hysterektómia, ktorá však nie je preferovaná u žien v reprodukčnom veku. Chirurgický manažment má svoje nevýhody, vrátane rizík a komplikácií spojených s chirurgickým zákrokom a nechoty pacientky podstúpiť operáciu. K cieľným farmakologickým možnostiam liečby myómov maternice patril ulipristal acetát (UPA). Na Slovensku bol dostupný a na základe kategorizácie hrađený liek s obsahom 5 mg UPA – liek Esmya, ktorý bol v roku 2020 stiahnutý z trhu³.

Na Slovensku v súčasnosti nie je dostupná a na základe kategorizácie hrađená cielená konzervatívna liečba v indikácii stredne závažných až závažných príznakov myómov maternice³.

Žiadateľ vo svojom farmako-ekonomickom rozbere popísal súčasné možnosti liečby, ako je chirurgický zákrok, embolizácia uterinných artérií (UAE) a rôzne konzervatívne možnosti terapie.

Hodnotiteľ súhlasí, že existuje teda nenaplnená medicínska potreba účinnej symptomatickej liečby myómov maternice u žien v reprodukčnom veku.

3.4.3 Relevantný komparátor

Žiadateľ vo svojom farmako-ekonomickom rozbere použil ako komparátor nasledovné možnosti terapie:

- a) Agonisti GnRH
- b) BSC
- c) Chirurgické intervencie (hysterektómia, myektómia)
- d) UAE

Žiadateľ predložil náklady na vyššie spomenuté intervencie, ktoré si zvolil ako komparátory.

Prínosy lieku Ryeqo sa porovnávajú s najlepšou podpornou starostlivosťou (BSC), agonistami GnRH a chirurgickými intervenciami. Výber komparátorov – najmä porovnanie s bežnou liečbou NSAID a chirurgickou liečbou považujeme za vyhovujúci.

Ako BSC žiadateľ vybral NSAID a doplnky železa. Pre NSAID bol náklad reprezentovaný najlacnejším liečivom triedy nesteroidných antiflogistík – ibuprofénom (ATC kód: M01AE01), pričom sa za priemernú dávku sa v modeli považuje 200 mg ibuprofenu. Pre doplnok železa bol náklad reprezentovaný najlacnejším doplnkom železa – Maltofer Fol (ŠÚKL kód: 25766). Konzervatívny predpoklad najnižšej dávky v súlade s SPC (1 tableta denne). Pre GnRH antagonistu bolo zvolené najlacnejšie liečivo triedy agonistov GnRH - goserelínom (ATC kód: L02AE03).

3.4.4 Súhrn

Myómy maternice sú najčastejšie benígne nádory reprodukčných orgánov žien. Vyskytujú sa aj u žien v reprodukčnom veku a v prípade symptomatického priebehu môžu významne znižovať kvalitu života pacientiek.

Súčasnú možnosť terapie sú BSC, agonisti GnRH, chirurgický zákrok alebo UAE. U pacientiek so symptomatickým myómom maternice existuje nenaplnená medicínska účinnosť symptomatickej liečby myómov.

Žiadateľ v odpovedi na výzvu z dňa 30.4.2022 predložil odpovede na všetky otázky Ministerstva, ktoré boli predmetom výzvy na vysvetlenie.

3.5 Hodnotenie účinnosti a bezpečnosti posudzovaného lieku

Klinický prínos hodnoteného lieku bol preukázaný v dvoch multicentrických randomizovaných štúdiách fázy III (Liberty 1, Liberty 2 – replikácia 1, Liberty 3) a v jednej „withdrawal“ štúdii (Liberty Withdrawal).

Štúdia Liberty 1 (MVT-601-3001) bola randomizovaná, placebom kontrolovaná klinická štúdia fázy III skúmajúca účinnosť lieku Ryeqo počas 24-týždňového liečebného obdobia v porovnaní s ramenom liečeným oneskorenou kombinovanou liečbou relugolixom (monoterapia relugolixom počas 12 týždňov [relugolix MT], po ktorej nasledovala liečba Ryeqom počas 12 týždňov) a ramenom liečeným placebom počas 24 týždňov. Štúdia Liberty 2 (MVT-601-3002) bola replikácia štúdie Liberty 1.

Štúdia Liberty 3 (MVT-601-3003) bola otvorená, jednoramenná, štúdia dlhodobej účinnosti a bezpečnosti lieku Ryeqo počas 28-týždňového liečebného obdobia, bola predĺžením klinických štúdií Liberty 1 a 2.

Posledná štúdia Liberty Withdrawal (MVT-601-035) je randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia fázy III, do ktorej boli zaradené pacientky z klinických štúdií Liberty 1, 2 a 3, ktoré boli následne randomizované do ramena s placebom alebo na pokračovanie v liečbe Ryeqo. Táto štúdia stále prebieha a výsledky zatiaľ nie sú k dispozícii.

V klinických štúdiách Liberty 1 bola dokázaná štatisticky a klinicky významná redukcia objemu menštruačnej krvi spájanej s myómami v porovnaní s placebom, počas 24 týždňov. U pacientiek došlo ku klinicky významnému dosiahnutiu amenorey, a miernej redukcii objemu myómov. Na základe výsledkov štúdie Liberty 2 sa ukázalo, že zaznamenaná účinnosť na základe primárneho koncového ukazovateľa účinnosti, t. j. podielu respondérov v 24. týždni, sa udržala počas 52 týždňov.

Klinické štúdie preukázali, že v ramene s liekom Ryeqo bola kvalita života signifikantne vyššia v porovnaní s placebom. Kvalita života pacientok bola hodnotená pomocou škály UFS-QoL BPD (kvalita života súvisiaca so symptómami myómov maternice (uterine fibroid health and

symptom-related quality of life), s rozsahom skóre od 0 do 100, kde vyššie hodnoty skóre poukazujú na zhoršenú kvalitu života³.

Dlhodobá účinnosť lieky Ryeqo bola v zmysle sekundárnych cieľových ukazovateľov (vrátane zlepšenia hladín hemoglobínu, zmeny veľkosti maternice a myómov) preukázaná v štúdiu Liberty 3. Liek Ryeqo je určený na použitie u pacientiek, ktorých liečba sa zameriava na kontrolu silného menštruačného krvácania, bolesti a symptómov súvisiacich s myómami maternice³.

V odpovedi na výzvu zo dňa 30.4.2022 žiadateľ predložil doplňujúce údaje o dlhodobej bezpečnosti lieku a kumulatívny počet hlásených nežiadúcich udalostí. Bezpečnosť hodnoteného lieku s ohľadom na údaje o kostnej minerálnej denzite, ktoré sú dostupné po 2 rokoch sledovania ukazujú na priaznivý bezpečnostný profil lieku.

4. Hodnotenie farmako-ekonomického rozboru

Žiadateľ predložil analýzu užitočnosti nákladov hodnoteného lieku. Cieľom analýzy je zhodnotenie nákladovej efektívnosti lieku Ryeqo v porovnaní s relevantnými komparátormi pri liečbe stredne závažných až závažných príznakov myómov maternice u dospelých žien v reprodukčnom veku.

Prínosy lieku Ryeqo sa porovnávajú s najlepšou podpornou starostlivosťou (BSC), agonistami GnRH a chirurgickými intervenciami. Výber komparátorov – najmä porovnanie s bežnou liečbou NSAID a chirurgickou liečbou považujeme za vyhovujúci.

Žiadateľ zvolil Markovov model, ktorý dostatočne popisuje ochorenie a jeho priebeh. Zvolené užitočnosti považujeme za realistické a akceptovateľné.

Analýza je realizovaná z perspektívy platcu. Nezohľadňuje spoločenský prínos v QALY vyplývajúci zo zachovania maternice a možnosti pôrodu, rodiny. Preto predpokladáme, že celkový spoločenský prínos tak môže byť vyšší ako je uvedený.

Žiadateľ uvádza celkový prínos 0,288 QALY v porovnaní s BSC, čo je realistické a hodnotiteľ s tým súhlasí.

V porovnaní s BSC poskytuje Ryeqo prínosnú liečbu s nákladovou efektívnosťou 20 642 € dostatočne pod prahovou hranicou. Metodologické otázky z rozboru nemajú zásadný vplyv na rozhodnutie o nákladovej efektívnosti. Z výsledkov analýzy vyplýva, že hodnotený liek je účinná liečebná alternatíva.

Chirurgický zákrok, čo predstavuje jednu z porovnávaných intervencií, je spojený disutilitami, ktoré z neho robia alternatívu s najnižšou kvalitou života. Väčšinu inkrementálnych nákladov na liečbu Ryeqo tvoria náklady na zdravotnú starostlivosť spojenú so zachovaním maternice. ICUR je počítaný korektne aj so zohľadnením vyšších nákladov na zdravotnú starostlivosť.

Žiadateľ v odpovedi zo dňa 30.4.2022 uvádza, že v analýze počíta aj so všeobecnou mortalitou pacientok, a poskytol k tomu aj presnejšie vysvetlenie, ktoré hodnotiteľ akceptuje.

5. Hodnotenie vplyvu dopadu na rozpočet VZP

Porovnávanie odhadovaných nákladov verejného zdravotného poistenia pri použití lieku bolo robené s odhadovanými nákladmi na doterajšiu liečbu liekmi, ktoré obsahujú iné liečivo a s odhadovanými nákladmi na doterajšiu liečbu inými medicínskymi intervenciami.

Porovnanie nákladov a prínosov liečby liekom Ryeqo v predmetnej skupine pacientok sa preto vykonalo s agonistami GnRH, BSC a chirurgickými intervenciami, vrátane hysterektómie, myomektómie a UAE.

Tabuľka 1.: Navrhovaná úhrada Ryeqo

ATC/ ŠUKL	Liečivo/liek	Doplnok názvu	ŠDL/ nŠDL	UZP2/ UZP
H01CC54	Relugolix, estradiol a noretisterón	28x40 mg/1 mg/0,5 mg	1 DF	3,269 €
8200D	Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmom obalené tablety	tbl flm 30x1x80 mg (blis.Al/Al-perf.)	28	91,51 €

Žiadateľ vyčíslil náklady na jednotlivé typy chirurgických zákrokov na základe výsledkov kvalitatívneho prieskumu realizovaného v roku 2021 na Slovensku za účasti 4 gynekológov s predpokladanými najväčšími skúsenosťami v manažmente pacientiek s myómami maternice. Náklady ZP na jednotlivé chirurgické zákroky predstavujú exaktné náklady na výkon pri maternicových myómoch, ktoré v r. 2020 poskytlo na vyžiadanie NCZI na základe údajov od ZP zasielaných do NCZI podľa § 15 ods. 6 zákona č. 581/2004 Z. z. o ZP, dohľade nad zdravotnou starostlivosťou a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov a v zmysle zákona č. 153/2013 Z. z. a v zmysle dokumentu „Metodika zabezpečenia prenosu a ochrany údajov z účtu poistenca do národného zdravotníckeho informačného systému“ uverejneného na stránke NCZI. Náklady na chirurgickú liečbu uvádza v tabuľke 4.

6. Výsledky hodnotenia

Výpočet užitočností aj nákladov považujeme za metodicky korektný, metodologicky správny a akceptovateľný. Analýza spĺňa požiadavky na vypracovanie farmako-ekonomického rozboru.

V porovnaní s chirurgickou liečbou poskytuje Ryeqo prínosnú liečbu s nákladovou efektívnosťou 24 070 €, dostatočne pod prahovou hranicou. Metodologické otázky z rozboru nemajú zásadný vplyv na rozhodnutie o nákladovej efektívnosti.

Analýza dopadu na rozpočet je realizovaná metodologicky korektne.

Žiadateľ v odpovedi na výzvu poskytol nediskované výsledky analýzy (Tab. 30 a tab. 31). V odpovedi na výzvu žiadateľ uviedol zdroj údajov o využívaní zdravotnej starostlivosti a podrobne popísal využívanie jednotlivých výkonov v reálnej praxi. Upravené výsledky potom aplikoval do tabuliek nákladovej efektívnosti hodnoteného lieku. Hodnotiteľ odpoveď a poskytnuté údaje akceptuje.

Ryeqo indikovaný na liečbu stredne závažných až závažných príznakov myómov maternice u dospelých žien v reprodukčnom veku predstavuje medicínsky prínosnú a nákladovo efektívnu alternatívu k súčasnej podpornej liečbe aj k chirurgickým zákrokom.

7. Podmienky úhrady

7.1 Indikačné obmedzenie

Indikačné obmedzenie podľa návrhu žiadateľa

Ryeqo je indikovaný na liečbu stredne závažných až závažných príznakov myómov maternice u dospelých žien v reprodukčnom veku. Indikácie, ktoré sú predmetom tohto indikačného obmedzenia, sú identické s indikáciou lieku Ryeqo podľa SPC¹.

Hodnotiteľ súhlasí s indikačným obmedzením navrhnutým žiadateľom.

7.2 Preskripčné obmedzenie

Preskripčné obmedzenie podľa návrhu žiadateľa:

GYN

Hodnotiteľ súhlasí s preskripčným obmedzením žiadateľa.

8. Záverečné hodnotenie

Žiadateľ splnil legislatívne podmienky zákona 363/2011 Z. z. na zaradenie do zoznamu kategorizovaných liekov. Na základe predloženého farmako-ekonomického rozboru hodnotiteľ odporúča zaradiť liek do zoznamu kategorizovaných liekov.

Predložená farmako-ekonomická analýza spĺňa metodické požiadavky a liečba liekom Ryeqo vo zvolenej indikácii bude nákladovo efektívna. Liečba predstavuje účinnú a efektívnu možnosť farmakologickej terapie pre pacientky s myómom maternice.

REFERENCIE

1. SPC Ryeqo (4/2022)
2. Sparic R. et al. "Epidemiology of Uterine Myomas: A Review." International journal of fertility & sterility vol. 9,4 (2016): 424-35
3. Farmako-ekonomický rozbor lieku Ryeqo, ID 23186
4. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ryeqo-epar-public-assessment-report_en.pdf