

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

RYEQO (RELUGOLIX+ ESTRADIOL + NORETISTERONA)

Tratamento de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva

Avaliação da comparticipação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

10/10/2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 29/09/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Relugolix+ estradiol + noretisterona

Nome do medicamento: Ryeqo

Apresentação: 28 comprimidos revestidos por película, 40 mg + 1 mg + 0.5 mg, nº registo 5819750

Titular da AIM: Gedeon Richter, Plc.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: tratamento de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Ryeqo (relugolix+ estradiol + noretisterona) foi sujeito a avaliação de comparticipação para tratamento de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva.

O medicamento foi considerado equivalente face aos comparadores definidos (agonistas da GnRH e moduladores seletivos dos recetores de progesterona).

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Foi realizada uma minimização de custos entre o medicamento em avaliação e os comparadores definidos em sede de avaliação farmacoterapêutica (agonistas da GnRH e moduladores seletivos dos recetores de progesterona).

O custo da terapêutica com Ryeqo (Relugolix + Estradiol + Noretisterona) é 10% inferior ao custo da terapêutica com Lutrate Depot (Leuprorrelina).

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Os miomas uterinos são tumores benignos com origem nas células musculares lisas do miométrio, descritos de acordo com a localização no útero como submucosos, subserosos, intramurais ou transmuralis. A sua patogénese não está bem definida, apontando-se fatores genéticos, de crescimento e hormonais.^{1,2}

Constituem o tumor pélvico mais frequente na mulher (prevalência estimada de 70 a 80% das mulheres adultas com 50 anos³), com tradução clínica em 20 a 50% dos casos e afeta 12 a 25% das mulheres em idade reprodutiva, relacionando-se com a dimensão e localização dos miomas. Em Portugal, estima-se que afete cerca de 2 milhões de mulheres, 40% das quais em idade reprodutiva.⁴

Os sintomas podem ser hemorragia uterina anómala (mais frequente, principalmente hemorragia menstrual abundante, com anemia ferropénica associada dependendo da gravidade), dor e/ou desconforto pélvico (dismenorreia, dispareunia), sintomas associados a compressão de órgãos adjacentes ao útero (frequência e/ou urgência urinária), infertilidade e complicações obstétricas^{1,2,5}. A incidência é duas a três vezes superior na raça negra^{1,6}. A maioria dos miomas regride espontaneamente após a menopausa^{3,6}. O risco de malignização é baixo (0,13 a 0,23%).²

Importância social da doença

Esta patologia constitui o principal motivo para histerectomia². Em Portugal, efetuaram-se cerca de 75 mil histerectomias nos hospitais públicos por miomas uterinos e hemorragia uterina anómala, entre 2000 e 2014.

Verifica-se impacto negativo na qualidade de vida, podendo afetar a autoestima, as relações sexuais, o desempenho profissional e as relações interpessoais.³

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O medicamento em avaliação é uma associação entre as substâncias ativas relugolix, estradiol (na forma de hemi-hidrato) e acetato de noretisterona.⁷O relugolix é um antagonista não peptídico do recetor da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), que inibe seletivamente os recetores da GnRH na hipófise anterior. Esta inibição resulta numa diminuição da libertação de hormona luteinizante (LH) e de hormona folículo-estimulante (FSH) por parte da hipófise e, conseqüentemente, das respetivas concentrações circulantes. A redução das concentrações de FSH impede o crescimento e desenvolvimento folicular, reduzindo assim a produção de estrogénio. A prevenção de um pico de LH inibe a ovulação e o desenvolvimento do corpo lúteo, o que impede a produção de progesterona.^{7,8} O estradiol é equivalente à hormona produzida endogenamente e é um agonista potente dos subtipos do recetor de estrogénio (ER) nuclear. O estradiol administrado exogenamente alivia sintomas associados a um estado hipoestrogénico, tais como sintomas vasomotores e perda de densidade mineral óssea.^{7,8}O acetato de noretisterona é um progestagénio sintético. Como os estrogénios promovem o crescimento do endométrio, caso sejam administrados sem oposição aumentam o risco de hiperplasia do endométrio. A adição de um progestagénio permite reduzir esse risco.^{7,8}

A nível farmacológico, encontram-se atualmente disponíveis algumas alternativas terapêuticas que possibilitam, em diversos casos, o controlo sintomático dos miomas uterinos e a prevenção da necessidade de cirurgia. O tratamento hormonal – recorrendo a estratégias como a contraceção oral combinada (estrogénio-progesterona), o uso de progestagénios orais, ou de dispositivos intrauterinos com levonorgestrel – é frequentemente utilizado como abordagem inicial, apesar de ser suportado por evidência pouco robusta, sobretudo para miomas de maior dimensão.^{8,9,10}

Para miomas de sintomatologia moderada a grave potencialmente candidatos a cirurgia, recorre-se sobretudo a tratamentos com fármacos da classe dos agonistas da GnRH de libertação contínua prolongada. Os agonistas da GnRH, após uma estimulação inicial da libertação de gonadotropinas, induzem um mecanismo de feedback negativo que inibe de forma contínua a produção hormonal e, subsequentemente, o crescimento dos miomas. Os exemplos mais representativos destes análogos da GnRH são a goserrelina, a triptorrelina, a leuprorrelina ou a buserrelina (alguns deles em uso *off-label*), todos eles injetáveis, administrados por via intramuscular. Uma outra opção, embora cada vez menos usada em função do risco hepático associado – foi inclusive alvo de uma recente reavaliação do seu

benefício-risco por parte da Agência Europeia do Medicamento, é a administração intermitente de acetato de ulipristal, um modulador seletivo dos recetores da progesterona.^{9,10}

Adequação das apresentações à posologia

Aplicando as regras previstas na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro, as embalagens propostas cumprem a adequação esquema terapêutico de um comprimido diário, embalagem de 28 comprimidos para 4 semanas de tratamento e a de 84 comprimidos para 3 meses de tratamento, e que será adequado no contexto de tratamento prolongado que se aplica a este medicamento.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Foi analisado o benefício adicional relugolix + estradiol + noretisterona na indicação “tratamento de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva.”

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	Tratamento de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva	Relugolix + Estradiol + Noretisterona	Agonistas da GnRH Moduladores seletivos dos recetores de progesterona	Prática clínica

Termos de comparação

Termos de comparação	Relugolix + estradiol + noretisterona	A dose recomendada consiste na administração oral de um comprimido de 40 mg / 1 mg / 0,5 mg uma vez por dia. Relugolix + estradiol + noretisterona pode ser tomado sem interrupção. A interrupção deve ser considerada quando a doente entra na menopausa, em função da potencial regressão dos miomas que se verifica no início da menopausa.
	Agonistas da GnRH	Como medicamento representativo desta classe terapêutica foi selecionado o acetato de leuprorrelina. O acetato de leuprorrelina (pó e veículo para suspensão injetável, 3,75 mg / 1 ml, embalagem de 1 unidade) é o análogo da GnRH (hormona libertadora de gonadotropina) mais bem estabelecido na prática clínica com indicação terapêutica aprovada sobreponível. A administração é feita por via intramuscular, na dose de 3,75 mg / 1 ml, mensalmente, durante 3 meses.
	Acetato de ulipristal	A dose recomendada consiste na administração oral de um comprimido de 5 mg uma vez por dia, durante um período de tratamento consecutivo de, no máximo, 3 meses. O tratamento intermitente repetido foi estudado até quatro ciclos de 3 meses.
Outros elementos a considerar na comparação	Relugolix + estradiol + noretisterona	Não necessita de intervenção de profissional de saúde, dada a administração por via oral.
	Agonistas da GnRH	Deverá ser considerada a necessidade de administração da injeção intramuscular de leuprorrelina por um profissional de saúde, com periodicidade mensal.
	Acetato de ulipristal	Não necessita de intervenção de profissional de saúde, dada a administração por via oral.

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela II. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela 2 - Outcomes e classificação da sua importância.

Medidas de eficácia		
Melhoria sintomática	8	Crítico
Qualidade de vida	9	Crítico
Taxa de cirurgia	7	Crítico
Taxa de complicações obstétricas	8	Crítico
Redução das dimensões do(s) mioma(s)	6	Importante
Repercussão hematológica (anemia)	5	Importante
Medidas de Segurança		
Eventos adversos globais	6	Importante
Eventos adversos G3-4	7	Crítico
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o fármaco	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudos LIBERTY 1 e LIBERTY 2
- Revisão sistemática da literatura e comparação indireta

Estudos excluídos na avaliação:

Estudos LIBERTY 1 e LIBERTY 2: ensaios clínicos controlados por placebo, não permitindo avaliação comparativa com os comparadores definidos na matriz inicial de avaliação.

Estudos incluídos na avaliação:

Revisão sistemática da literatura e comparação indireta¹²

Objetivo

Dada a ausência de evidência clínica que permita uma comparação direta entre relugolix estradiol + noretisterona (REN) e os comparadores identificados na matriz, foi necessário recorrer a uma ITC que incluiu os dados relativos aos estudos PEARL. De forma a garantir a inclusão nesta análise de todos os estudos de interesse publicados na literatura relativos à utilização destas intervenções no tratamento de doentes com miomas uterinos no contexto em avaliação, esta ITC foi baseada numa RSL realizado por uma consultora para o titular de autorização de introdução no mercado.

Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

Tabela 3 - Critérios de inclusão da RSL (fonte: referência 12).

	Critérios de inclusão
População	Doentes que recebem tratamento farmacológico ou intervenção cirúrgica para miomas uterinos.
Intervenção	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento farmacológico: agentes antifibrinolíticos, agentes anti-inflamatórios, agonistas da GnRH, antagonistas da GnRH, terapia de reposição hormonal, moduladores seletivos dos recetores de estrogénio, cabergolina, cetrorelix, elagolix, goserelina, leuprolida, levonorgestrel, linzagolix, mifepristona, nafarelina, raloxifeno, relugolix, tamoxifeno, ácido tranexâmico, pamoato de triptorrelina, ulipristal • Procedimentos cirúrgicos: ressonância magnética guiada ou ecografia focalizada, oclusão e embolização da artéria uterina, ablação de miomas por radiofrequência, ecografia focalizada de alta intensidade para ablação de miomas • Intervenções cirúrgicas: ablação endometrial, miomectomia, histerectomia
Comparador	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo • Outros tratamentos • Outras cirurgias ou procedimentos
Medidas de avaliação	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento: hemorragia, amenorreia, tamanho do mioma e do útero, dor, transfusões de sangue, uso de medicação para dor, outros sintomas de miomas uterinos (além de hemorragia e dor), qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves, estado de gravidez, fertilidade e perda de densidade mineral óssea • Procedimentos cirúrgicos: recorrência dos sintomas, morbilidade e mortalidade pós-cirúrgica e impacto na reprodução
Desenho do estudo	<ul style="list-style-type: none"> • Ensaios clínicos aleatorizados e extensões abertas • Revisões e revisões sistemáticas da literatura

A pesquisa foi conduzida em agosto de 2019 e posteriormente atualizada em novembro de 2020, tendo sido utilizadas as seguintes bases de dados eletrónicas:

- Medline® In-Process & Other Non-Indexed Citations
- OVID MEDLINE, 1946 ao presente
- Embase, 1974 ao presente
- CochraneLibrary

Adicionalmente foram revistas as seguintes fontes alternativas de informação (literatura cinzenta), desde 2017 ao presente:

- The Society of Endometriosis and Uterine disorders (SEUD) Congress;
- American Society for Reproductive Medicine (ASRM);
- The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Annual Meeting;
- European Congress on Endometriosis (EEC);
- European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE).

O processo de seleção envolveu a remoção das referências duplicadas resultantes da pesquisa das bases de dados eletrônicas. Subsequentemente, o processo de seleção envolveu a revisão dos títulos e resumos por dois revisores independentes num processo duplamente cego. Os estudos relevantes para um ou mais dos objetivos de pesquisa foram categorizados durante o processo. Todos os títulos e/ou resumos irrelevantes foram excluídos. Os artigos cujos títulos e/ou resumos foram considerados relevantes ou para os quais a elegibilidade não era clara, foram considerados para leitura integral da publicação. As referências das revisões relevantes foram igualmente verificadas para garantir a inclusão de estudos potencialmente relevantes.

A pesquisa nas bases de dados eletrônicas resultou na identificação de 3.900 referências. Após exclusão, foram identificadas 174 referências relevantes. Após a revisão da literatura cinzenta, foram identificados 4 estudos relevantes adicionais, perfazendo um total de 178 referências incluídas. Após a atualização em novembro de 2020, houve um acréscimo de 27 referências adicionais de interesse, totalizando 205 referências identificadas.

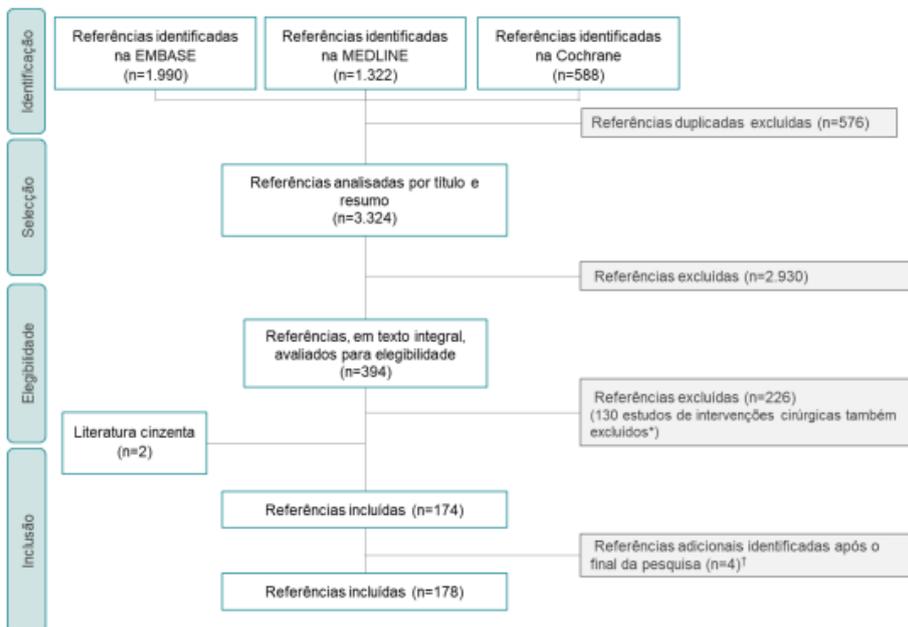


Figura 13. Fluxograma PRISMA da revisão sistemática da literatura [14]

*Os critérios iniciais de elegibilidade incluíam intervenções e procedimentos cirúrgicos. No entanto, de forma a limitar a extensão da pesquisa, após a seleção dos estudos foram excluídos os artigos com intervenção cirúrgica. †A revisão sistemática da literatura identificou 174 estudos relevantes. Após a pesquisa eletrônica e de resumos de congressos realizadas em agosto de 2019 e outubro de 2019, respectivamente, foram identificados 4 estudos relevantes adicionais: Al-Hendy *et al.*, 2019, Osuga *et al.*, 2019, Schlaiff *et al.*, 2020 e Taylor *et al.*, 2019, perfazendo um total de 178 referências incluídas.

Figura 1 - Fluxograma da RSL (fonte: referência 12).

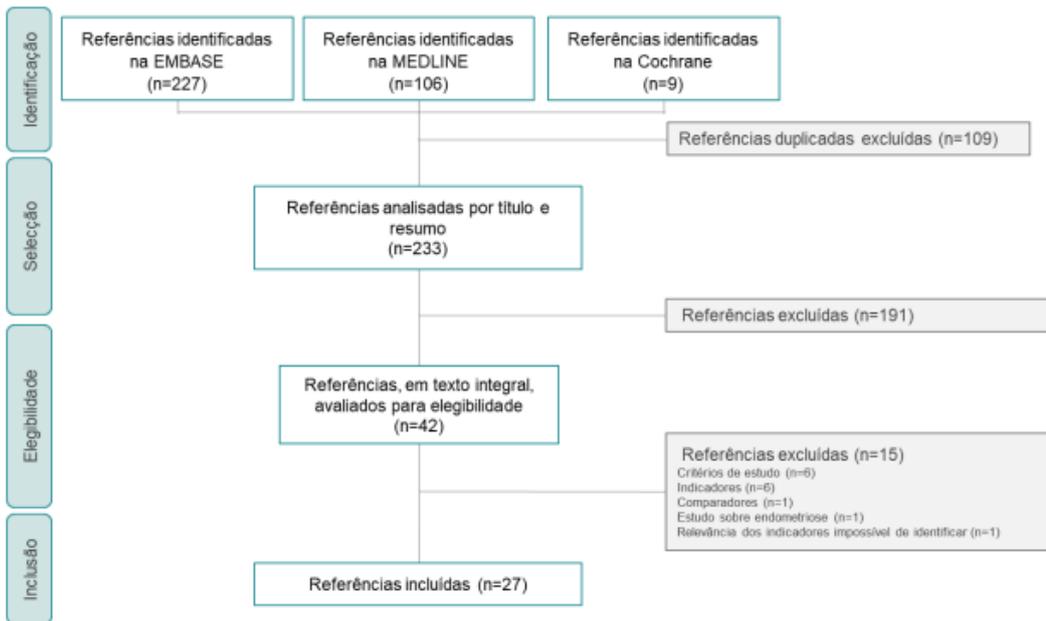


Figura 2 - Fluxograma da RSL- atualização de 2020 (fonte: referência 12).

Dos 205 estudos identificados na RSL, 13 foram identificados para possível inclusão na comparação indireta.

Comparação indireta

Dos 205 estudos identificados através da RSL, foram selecionados os estudos para inclusão na fase quantitativa da comparação, que teriam de cumprir os seguintes critérios:

- Corresponder a um ensaio clínico aleatorizado;
- Incluir uma ou mais das seguintes intervenções: acetato de ulipristal (UPA) 5mg, relugolix+estradiol+norestirenona 40 mg e/ou leuprorelina 3,75 mg (o UPA 10 mg não foi incluído nos critérios uma vez que não se encontra disponível no mercado Europeu e a leuprorelina 3,75 mg foi selecionada por ser a dose mais comum de agonistas da GnRH);
- Corresponder à população de interesse (mulheres em idade fértil com miomas uterinos sintomáticos);
- Inclusão do volume do fluxo menstrual como *endpoint*.

Foram então identificados 13 estudos elegíveis para possível inclusão na comparação indireta. Dos ensaios elegíveis identificados, estes foram selecionados para comparação com base nas semelhanças dos indicadores e população, qualidade e tamanho dos ensaios.

Os estudos excluídos por não cumprirem os critérios acima listados para inclusão na comparação indireta são apresentados em formato tabular, juntamente com os motivos específicos para a sua exclusão.

Contudo, alguns estudos cumpriam os critérios acima listados para inclusão na comparação indireta, tendo sido excluídos por motivos relacionados com diferenças na forma de avaliar o *endpoint* volume de fluxo menstrual.

Tabela 2 - Estudos excluídos por motivos adicionais (fonte: referência 12).

Ensaio	Intervenção	Indicador MBL	Razão para exclusão
VENUS I	UPA 10mg; UPA 5mg; Placebo	Rate of patients with 0 days of heavy bleeding and ≤ 8 days of bleeding (spotting permitted)	Rate of patients with 0 days of heavy bleeding and ≤ 8 days of bleeding (spotting permitted)
VENUS II	UPA 10mg; UPA 5mg; Placebo	Rate of patients with 0 days of heavy bleeding and ≤ 8 days of bleeding (spotting permitted)	MBL endpoint not sufficiently similar to relugolix studies
Irahara 2020	Leuprorelin 1.88/3.75mg; UPA 2.5mg; UPA 5mg; UPA 10mg; Placebo	% of patients bleeding 8 days or less and no heavy bleeding from day 29 to day 84	Leuprorelin unblinded; MBL endpoint not sufficiently similar to relugolix studies (difficult to translate to AH method)
ASTEROID 2	Vilaprisan 2mg; UPA 5mg; Placebo	Rate of patients with <80 ml as assessed by the menstrual pictogram and >50% reduction from baseline during the last 28 days of treatment	Average MBL volume not available in publication
Friedman	Leuprorelin 3.75mg; Placebo	Haematocrit pre/post treatment	Old study; MBL endpoint not comparable with relugolix studies
Schlaff 1989	Leuprorelin 3.75mg; Placebo	Resolution of 'bleeding' (details not reported)	Old study; Insufficiently detailed reporting of outcome; Small sample size
Stovall 1995	Leuprorelin 3.75mg; Leuprorelin 7.5mg; Placebo	Median number of bleeding days, per 30 days	Old study; MBL endpoint not sufficiently similar to relugolix studies (difficult to translate to AH method)
Osuga 2019 (TAK-385-CCT-002)	Relugolix monotherapy 10mg, 20mg, 40mg; Placebo	PBAC score <10 from week 6 to 12	Insufficiently detailed reporting of outcome
Hoshiai 2017	Relugolix monotherapy 10mg, 20mg, 40mg; Placebo	PBAC score <10 from week 6 to 12	Insufficiently detailed reporting of outcome

A lista de estudos incluídos na comparação indireta encontra-se na tabela abaixo, correspondendo a 4 estudos (PEARL I, PEARL II, LIBERTY 1 e LIBERTY 2).

Tabela 4 - Estudos elegíveis para a comparação indireta (fonte: referência 12).

Autor	Título	Citação	Estudo
Donnez <i>et al.</i>	Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery	N Engl J Med [Internet]. 2012;366(5):409–20	PEARL I
Barlow <i>et al.</i>	Individualized vaginal bleeding experience of women with uterine fibroids in the PEARL I randomized controlled trial comparing the effects of ulipristal acetate or placebo	Hum Reprod. 2014;29(3):480–9	PEARL I
Donnez <i>et al.</i>	Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids	New England Journal of Medicine (2012). 366(5):421-432	PEARL II
Al-Hendy <i>et al.</i>	Treatment of symptoms of uterine fibroids with relugolix combination therapy: efficacy and safety results from the phase 3 LIBERTY 1 clinical trial	Fertility and Sterility (2019). 112(3 supplement):e434. Late breaking abstract O-265	LIBERTY 1
Venturella <i>et al.</i>	Relugolix combination therapy significantly reduced menstrual blood loss with first treatment cycle in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids: results from the LIBERTY phase 3 program	Fertility and Sterility (2020). 114(3): e85	LIBERTY 1 e LIBERTY 2
Venturella <i>et al.</i>	Relugolix Combination Therapy Improves Hemoglobin Levels in Anemic Women with Uterine Fibroids: Results from the LIBERTY Phase 3 Program	Journal of Minimally Invasive Gynecology (2020). 27(7): 27	LIBERTY 1 e LIBERTY 2
Venturella <i>et al.</i>	Relugolix combination therapy improves hemoglobin levels in anemic women with heavy menstrual bleeding due to uterine fibroids: results from the LIBERTY Phase 3 program	Human Reproduction (conference) (2020). 35:11	LIBERTY 1 e LIBERTY 2
Al-Hendy <i>et al.</i>	Relugolix combination therapy improves uterine fibroid-associated pain during menstrual and non-menstrual days: Results from the LIBERTY phase 3 program	Fertility and Sterility (2020). 114(3): e232	LIBERTY 1 e LIBERTY 2
Stewart <i>et al.</i>	Relugolix Combination Therapy Reduced Uterine Fibroid-Associated Pain in Two Phase 3 LIBERTY Studies	Journal of Minimally Invasive Gynecology (2020). 27(7): 8	LIBERTY 1 e LIBERTY 2
Al-Hendy <i>et al.</i>	Quality-of-life improvement with relugolix combination therapy in patients with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids: Results from the LIBERTY phase 3 program	Fertility and Sterility (2020). 114(3): e85	LIBERTY 1 e LIBERTY 2
Stewart <i>et al.</i>	Relugolix combination therapy reduced patient-reported distress from bleeding and pelvic symptoms and improved daily	ESHRE conference (2020). Oral presentation O-024. Session 5: Endometriosis	LIBERTY 1 e LIBERTY 2

Rede de evidência

A rede de evidência disponível encontra-se na figura abaixo.

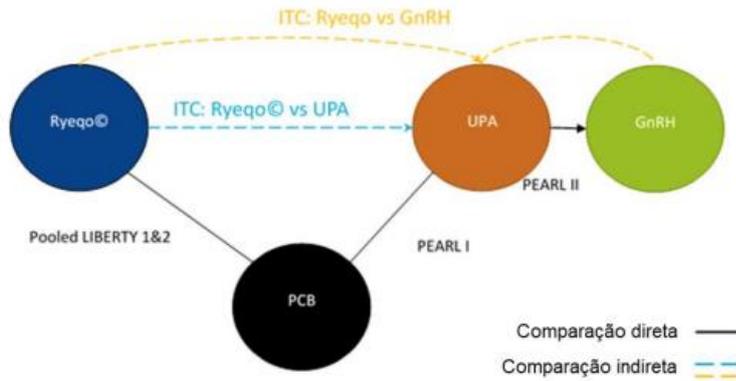


Figura 3 - Rede de evidência (fonte: referência 12).

A comparação indireta foi realizada através do método de Bucher, ancorada por placebo no caso da comparação entre REN e UPA, e não ancorada relativamente à comparação REN com leuprorrelina, partindo da premissa que os braços UP nos estudos PEARL I e II seriam iguais. Esta premissa foi considerada aceitável pelo titular de AIM, dada a semelhança entre os estudos em termos de desenho do estudo, critérios de inclusão e características das doentes, de acordo com o apresentado na tabela abaixo.

Tabela 5 - Comparação das características basais dos ensaios PEARL I e II (fonte: referência 12).

	PEARL I	PEARL II
Localização	242 subjects were recruited in 38 academic research centres in six countries; Czech Republic (N=17), Hungary (N=27), India (N=28), Romania (N=42), Russia (N=60) and Ukraine (N=68).	32 sites actively recruited subjects from 7 countries: Austria, Belgium, Germany, Spain, Israel, Italy and Poland
Desenho do estudo	Randomised, parallel-group, double-blind, phase 3 trial	Randomised, parallel-group, double-blind, double-dummy, active-comparator-controlled, phase 3 trial
Critérios de elegibilidade para os participantes	Women aged 18 to 50 years were eligible if: a score on the PBAC >100 during days 1-8 of menstruation; fibroid-related anaemia (Hb <10.2 g/dL without macrocytosis); a myomatous uterus (size ≤16 weeks gestation); at least one fibroid 3-10 cm diameter (as measured by ultrasonography); BMI of 18-40. All patients were eligible to undergo fibroid surgery after the end of the treatment period, within 13 weeks and up to 14 weeks from baseline study visit.	Premenopausal women aged 18-50 who had a BMI of 18-40, heavy uterine bleeding caused by fibroids (PBAC score >100 during days 1-8 of menstruation), at least one myoma measuring 3-10 cm; myomatous uterus ≤16 weeks gestation; all patients eligible for surgery within 13 weeks and up to 14 weeks from baseline study visit.
Fármacos dos estudos	Patients were randomised (2:2:1 ratio) to receive 5 mg UPA per day [N=96], 10 mg UPA per day [N=98], or placebo (one pill per day) [N=48]. Randomisation was stratified according to the haematocrit level at screening (≤28% or >28%) and race (black or other). Treatment initiated during the first 4 days of menstruation. All patients received 80 mg iron supplementation once-daily during the active treatment phase; additionally during screening and follow up at the discretion of the investigator. After Week 13, patients could undergo surgery but no further pharmacologic treatment for UF was administered. Follow up visits at Weeks 17, 26 and 38.	Patients were randomised (1:1:1 ratio) to receive either 5 mg (N=102) or 10 mg (N=103) of daily oral UPA plus an intramuscular saline injection once monthly, or a daily oral placebo plus an intramuscular injection of 3.75 mg GnRH agonist (leuprolide acetate) once monthly (N=102). Treatment started within 4 days after the start of menstruation and was continued until Week 13, after which patients could undergo surgery. Follow up visits scheduled, without further treatment, for Weeks 17, 26 and 38. Iron supplementation was left to the discretion of the treating physician.
Indicadores primários	Coprimary efficacy endpoints were control of uterine bleeding (PBAC score <75, summed over the preceding 28-day period) and reduction of fibroid volume (change in total fibroid volume) from screening to Week 13, as assessed by MRI.	Primary endpoint was the proportion of patients with control of uterine bleeding at Week 13 (PBAC score, summed over the preceding 28-day period, of <75 (in the normal range). Prespecified noninferiority margin of -20% was based on clinical judgement.
Outros indicadores	Other model outcomes: <ul style="list-style-type: none"> Adverse events Other outcomes: <ul style="list-style-type: none"> Bleeding pattern Amenorrhoea Reduction in UV and UFV Changes in haemoglobin, haematocrit and ferritin levels Pain and quality of life 	Other model outcomes: <ul style="list-style-type: none"> Adverse events Other outcomes: <ul style="list-style-type: none"> Bleeding pattern Amenorrhoea Changes from baseline in fibroid and uterine volume Pain and quality of life
Análises de subgrupos pré-planeadas	None	None

Ou seja, o ensaio PEARL 1 compara ulipristal com placebo, e logo tem um comparador comum com os ensaios do medicamento em avaliação (Liberty 1 e 2). O ensaio PEARL 2 compara ulipristal com leuprorrelina, e o requerente assume que este é semelhante ao PEARL 1, logo indiretamente permite comparar o medicamento em avaliação com leuprorrelina.

Contudo, salienta-se que, apesar de não terem sido encontrados estudos que comparassem leuprorrelina 3,75 mg com placebo, foram excluídos da comparação indireta estudos que compararam leuprorrelina 10mg e placebo (Friedman 1988, Friedman 1991, Kienle 2001 – excluído por o volume de

fluxo menstrual não se encontrar no *abstract*, não sendo mencionado o estudo integral, Osuga 2019 – referido que o volume de fluxo menstrual apenas se encontrava disponível na *baseline*, mas este foi o *endpoint* primário do ensaio, que comparou relugolix com leuprorrelina). Considerando a revisão sistemática da Cochrane citada pelo titular de AIM que refere parecer existir equivalência entre as diferentes dosagens dos agonistas da GnRH, não se compreende os motivos de exclusão destes estudos, dado o potencial ganho de robustez na comparação indireta.

Resultados

São apresentados os resultados apenas para o outcome volume de fluxo menstrual. Embora não sejam fornecidos os intervalos credíveis, a análise do gráfico abaixo sugere sobreposição dos mesmos até à semana 12 (semana em que terminava a fase aleatorizada dos ensaios PEARL).

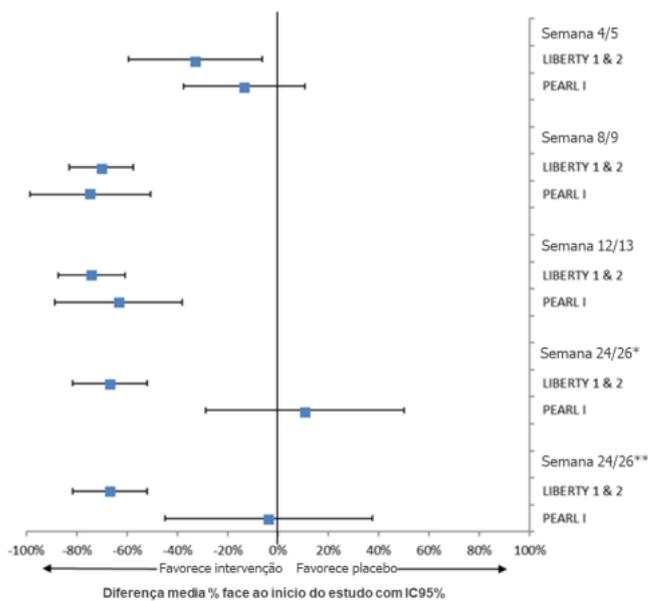


Figura 4 - Resultados da comparação indireta (fonte: referência 12).

Tabela 6 - Resultados da comparação indireta (fonte: referência 12).

	Diferença média na variação percentual face ao início do estudo				
	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 24 – sem histerectomia*	Semana 24 – sem cirurgia†
Ryeqo vs. UPA	-19,43%	4,53%	-10,73%	-77,63%	-63,06%
Teste de heterogeneidade do qui-quadrado	1,125 (valor-p=0,289)	0,107 (valor-p=0,744)	0,538 (valor-p=0,463)	13,021 (valor-p<0,001)	7,936 (valor-p=0,005)
Leuprorelina vs. UPA	31,14%	-3,79%	-1,50%	23,45%	14,12%

*Sem histerectomia ou ablação endometrial pós tratamento nos ensaios PEARL; †Sem cirurgia pós tratamento nos ensaios PEARL. Nota: o tratamento nos estudos PEARL I e PEARL II foi descontinuado após a semana 13.

Salienta-se que os dados comparativos depois da semana 12 não são relevantes uma vez que os estudos comparadores interrompem o tratamento farmacológico a partir da semana 13.

Foram solicitados elementos adicionais, a saber:

Questão #1 CATS: Disponibilização dos artigos completos correspondentes aos ensaios excluídos discriminados na tabela abaixo, extraída da revisão sistemática, assim como análise detalhada dos motivos de exclusão.

A “tabela 1” abaixo apresenta a lista dos estudos excluídos da rede de evidência, as respetivas referências e razões de exclusão detalhadas. A diferença entre os indicadores foi a principal razão de exclusão dos estudos da rede de evidência. Nos ensaios do medicamento em apreço (Liberty 1 e 2) a medida de resultados primária foi “(...) as both a volume of menstrual blood loss of less than 80 ml and a reduction of at least 50% from the baseline volume of menstrual blood loss, as measured by the alkaline hematin method, over the last 35 days of the treatment period. The primary comparison was the percentage of participants who had a response to relugolix combination therapy, as compared with placebo.”. Nos ensaios do Ulipristal considerados (Pearl 1 e 2) foi “The coprimary efficacy end points were the percentage of patients with a reduction in uterine bleeding at week 13, defined as a PBAC score (summed over the preceding 28-day period) of less than 75, and the change in total fibroid volume from screening to week 13, as assessed by magnetic resonance imaging (MRI) and read centrally by a radiologist who was unaware of the study-group assignments. The total fibroid volume was the sum of the individual fibroid volumes.”

Tabela 1. Estudos que cumpriam os critérios de seleção adicionais mas que foram excluídos da ITC

Ensaio	Publicação	Razões para exclusão
VENUS I	Simon <i>et al.</i> , 2018 [2]	<ul style="list-style-type: none"> Indicador: o indicador MBL (taxa de doentes com 0 dias de hemorragia abundante e ≤ 8 dias de hemorragia) não é suficientemente semelhante ao dos estudos de relugolix para permitir a comparação.
	Eisenhut <i>et al.</i> , 2018 [3]	<ul style="list-style-type: none"> Indicador: o indicador MBL (taxa de doentes com 0 dias de hemorragia abundante e ≤ 8 dias de hemorragia) não é suficientemente semelhante ao dos estudos de relugolix para permitir a comparação.
VENUS II	Kroll <i>et al.</i> , 2017 [4]	<ul style="list-style-type: none"> Indicador: o indicador MBL (taxa de doentes com 0 dias de hemorragia abundante e ≤ 8 dias de hemorragia) não é suficientemente semelhante ao dos estudos de relugolix para permitir a comparação.
Irahara 2020	Irahara <i>et al.</i> , 2020 [5]	<ul style="list-style-type: none"> Desenho de estudo: a administração da leuprorrelina não foi ocultada no ensaio; Indicador: o indicador MBL (% de doentes com hemorragia durante ≤ 8 dias e sem hemorragia abundante do dia 29 ao dia 84) não é suficientemente semelhante ao dos estudos de relugolix para permitir a comparação - dificuldade em transformar os resultados para o método de hematina alcalina.
ASTEROID 2	Danielsson <i>et al.</i> , 2018 [6]	<ul style="list-style-type: none"> Indicador: volume de MBL médio indisponível na publicação (taxa de doentes com <80mL avaliado pelo pictograma menstrual e redução $>50\%$ face ao início do estudo durante os últimos 28 dias de tratamento).
	Gemzell-Danielsson <i>et al.</i> , 2020 [7]	<ul style="list-style-type: none"> Indicador: volume de MBL médio indisponível na publicação (taxa de doentes com <80mL avaliado pelo pictograma menstrual e redução $>50\%$ face ao início do estudo durante os últimos 28 dias de tratamento).
Friedman 1991	Friedman <i>et al.</i> , 1991 [8]	<ul style="list-style-type: none"> Indicador: o indicador MBL não é comparável com o dos estudos de relugolix (hematócrito pré/pós tratamento); Estudo antigo.
Schlaff 1989	Schlaff <i>et al.</i> , 1989 [9]	<ul style="list-style-type: none"> Indicador: indicadores reportados com detalhe insuficiente (resolução da "hemorragia"); Estudo antigo; Pequeno tamanho amostral.
Stovall 1995	Stovall <i>et al.</i> , 1995 [10]	<ul style="list-style-type: none"> Indicador: o indicador MBL (número mediano de dias com hemorragia por 30 dias) não é suficientemente semelhante ao dos estudos de relugolix para permitir a comparação - dificuldade

Ensaio	Publicação	Razões para exclusão
		<ul style="list-style-type: none"> em transformar os resultados para o método de hematina alcalina; Estudo antigo.
Osuga 2019 (TAK-385-CCT-002)	Osuga <i>et al.</i> , 2019 [11]	<ul style="list-style-type: none"> Indicador: volume médio de MBL não disponível (apenas o inicial: taxa de doentes com pontuação PBAC <10) e a calibração para o método de hematina alcalina não está disponível.
	Barra <i>et al.</i> , 2019 [12]	<ul style="list-style-type: none"> Indicador: volume médio de MBL não disponível (apenas o inicial: taxa de doentes com pontuação PBAC <10) e a calibração para o método de hematina alcalina não está disponível.
Hoshiai 2017	Hoshiai <i>et al.</i> , 2017 [13]	<ul style="list-style-type: none"> Indicador: dados do indicador MBL limitados (pontuação PBAC <10 da semana 6 a 12) (abstract de conferência).

ITC: comparação indireta de tratamentos (do inglês *indirect treatment comparison*); MBL: perda de sangue menstrual (do inglês *menstrual blood-loss*); PBAC: gráfico pictórico de avaliação de perda de sangue (do inglês *Pictorial Blood Loss Assessment Chart*)

Questão #2 CATS: Disponibilização dos estudos que compararam leuprorrelina 10 mg e placebo: Friedman 1988, Friedman 1991, Kienle 2001 – excluídos por o volume de fluxo menstrual não se encontrar no abstract, não sendo mencionado o estudo integral, e Osuga 2019 – é referido que o volume de fluxo menstrual apenas se encontrava disponível na baseline, mas este foi o endpoint primário do ensaio, que comparou relugolix com leuprorrelina. De notar que, considerando a revisão sistemática da Cochrane citada pelo Titular de AIM, onde se refere parecer existir equivalência entre as diferentes dosagens dos agonistas da GnRH, não se compreende os motivos de exclusão destes estudos, dado o potencial ganho de robustez na comparação indireta.

O requerente refere a metodologia da revisão sistemática da literatura (RSL) e detalha as razões de exclusão de forma aceitável na “tabela 2” abaixo:

Tabela 2. Razões de exclusão dos estudos da ITC

Publicação	Tipo de publicação disponível e revisto	Razões para exclusão
Friedman 1988	Texto integral	<ul style="list-style-type: none"> O foco do estudo foi o volume uterino e a densidade óssea, sem menção ao volume de MBL; O estudo incluiu apenas 16 doentes; Estudo antigo.
Friedman 1991	Texto integral	<ul style="list-style-type: none"> O foco do estudo foi o volume uterino e os sintomas relacionados com os fibromiomas; Não mencionam o volume de MBL. O único resultado relacionado com a MBL foi o nível de hematócitos; Estudo antigo.
Kienle 2001	Texto integral (em alemão)	<ul style="list-style-type: none"> Não é mencionado o volume de MBL.
Osuga 2019	Texto integral e CSR	<ul style="list-style-type: none"> O único resultado relacionado com a MBL foi a proporção de doentes com pontuação PBAC total <10 ao longo do tempo;

Publicação	Tipo de publicação disponível e revisto	Razões para exclusão
		<ul style="list-style-type: none"> PBAC médio no início do estudo é reportado mas não são reportadas outras medidas nem a variação face ao início do estudo na pontuação média PBAC.

CSR: *clinical study report*; ITC: comparação indireta de tratamentos (do inglês *indirect treatment comparison*); MBL: perda de sangue menstrual (do inglês *menstrual blood-loss*); PBAC: gráfico pictórico de avaliação de perda de sangue (do inglês *Pictorial Blood Loss Assessment Chart*)

Questão #3 CATS: Disponibilização dos intervalos credíveis da comparação indireta efetuada e, se adequado, reformulação desta incluindo comparação mais robusta com leuprorrelina.

Na “Tabela 3” abaixo (correspondente à “tabela 6” anteriormente enviada) foram adicionados os intervalos de confiança a 95% (IC95%) para os resultados da ITC para a diferença média na variação percentual face ao início do estudo no volume de perda de sangue menstrual (MBL) entre Ryeqo® vs. acetato de ulipristal (UPA) e da comparação direta entre a leuprorrelina vs. UPA [1]. Estes IC95% são baseados numa aproximação da distribuição Normal sob o Teorema do Limite Central. Os valores inferiores a -100% apenas refletem um elevado nível de incerteza, bem como as características da distribuição Normal. (...)

Tabela 3. Resultados para o volume de MBL da ITC para a comparação de Ryeqo® vs. UPA e da comparação direta entre leuprorrelina vs. UPA [1]

	Diferença média na variação percentual face ao início do estudo				
	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 24 – sem histerectomia*	Semana 24 – sem cirurgia†
Ryeqo vs. UPA (IC95%)	-19,43% (-55,32%, 16,46%)	4,53% (-22,62%, 31,69%)	-10,73% (-39,41%, 17,94%)	-77,63% (-119,79%, -35,46%)	-63,06% (-106,93%, -19,18%)
Teste de heterogeneidade do qui-quadrado	1,125 (valor-p=0,289)	0,107 (valor-p=0,744)	0,538 (valor-p=0,463)	13,021 (valor-p<0,001)	7,936 (valor-p=0,005)
Leuprorrelina vs. UPA (IC95%)	31,14% (-52,49%, 114,77%)	-3,79% (-105,03%, 97,45%)	-1,50% (-71,05%, 68,05%)	23,45% (-91,88%, 138,78%)	14,12% (-114,80%, 143,04%)

*Sem histerectomia ou ablação endometrial pós tratamento nos ensaios PEARL; †Sem cirurgia pós tratamento nos ensaios PEARL. Nota: o tratamento nos estudos PEARL I e PEARL II foi descontinuado após a semana 13.

Questão #4 CATS: Justificação detalhada para a ausência de dados de segurança na comparação indireta e, se aplicável, apresentação de comparação indireta de resultados de segurança nas medidas de segurança comparáveis.

O requerente refere que a análise dos indicadores de segurança não foi incluída no plano de análises da ITC, salientando que os dados de segurança são considerados particularmente sensíveis a diferenças nas populações de doentes dos estudos, o que resultaria numa baixa robustez dos resultados obtidos através da comparação indireta.

Refere o perfil de segurança do medicamento em apreço, e menciona que “(...) quando comparados com os resultados de segurança publicados para as alternativas terapêuticas, Ryeqo® apresenta uma melhor tolerância e segurança, uma vez que não está associado às consequências adversas imediatas

(síndrome vasomotora) e tardias (perda de massa óssea/osteoporose) induzidas pelos análogos da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH), assim como não está associado à toxicidade hepática relacionada com o UPA.” Menciona ainda as supostas vantagens da administração oral.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Medidas de eficácia	Pts.	Classificação	Resultados
Melhoria sintomática	8	Crítico	Disponível (a)
Qualidade de vida	9	Crítico	Não disponível
Taxa de cirurgia	7	Crítico	Não disponível
Taxa de complicações obstétricas	8	Crítico	Não disponível
Redução das dimensões do(s) mioma(s)	6	Importante	Não disponível
Repercussão hematológica (anemia)	5	Importante	Não disponível
Medidas de Segurança			
Eventos adversos globais	6	Importante	Não disponível
Eventos adversos G3-4	7	Crítico	Não disponível
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Crítico	Não disponível
Mortalidade relacionada com o fármaco	9	Crítico	Não disponível
(a) O fluxo menstrual é um sintoma sentido pelas doentes, pelo que pode ser considerado nesta medida de resultados crítica. No entanto, os dados comparativos disponíveis não são adequados para atingir uma conclusão.			

7. Qualidade da evidência submetida

Com os elementos disponíveis, a comparação indireta submetida não é informativa para a tomada de decisão, dadas as suas múltiplas limitações:

- - Ausência de braço comum na comparação REN/agonista de GnRH.
- - Resultados de eficácia apresentados apenas num *outcome*;
- - Ausência de resultados comparativos de segurança.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Considerou-se que a comparação indireta submetida não é informativa para a tomada de decisão, dadas as suas múltiplas limitações, nomeadamente:

- ausência de braço comum na comparação REN/agonista de GnRH.
- resultados de eficácia apresentados apenas num *outcome*;
- Os resultados de eficácia apresentados da comparação indireta efetuada apresentam intervalos credíveis muito amplos, e que incluem o valor 1 em todos os pontos relevantes (i.e., até às 12 semanas).
- Não são apresentados resultados comparativos de segurança. A fundamentação apresentada a pedido da CATS não é informativa, menciona o desenho da comparação e uma suposta vantagem de segurança que não é demonstrada.

A exclusão de estudos potencialmente de interesse foi fundamentada a pedido da CATS, e resulta de diferentes medidas de resultados, que se aceita não serem comparáveis às utilizadas nos estudos do medicamento em apreço.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional de relugolix+ estradiol + noretisterona na indicação “tratamento de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva.”.

Nesta perspetiva a comparação indireta submetida não é informativa para a tomada de decisão sobre o valor terapêutico adicional de relugolix+ estradiol + noretisterona face aos comparadores definidos agonistas da GnRH e moduladores seletivos dos recetores de progesterona.

No entanto, observou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomendou a sua comparticipação, ao abrigo do art.º 14º, nº 2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

A única evidência submetida é uma comparação indireta, que não considerada informativa dadas as suas múltiplas limitações, nomeadamente:

- ausência de braço comum na comparação REN/agonista de GnRH;
- resultados de eficácia apresentados apenas num *outcome*;
- Os resultados de eficácia apresentados da comparação indireta efetuada apresentam intervalos credíveis muito amplos, e que incluem o valor 1 em todos os pontos relevantes (i.e., até às 12 semanas);
- Não são apresentados resultados comparativos de segurança.

Estudos contra placebo (liberty 1 e liberty 2), incluídos na comparação indireta apresentada, mostram o efeito benéfico do medicamento.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma minimização de custos entre o medicamento em avaliação e os comparadores definidos em sede de avaliação farmacoterapêutica.

O custo da terapêutica com Ryeqo (Relugolix + Estradiol + Noretisterona) é 10% inferior ao custo da terapêutica com Lutrate Depot (Leuprorrelina).

11. Conclusões

O medicamento Ryeqo (relugolix+ estradiol + noretisterona) foi sujeito a avaliação de comparticipação para tratamento de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva, tendo sido considerado equivalente face ao comparador leuprorrelina.

O custo da terapêutica com Ryeqo (Relugolix + Estradiol + Noretisterona) é 10% inferior ao custo da terapêutica com Lutrate Depot (Leuprorrelina).

12. Referências bibliográficas

Reis, I., Neves, J. *Miomas uterinos*. In: Neves, J. *Ginecologia Básica em Medicina Familiar*. 1ª ed. Lisboa: Lidel; 2016. p.187-193

Martins, R., Paixão, C. *Miomas uterinos*. In: Guerreiro, F., Rafael F. *I Curso Intensivo de Ginecologia Geral para Medicina Geral e Familiar*. 1ª ed. Albufeira: Arandis; novembro 2017. p. 123-127

Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, et al. *The management of uterine leiomyomas*. J ObstetGynaecol Can. 2015 Feb;37(2):157-81

Gante, I., Medeiros-Borges, C., Águas, F. *Hysterectomies in Portugal (2000–2014): What has changed?* Europ J ofObst&GynecandRepBiol. 2016 Nov 21; 208(2017):91-102

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. *Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas*. ObstetGynecol. 2008 Aug;112(2 Pt 1):387-400 (reaffirmed 2016)

American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL): Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. *AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of submucousleiomyomas*. J MinimInvasiveGynecol. 2012 Mar-Apr;19(2):152-71PDF

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Human Medicine European Public Assessment Report (EPAR): Ryeqo*.; 2021

Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(7):630-642. doi:10.1056/nejmoa2008283

Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2020;149(1):3-9. doi:10.1002/ijgo.13102

Rocca ML, Palumbo AR, Lico D, et al. Relugolix for the treatment of uterine fibroids. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Published online 2020:1667-1674. doi:10.1080/14656566.2020.1787988

Acetato de ulipristal 5 mg: Indicações para miomas uterinos restringidas devido a preocupações com lesão hepática grave. Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde; GedeonRichter, Plc. &AccordHealthcare, S.L.U. 2021. <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

EXIGO. Dossier de Valor Terapêutico de relugolix, estradiol, acetato de noretisterona para o tratamento de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva. Fevereiro de 2022.