

Žiadosť o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku

Liek, ktorý svojou charakteristikou nepatrí do žiadnej referenčnej skupiny zaradenej v zozname kategorizovaných liekov

Typ žiadosti A1N

Časť A Údaje o žiadateľovi

1. Držiteľ registrácie:

Meno a priezvisko alebo obchodné meno: **Gedeon Richter Plc.**
Adresa (ulica, číslo, PSČ, mesto, štát): **Gyomroi út 19-21, 1103 Budapest, Maďarsko**

2. Splnomocnený zástupca držiteľa registrácie (ak je určený):

Meno a priezvisko alebo obchodné meno: **Gedeon Richter Slovakia, s.r.o.**
Adresa (ulica, číslo, PSČ, mesto, štát): **Karadžičova 10, 821 08 Bratislava Slovenská republika**

3. Osoba oprávnená konať za držiteľa registrácie:

Meno a priezvisko: **MUDr. Viera Vranová**
E-mailová adresa: **v.vranova@richterg.sk**
Telefónne číslo (pevná linka, mobil): **02/5020 5801, 0917 422 223**

Časť B Údaje o lieku

1. Kód ŠÚKL-u, názov lieku, lieková forma, cesta podania, veľkosť balenia a sila:

8200D, Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg filmom obalené tablety, tbl flm, perorálne použitie, 28x40 mg/1 mg/0,5 mg (fl.HDPE)

2. ATC kód liečiva: H01CC54

3. Identifikácia lieku uvedením položky alebo podpoložky colného sadzovníka: 3004 90 00

4. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie lieku s uvedením všetkých v ňom obsiahnutých liečiv:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg relugolixu, 1 mg estradiolu (ako hemihydrát) a 0,5 mg noretisterón-acetátu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje približne 80 mg monohydrátu laktózy.

Zoznam pomocných látok:

monohydrát laktózy

manitol (E421)

sodná soľ karboxymetylškrobu

hydroxypropylcelulóza (E463)

stearát horečnatý (E572)	
hypromelóza typu 2910 (E464)	
oxid titaničitý (E171)	
triacetín (E1518)	
žltý oxid železitý (E172)	
5. Typ lieku:	
<input checked="" type="checkbox"/> ORIGINÁLNY LIEK	
<input type="checkbox"/> 1. GENERICKÝ LIEK	
<input type="checkbox"/> 2. GENERICKÝ LIEK	
<input type="checkbox"/> 3. GENERICKÝ LIEK	
<input type="checkbox"/> 1. BIOLOGICKY PODOBNÝ LIEK	
<input type="checkbox"/> 2. BIOLOGICKY PODOBNÝ LIEK	
<input type="checkbox"/> 3. BIOLOGICKY PODOBNÝ LIEK	
6. Registračné číslo:	EU/1/21/1565/001
<i>Dátum ukončenia platnosti rozhodnutia o registrácii lieku:</i>	16.07.2026
7. Návrh úradne určenej ceny lieku (cena od výrobcu alebo dovozcu):	74,02 EUR
8. Prepočet navrhovanej úradne určenej ceny na maximálnu cenu lieku vo verejnej lekárni:	91,51 EUR

Časť C	Štandardná dávka liečiva (ŠDL)
1. Veľkosť dennej definovanej dávky (DDD) určenej Svetovou zdravotníckou organizáciou:	Nie je určená
2. Návrh veľkosti ŠDL:	1 DF
3. Počet navrhovaných ŠDL v jednom balení lieku:	28,000
4. Odôvodnenie návrhu štandardnej dávky liečiva, ak sa návrh odlišuje od dennej definovanej dávky liečiva určenej Svetovou zdravotníckou organizáciou:	
Navrhovaná veľkosť ŠDL je v súlade z Vyhláškou MZ SR č. 435/2011 Z.z., § 3 ods. 5 „Ak denná definovaná dávka liečiva nie je Svetovou zdravotníckou organizáciou určená alebo sa pre charakter indikácie liečiva denná definovaná dávka liečiva nezohľadňuje, štandardná dávka liečiva sa určuje podľa odporúčanej dávky liečiva uvedenej v súhrne charakteristických vlastností lieku alebo ako priemerná dávka liečiva v bežnej terapeutickú praxi.“ V zmysle SPC je odporúčaná dávka lieku Ryeqo jedna tableta denne. Veľkosť ŠDL sa preto navrhuje na úrovni 1 DF.	

Časť D	Návrh zaradenia lieku v zozname kategorizovaných liekov
1. Návrh maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za liek: 91,51 EUR	
KC: 91,51 EUR; ÚZP2: 3,269 EUR; ÚZP: 91,51 EUR; DOP: 0,00 EUR	
Konečná cena a úhrada o ktorú držiteľ registrácie žiada je na úrovni 91,51 EUR, čo pri prepočte na počet ŠDL a zaokrúhlení predstavuje 3,268 EUR. Z dôvodu zaokrúhľovania pri spätnom prepočte boli identifikované odchýlky, preto bola výška ÚZP2 upravená (+ 0,001 EUR), aby nevznikol doplatok pacienta. Vzhľadom na výšku KC nie je ÚZP za balenie lieku touto technickou úpravou nijako dotknutá	
2. Odôvodnenie návrhu maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za liek:	
Na základe farmakoekonomického rozboru, ktorý je prílohou tejto žiadosti, vykonaného v súlade s	

požiadavkami zákona 363/2011 Z.z., vyhlášky 422/2011 Z.z. je preukázané, že pri požadovanej úhrade je liek nákladovo efektívnou liečebnou stratégiou v porovnaní s relevantnými komparátormi.

Navrhujeme spôsob úhrady: I

3. Návrh indikačného obmedzenia: NIE

4. Návrh preskripčného obmedzenia na špecializačný odbor lekára alebo zubného lekára: GYN

5. Návrh obmedzenia úhrady zdravotnej poisťovne na jej predchádzajúci súhlas: NIE

Časť E**Úradne určená cena lieku v iných členských štátoch EÚ**

Uvádza sa v príslušnej národnej mene. Platí, že ak sa v členskom štáte nenachádza úradne určená cena lieku totožnej veľkosti balenia, ako je veľkosť balenia lieku, ktorého európska referenčná cena sa určuje, tak sa uvedie úradne určená cena, veľkosť a jednotková cena toho balenia, ktoré má po prepočte najnižšiu jednotkovú cenu v zmysle § 2 písm. f) zákona č. 363/2011 Z. z.

Prepočet cien na menu euro sa vykoná na základe kurzu vypočítaného ako aritmetický priemer denných referenčných výmenných kurzov vyhlásených Európskou centrálnou bankou za obdobie dvanástich mesiacov predchádzajúcich mesiacu, v ktorom sa žiadosť podáva.

Členský štát	Úradne určená cena lieku	Prepočet na jednotkovú cenu lieku	Veľkosť balenia/počet kusov v balení
Belgicko	EUR	EUR	
Bulharsko	BGN EUR	EUR	
Česká republika	CZK EUR	EUR	
Cyprus	EUR	EUR	
Dánsko	DKK EUR	EUR	
Estónsko	EUR	EUR	
Fínsko	EUR	EUR	
Francúzsko	EUR	EUR	
Grécko	EUR	EUR	
Holandsko	EUR	EUR	
Chorvátsko	583,89 HRK 77,50 EUR	EUR	
Írsko	EUR	EUR	
Litva	76,55 EUR	EUR	
Lotyšsko	EUR	EUR	
Luxembursko	EUR	EUR	
Maďarsko	HUF EUR	EUR	
Malta	EUR	EUR	
Nemecko	74,99 EUR	EUR	
Poľsko	PLN EUR	EUR	
Portugalsko	70,53 EUR	EUR	
Rakúsko	100 EUR	EUR	
Rumunsko	RON EUR	EUR	
Slovinsko	EUR	EUR	
Španielsko	EUR	EUR	
Švédsko	SEK EUR	EUR	
Taliansko	EUR	EUR	

Európska referenčná cena lieku

74,02 EUR

Časť F**Zoznam členských štátov EÚ, v ktorých má liek úradne určenú cenu spolu s uvedením overiteľných zdrojov údajov o cene lieku podľa § 94 ods. 8 zákona**

Vypĺňa sa, ak ide o liek podľa § 16 ods. 7 zákona, t.j. ak predmetom žiadosti je originálny liek a v žiadnom členskom štáte EÚ nie sú registrované lieky iných držiteľov registrácie, ktoré by sa vyznačovali rovnakou kombináciou liečiva, liekovej formy a množstva liečiva v jednej dávke lieku.

Na účely preukazovania úradne určenej ceny originálneho lieku podľa § 16 ods. 7 zákona sa na počet kusov liekovej formy v balení lieku neprihliada.

- | | |
|------------------|--------------------------|
| 1. členský štát: | Overiteľný zdroj údajov: |
| 2. členský štát: | Overiteľný zdroj údajov: |
| 3. členský štát: | Overiteľný zdroj údajov: |
| 4. členský štát: | Overiteľný zdroj údajov: |
| 5. členský štát: | Overiteľný zdroj údajov: |

Časť G**Suma úhrad zdravotných poisťovní**

V zmysle § 10 ods. 3 písm. i) zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov návrh maximálnej sumy úhrad zdravotných poisťovní za liek na 24 po sebe nasledujúcich mesiacov od nadobudnutia vykonateľnosti rozhodnutia o zaradení lieku do zoznamu kategorizovaných liekov:

970 451 EUR

Predpokladaná suma úhrad za prvých 12 a 24 mesiacov od predpokladaného termínu zaradenia lieku Ryeqo je uvedená v tabuľke nižšie (viď rozbor časť 8).

	06/22-05/23	06/23-05/24	Prvých 12 mesiacov	Prvých 24 mesiacov
Počet balení Ryeqo	2 784	7 779	2 784	10 563
Náklad	255 774 €	714 677 €	255 774 €	970 451 €

Pozn. hodnoty sú prezentované na celé číslo, preto sú možné odchýlky pri spätnom prepočítaní.

Časť H**Zmluva so zdravotnou poisťovňou**

ÁNO

NIE

Príloha č.1**Údaje o účinnosti lieku podložené výsledkami klinických skúšok**

RYEQO (relugolix, estradiol a noretisterón)

- *Liek Ryeqo obsahuje 40 mg relugolixu, 1 mg estradiolu (ako hemihydrát) a 0,5 mg noretisterón-acetátu.*
- *Relugolix je nepeptidový antagonist receptoru GnRH, ktorý sa viaže na receptory GnRH*

v prednej časti hypofýzy a inhibuje ich. Výsledkom je zníženie cirkulujúcich koncentrácií LH a FSH, čo inhibuje ovuláciu a vývoj žltého telieska, a znemožňuje produkciu progesterónu.

- *Estradiol zmierňuje príznaky spojené s hypoestrogénnym stavom, ako sú vazomotorické príznaky a strata minerálnej hustoty kostí.*
- *Noretisterón-acetát je syntetický gestagén, ktorý znižuje riziko endometriálnej hyperplázie vyvolané estrogénom u žien bez hysterektómie.*
- *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.*
- *Ryeqo sa môže užívať tak dlho, ako je potrebné, bez prerušenia, až do obdobia menopauzy, pretože je známe, že myómy maternice ustupujú pri začiatku menopauzy.*
- *V rámci klinických štúdií LIBERTY 1 a 2 bola potvrdená superiorita lieku Ryeqo v porovnaní s placebom v zmysle výsledkov primárneho ukazovateľa účinnosti a šiestich kľúčových sekundárnych ukazovateľov účinnosti.*
- *Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť lieku Ryeqo bola preukázaná v rámci klinickej štúdie LIBERTY 3.*
- *Liek Ryeqo svojimi vlastnosťami naplňa významnú nenaplnenú potrebu vo farmakologickej liečbe symptómov myómov maternice. Zaradením lieku Ryeqo do ZKL by sa pacientkam sprístupnila nová, vysoko účinná liečebná alternatíva s priaznivým bezpečnostným profilom, ktorá je vhodná na dlhodobé nepretržité užívanie.*

Liek Ryeqo je fixnou kombináciou 40 mg relugolixu, 1 mg estradiolu (ako hemihydrát) a 0,5 mg noretisterón-acetátu s perorálnou cestou podania.

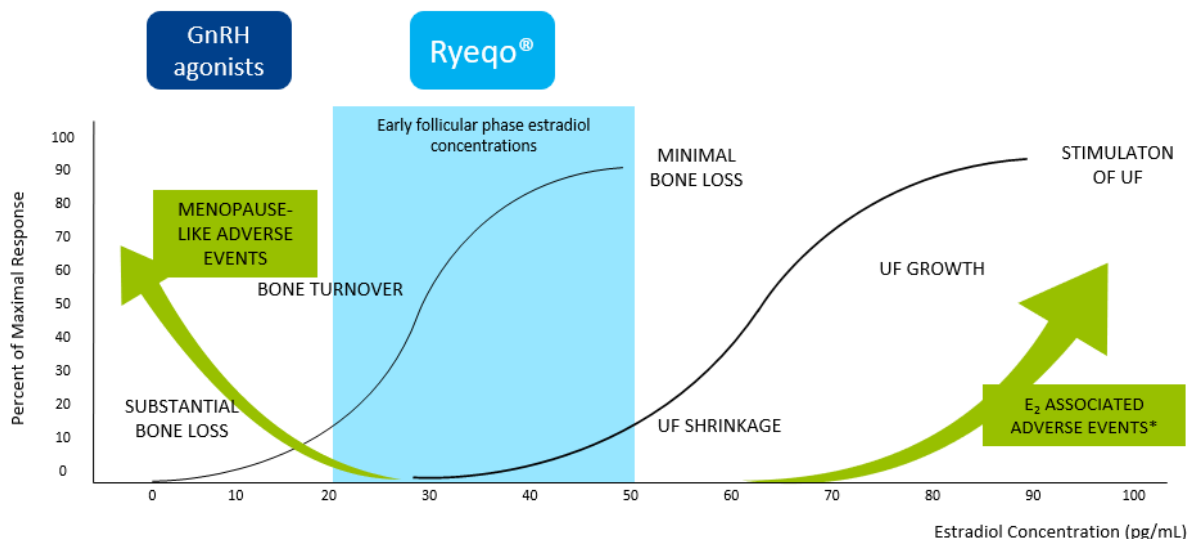
Relugolix je nepeptidový antagonist receptoru GnRH, ktorý sa viaže na receptory GnRH v prednej časti hypofýzy a inhibuje ich. U ľudí vedie inhibícia receptoru GnRH k dávkovo závislému zníženiu uvoľňovania luteinizačného hormónu (LH) a folikulostimulačného hormónu (FSH) z prednej časti hypofýzy. Výsledkom je zníženie cirkulujúcich koncentrácií LH a FSH. Zníženie koncentrácií FSH bráni folikulárnemu rastu a vývoju, a tým znižuje produkciu estrogénu. Prevencia nárastu LH inhibuje ovuláciu a vývoj žltého telieska, čo znemožňuje produkciu progesterónu a na tomto základe Ryeqo poskytuje primeranú antikoncepciu, ak sa užíva najmenej 1 mesiac (1).

Estradiol je endogénne produkovaný hormón a je silným agonistom podtypov jadrového estrogénového receptora (ER). Exogénne podávaný estradiol zmierňuje príznaky spojené s hypoestrogénnym stavom, ako sú vazomotorické príznaky a strata minerálnej hustoty kostí (1).

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 hysterektómie (1).

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 lieku (2).

Obrázok 1 Optimalizované hladiny estradiolu pri liečbe antagonistom GnRH (obsiahnutý v lieku Ryeqo) v porovnaní s agonistami GnRH (adaptované z (2))



E2 - estradiol; GnRH - hormón uvoľňujúci gonadotropín; UF - myómy maternice
 *Zvýšenie hmotnosti, citlivosť prsníkov, výkyvy nálady, atď.

Liečba liekom Ryeqo je pohodlná a jednoduchá, pretože ide o perorálnu tabletu, ktorá sa užíva jedenkrát denne s obsahom antagonistu GnRH (relugolix) a doplnkovej kombinovanej terapie (E2/NETA) v jednej tablete. Ryeqo sa môže užívať tak dlho, ako je potrebné, bez prerušenia, až do obdobia menopauzy, pretože je známe, že myómy maternice ustupujú pri začiatku menopauzy (1). Liek Ryeqo je primárne určený na použitie u pacientok, ktorých liečba sa zameriava na kontrolu silného menštruačného krvácania a bolesti.

Účinnosť, bezpečnosť a znášanlivosť liečby liekom Ryeqo bola preukázaná v dvoch multicentrických klinických štúdiách fázy 3, v ich predĺžení, a v jednej tzv. „withdrawal“ štúdií.

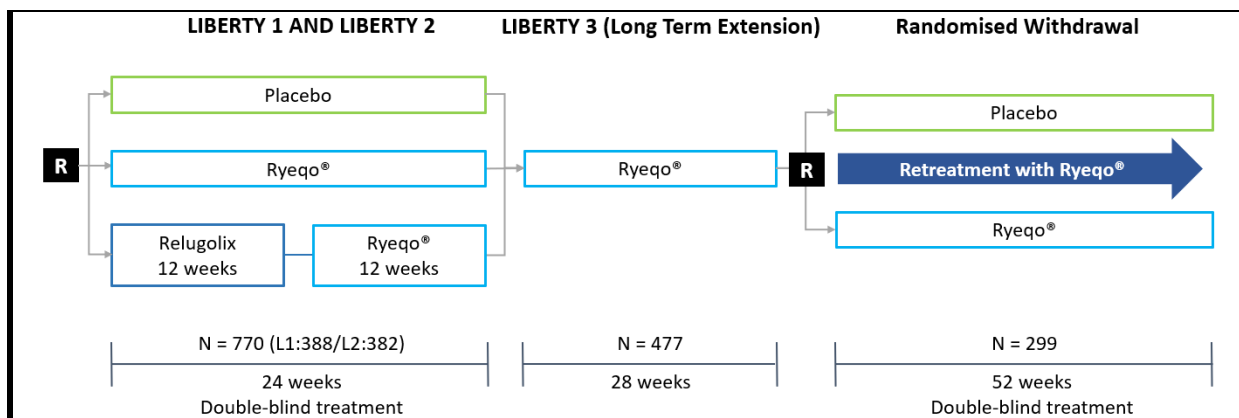
LIBERTY 1 (MVT-601-3001) bola randomizovaná, placebom kontrolovaná klinická štúdia skúmajúca účinnosť lieku Ryeqo (relugolix 40 mg, E2 1 mg, NETA 0,5 mg) počas 24-týždňového liečebného obdobia v porovnaní s ramenom liečeným oneskorenou kombinovanou liečbou relugolixom (monoterapia relugolixom počas 12 týždňov [relugolix MT], po ktorej nasledovala liečba Ryeqom počas 12 týždňov) a ramenom liečeným placebom počas 24 týždňov (3).

LIBERTY 2 (MVT-601-3002) bola replikácia štúdie LIBERTY 1 (3).

LIBERTY 3 (Long Term Extension; MVT-601-3003) bola otvorená, jednoramenná, štúdia dlhodobej účinnosti a bezpečnosti lieku Ryeqo (relugolix 40 mg, E2 1 mg, NETA 0,5 mg) počas 28-týždňového liečebného obdobia – predĺženie klinických štúdií LIBERTY 1 a LIBERTY 2 (4).

LIBERTY Withdrawal (MVT-601-035) je randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia fázy 3, do ktorej boli zaradené pacientky z klinických štúdií LIBERTY 1, 2 a 3 a následne randomizované do ramena s placebom alebo na pokračovanie v liečbe Ryeqo. Táto štúdia stále prebieha a výsledky zatiaľ nie sú k dispozícii (5).

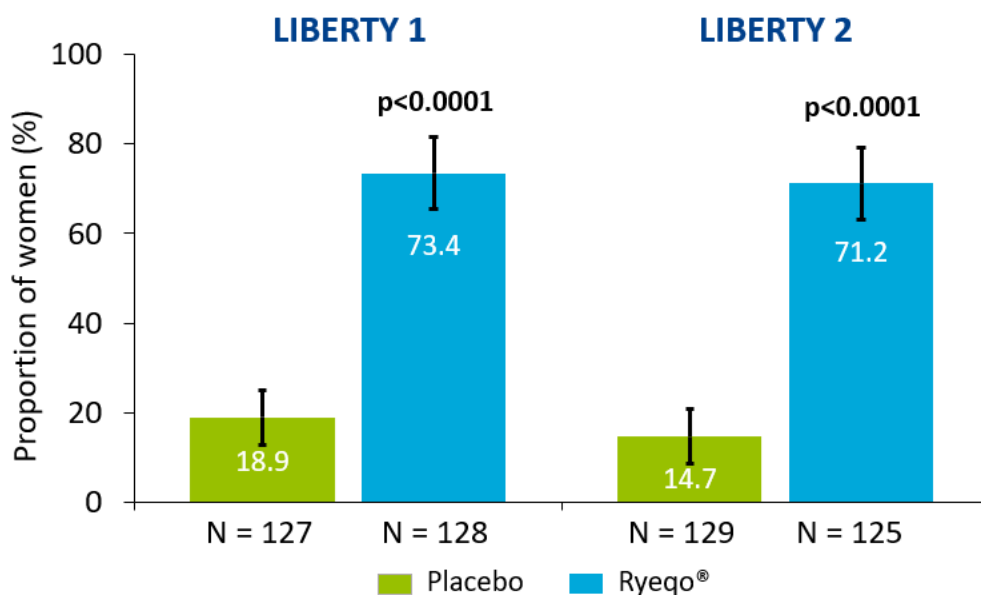
Obrázok 2 Klinický program LIBERTY (3; 4; 5)



V rámci klinických štúdií LIBERTY 1 a 2 bola potvrdená superiorita lieku Ryeqo v porovnaní s placebom v zmysle výsledkov primárneho ukazovateľa účinnosti a šiestich kľúčových sekundárnych ukazovateľov účinnosti (3).

V ramene s liekom Ryeqo dosiahlo 73,4 % pacientok zahrnutých do štúdie LIBERTY 1 a 71,2 % pacientok zahrnutých do štúdie LIBERTY 2 objem menštruačnej krvi (MBL) <80 ml a najmenej 50 % zníženie objemu MBL v porovnaní s východiskovými hodnotami za posledných 35 dní liečby. V ramene s placebom to bolo 18,9 % a 14,7 % pacientok. Pozorovaný rozdiel medzi týmito dvoma ramenami bol 54,5 % (95% CI: 44,3 % až 64,78 %) v LIBERTY 1 a 56,5 % (95 % CI: 46,45 % až 66,49 %) v LIBERTY 2 v prospech ramena s liekom Ryeqo a dosiahol hladinu štatistickej významnosti ($p < 0,0001$).

Obrázok 3 Proporcia žien dosahujúcich objem MBL <80 ml a najmenej 50 % zníženie oproti východiskovému objemu MBL za posledných 35 dní liečby (3)

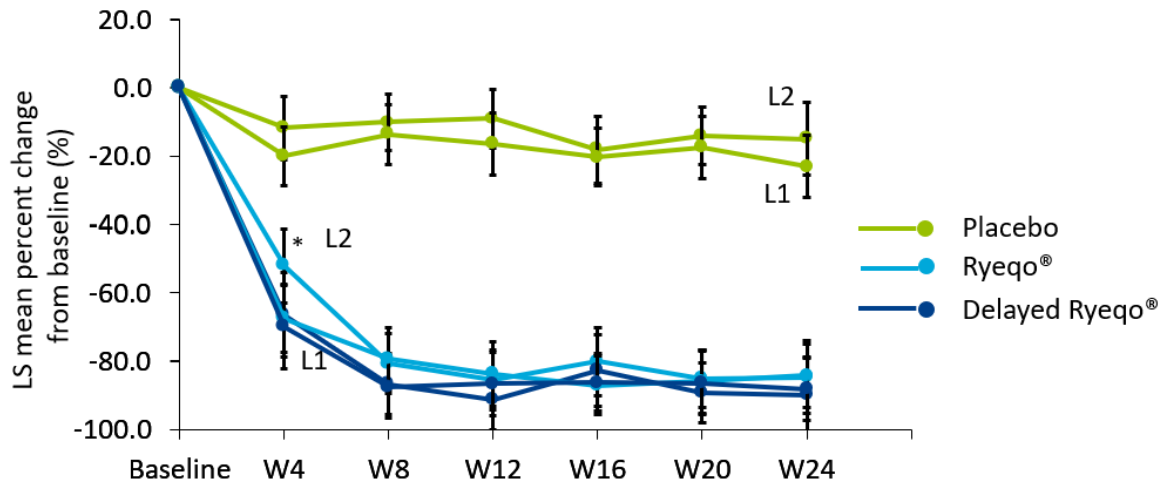


Liek Ryeqo bol signifikantne účinnejší v porovnaní s placebom z hľadiska sekundárnych ukazovateľov účinnosti, vrátane dosahovania amenorey, zníženia objemu MBL, zmenšenia veľkosti maternice, zvýšenia hladín hemoglobínu a zníženia bolestivosti (3).

V ramene s liekom Ryeqo dosiahla signifikantne väčšia proporcija žien amenoreu v priebehu posledných 35 dní liečby v porovnaní s placebom (52,3 % v štúdiu LIBERTY 1 a 50,4 % v štúdiu LIBERTY 2 oproti 5,5 % v štúdiu LIBERTY 1 a 3,1 % v štúdiu LIBERTY 2; $p < 0,0001$). Podiel žien dosahujúcich pretrvávajúcu amenoreu bol signifikantne vyšší ($p < 0,0001$) v ramene s Ryeqom v porovnaní s placebom v 8., 12. 16. 20 a 24. týždni. Navyše, od 8. týždňa, sa podiel žien dosahujúcich pretrvávajúcu amenoreu zvyšoval v každom nasledujúcom časovom bode v ramene s liekom Ryeqo.

V ramene s liekom Ryeqo sa v porovnaní s placebom dosiaholo väčšie priemerné percentuálne zníženie objemu MBL z východiskových hodnôt v porovnaní s hodnotami v 24. týždni liečby, rozdiel bol štatisticky významný (-84,3 % oproti -23,2 % v štúdiu LIBERTY 1 a -84,3 % oproti -15,1 % v štúdiu LIBERTY 2; $p < 0,0001$).

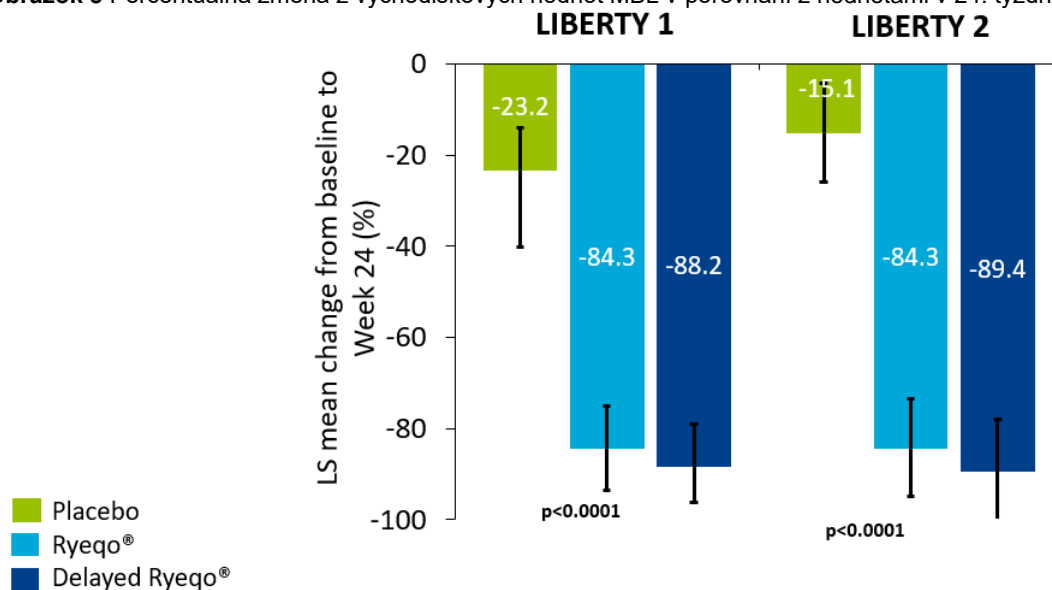
Obrázok 4 Percentuálna zmena z východiskových hodnôt MBL v rôznych časových bodoch štúdie (3)



*Jedna pacientka s objemom MBL 2 710,3 ml v 4. týždni bola z analýzy vylúčená.

L1 – LIBERTY 1; L2 – LIBERTY 2; LS – priemer najmenších štvorcov; MBL – objem menštruačnej krvi

Obrázok 5 Percentuálna zmena z východiskových hodnôt MBL v porovnaní z hodnotami v 24. týždni liečby (3)



LS – priemer najmenších štvorcov; MBL – objem menštruačnej krvi

V ramene s liekom Ryeqo bol pozorovaný trend k výraznejšej redukcii veľkosti myómov maternice v porovnaní s placebom, avšak tieto zmeny boli len numerické a nedosahovali hladinu štatistickej významnosti (-12,4 % vs. -0,3 %; $p = 0,092$ v štúdiu LIBERTY 1 a -17,4 % vs. -7,4 %; $p = 0,2153$ v štúdiu LIBERTY 2). Percentuálna zmena veľkosti maternice od východiskových hodnôt do 24. týždňa liečby bola významne výraznejšia v ramene s liekom Ryeqo v porovnaní s placebom (-12,9 % vs. 2,2 %; $p = 0,0002$ v štúdiu LIBERTY 1 a 13,8 % vs. -1,5 %; $p = 0,0078$ v štúdiu LIBERTY 2).

Proporcía žien s východiskovými hladinami hemoglobínu $\leq 10,5$ g/dl, ktoré dosiahli nárast > 2 g/dl v 24. týždni liečby bola významne vyššia v ramene s Ryeqom v porovnaní s placebom (50 % vs. 21,7 %; $p = 0,0377$ v štúdiu LIBERTY 1; 61,3 % vs. 5,5 %; $p < 0,0001$ v štúdiu LIBERTY 2). Proporcía žien s maximálnym skóre NRS (číselná stupnica hodnotenia) ≤ 1 za posledných 35 dní liečby v podskupine žien s maximálnym skóre bolesti ≥ 4 v priebehu 35 dní pred randomizáciou bola štatisticky

signifikantne vyššia v ramene s liekom Ryeqo v porovnaní s placebom (43,1 % vs. 10,1 %; $p < 0,000$ v štúdií LIBERTY 1; 47,1 % vs. 17,1 %; $p < 0,000$ v štúdií LIBERTY 2).

V ramene s liekom Ryeqo bola kvalita života pacientok signifikantne vyššia v porovnaní s placebom (3).

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 života. Stupnica BPD sa zameriava na hodnotenie troch symptómov súvisiacich s myómami maternice: (1) silné menštruačné krvácanie; (2) vylučovanie krvných zrazenín počas menštruácie; (3) pocit zovretia alebo tlaku v panvovej oblasti. V ramene s liekom Ryeqo bola pozorovaná signifikantná zmena skóre UFS-QoL BPD o -45,0 bodov v štúdií LIBERTY 1 a o -51,7 bodov v štúdií LIBERTY 2 v porovnaní s placebom (-16,1 a -18,3; $p < 0,0001$), čo poukazuje na signifikantné zlepšenie HRQoL pacientok.

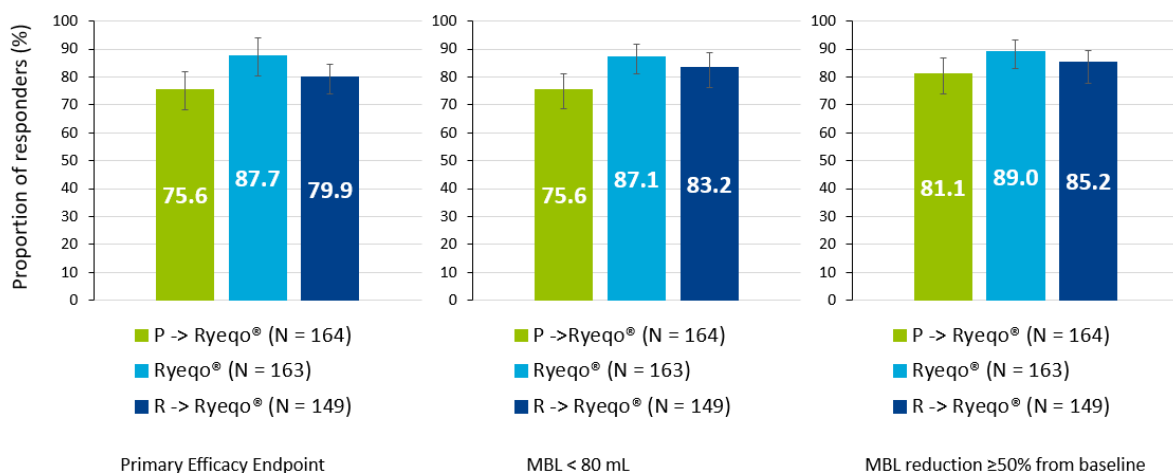
Výsledky klinických štúdií LIBERTY 1 a 2 poukazujú na dobrú znášanlivosť lieku Ryeqo s dobrým bezpečnostným profilom, ktorý je porovnateľný s placebom (3).

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí spojených s liečbou (TEAE) liekom Ryeqo bola porovnateľná s placebom. V štúdií LIBERTY 1 bol zaznamenaný výskyt aspoň jednej TEAE u 84 (66,1 %) žien v ramene s placebom a 79 (61,7 %) žien v ramene s Ryeqom. V štúdií LIBERTY 2 bola frekvencia výskytu TEAE na úrovni 58,9 % (76 pacientok) v ramene s placebom a 60,3 % (76 pacientok) v ramene s Ryeqom. Najčastejšie sa vyskytujúci nežiaducimi účinkami boli bolesť hlavy a návaly horúčavy s porovnateľným výskytom medzi placebom a liekom Ryeqo.

Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť lieku Ryeqo bola preukázaná v rámci klinickej štúdie LIBERTY 3 v zmysle výsledkov primárnych ukazovateľov účinnosti vrátane zníženia objemu MBL a dosiahnutia amenorey (4).

Dosiahnutie objemu MBL < 80 ml a najmenej 50 % zníženie objemu MBL od východiskových hodnôt za posledných 35 dní liečby bol pozorovaný u 143 pacientok (87,7 %), ktoré boli liečené liekom Ryeqo v materských štúdiách a aj v ich predĺžení (LIBERTY 3), v porovnaní s 119 (79,9 %) pacientkami, ktoré boli v materských štúdiách liečené relugolixom MT a oneskorenou liečbou Ryeqom, resp. s 124 (75,6 %) pacientkami v ramene ktoré boli v materských štúdiách liečené placebom a v ich predĺžení Ryeqom.

Obrazok 6 Proporcia žien dosahujúcich objem MBL < 80 ml a najmenej 50 % zníženie oproti východiskovému objemu MBL za posledných 35 dní liečby (4)



MBL – objem menštruačnej krvi; P – placebo; R – relugolix v monoterapii

V ramene s liekom Ryeqo v materských štúdiách aj v ich predĺžení 115 pacientok (70,6 %) dosiahlo amenoreu v priebehu posledných 35 dní liečby. V ramene pacientok liečených relugolixom MT a následne Ryeqom amenorea bola pozorovaná u 102 pacientok (68,5 %) za posledných 35 dní liečby. Naproti tomu, v ramene pacientok liečených placebom a Ryeqom v ich predĺžení bola

pozorovaná nižšia miera odpovede na liečbu v zmysle dosiahnutia amenorey. Celkovo u 95 pacientok (57,9 %), bolo pozorované dosiahnutie amenorey za posledných 35 dní liečby, čo môže odrážať kratšiu dĺžku liečby v porovnaní s ramenami, kde pacientkam bola podávaná aktívna liečba už v rámci materskej štúdie.

Výsledky klinickej štúdie LIBERTY 3 poukazujú na dlhodobú účinnosť lieku Ryeqo v zmysle kľúčových sekundárnych ukazovateľov účinnosti, vrátane zlepšenia hladín hemoglobínu, zmeny veľkosti maternice a myómov (4).

V ramene s placebom v materskej štúdií z 38 pacientok s východiskovými hladinami hemoglobínu $\leq 10,5$ g/dl dosiahlo nárast o > 2 g/dl celkovo 16 (42,1 %) pacientok v 52. týždni liečby. V ramene s liekom Ryeqo v materskej štúdií z 39 pacientok s východiskovými hladinami hemoglobínu $\leq 10,5$ g/dl dosiahlo nárast o > 2 g/dl celkovo 23 (59,0 %) pacientok v 52. týždni liečby, pričom v ramene s relugolixom MT a oneskorenou liečbou Ryeqom táto zmena bola pozorovaná u 30 z 38 pacientok (78,9 %).

Proporcía žien s koncentráciou hemoglobínu pod dolnou hranicou normálu na začiatku materskej štúdie, ktoré dosiahli nárast o ≥ 1 g/dl po 52 týždňoch liečby oproti východiskovým hodnotám v materskej štúdií bola 45,9 % (n=45) v ramene s placebom, 62,9 % (n=56) v ramene s Ryeqom a 62,5 % (n=60) v ramene s relugolixom MT a oneskorenou liečbou Ryeqom.

Podľa protokolu boli všetkým pacientkam s koncentráciou hemoglobínu $\leq 10,5$ g/dl a dôkazom nedostatku železa na začiatku alebo počas štúdie podávané doplnky železa. V materskej štúdií u pacientok s východiskovými hladinami hemoglobínu $\leq 10,5$ g/dl bolo pozorované mierne stúpanie hladín hemoglobínu v ramene s placebom v rozmedzí 0,8 % až 4,8 %. Po iniciácii liečby liekom Ryeqo v otvorenej štúdií LIBERTY 3 došlo k zvýšeniu hladín hemoglobínu o 5,5 % až 20,5 %. V ramene s liekom Ryeqo a v ramene s relugolixom MT a oneskorenou liečbou Ryeqom bolo pozorované kontinuálne zvyšovanie hladín hemoglobínu počas trvania materských štúdií a následne aj v ich predĺžení. Priemerné zvýšenie hladín hemoglobínu bolo na úrovni 23,2 % v 24. týždni až 28,4 % v 52. týždni v ramene s liekom Ryeqo, a 28,1 % v 24. týždni až 32,2 % v 52. týždni v ramene s relugolixom MT a oneskorenou liečbou Ryeqom.

Zmena veľkosti maternice od východiskových hodnôt v materskej štúdií do 24. resp. 52. týždňa liečby bola na úrovni -12,9 % resp. -14,1 % v ramene s Ryeqom, -17,0 % resp. -20,4 % v ramene s relugolixom MT a oneskorenou liečbou Ryeqom a +1,3 % resp. -6,7 % v ramene s placebom a následnou liečbou Ryeqom. Zmena veľkosti myómov maternice od východiskových hodnôt v materskej štúdií do 24. resp. 52. týždňa liečby bola na úrovni -13,5 % resp. -18,3 % v ramene s Ryeqom, -28,1 % resp. -34,0 % v ramene s relugolixom MT a oneskorenou liečbou Ryeqom a -7,0 % resp. -18,4 % v ramene s placebom a následnou liečbou Ryeqom.

V ramene s liekom Ryeqo bolo dokázané dlhodobé zlepšenie kvality života pacientok v rámci klinickej štúdie LIBERTY 3 (4).

V ramene s liekom Ryeqo bola pozorovaná zmena skóre UFS-QoL BPD o -51,3 bodov v 52. týždni liečby oproti východiskovým hodnotám, čo naznačuje zlepšenie HRQoL. V ramene s relugolixom MT a oneskorenou liečbou Ryeqom bola pozorovaná zmena skóre UFS-QoL BPD o -51,6 bodov. Tieto výsledky boli konzistentné s výsledkami pozorovanými v 24. týždni materských štúdií. V ramene pacientok, ktoré boli v materských štúdiách liečené placebom a v ich predĺžení Ryeqom bolo pozorované výraznejšie zlepšenie skóre UFS-QoL BPD (-48,6 bodov) oproti materskej štúdií. Proporcía pacientok, ktoré dosiahli odpoveď na liečbu v zmysle ≥ 20 bodového zníženia skóre UFS-QoL BPD v 52. týždni liečby bola na úrovni 68,1 % v ramene s Ryeqom, 61,7 % v ramene s relugolixom MT a oneskorenou liečbou Ryeqom a 61,0 % v ramene s placebom. Bolo pozorované zlepšenie v ukazovateľoch aktivity, obavy, energie/ nálady, sebavedomia, sexuálnej funkcie a celkového skóre UFS-QoL po 52 týždňoch liečby oproti východiskovým hodnotám vo všetkých ramenách (Ryeqo, relugolix MT + Ryeqo, placebo).

Výsledky klinickej štúdie LIBERTY 3 poukazujú na dlhodobú bezpečnosť lieku Ryeqo (4).

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí spojených s liečbou (TEAE) liekom Ryeqo bola porovnateľná vo všetkých ramenách, vrátane placeba a následnej liečby Ryeqom. V štúdií LIBERTY 3 bol zaznamenaný výskyt aspoň jednej TEAE u 134 (84,1 %) žien v ramene s placebom a následnou liečbou Ryeqom, 127 (77,9 %) žien v ramene s Ryeqom a 125 (83,9 %) žien v ramene s relugolixom

MT a oneskorenou liečbou Ryeqom. V ramene s liekom Ryeqo medzi najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce udalosti patrili: bolesť hlavy (21 pacientok [12,9 %]), návaly tepla (18 pacientok [11,0 %]), nazofaryngitída (14 pacientok [8,6 %]), bolesť panvy (11 pacientok [6,7 %]), hypertenzia (11 pacientok [6,7 %]), bolesť chrbta (11 pacientok [6,7 %]), alopecia (10 pacientok [6,1 %]) a bolesť brucha (9 pacientok [5,5 %]). Väčšina týchto nežiaducich udalostí bola hlásená počas prvých 24 týždňov liečby a nedochádza k časovo-závislému zvýšeniu incidencie nežiaducich udalostí.

Záver

Liek Ryeqo je v súčasnosti jedinou schválenou farmakologickou intervenciou v indikácii liečby stredne závažných až závažných príznakov myómov maternice u dospelých žien v reprodukčnom veku. Liek Ryeqo je určený na použitie u pacientok, ktorých liečba sa zameriava na kontrolu silného menštruačného krvácania, bolesti a symptómov súvisiacich s myómami maternice. Liečba liekom Ryeqo je pohodlná a jednoduchá, pretože ide o perorálnu tabletu, ktorá sa užíva jedenkrát denne. Liek Ryeqo obsahuje antagonistu GnRH (relugolix) a doplnkovú kombinovanú terapiu (E2/NETA) v jednej tablete. Mechanizmus účinku lieku Ryeqo zaisťuje správnu rovnováhu medzi kontrolou symptómov a bezpečnosťou. **Liek Ryeqo svojimi vlastnosťami napĺňa významnú nenaplnenú potrebu vo farmakologickej liečbe symptómov myómov maternice. Zaradením lieku Ryeqo do ZKL by bola pacientkam sprístupnená nová, vysoko účinná liečebná alternatíva s priaznivým bezpečnostným profilom, ktorá je vhodná na dlhodobé nepretržité užívanie.**

Referencie k prílohe č. 1

1. SPC Ryeqo. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information_sk.pdf.
2. Barbieri, R.L., *Hormone treatment of endometriosis: the estrogenthreshold hypothesis. American journal of obstetrics and gynecology*, 1992. 166(2): p. 740-745.
3. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN 3rd, et al. *Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. N Engl J Med.* 2021 Feb 18;384(7):630-642. doi: 10.1056/NEJMoa2008283. PMID: 33596357; PMCID: PMC8262231.
4. Myovant Sciences GmbH, M., *CLINICAL STUDY REPORT, MVT-601-3003, in LIBERTY EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Long-Term Efficacy and Safety Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with Low-Dose Estradiol and. Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids.* 2020. Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03412890>.
5. Myovant Sciences GmbH, M. *Randomised withdrawal study.* 2020; Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03751124?term=NCT-03751124&draw=2&rank=1>.

Príloha č.2

Prehľad významných porovnávacích klinických skúšok

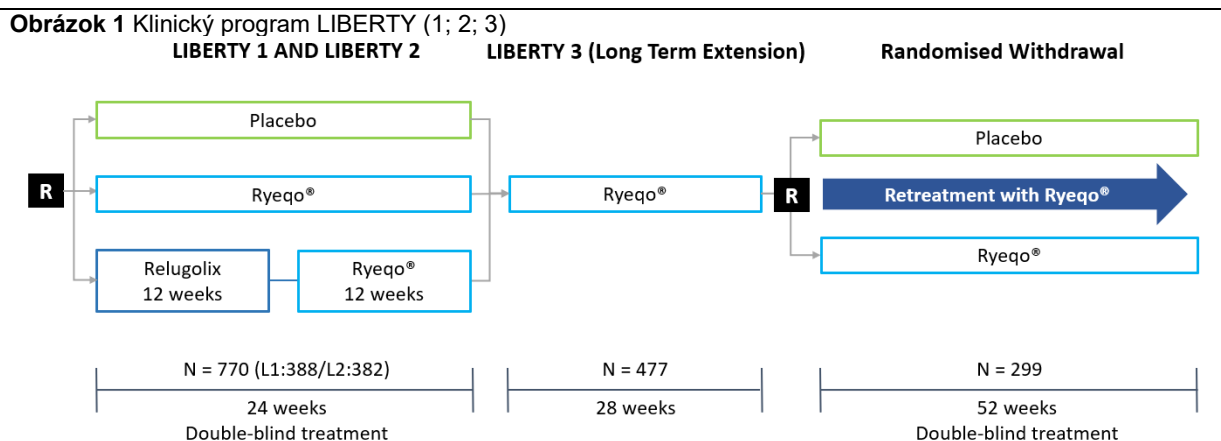
Účinnosť, bezpečnosť a znášanosť liečby liekom Ryeqo bola preukázaná v dvoch multicentrických klinických štúdiách fázy 3, v ich predĺžení, a v jednej tzv. „withdrawal“ štúdií.

LIBERTY 1 (MVT-601-3001): Randomizovaná, placebom kontrolovaná klinická štúdia skúmajúca účinnosť lieku Ryeqo (relugolix 40 mg, E2 1 mg, NETA 0,5 mg) 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 (1).

LIBERTY 2 (MVT-601-3002): Replikácia štúdie LIBERTY 1 (1).

LIBERTY 3 (Long Term Extension; MVT-601-3003): Otvorená, jednoramenná, štúdia dlhodobej účinnosti a bezpečnosti lieku Ryeqo (relugolix 40 mg, E2 1 mg, NETA 0,5 mg) počas 28-týždňového liečebného obdobia – predĺženie klinických štúdií LIBERTY 1 a LIBERTY 2 (2).

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



LIBERTY 1 a LIBERTY 2: Superiorita lieku Ryeqo v porovnaní s placebom (1)

Klinické štúdie LIBERTY 1 (MVT-601-3001) a LIBERTY 2 (MVT-601-3002) boli randomizované, dvojito zaslepené placebo kontrolované štúdie fázy 3, zamerané na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti lieku Ryeqo (relugolix 40 mg, E2 1 mg, NETA 0,5 mg) počas 24 -týždňového liečebného obdobia. Primárnym cieľom bolo hodnotiť účinok na silné menštruálne krvácanie súvisiace s myómami matrice.

Dizajn štúdie

Štúdie LIBERTY 1 a LIBERTY 2 pozostávali z troch častí. Počas **skriningového obdobia** v trvaní 13 týždňov bola potvrdená diagnóza myómov matrice sprevádzaná ťažkým menštruálnym krvácaním definovaným ako objem menštruáčnej krvi (MBL) ≥ 80 ml na cyklus počas dvoch cyklov alebo ≥ 160 ml počas jedného cyklu. Pacientky so sideropenickou anémiou a hladinou hemoglobínu ≥ 8 g/dl a ≤ 10 g/dl počas skriningu boli liečené perorálnou alebo parenterálnou náhradou železa. Počas **liečebného obdobia** v trvaní 24 týždňov boli pacientky randomizované do troch ramien štúdie v pomere 1:1:1:

- Ryeqo (jedna tableta raz denne)
- Relugolix MT (12 týždňov) a Ryeqo (12 týždňov) (jedna tableta raz denne)
- Placebo

Začlenenie ramena s oneskorenou kombinovanou terapiou relugolixom do štúdií LIBERTY umožnilo porovnanie účinkov kombinovanej terapie s monoterapiou. Účinok liečby na minerálnu densitu kostí bol hodnotený pomocou duálnej röntgenovej absorpciometrie (DXA) na začiatku liečby a v týždni 12 a 24. Endometriálna biopsia a transvaginálne ultrazvukové vyšetrenie bolo vykonané počas skriningového obdobia a v týždni 24 liečebného obdobia. Počas **sledovacieho obdobia** v trvaní 30 dní nebola pacientkam podávaná žiadna liečba. Pacientkam, ktoré dokončili štúdiu a splnili všetky inklúzne kritériá, bola ponúknutá možnosť účasti v predĺžení klinických štúdií LIBERTY 1 a 2 v trvaní 28 týždňov. Pacientky, ktoré ďalej nepokračovali v liečbe podstúpili poslednú návštevu približne 30 dní po užití poslednej dávky lieku.

Primárny ukazovateľ účinnosti:

- Proporcía žien dosahujúcich objem MBL <80 ml a najmenej 50 % zníženie oproti východiskovému objemu MBL za posledných 35 dní liečby, merané metódou alkalického hematínu

Kľúčové sekundárne ukazovatele sú zhrnuté v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1 Kľúčové sekundárne ukazovatele v štúdiách LIBERTY 1 a LIBERTY 2 (1)

Cieľ	Ukazovateľ	Metóda
Dosiahnutie amenorey	Proporcía žien dosahujúca amenoreu za posledných 35 dní liečby	Amenorea definovaná ako pacientkou hlásená amenorea, alebo zanedbateľný objem MBL počas dvoch po sebe nasledujúcich návštev
Ťažké krvácanie	Percentuálna zmena z východiskových	Objem MBL meraný metódou alkalického

súvisiace s myómami	hodnôt MBL v porovnaní z hodnotami v 24. týždni liečby	hematínu
Vplyv myómov na HRQoL	Zmena skóre UFS-QoL BPD z východiskovej hodnoty v porovnaní z hodnotami v 24. týždni liečby	Stupnica BPD: sa zameriava na hodnotenie troch symptómov súvisiacich s myómami maternice: (1) silné menštruačné krvácanie; (2) vylučovanie krvných zrazenín počas menštruácie; (3) pocit zovretia alebo tlaku v panvovej oblasti
Zmena hladín hemoglobínu	Proporcia žien s východiskovými hladinami hemoglobínu $\leq 10,5$ g/dl, ktoré dosiahli nárast o > 2 g/dl oproti východiskovým hodnotám v 24. týždni liečby	Hladina hemoglobínu stanovená pomocou laboratórnych vyšetrení
Bolestivosť súvisiaca s myómami	Proporcia žien s maximálnym skóre NRS ≤ 1 za posledných 35 dní liečby	Skóre NRS: najhoršia bolesť za posledných 24 hodín spôsobená myómami maternice hodnotená na stupnici od 0 (žiadna bolesť) do 10 (najhoršia bolesť)
Veľkosť myómov	Percentuálna zmena objemu myómov maternice od východiskových hodnôt do 24. týždňa liečby	Meraná pomocou transvaginálneho ultrazvukového vyšetrenia. V prípade mnohopočetných myómov bola sledovaná veľkosť najväčšieho myómu
Veľkosť maternice	Percentuálna zmena veľkosti maternice od východiskových hodnôt do 24. týždňa liečby	Meraná pomocou transvaginálneho ultrazvukového vyšetrenia

HRQoL – kvalita života súvisiaca so zdravím; MBL – objem menštruačnej krvi; NRS – číselná stupnica hodnotenia; UFS-QoL: kvalita života súvisiaca so symptómami myómov maternice (uterine fibroid health and symptom-related quality of life)

Bezpečnosť bola počas celej štúdie hodnotená monitorovaním nežiaducich udalostí, vitálnych funkcií, fyzických vyšetrení vrátane zrakovej ostroti, klinických laboratórnych testov, 12-zvodových elektrokardiogramov (EKG), endometriálnych biopsií a hodnotení BMD. Výška bola meraná počas skriningového vyšetrenia a hmotnosť bola meraná v určitých časových intervaloch.

Populácia pacientov

Obe štúdie boli zamerané na premenopauzálne ženy vo veku 18 až 50 rokov s ťažkým menštruačným krvácaním spojeným s myómami maternice (≥ 80 ml na cyklus počas dvoch cyklov alebo ≥ 160 ml v jednom cykle, merané metódou alkalického hematínu počas skriningového obdobia). Kľúčové inklúzne a exklúzne kritériá sú zhrnuté v tabuľke nižšie.

Tabuľka 2 Kľúčové inklúzne a exklúzne kritériá pre štúdie LIBERTY 1 a LIBERTY 2 (1)

Inklúzne kritériá	Exklúzne kritériá
Premenopauzálne ženy vo veku 18 až ≤ 50 rokov s pravidelne sa vyskytujúcim menštruačným krvácaním v trvaní <14 dní s cyklom 21 až 38 dní	Plánovaný gynekologický chirurgický alebo ablačný zákrok v rámci 6 mesiacov od zahájenia štúdie
Diagnóza myómov maternice potvrdená transvaginálnym ultrazvukovým vyšetrením vykonaným počas skriningu: subserózný, intramurálny alebo <50 % intrakavitárny submukózný myóm s priemerom ≥ 2 cm alebo mnohopočetné myómy s celkovým objemom maternice ≥ 130 cm ³	Endometriálna biopsia s patologickým nálezom, anamnéza osteoporózy alebo iného metabolického ochorenia kostí, kontraindikácie liečby nízkymi dávkami E2/NETA
Objem menštruačnej krvi ≥ 80 ml na cyklus počas dvoch cyklov alebo ≥ 160 ml počas jedného cyklu, merané metódou alkalického hematínu počas skriningového obdobia	Nevysvetliteľné vaginálne krvácanie mimo pravidelného menštruačného cyklu
Súhlas s používaním nehormonálnej antikoncepcie počas celého trvania štúdie a 30 dní po užití poslednej dávky lieku	Hmotnosť, ktorá presahuje hmotnostný limit skenera DXA
	Anamnéza používania bisfosfonátov, kalcitonínu/ kalcitriolu, ipriflavónu, teriparatidu, denosumabu alebo akýchkoľvek iných liekov okrem prípravkov obsahujúcich vápnik a vitamín D na liečbu straty BMD

BMD – minerálna denzita kostí; DXA – duálna röntgenová absorpciometria; E2 – estradiol; NETA – noretisterón acetát

Výsledky

Pacientky boli randomizované do jednotlivých ramien štúdie nasledovne:

- Celkovo 769 žien bolo zahrnutých do populácie mITT (modified intent-to-treat)
 - Placebo, n=257
 - Ryeqo, n=253
 - Relugolix MT + Ryeqo s oneskorením, n=259
- Celkovo 768 žien bolo zahrnutých do bezpečnostnej populácie
 - Placebo, n=256
 - Ryeqo, n=254
 - Relugolix MT + Ryeqo s oneskorením, n=258

Výsledky pre kľúčové cieľové ukazovatele účinnosti v štúdiách LIBERTY 1 a LIBERTY 2 sú zhrnuté v tabuľke nižšie. Obe štúdie preukázali superioritu lieku Ryeqo v porovnaní s placebom v zmysle výsledkov primárneho ukazovateľa účinnosti a šiestich kľúčových sekundárnych ukazovateľov účinnosti. V zmysle percentuálnej zmeny veľkosti myómov maternice nebola preukázaná superiorita lieku Ryeqo. Bol pozorovaný trend v znižovaní objemu myómov maternice oproti východiskovým hodnotám, avšak tieto zmeny boli len numerické.

Tabuľka 3 Zhrnutie výsledkov štúdií LIBERTY 1 a LIBERTY 2 (1)

Ukazovateľ		LIBERTY 1	LIBERTY 2
<i>Primárny ukazovateľ účinnosti</i>			
MBL <80 ml a ≥ 50 % zníženie oproti východiskovému objemu MBL	Ryeqo vs Placebo	73,44 % vs 18,90 %	71,20 % vs 14,73 %
	Rozdiel	54,54 %	56,47 %
	95 % CI	(44,30 %; 64,78 %)	(46,45 %; 66,49 %)
	p-hodnota	< 0,0001	< 0,0001
<i>Sekundárne ukazovatele účinnosti</i>			
Proporcía žien dosahujúca amenoreu za posledných 35 dní liečby	Ryeqo vs Placebo	52,34 % vs 5,51 %	50,40 % vs 3,10 %
	Rozdiel	46,83 %	47,30 %
	95 % CI	(37,31 %; 56,35 %)	(38,04 %; 56,56 %)
	p-hodnota	< 0,0001	< 0,0001
Percentuálna zmena z východiskových hodnôt MBL v porovnaní z hodnotami v 24. týždni liečby	Ryeqo vs Placebo	-84,3 vs -23,2	-84,3 vs -15,1
	Rozdiel	-61,1	-69,2
	95 % CI	(-73,5; -48,6)	(-84,1; -54,3)
	p-hodnota	< 0,0001	< 0,0001
Zmena skóre UFS-QoL BPD z východiskovej hodnoty v porovnaní z hodnotami v 24. týždni liečby	Ryeqo vs Placebo	-45,0 vs -16,1	-51,7 vs -18,3
	Rozdiel	-28,9	-33,4
	95 % CI	(-36,3; -21,5)	(-41,2; -25,5)
	p-hodnota	< 0,0001	< 0,0001
Proporcía žien s východiskovými hladinami hemoglobínu ≤ 10,5 g/dl, ktoré dosiahli nárast o > 2 g/dl oproti v 24. týždni liečby	Ryeqo vs Placebo	50,00 % vs 21,74 %	61,29 % vs 5,41 %
	Rozdiel	28,26 %	55,88 %
	95 % CI	(3,68 %; 52,84 %)	(37,25 %; 74,52 %)
	p-hodnota	0,0377	< 0,0001
Proporcía žien s maximálnym skóre NRS ≤ 1 za posledných 35 dní liečby v podskupine žien s maximálnym skóre bolesti ≥ 4 v priebehu 35 dní pred randomizáciou	Ryeqo vs Placebo	43,10 % vs 10,14 %	47,06 % vs 17,07 %
	Rozdiel	32,96 %	29,99 %
	95 % CI	(18,36 %; 47,56 %)	(15,60 %; 44,38 %)
	p-hodnota	< 0,0001	< 0,0001
Percentuálna zmena objemu myómov maternice od východiskových hodnôt do 24. týždňa liečby	Ryeqo vs Placebo	-12,4 vs -0,3	-17,4 vs -7,4
	Rozdiel	-12,1	-10,0
	95 % CI	(-26,3; 2,0)	(-25,8; 5,8)
	p-hodnota	0,0921	0,2153
Percentuálna zmena veľkosti maternice od východiskových hodnôt do 24. týždňa liečby	Ryeqo vs Placebo	-12,9 vs 2,2	-13,8 vs -1,5
	Rozdiel	-15,1	-12,2
	95 % CI	(-23,0; -7,3)	(-21,3; -3,2)
	p-hodnota	0,0002	0,0078

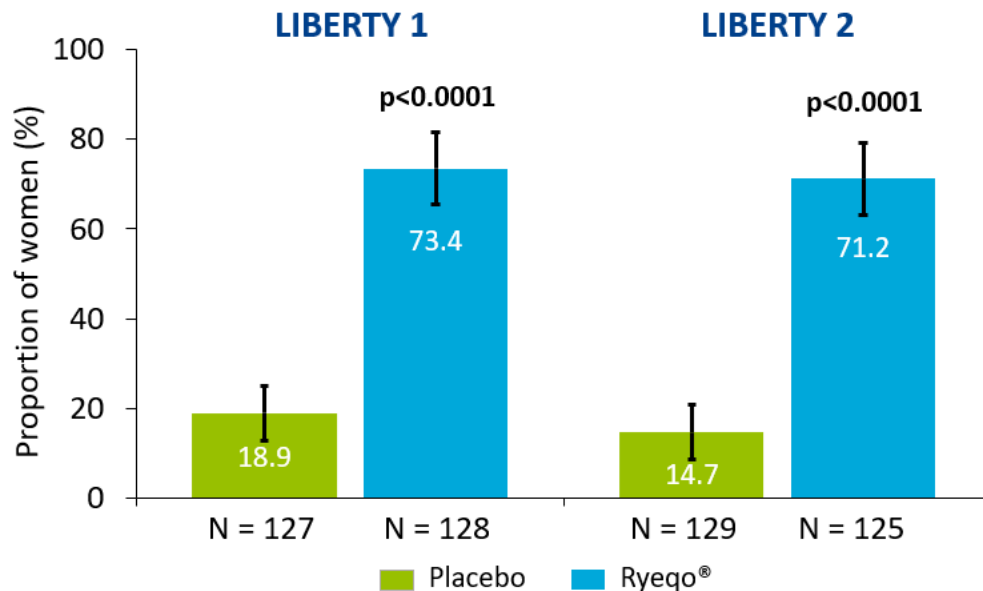
CI – interval spoľahlivosti; MBL – objem menštruačnej krvi; UFS-QoL: kvalita života súvisiaca so symptómami myómov maternice (uterine fibroid health and symptom-related quality of life)

Primárny ukazovateľ účinnosti

V ramene s liekom Ryeqo dosiahlo 73,4 % pacientok zahrnutých do štúdie LIBERTY 1 a 71,2 %

pacientok zahrnutých do štúdie LIBERTY 2 objem menštruačnej krvi (MBL) <80 ml a najmenej 50 % zníženie objemu MBL v porovnaní s východiskovými hodnotami za posledných 35 dní liečby . V ramene s placebom to bolo 18,9 % a 14,7 % pacientok. Pozorovaný rozdiel medzi týmito dvoma ramenami bol 54,5 % (95% CI: 44,3 % až 64,78 %) v LIBERTY 1 a 56,5 % (95 % CI: 46,45 % až 66,49 %) v LIBERTY 2 v prospech ramena s liekom Ryeqo a dosiahol hladinu štatistickej významnosti ($p < 0,0001$).

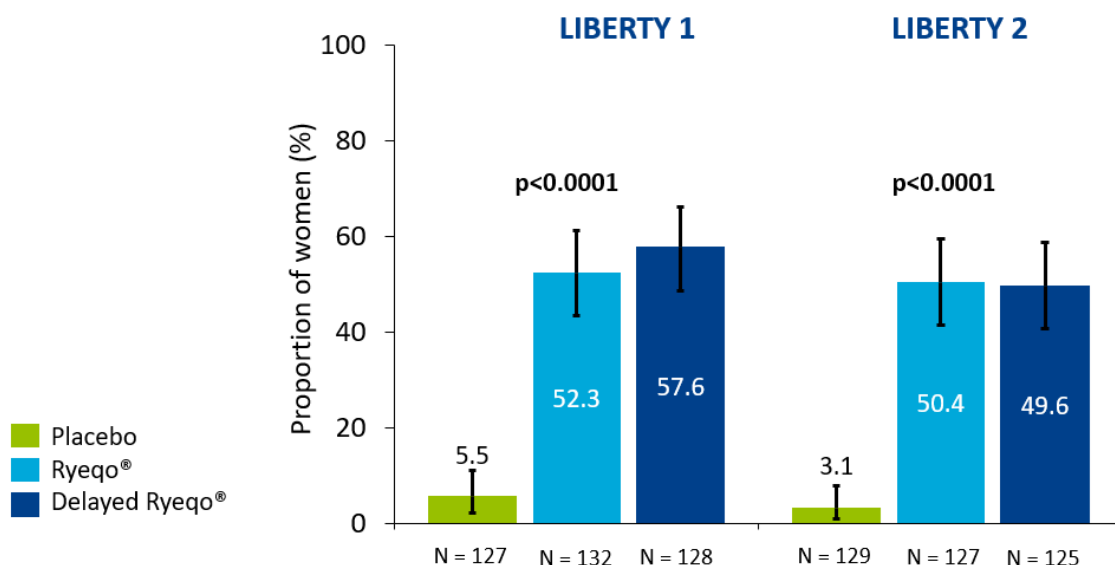
Obrázok 2 Proporcija žien dosahujúcich objem MBL <80 ml a najmenej 50 % zníženie oproti východiskovému objemu MBL za posledných 35 dní liečby (1)



Sekundárne ukazovatele účinnosti

V ramene s liekom Ryeqo dosiahla signifikantne väčšia proporcija žien amenoreu v priebehu posledných 35 dní liečby v porovnaní s placebom (52,3 % v štúdiu LIBERTY 1 a 50,4 % v štúdiu LIBERTY 2 oproti 5,5 % v štúdiu LIBERTY 1 a 3,1 % v štúdiu LIBERTY 2; $p < 0,0001$).

Obrázok 3 Proporcija žien dosahujúca amenoreu za posledných 35 dní liečby (1)

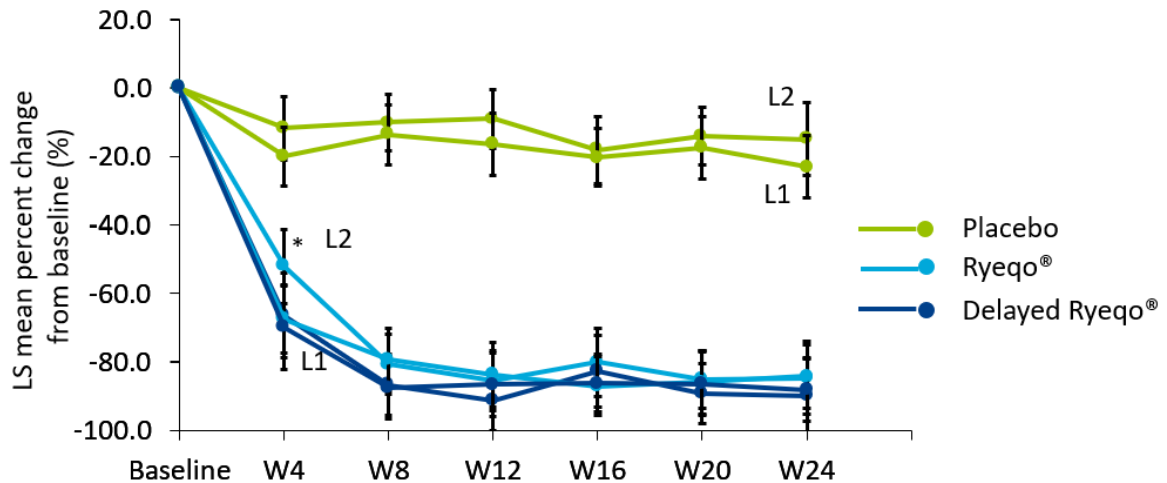


Podiel žien dosahujúcich pretrvávajúcu amenoreu bol signifikantne vyšší ($p < 0,0001$) v ramene s

Ryeqom v porovnaní s placebom v 8., 12. 16. 20 a 24. týždni. Navyše, od 8. týždňa, sa podiel žien dosahujúcich pretrvávajúcu amenoreu zvyšoval v každom nasledujúcom časovom bode v ramene s liekom Ryeqo.

V ramene s liekom Ryeqo bolo priemerné percentuálne zníženie objemu MBL z východiskových hodnôt v porovnaní z hodnotami v 24. týždni liečby signifikantne výraznejšie v porovnaní s placebom (-84,3 % oproti -23,2 % v štúdiu LIBERTY 1 a -84,3 % oproti -15,1 % v štúdiu LIBERTY 2; $p < 0,0001$).

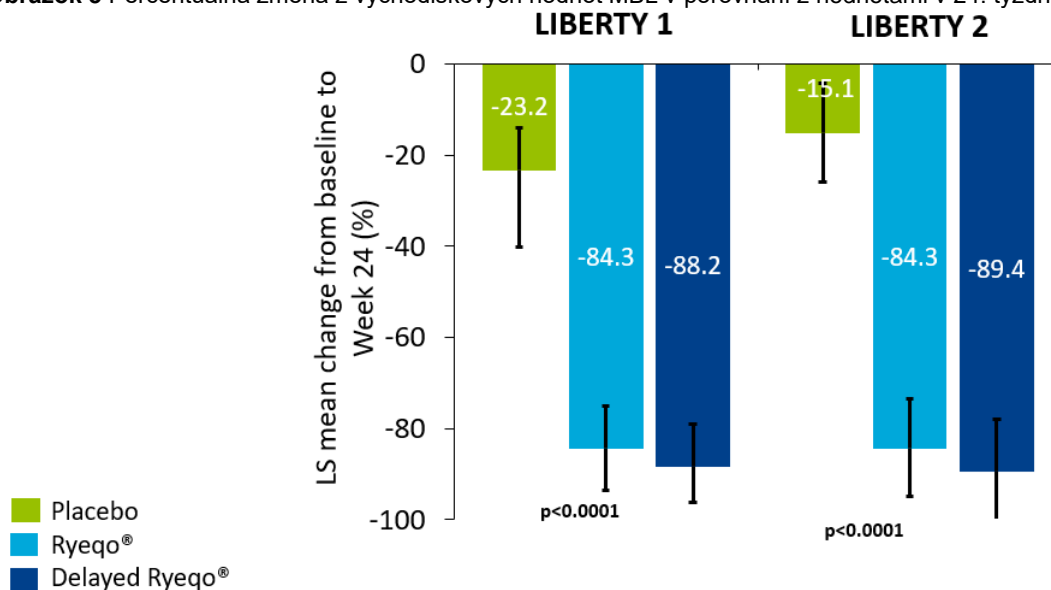
Obrázok 4 Percentuálna zmena z východiskových hodnôt MBL v rôznych časových bodoch štúdie (1)



*Jedna pacientka s objemom MBL 2 710,3 ml v 4. týždni bola z analýzy vylúčená.

L1 – LIBERTY 1; L2 – LIBERTY 2; LS – priemer najmenších štvorcov; MBL – objem menštruačnej krvi

Obrázok 5 Percentuálna zmena z východiskových hodnôt MBL v porovnaní z hodnotami v 24. týždni liečby (1)

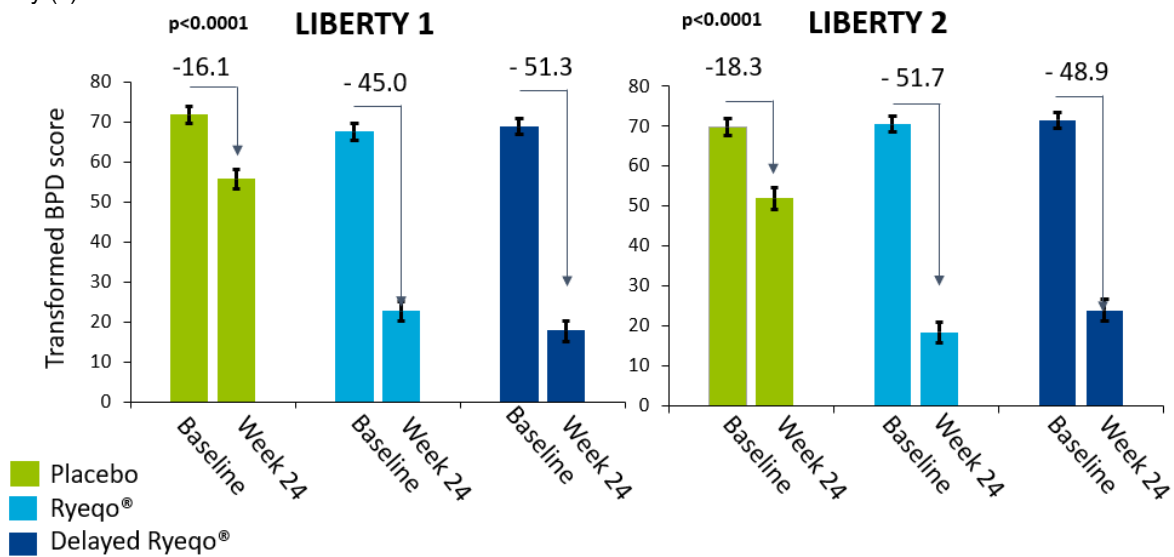


LS – priemer najmenších štvorcov; MBL – objem menštruačnej krvi

Kvalita života pacientok bola hodnotená pomocou škály UFS-QoL BPD, s rozsahom skóre od 0 do 100, kde vyššie hodnoty skóre poukazujú na zhoršenú kvalitu života. Stupnica BPD sa zameriava na hodnotenie troch symptómov súvisiacich s myómami matrice: (1) silné menštruačné krvácanie; (2) vylučovanie krvných zrazenín počas menštruácie; (3) pocit zovretia alebo tlaku v panvovej oblasti.

V ramene s liekom Ryeqo bola pozorovaná signifikantná zmena skóre UFS-QoL BPD o -45,0 bodov v štúdiu LIBERTY 1 a o -51,7 bodov v štúdiu LIBERTY 2 v porovnaní s placebom (-16,1 a -18,3; $p < 0,0001$), čo poukazuje na signifikantné zlepšenie HRQoL pacientok.

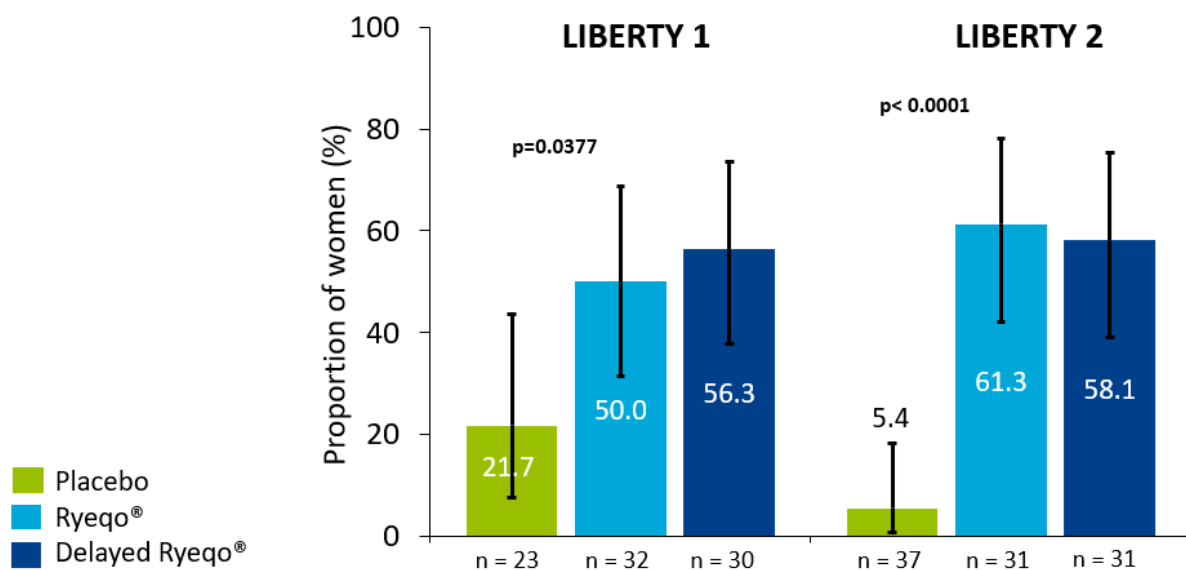
Obrázok 6 Priemerná zmena skóre UFS-QoL BPD z východiskovej hodnoty v porovnaní z hodnotami v 24. týždni liečby (1)



LS – priemer najmenších štvorcov; UFS-QoL: kvalita života súvisiaca so symptómami myómov maternice (uterine fibroid health and symptom-related quality of life)

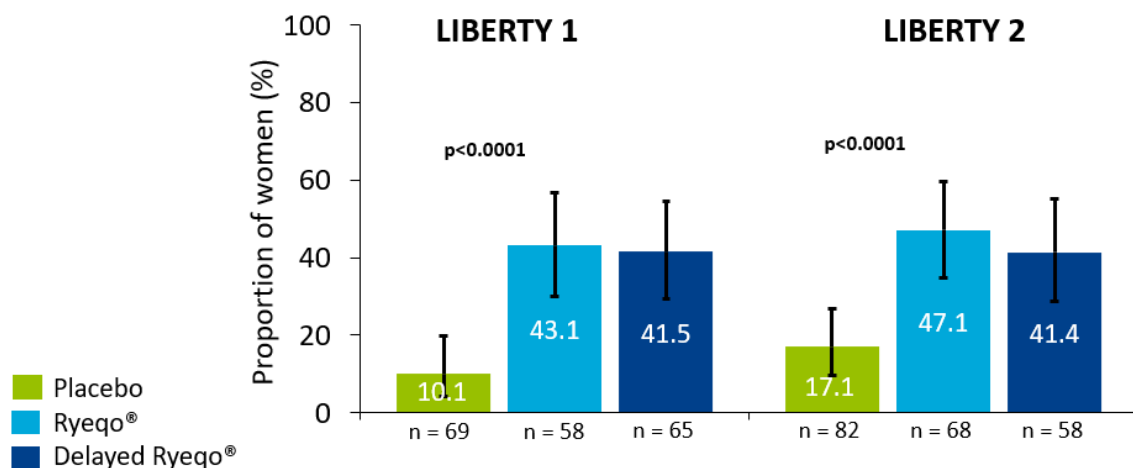
Proporcia žien s východiskovými hladinami hemoglobínu $\leq 10,5$ g/dl, ktoré dosiahli nárast o > 2 g/dl v 24. týždni liečby bola signifikantne vyššia v ramene s Ryeqom v porovnaní s placebom (50 % vs. 21,7 %; $p=0,0377$ v štúdiu LIBERTY 1; 61,3 % vs. 5,5 %; $p < 0,0001$ v štúdiu LIBERTY 2).

Obrázok 7 Proporcija žien s východiskovými hladinami hemoglobínu $\leq 10,5$ g/dl, ktoré dosiahli nárast o > 2 g/dl oproti v 24. týždni liečby (1)



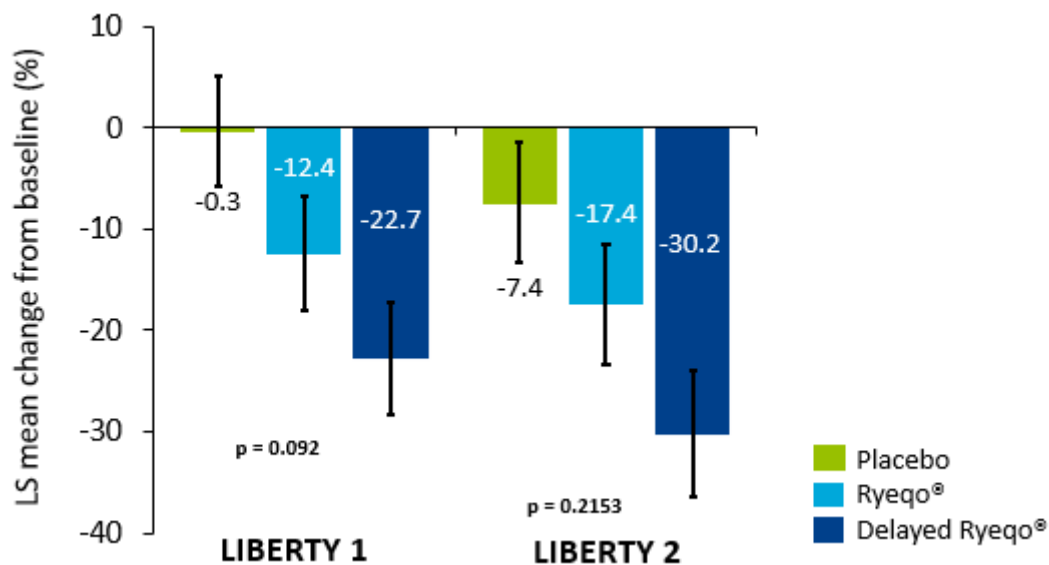
Proporcija žien s maximálnym skóre NRS ≤ 1 za posledných 35 dní liečby v podskupine žien s maximálnym skóre bolesti ≥ 4 v priebehu 35 dní pred randomizáciou bola signifikantne vyššia v ramene s liekom Ryeqo v porovnaní s placebom (43,1 % vs. 10,1 %; $p < 0,000$ v štúdiu LIBERTY 1; 47,1 % vs. 17,1 %; $p < 0,000$ v štúdiu LIBERTY 2).

Obrázok 8 Proporcija žien s maximálnym skóre NRS ≤ 1 za posledných 35 dní liečby v podskupine žien s maximálnym skóre bolesti ≥ 4 v priebehu 35 dní pred randomizáciou (1)



V ramene s liekom Ryeqo bol pozorovaný trend k výraznejšej redukcii veľkosti myómov maternice v porovnaní s placebom, avšak tieto zmeny boli len numerické a nedosahovali hladinu štatistickej významnosti (-12,4 % vs. -0,3 %; $p = 0,092$ v štúdiu LIBERTY 1 a -17,4 % vs. -7,4 %; $p = 0,2153$ v štúdiu LIBERTY 2), obrázok nižšie.

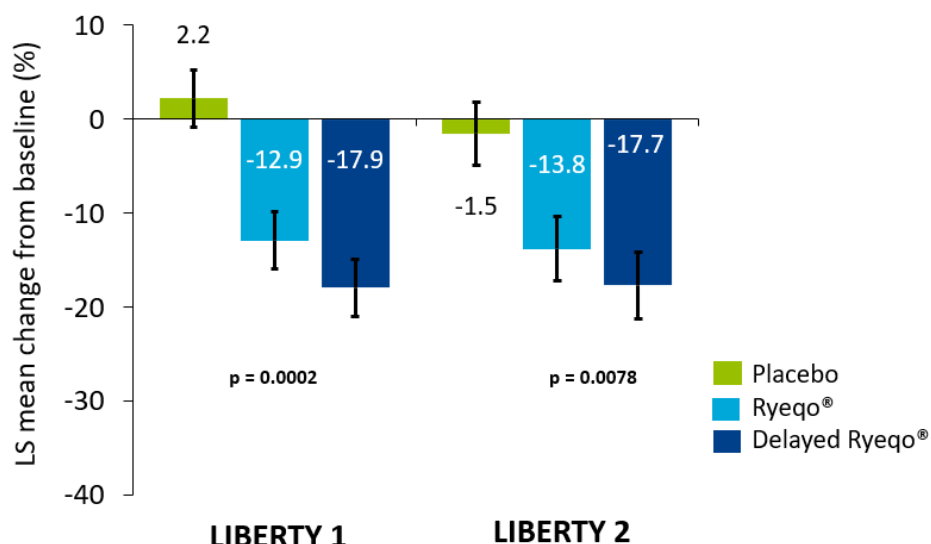
Obrázok 9 Percentuálna zmena veľkosti myómov maternice od východiskových hodnôt do 24. týždňa liečby (1)



LS – priemer najmenších štvorcov

Percentuálna zmena veľkosti maternice od východiskových hodnôt do 24. týždňa liečby bola signifikantne výraznejšia v ramene s liekom Ryeqo v porovnaní s placebom (-12,9 % vs. 2,2 %; $p = 0,0002$ v štúdiu LIBERTY 1 a 13,8 % vs. -1,5 %; $p = 0,0078$ v štúdiu LIBERTY 2), obrázok nižšie.

Obrázok 10 Percentuálna zmena veľkosti maternice od východiskových hodnôt do 24. týždňa liečby (1)

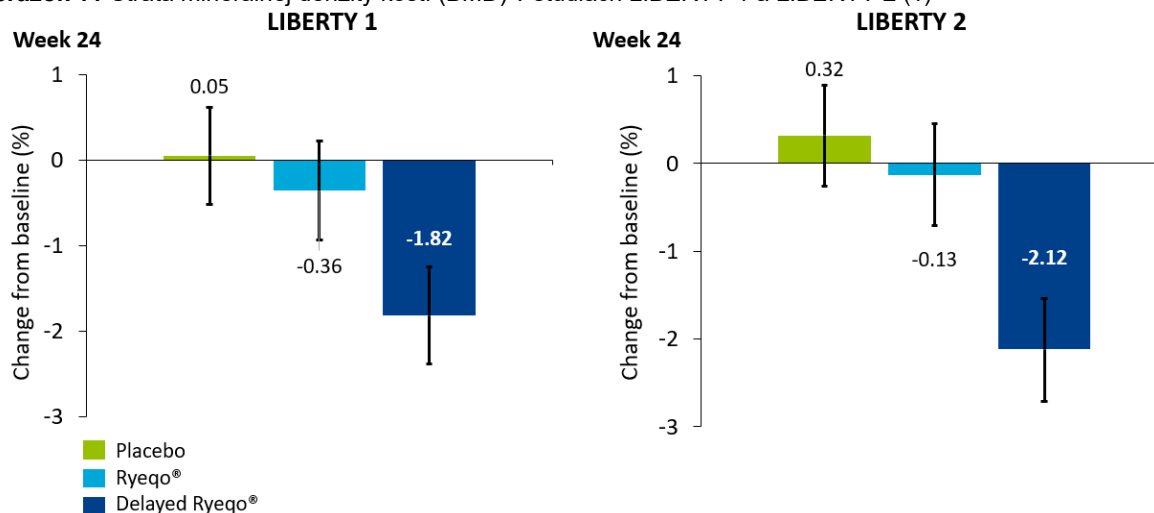


LS – priemer najmenších štvorcov

Bezpečnostné ukazovatele

Na obrázku nižšie sú zhrnuté výsledky týkajúce sa percentuálnych zmien BMD od východiskových hodnôt do 24. týždňa liečby. Medzi liečenými ramenami existujú znateľné rozdiely. Zatiaľ čo u pacientok z ramena s Ryeqom sa zachovala BMD počas 24 týždňov liečby, ktorá bola porovnateľná s hodnotami v ramene s placebom, u pacientok v ramene s oneskorenou liečbou Ryeqom bola zaznamenaná strata BMD.

Obrázok 11 Strata minerálnej denzity kostí (BMD) v štúdiách LIBERTY 1 a LIBERTY 2 (1)



Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí spojených s liečbou (TEAE) liekom Ryeqo bola porovnateľná s placebom. V štúdiu LIBERTY 1 bol zaznamenaný výskyt aspoň jednej TEAE u 84 (66,1 %) žien v ramene s placebom a 79 (61,7 %) žien v ramene s Ryeqom. V štúdiu LIBERTY 2 bola frekvencia výskytu TEAE na úrovni 58,9 % (76 pacientok) v ramene s placebom a 60,3 % (76 pacientok) v ramene s Ryeqom.

V štúdiu LIBERTY 1 bol zaznamenaný výskyt závažnej nežiaducej udalosti u 2 žien (1,6 %) v ramene s placebom, 7 žien (5,5 %) v ramene s liekom Ryeqo a 3 žien (2,3 %) v ramene s relugolixom MT a oneskorenou liečbou liekom Ryeqo.

V štúdiu LIBERTY 2 výskyt závažnej nežiaducej udalostí bol hlásený u 4 žien (3,1 %) v ramene s placebom, 1 ženy (0,8 %) v ramene s liekom Ryeqo a 2 žien (1,6 %) v ramene s relugolixom MT a oneskorenou liečbou liekom Ryeqo.

Najčastejšie sa vyskytujúcimi nežiaducimi účinkami boli bolesť hlavy a návaly horúčavy s

porovnateľným výskytom medzi placebom a liekom Ryeqo. Výsledky klinických štúdií LIBERTY 1 a 2 poukazujú na dobrú znášateľnosť lieku Ryeqo s dobrým bezpečnostným profilom, ktorý je porovnateľný s placebom.

LIBERTY 3: predženie klinických štúdií LIBERTY 1 a LIBERTY 2 (2)

LIBERTY 3 je medzinárodná, otvorená, jednoramenná klinická štúdia fázy 3, zameraná na hodnotenie dlhodobej účinnosti a bezpečnosti lieku Ryeqo. Do štúdie LIBERTY 3 boli zaradené pacientky po ukončení štúdií LIBERTY 1 alebo LIBERTY 2.

Primárny ukazovateľ účinnosti:

- Proporcia žien dosahujúcich objem MBL <80 ml a najmenej 50 % zníženie oproti východiskovému objemu MBL za posledných 35 dní liečby, merané metódou alkalického hematínu

Medzi sekundárne kľúčové ukazovatele účinnosti patrili dosiahnutie/ zachovanie amenorey, zmena veľkosti myómov a samotnej maternice. Kľúčové sekundárne ukazovatele sú zhrnuté v tabuľke nižšie.

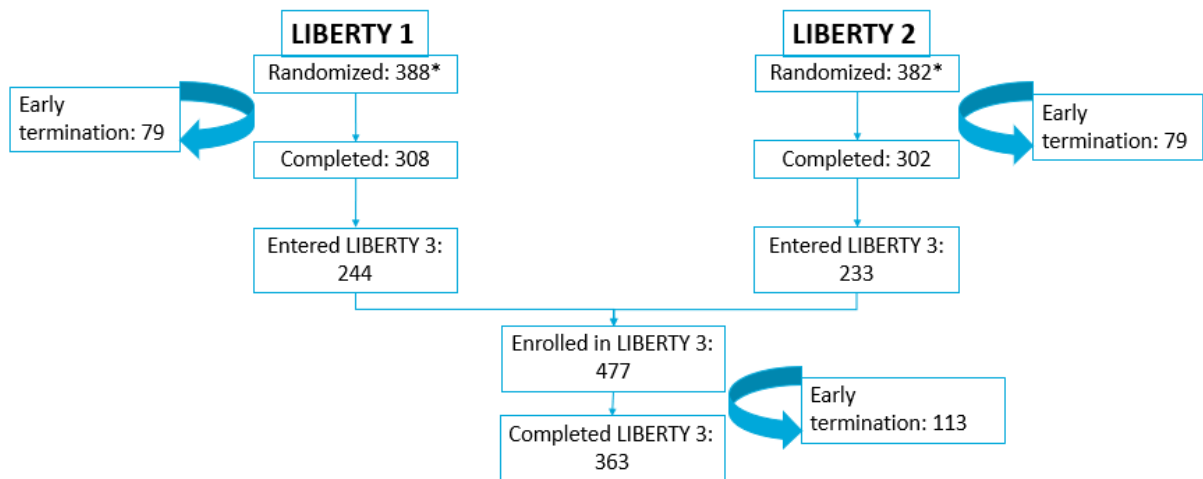
Tabuľka 4 Kľúčové sekundárne ukazovatele v štúdií LIBERTY 3 (2)

Cieľ	Ukazovateľ
Dosiahnutie/ zachovanie amenorey	<ul style="list-style-type: none"> • Zmena v objeme MBL po 52 týždňoch liečby oproti východiskovým hodnotám v materskej štúdií • Proporcia žien dosahujúca amenoreu za posledných 35 dní liečby
Hemoglobín	<ul style="list-style-type: none"> • Proporcia žien s koncentráciou hemoglobínu pod dolnou hranicou normálu na začiatku materskej štúdie, ktoré dosiahli nárast ≥ 1 g/dl po 52 týždňoch liečby oproti východiskovým hodnotám v materskej štúdií • Proporcia žien s východiskovými hladinami hemoglobínu $\leq 10,5$ g/dl v materskej štúdií, ktoré dosiahli nárast > 2 g/dl oproti východiskovým hodnotám v materskej štúdií po 52 týždňoch liečby • Zmena hladín hemoglobínu po 52 týždňoch liečby oproti východiskovým hodnotám v materskej štúdií
Vplyv myómov na HRQoL	<ul style="list-style-type: none"> • Zmena skóre v škále závažnosti symptómov UFS-QoL z východiskovej hodnoty v materskej štúdií v porovnaní z hodnotami v 52. týždni liečby • Zmena celkového skóre UFS-QoL a čiastkových skóre v jednotlivých podjednotkách škály UFS-QoL z východiskových hodnôt v materskej štúdií v porovnaní z hodnotami v 52. týždni liečby
Vplyv silného menštruačného krvácania na sociálne, voľnočasové a telesné aktivity, merané pomocou dotazníka MIQ (Menorrhagia Impact Questionnaire)	<ul style="list-style-type: none"> • Zmena v ukazovateľoch aktivity, obavy, energie/ nálady, sebavedomia, sexuálnej funkcie a celkového skóre MIQ po 52 týždňoch liečby oproti východiskovým hodnotám
Veľkosť maternice	<ul style="list-style-type: none"> • Zmena veľkosti maternice od východiskových hodnôt v materskej štúdií do 52. týždňa liečby
Veľkosť myómov	<ul style="list-style-type: none"> • Zmena veľkosti myómov maternice od východiskových hodnôt v materskej štúdií do 52. týždňa liečby

MBL – objem menštruačnej krvi; UFS-QoL: kvalita života súvisiaca so symptómami myómov maternice (uterine fibroid health and symptom-related quality of life)

Bezpečnosť bola počas celej štúdie hodnotená monitorovaním nežiaducich udalostí, vitálnych funkcií, fyzických vyšetrení vrátane zrakovej ostrosti, klinických laboratórných testov, 12-zvodových elektrokardiogramov (EKG), endometriálnych biopsií, hodnotení BMD a transvaginálnych ultrazvukových vyšetrení.

Obrázok 12 Dispozícia pacientov v štúdií LIBERTY 3 (2)



Celkovo 477 pacientok bolo zaradených do otvorenej štúdie LIBERTY 3, čo predstavuje > 75 % pacientok, ktoré ukončili štúdiu LIBERTY 1 alebo 2. Kľúčové inklúzne a exklúzne kritériá sú zhrnuté v tabuľke nižšie.

Tabuľka 5 Kľúčové inklúzne a exklúzne kritériá pre štúdiu LIBERTY 3 (2)

Inklúzne kritériá	Exklúzne kritériá
Absolvovanie 24 týždňov liečby v štúdiu v LIBERTY 1 alebo LIBERTY 2	Absolvovanie myomektómie, ultrazvukom vedenej laparoskopickej rádiofrekvenčnej ablácie, embolizácie uterinných artérií, MRgFUS alebo abláciu endometria z dôvodu abnormálneho krvácania kedykoľvek počas materskej štúdie.
Informovaný súhlas pred zahájením skríningu	Hmotnosť, ktorá presahuje hmotnostný limit skenera DXA, alebo stav, ktorý vylučoval adekvátne meranie DXA v bedrovej chrbtici a proximálnom femure (napr. bilaterálna náhrada bedrového kĺbu)
Bez plánovaného gynekologického chirurgického alebo ablačného zákroku v súvislosti s myómami maternice počas celého trvania štúdie vrátane sledovacieho obdobia po ukončení liečby	Z skóre na úrovni < 02,0, alebo zníženie BMD o $\geq 7\%$ v 24. týždni oproti východiskovým hodnotám v materskej štúdiu
Negatívny tehotenský test v 24. týždni liečby	Akákoľvek kontraindikácia liečby nízkymi dávkami E2/NETA
Súhlas s používaním nehormonálnej antikoncepcie počas celého trvania štúdie a 30 dní po užití poslednej dávky lieku	Nevhodnosť pre účasť v tejto štúdiu z dôvodu podmienok, ktoré mohli interferovať s interpretáciou výsledkov štúdie alebo brániť pacientovi v dodržiavaní požiadaviek štúdie, ktoré určil skúšajúci, subinvestigátor alebo lekár
	Splnenie akéhokoľvek exklúzného kritéria v materskej štúdiu (LIBERTY 1 alebo LIBERTY 2)

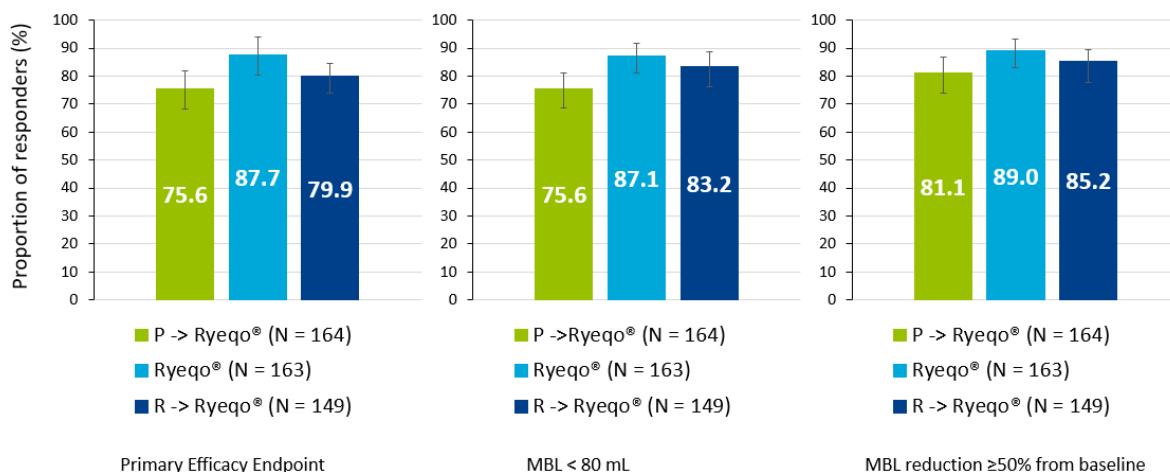
BMD – minerálna denzita kostí; DXA – duálna röntgenová absorpciometria; E2 – estradiol; NETA – noretisterón acetát

Výsledky

Primárny ukazovateľ účinnosti

Dosiahnutie objemu MBL <80 ml a najmenej 50 % zníženie objemu MBL od východiskových hodnôt za posledných 35 dní liečby bol pozorovaný u 143 pacientok (87,7 %), ktoré boli liečené liekom Ryeqo v materských štúdiách a aj v ich predĺžení (LIBERTY 3), v porovnaní s 119 (79,9 %) pacientkami, ktoré boli v materských štúdiách liečené relugolixom MT a oneskorenou liečbou Ryeqom, resp. s 124 (75,6 %) pacientkami v ramene ktoré boli v materských štúdiách liečené placebom.

Obrazok 13 Proporcia žien dosahujúcich objem MBL <80 ml a najmenej 50 % zníženie oproti východiskovému objemu MBL za posledných 35 dní liečby (2)

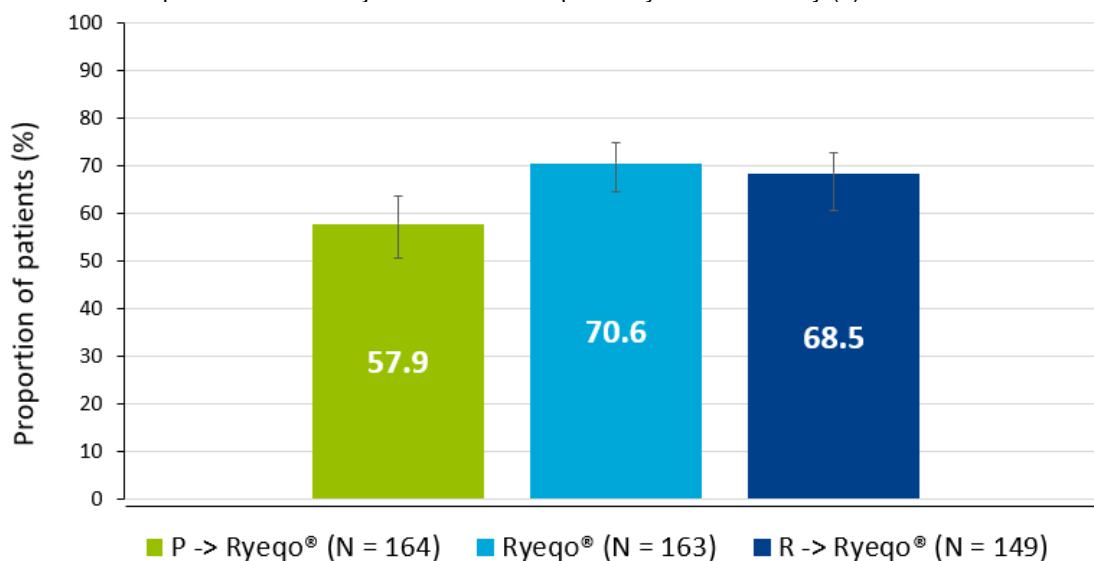


MBL – objem menštruačnej krvi; P – placebo; R – relugolix v monoterapii

Sekundárne ukazovatele účinnosti

V ramene s liekom Ryeqo v materských štúdiách aj v ich predĺžení 115 pacientok (70,6 %) dosiahlo amenoreu v priebehu posledných 35 dní liečby. V ramene pacientok liečených relugolixom MT a následne Ryeqom amenorea bola pozorovaná u 102 pacientok (68,5 %) za posledných 35 dní liečby. Naproti tomu, v ramene pacientok liečených placebom a v ich predĺžení Ryeqom bola pozorovaná nižšia miera odpovede na liečbu v zmysle dosiahnutia amenorey. Celkovo u 95 pacientok (57,9 %), bolo pozorované dosiahnutie amenorey za posledných 35 dní liečby, čo môže odrážať kratšiu dĺžku liečby v porovnaní s ramenami, kde pacientkam bola podávaná aktívna liečba už v rámci materskej štúdie.

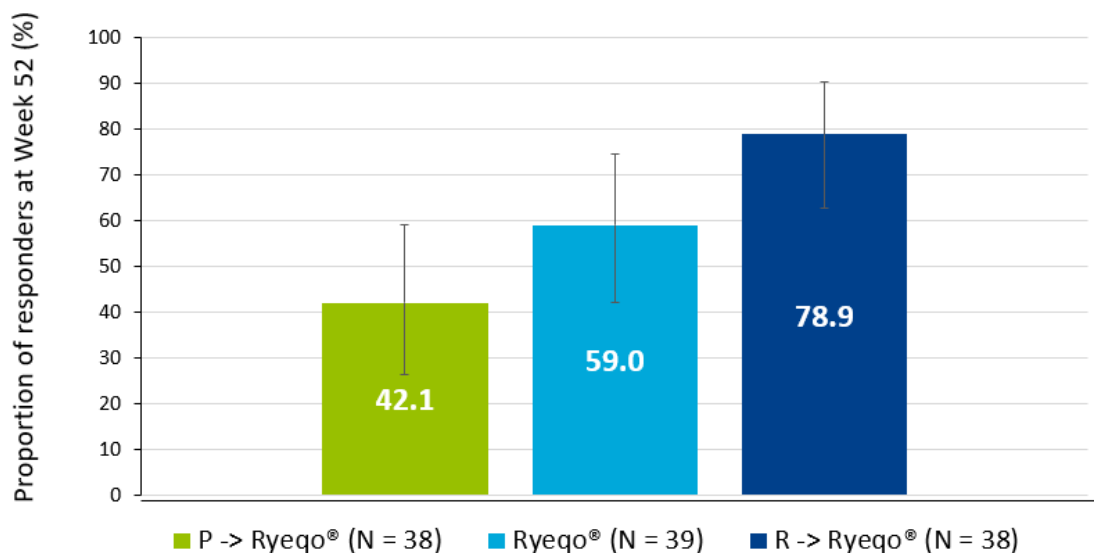
Obrázok 14 Proporcija žien dosahujúca amenoreu za posledných 35 dní liečby (2)



E2 – estradiol; NETA – noretisterón acetát

V ramene s placebom v materskej štúdií z 38 pacientok s východiskovými hladinami hemoglobínu ≤ 10,5 g/dl dosiahlo nárast o > 2 g/dl celkovo 16 (42,1 %) pacientok v 52. týždni liečby. V ramene s liekom Ryeqo v materskej štúdií z 39 pacientok s východiskovými hladinami hemoglobínu ≤ 10,5 g/dl dosiahlo nárast o > 2 g/dl celkovo 23 (59,0 %) pacientok v 52. týždni liečby, pričom v ramene s relugolixom MT a oneskorenou liečbou Ryeqom táto zmena bola pozorovaná u 30 z 38 pacientok (78,9 %).

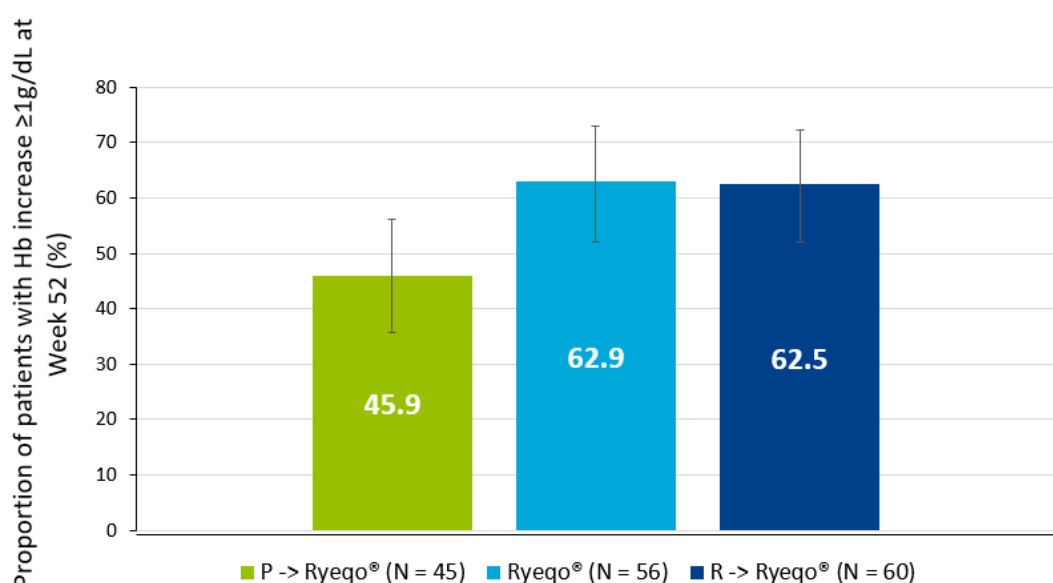
Obrázok 15 Proporcija žien s východiskovými hladinami hemoglobínu ≤ 10,5 g/dl, ktoré dosiahli nárast o > 2 g/dl oproti v 24. týždni liečby (2)



P – placebo; R – relugolix v monoterapii

Proporcia žien s koncentráciou hemoglobínu pod dolnou hranicou normálu na začiatku materskej štúdie, ktoré dosiahli nárast o ≥ 1 g/dl po 52 týždňoch liečby oproti východiskovým hodnotám v materskej štúdií bola 45,9 % (n=45) v ramene s placebom, 62,9 % (n=56) v ramene s Ryeqom a 62,5 % (n=60) v ramene s relugolixom MT a oneskorenou liečbou Ryeqom.

Obrázok 16 Proporcija žien s koncentráciou hemoglobínu pod dolnou hranicou normálu na začiatku materskej štúdie, ktoré dosiahli nárast o ≥ 1 g/dl po 52 týždňoch liečby oproti východiskovým hodnotám v materskej štúdií (2)

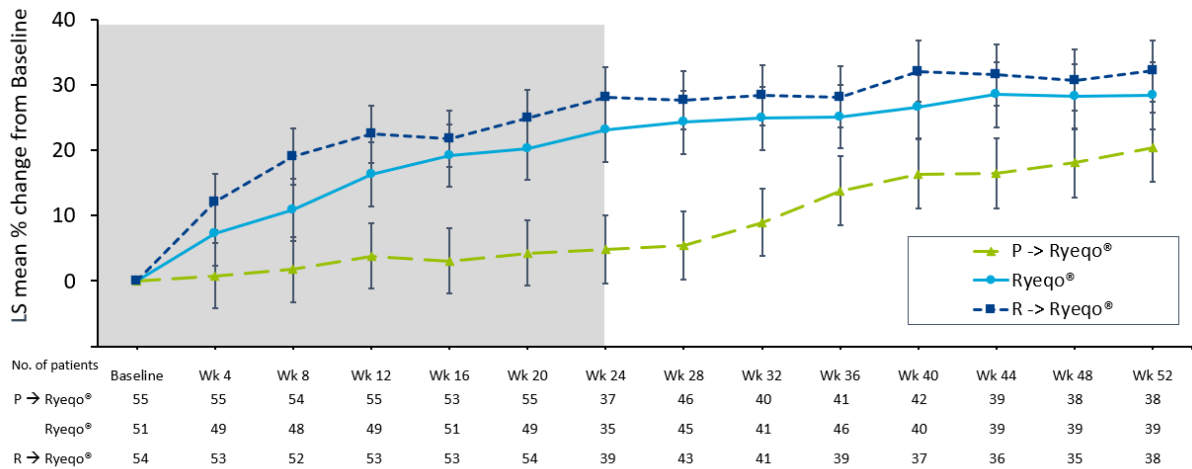


P – placebo; R – relugolix v monoterapii

Podľa protokolu boli všetkým pacientkam s koncentráciou hemoglobínu $\leq 10,5$ g/dl a dôkazom nedostatku železa na začiatku alebo počas štúdie podávané doplnky železa. V materskej štúdií u pacientok s východiskovými hladinami hemoglobínu $\leq 10,5$ g/dl bolo pozorované mierne stúpanie hladín hemoglobínu v ramene s placebom v rozmedzí 0,8 % až 4,8 %. Po iniciácii liečby liekom Ryeqo v otvorenej štúdií LIBERTY 3 došlo k zvýšeniu hladín hemoglobínu o 5,5 % až 20,5 %. V ramene s liekom Ryeqo a v ramene s relugolixom MT a oneskorenou liečbou Ryeqom bolo pozorované kontinuálne zvyšovanie hladín hemoglobínu počas trvania materských štúdií a následne aj v ich predĺžení. Priemerné zvýšenie hladín hemoglobínu bolo na úrovni 23,2 % v 24. týždni až 28,4 % v 52. týždni v ramene s liekom Ryeqo, a 28,1 % v 24. týždni až 32,2 % v 52. týždni v ramene

s relugolixom MT a oneskorenou liečbou Ryeqom.

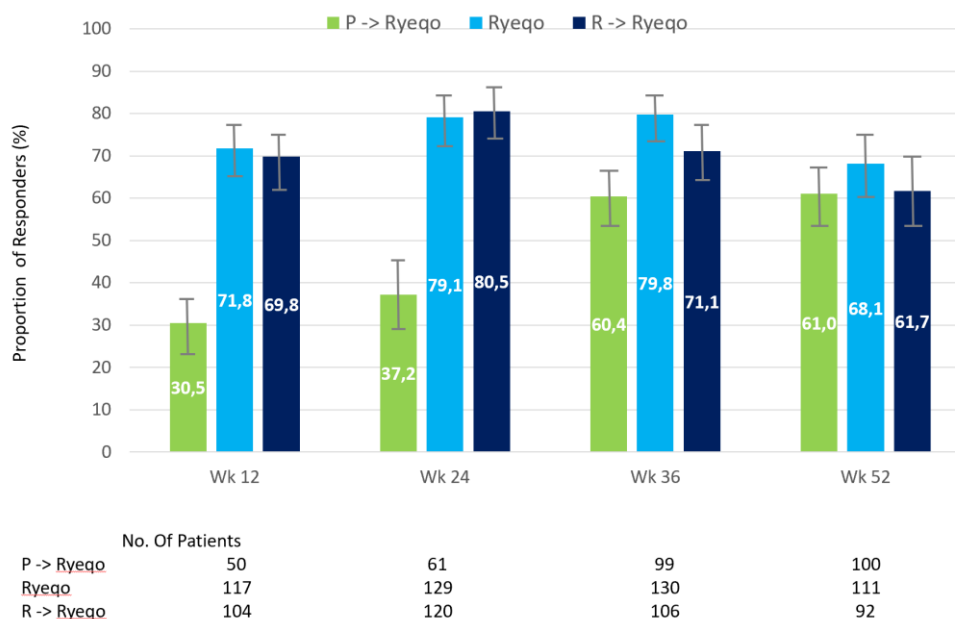
Obrázok 17 Percentuálna zmena hladín hemoglobínu po 52 týždňoch liečby oproti východiskovým hodnotám v materskej štúdií (2)



P – placebo; R – relugolix v monoterapii

V ramene s liekom Ryeqo bola pozorovaná zmena skóre UFS-QoL BPD o -51,3 bodov v 52. týždni liečby oproti východiskovým hodnotám, čo naznačuje zlepšenie HRQoL. V ramene s relugolixom MT a oneskorenou liečbou Ryeqom bola pozorovaná zmena skóre UFS-QoL BPD o -51,6 bodov. Tieto výsledky boli konzistentné s výsledkami pozorovanými v 24. týždni materských štúdií. V ramene pacientok, ktoré boli v materských štúdiách liečené placebom a v ich predĺžení Ryeqom bolo pozorované výraznejšie zlepšenie skóre UFS-QoL BPD (-48,6 bodov) oproti materskej štúdií. Proporcia pacientok, ktoré dosiahli odpoveď na liečbu v zmysle ≥ 20 bodového zníženia skóre UFS-QoL BPD v 52. týždni liečby bola na úrovni 68,1 % v ramene s Ryeqom, 61,7 % v ramene s relugolixom MT a oneskorenou liečbou Ryeqom a 61,0 % v ramene s placebom, obrázok nižšie.

Obrázok 18 Proporcia pacientok, ktoré dosiahli ≥ 20 bodové zníženie skóre na stupnici krvácania a nepohody v panvovej oblasti v 52. týždni liečby (2)



Bolo pozorované zlepšenie v ukazovateľoch aktivity, obavy, energie/ nálady, sebavedomia, sexuálnej funkcie a celkového skóre UFS-QoL po 52 týždňoch liečby oproti východiskovým hodnotám vo

všetkých ramenách (Ryeqo, relugolix MT + Ryeqo, placebo).

Zmena veľkosti maternice od východiskových hodnôt v materskej štúdii do 24. resp. 52. týždňa liečby bola na úrovni -12,9 % resp. -14,1 % v ramene s Ryeqom, -17,0 % resp. -20,4 % v ramene s relugolixom MT a oneskorenou liečbou Ryeqom a +1,3 % resp. -6,7 % v ramene s placebom a následnou liečbou Ryeqom.

Zmena veľkosti myómov maternice od východiskových hodnôt v materskej štúdii do 24. resp. 52. týždňa liečby bola na úrovni -13,5 % resp. -18,3 % v ramene s Ryeqom, -28,1 % resp. -34,0 % v ramene s relugolixom MT a oneskorenou liečbou Ryeqom a -7,0 % resp. -18,4 % v ramene s placebom a následnou liečbou Ryeqom.

Bezpečnostné ukazovatele

Bezpečnosť liečby bola hodnotená rovnakým spôsobom, ako v materských štúdiách LIBERTY 1 a 2. Pacientky liečené placebom v materskej štúdii mali kratšiu expozíciu lieku Ryeqo v otvorenej fáze, a preto tieto údaje sú považované za podporné. Pre úplnosť boli poskytnuté aj údaje o pacientkach liečených relugolixom MT a oneskorenou liečbou Ryeqom, avšak incidencia nežiaducich udalostí v tejto populácii pacientok môže byť skreslená v dôsledku úvodnej liečby relugolixom v monoterapii v trvaní 12 týždňov.

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí spojených s liečbou (TEAE) liekom Ryeqo bola porovnateľná vo všetkých ramenách, vrátane placeba a následnej liečby Ryeqom. V štúdii LIBERTY 3 bol zaznamenaný výskyt aspoň jednej TEAE u 134 (84,1 %) žien v ramene s placebom a následnou liečbou Ryeqom, 127 (77,9 %) žien v ramene s Ryeqom a 125 (83,9 %) žien v ramene s relugolixom MT a oneskorenou liečbou Ryeqom.

V ramene s liekom Ryeqo medzi najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce udalosti patrili: bolesť hlavy (21 pacientok [12,9 %]), návaly tepla (18 pacientok [11,0 %]), nazofaryngitída (14 pacientok [8,6 %]), bolesť panvy (11 pacientok [6,7 %]), hypertenzia (11 pacientok [6,7 %]), bolesť chrbta (11 pacientok [6,7 %]), alopecia (10 pacientok [6,1 %]) a bolesť brucha (9 pacientok [5,5 %]). Väčšina týchto nežiaducich udalostí bola hlásená počas prvých 24 týždňov liečby a nedochádza k časovo-závislému zvýšeniu incidence nežiaducich udalostí.

V ramene s relugolixom MT a oneskorenou liečbou Ryeqom medzi najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce udalosti patrili: návaly tepla (58 pacientok [38,9 %]), bolesť hlavy (36 pacientok [24,2 %]), artralgia (11 pacientok [7,4 %]), infekcia horných dýchacích ciest (9 pacientok [6,0 %]), únava (9 pacientok [6,0 %]) a bolesť v končatinách (8 pacientok [5,4 %]). Vyšší výskyt návalov tepla, bolesti hlavy a artralgie v tejto skupine v porovnaní s ramenom Ryeqa je v súlade so symptómami spojenými s hypoestrogénnym stavom navodeným počas liečby relugolixom v monoterapii počas prvých 12 týždňov.

V ramene s placebom medzi najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce udalosti patrili: bolesť hlavy (29 pacientok [17,7 %]), návaly tepla (24 pacientok [14,6 %]), anémia (16 pacientok [9,8 %]), nazofaryngitída (15 pacientok [9,1 %]), hypertenzia (13 pacientok [7,9 %]), nauzea (11 pacientok [6,7 %]), kašeľ (11 pacientok [6,7 %]), bolesť chrbta (10 pacientok [6,1 %]), infekcia horných dýchacích ciest (9 pacientok [5,5 %]) a únava (9 pacientok [5,5 %]).

V ramene s liekom Ryeqo bol v priebehu 52-týždňového liečebného obdobia hlásený výskyt závažnej nežiaducej udalosti u 6 pacientok (3,7 %), pričom nástup bol hlásený počas otvorenej fázy štúdie u 1 pacientky (0,6 %). Z týchto 6 pacientok u troch bol hlásený výskyt závažnej nežiaducej udalosti v súvislosti s myómami maternice alebo s krvácaním.

Referencie k prílohe č. 2

1. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN 3rd, et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. *N Engl J Med.* 2021 Feb 18;384(7):630-642. doi: 10.1056/NEJMoa2008283. PMID: 33596357; PMCID: PMC8262231.

2. Myovant Sciences GmbH, M., CLINICAL STUDY REPORT, MVT-601-3003, in LIBERTY

EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Long-Term Efficacy and Safety Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with Low-Dose Estradiol and. Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids. 2020. Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03412890>.

3. Myovant Sciences GmbH, M. *Randomised withdrawal study. 2020; Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03751124?term=NCT-03751124&draw=2&rank=1>.*

Príloha č.3 Významné súhrnné články z odbornej literatúry

1. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN 3rd, et al. *Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. N Engl J Med. 2021 Feb 18;384(7):630-642. doi: 10.1056/NEJMoa2008283. PMID: 33596357; PMCID: PMC8262231.*

2. Myovant Sciences GmbH, M., *CLINICAL STUDY REPORT, MVT-601-3003, in LIBERTY EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Long-Term Efficacy and Safety Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with Low-Dose Estradiol and. Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids. 2020. Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03412890>*

3. Myovant Sciences GmbH, M. *Randomised withdrawal study. 2020; Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03751124?term=NCT-03751124&draw=2&rank=1>.*

4. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al. *Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. N Engl J Med. 2012 Feb 2;366(5):421-32. doi: 10.1056/NEJMoa1103180. PMID: 22296076.*

5. Fernandez H, Schmidt T, Powell M, et al. *Real world data of 1473 patients treated with ulipristal acetate for uterine fibroids: Premya study results. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Jan;208:91-96. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.003. Epub 2016 Nov 19. PMID: 27898340.*