



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Ryego (relugoliks, estradiol, octan noretysteronu)
we wskazaniu:
W leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów
mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku
rozrodczym**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 22/2022
Data ukończenia: 07.02.2022

Spis treści

1	KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE.....	6
1.1	Przedmiot analizy.....	6
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	6
1.3	Ocena populacji docelowej.....	7
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych.....	7
1.5	Ocena siły interwencji.....	7
1.6	Ocena ekonomiczna.....	9
1.7	Ocena niepewności wnioskowania.....	9
2	PRZEDMIOT ANALIZY.....	10
2.1	Informacje podstawowe.....	10
2.2	Szczegółowe warunki stosowania.....	12
2.2.1.	Przeciwwskazania.....	12
2.2.2.	Diagnostyka.....	12
3	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ.....	17
3.1	Zdefiniowanie stanu klinicznego.....	17
3.1.1	Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	17
3.1.2	Problem zdrowotny - Informacje ogólne.....	19
3.1.3.	Kryteria populacji docelowej.....	21
3.2	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	23
3.3	Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT.....	29
3.4	Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	31
3.4.1.	Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych.....	31
3.4.2.	Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	32
3.5	Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	33
3.6	Horizon scanning.....	35
4	WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	37
4.1	Szacowanie wielkości populacji.....	37
4.1.1.	Opis metodyki.....	37
4.1.2.	Wyniki oszacowań.....	37
4.2	Podsumowanie szacowania populacji.....	37
5	JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH.....	38
5.1	Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	38
5.2	Opis badań.....	39
5.3	Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.....	45

5.4	Ocena jakości badań.....	46
5.4.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE.....	46
5.4.2.	Opis komparatora	46
5.4.3.	Opis punktów końcowych	46
5.4.4.	Ocena innych elementów jakości badania.....	47
5.4.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	47
5.4.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	47
5.4.7.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE.....	47
5.4.8.	Opis komparatora	47
5.4.9.	Opis punktów końcowych	48
5.4.10.	Ocena innych elementów jakości badania.....	48
5.4.11.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	48
5.4.12.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	48
5.4.13.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	48
5.4.14.	Opis komparatora	49
5.4.15.	Opis punktów końcowych	49
5.4.16.	Ocena innych elementów jakości badania.....	49
5.4.17.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	49
5.4.18.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	50
5.4.19.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	50
5.4.20.	Opis komparatora	50
5.4.21.	Opis punktów końcowych	50
5.4.22.	Ocena innych elementów jakości badania.....	50
5.4.23.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	50
5.4.24.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	51
5.5	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	52
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	53
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	53
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	77
6.3	Podsumowanie siły interwencji	79
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI.....	82
7.1	Założenia i dane wejściowe do modelu.....	82
7.1.1	Założenia	82
7.2	Oszacowanie kosztów terapii	82
7.2.1.	Założenia	82
7.2.2.	Wyniki	82
7.2.3.	Podsumowanie	82

7.3.	Model farmakoekonomiczny	82
7.3.1.	Założenia	82
7.3.2.	Wyniki	82
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA	82
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	83
7.6.	Podsumowanie oceny ekonomicznej	86
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	87
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	87
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)	87
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	87
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	87
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	87
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania	87
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH	89
9.1.	Populacja docelowa	89
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności	89
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	89
10.	PIŚMIENNICTWO	90
11.	ZAŁĄCZNIKI	92
11.1	Załącznik nr 1	92
11.2	Załącznik nr 2	92
11.3	Załącznik nr 3	92

Wykaz skrótów

ACOG	The American College of Obstetricians and Gynecologists
AE	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse event)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUB-L	nieprawidłowe krwawienia maciczne związane z mięśniakami (ang. abnormal uterine bleeding associated with leiomyomas)
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMD	Gęstość mineralna kości (ang. bone mineral density)
BPD	Dyskomfort w obrębie miednicy i miesiączkowanie (ang. Bleeding and Pelvic Discomfort)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. Disability Adjusted Life-Years)
E2	estradiol
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report
EUR	Euro (waluta)
EURIPID	European medicine price database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBD	Global Burden of Disease
GnRH	Gonadoliberyna, luliberyna (ang. gonadotropin-releasing hormone, hormon uwalniający gonadotropinę)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de santé
Hb	hemoglobina
HMB	obfite krwawienie miesiączkowe (ang. heavy menstrual bleeding)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
HTZ	Hormonalna terapia zastępcza
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Classification of Diseases and Related Health Problems)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Zamiar wyleczenia (ang. intention-to-treat)
KE	Komisja Europejska
LNG-IUS	wkładki wewnątrzmaciczne uwalniające lewonorgestrel (ang. levonorgestrel-releasing intrauterine system)
MBL	utrata krwi menstruacyjnej (ang. menstrual blood loss)
NBP	Narodowy Bank Polski
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NETA	octan noretysteronu
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRS	Skala numeryczna (ang. Numerical Rating Scale)
PP	Bez odchyień od protokołu badania (ang. Per-Protocol)
PRAC	The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PTGP	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
RCT	Randomizowane badanie z grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)
REL	relugoliks
REL/E2/NETA	relugoliks/estradiol/octan noretysteronu
RoB	Narzędzie Risk of bias
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse event)
SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	Błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SOGC	The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
TEAE	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse event)
UE	Unia Europejska
UFS-QoL	Jakość życia związana ze zdrowiem i objawami mięśniaków macicy (ang. Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life)
VAT	Podatek od towarów i usług (ang. Value Added Tax)
YLL	Utracone lata życia (ang. Years of Life Lost)

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Ryeqo, 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, tabletki powlekane. Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg relugoliku, 1 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego) i 0,5 mg noretysteronu octanu.

Produkt Ryeqo został zarejestrowany w dwóch prezentacjach: 1 × 28 tabletek oraz 3 × 28 (84) tabletek.

Zarejestrowane wskazanie obejmuje „leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym”.

U pacjentek z czynnikami ryzyka rozwoju osteoporozy lub ubytku masy kostnej zaleca się wykonanie podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA) przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ryeqo. Zaleca się wykonanie badania DXA po 1 roku leczenia.

Dawkowanie: jedną tabletkę produktu leczniczego Ryeqo należy przyjmować raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, niezależnie od posiłku.

Podczas rozpoczynania leczenia pierwszą tabletkę należy przyjąć w ciągu 5 dni od wystąpienia krwawienia miesięczkowego. Jeśli leczenie rozpoczyna się w innym dniu cyklu miesięczkowego, początkowo mogą wystąpić nieregularne i (lub) obfite krwawienia.

Produkt leczniczy Ryeqo można przyjmować bez przerwy. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia, gdy pacjentka wchodzi w okres pomenopauzalny, ponieważ mięśniaki macicy ustępują po menopauzie. Zaleca się wykonanie badania DXA po 1 roku leczenia.

Relugolik jest niepeptydowym antagonistą receptora GnRH, który wiąże i hamuje receptory GnRH w przednim płacie przysadki mózgowej. U ludzi zahamowanie receptora GnRH prowadzi do zależnego od dawki zmniejszenia uwalniania hormonu luteinizującego (LH) oraz hormonu folikulotropowego (FSH) z przedniego płata przysadki mózgowej. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia stężeń LH i FSH we krwi. Zmniejszenie stężeń FSH zapobiega wzrostowi i dojrzewaniu pęcherzyków, zmniejszając w ten sposób wytwarzanie estrogenu. Zapobieganie wyrzutowi LH hamuje owulację i dojrzewanie ciała żółtego, co uniemożliwia wytwarzanie progesteronu. W związku z tym produkt leczniczy Ryeqo zapewnia odpowiednią antykoncepcję, jeśli jest przyjmowany przez co najmniej 1 miesiąc.

Estradiol odpowiada hormonowi wytwarzanemu endogennie i jest silnym agonistą podtypów jądrowego receptora estrogenowego (ER). Egzogennie podawany estradiol łagodzi objawy związane ze stanem hipoestrogenowym, takie jak objawy naczynioruchowe i utrata gęstości mineralnej kości.

Octan noretysteronu jest syntetycznym progestagenem. Ponieważ estrogeny stymulują wzrost endometrium, niezrównoważone progestagenami zwiększają ryzyko przerostu endometrium i nowotworu. Dodanie progestagenu zmniejsza wywołane przez estrogen ryzyko przerostu endometrium u kobiet, które nie zostały poddane histerektomii.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Według EMA potencjalnym obszarem terapeutycznym, gdzie może występować niezaspokojona potrzeba zdrowotna jest *długotrwałe leczenie mięśniaków macicy*.

Tylko jeden produkt leczniczy jest dopuszczony do długotrwałego leczenia mięśniaków o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, tj. Esmya (octan uliprystalu). Jednak jego zastosowanie ograniczono do leczenia kobiet, gdy embolizacja mięśniaka macicy i/lub opcje leczenia chirurgicznego nie są odpowiednie lub zawiodły. Ponadto w Polsce produkty lecznicze zawierające octan uliprystalu w dawce 5 mg decyzją GIF zostały wycofane z obrotu.

Agonisty GnRH (goserelina, leuprorelina, nafarelina i triptorelina) są dopuszczone tylko do krótkotrwałego stosowania przedoperacyjnego (3-6 miesięcy) ze względu na niekorzystny wpływ na BMD. Długotrwałe leczenie

objawów mięśniaków macicy, które można bezpiecznie podawać przez dłuższy czas bez niekorzystnego wpływu na BMD, spełnia niezaspokojoną potrzebę medyczną u kobiet w wieku rozrodczym, które nadal chcą mieć dzieci i dlatego niechętnie poddają się operacji.

Ponadto, w przeciwieństwie do agonistów GnRH, które są podawane jako 1-miesięczny depot przez implant podawany podskórnym, produkt Ryeqo można podawać doustnie raz dziennie.

Zapoznając się z powyższymi informacjami przedstawionymi przez EMA należy mieć na uwadze, że wśród wymienianych w EPAR i wytycznych klinicznych nielekowych metod leczenia mięśniaków macicy znalazły się też mniej inwazyjne procedury, zwłaszcza gdy pacjentka chce zachować płodność i/lub macicę. Mniej inwazyjne procedury obejmują miomektomię i embolizację tętnicy macicznej.

Istotną kwestią jest również fakt, że celem leczenia analizowanym produktem Ryeqo (skojarzenie relugoliku, estradiolu i octanu noretysteronu - REL/E2/NETA) nie jest wyleczenie, ale łagodzenie objawów.

1.3 Ocena populacji docelowej

Wielkość populacji docelowej oszacowano na 518 737 pacjentek (min. 466 863, max. 570 611). Szacowana populacja w 1. i 2. roku (20% populacji docelowej) to odpowiednio: 103 747 pacjentek (min. 93 373, max. 114 122) i 207 495 pacjentek (min. 186 745, max. 228 244).

Należy mieć na uwadze, że oszacowania te są obarczone niepewnościami związanymi z brakiem danych dotyczących nasilenia objawów (nieznany odsetek kobiet z mięśniakami macicy dającymi od umiarkowanych do ciężkich objawów) czy też brakiem danych dotyczących obecnie stosowanych metod leczenia, a co za tym idzie potencjalnym udziałem w rynku analizowanej technologii.

Warto też zaznaczyć, że problem mięśniaków macicy dotyka stosunkowo dużej liczby kobiet i w tym przypadku istotne jest jaki odsetek kobiet posiada mięśniaki z objawami umiarkowanymi do ciężkich wymagającymi leczenia.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Jakość badań rejestracyjnych RCT (MVT-601-3001, MVT-601-3002 oraz MVT-601-035) oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen. Tym samym ogólne ryzyko błędu systematycznego oszacowano jako niskie.

Jakość badania jednoramiennego MVT-601-3003 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt (brak informacji, czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny).

Pomimo wysokiej jakości włączonych badań należy mieć na uwadze niepewności opisane w rozdziale 1.7 Ocena niepewności wnioskowania.

1.5 Ocena siły interwencji

Badani główne RCT MVT-601-3001 i MVT-601-3002

W grupie leczonej skojarzonym relugolikiem w badaniach MVT-601-3001 i MVT-601-3002 odpowiedź (pierwszorzędowy punkt końcowy) uzyskało łącznie odpowiednio 73% i 71% pacjentek w porównaniu do grup placebo, gdzie odpowiedź uzyskało odpowiednio 19% i 15% pacjentek ($p < 0,001$ dla obu porównań).

W obu badaniach uzyskano poprawy w grupach leczonych skojarzonym relugolikiem w porównaniu z grupami placebo, w sześciu z siedmiu kluczowych drugorzędowych punktach końcowych, w tym pomiarach utraty krwi miesięczkowej (w tym brak miesiączki), bólu, stresu związanego z krwawieniem i dyskomfortem w obrębie miednicy, niedokrwistości i objętości macicy. Istotnej statystycznie różnicy nie wykazano w przypadku redukcji objętości największego mięśniaka.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie leczonej skojarzonym relugolikiem i grupie placebo.

Uderzenia gorąca były najczęstszym zgłaszanym AE związanym z lekiem i nieodłącznym elementem obniżenia poziomu estrogenów. Różnica między monoterapią relugolikiem (REL+opóźnioneREL/E2/NETA, 12 tygodni), a terapią skojarzoną relugolikiem (7,9% w porównaniu z 36%) była znacząca i wskazuje, że dodanie E2/NETA

znacząco zmniejsza częstość występowania objawów pomenopauzalnych. Różnica między REL/E2/NETA, a placebo była niewielka, tj. 7,9% w porównaniu z 5,9%.

Inne zdarzenia niepożądane związane z lekiem zgłaszane przez >1% pacjentów w grupie REL/E2/NETA w porównaniu z placebo to ból głowy (7,1% w porównaniu do 7,0%), nudności (2,8% w porównaniu z 3,9%), łysienie (2,8% w porównaniu z 0,8%), krwotok miesięczkowy (2,8% w porównaniu z 0%), nadciśnienie (2,4% vs 0,8%), ból brzucha (2,4% vs 0,4%), obniżone libido (2,0% vs 0%), nadpotliwość (2,0 vs 0,8%), lęk (1,2% vs 0,4%), wzrost masy ciała (1,2 vs 0,4%), zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi (1,2% vs 0,4%), bezsenność (1,2% vs 0,8%), nieregularne miesiączki (1,2% vs 0,4%), a także wahania nastroju (1,2% vs 0%).

Poważne AE zgłoszono u 8 pacjentek (3,1%) grupie REL/E2/NETA i 6 (2,3%) grupie placebo. W grupie REL/E2/NETA odnotowano dwa (0,8%) SAE związane z badanym lekiem: wydalenie mięśniaka macicy i ból miednicy. W ciągu 24 tygodni leczenia nie zidentyfikowano żadnych szczególnych obaw dotyczących bezpieczeństwa.

Gęstość mineralna kości była podobna w grupie leczonej skojarzonym relugoliksem i grupie placebo, ale zmniejszało się w przypadku monoterapii relugoliksem.

Badanie otwarte przedłużone MVT-601-3003

Analiza skuteczności w badaniu otwartym MVT-601-3003 (pacjentki z dwóch badań nadrzędnych) wykazały, że skuteczność w ciągu 52 tygodni leczenia została utrzymana, na co wskazują wyniki pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności w trzech różnych grupach leczenia: w uprzedniej grupie REL/E2/NETA 87,73% osiągnęło objętość MBL <80 ml i co najmniej 50% zmniejszenie objętości MBL w stosunku do wartości początkowej w ciągu ostatnich 35 dni leczenia, w uprzedniej grupie REL+opóźnioneREL/E2/NETA ten punkt końcowy osiągnięto u 79,87% pacjentek, a w uprzedniej grupie placebo u 75,61% pacjentek.

Profil zdarzeń niepożądanych w ciągu 52 tygodni w dowolnej grupie był zgodny z profilem obserwowanym w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia. Nie zaobserwowano żadnych istotnych wyników sugerujących niepokojący trend w zakresie bezpieczeństwa związany z narażeniem lub czasem trwania. W ciągu 28-tyg. trwania badania przedłużonego nie zgłoszono żadnych nowych zdarzeń niepożądanych związanych z utratą masy kostnej (złamania kostki, złamania z oderwaniem, złamania nadgarstka, zmniejszenie gęstości kości, utrata masy kostnej, złamanie kości twarzy, osteopenia, złamanie kości promieniowej) w grupie REL/E2/NETA.

Badanie RCT MVT-601-035 (ocena odstawienia)

W 76. tygodniu 78,4% kobiet, które kontynuowały leczenie REL/E2/NETA, osiągnęło wskaźnik trwałej odpowiedzi (odsetek kobiet, które utrzymały MBL <80 ml w 76. tygodniu [24 tyg. randomizowanego okresu leczenia] w porównaniu z odsetkiem 15,1% kobiet, które przerwały leczenie REL/E2/NETA i rozpoczęły przyjmowanie placebo w 52. tygodniu.

Do 104. tygodnia u 88,3% kobiet przydzielonych losowo do grupy placebo w 52. tygodniu nastąpił nawrót z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi z medianą czasu do nawrotu wynoszącą 5,9 tygodnia. Z kolei do 104. tygodnia u 30,2% kobiet przydzielonych losowo do grupy REL/E2/NETA w 52. tygodniu wystąpił nawrót obfitego krwawienia miesięczkowego. Mediana czasu do nawrotu nie została osiągnięta w grupie REL/E2/NETA ze względu na małą liczbę pacjentów, u których wystąpił nawrót.

Spśród 26 i 89 pacjentów w grupach REL/E2/NETA i placebo, u których doszło do nawrotu i otrzymali otwarte leczenie ratunkowe, 25 i 87 pacjentów odpowiedziało na REL/E2/NETA z MBL <80 ml. W porównaniu z grupą placebo, kobiety w grupie REL/E2/NETA miały o 87% mniejsze ryzyko nawrotu. W 104 tygodniu leczenia 69,8% kobiet, które kontynuowały leczenie REL/E2/NETA, utrzymywało odpowiedź w porównaniu z 11,8% kobiet, które otrzymywały placebo, co potwierdza trwałość efektu leczenia.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłoszono u podobnego odsetka kobiet w obu grupach leczenia (58,6% w grupie REL/E2/NETA i 64,3% w grupie placebo). Najczęściej ($\geq 3\%$) zgłaszanymi zdarzeniami niepożadanymi u pacjentów przyjmujących REL/E2/NETA podczas dodatkowych 52 tygodni leczenia były zapalenie nosogardzieli, ból głowy, ból pleców, ból stawów, ból piersi, zapalenie tkanki łącznej i zapalenie zatok.

W sumie, 26 (22,4%) w grupie REL/E2/NETA i jednocześnie 27 (24,1%) AE zostało uznanych przez badacza za związane z leczeniem.

Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono u 4 pacjentów, dwóch (1,7%) w grupie REL/E2/NETA i dwóch (1,8%) w grupie placebo.

Pod koniec (tydzień 104) niniejszego badania, w podgrupie pacjentów (n=32), którzy przyjmowali REL/E2/NETA przez okres do 104 tygodni, 1 pacjent (3,1%) miał utratę BMD od > 5% do ≤ 8%.

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

- niepewność wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania leku Ryeqo u młodszych pacjentek; średnia wieku pacjentek włączonych do badań MVT-601-3001 i MVT-601-3002 wyniosły odpowiednio 42 lata (SD: 5,38) i 42,1 lata (SD: 5,29), tymczasem lek został zarejestrowany u dorosłych pacjentek w wieku rozrodczym, tj. w wieku od 18 do 49 lat.
- niepewność wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania leku Ryeqo dłużej niż 104 tygodnie (maksymalny łączny czas trwania badań klinicznych) oraz brak informacji o optymalnym czasie terapii;
- we włączonych badaniach nie oceniano punktów końcowych dotyczących wyleczenia, uniknięcia hospitalizacji czy uniknięcia operacji (czy innej metody inwazyjnej). Pozostaje kwestią nierozstrzygniętą, czy zastosowanie leku pozwoli na uniknięcie w przyszłości (albo odłożenie w czasie) zastosowania inwazyjnej procedury leczenia;
- pacjentki pochodzące z Europy stanowiły 16% pacjentek włączonych do badań;
- stosunkowo niewielka liczba pacjentów włączonych do badania, mając na uwadze względnie duże rozpowszechnienie schorzenia;
- brak analizy ekonomicznej mający źródło w istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego.
- niepewność dotycząca wielkości populacji i rocznego kosztu terapii.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Ryeqo, tabletki powlekane, 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, 28 tabletek powlekanych, 84 (3 × 28) tabletki powlekane
Substancja czynna	relugoliks, estradiol, octan noretysteronu
Oceniane wskazanie	W leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym., ICD-10: D25
Kryteria diagnostyczne	U pacjentek z czynnikami ryzyka rozwoju osteoporozy lub ubytku masy kostnej zaleca się wykonanie podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA) przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ryeqo. Zaleca się wykonanie badania DXA po 1 roku leczenia.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Nie dotyczy
Dawkowanie	Jedną tabletkę produktu leczniczego Ryeqo należy przyjmować raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, niezależnie od posiłku. Podczas rozpoczynania leczenia pierwszą tabletkę należy przyjąć w ciągu 5 dni od wystąpienia krwawienia miesięczkowego. Jeśli leczenie rozpoczyna się w innym dniu cyklu miesięczkowego, początkowo mogą wystąpić nieregularne i (lub) obfite krwawienia. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ryeqo konieczne jest wykluczenie ciąży. Produkt leczniczy Ryeqo można przyjmować bez przerwy. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia, gdy pacjentka wchodzi w okres menopauzy, ponieważ wiadomo, że mięśniaki macicy ustępują po rozpoczęciu menopauzy. Zaleca się wykonanie badania DXA po 1 roku leczenia
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania	Relugoliks jest niepeptydowym antagonistą receptora GnRH, który wiąże i hamuje receptory GnRH w przednim płacie przysadki mózgowej. U ludzi zahamowanie receptora GnRH prowadzi do zależnego od dawki zmniejszenia uwalniania hormonu luteinizującego (LH) oraz hormonu folikulotropowego (FSH) z przedniego płata przysadki mózgowej. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia stężeń LH i FSH we krwi. Zmniejszenie stężeń FSH zapobiega wzrostowi i dojrzewaniu pęcherzyków, zmniejszając w ten sposób wytwarzanie estrogenu. Zapobieganie wyrzutowi LH hamuje owulację i dojrzewanie ciała żółtego, co uniemożliwia wytwarzanie progesteronu. W związku z tym produkt leczniczy Ryeqo zapewnia odpowiednią antykoncepcję, jeśli jest przyjmowany przez co najmniej 1 miesiąc. Estradiol odpowiada hormonowi wytwarzanemu endogennie i jest silnym agonistą podtypów jądrowego receptora estrogenowego (ER). Egzogennie podawany estradiol łagodzi objawy związane ze stanem hipiestrogenowym, takie jak objawy naczynioruchowe i utrata gęstości mineralnej kości. Octan noretysteronu jest syntetycznym progestagenem. Ponieważ estrogeny stymulują wzrost endometrium, niezrównoważone progestagenami zwiększają ryzyko przerostu endometrium i nowotworu. Dodanie progestagenu zmniejsza wywołane przez estrogen ryzyko przerostu endometrium u kobiet, które nie zostały poddane histerektomii.

Grupa ATC	H01CC54
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>
Data dopuszczenia do obrotu	2021-07-16
Podmiot odpowiedzialny	Gedeon Richter Plc.

Źródło: Charakterystyka produktu leczniczego Ryeqo, EPAR Ryeqo (Public Assessment Report)

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. ChPL Ryeqo.
- Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, w wywiadzie lub obecnie występująca (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie lub obecnie występujące (np. zawał mięśnia sercowego, incydent mózgowo-naczyniowy, choroba niedokrwienna serca).
- Rozpoznana skłonność do zakrzepów (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny bądź oporność na aktywowane białko C (APC), w tym czynnik V Leiden).
- Rozpoznana osteoporoza.
- Bóle głowy z ogniskowymi objawami neurologicznymi lub migrenowe bóle głowy z aurą.
- Rozpoznane nowotwory złośliwe zależne od steroidowych hormonów płciowych lub podejrzenie takich nowotworów (np. narządów płciowych lub piersi).
- Nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe), obecnie występujące lub w wywiadzie.
- Ciężka choroba wątroby, obecnie występująca lub w wywiadzie, chyba że parametry czynności wątroby powróciły do normy.
- Ciąża lub podejrzenie ciąży i karmienie piersią.
- Krwawienie z narządów rodnych o nieznanym etiologii.
- Jednoczesne stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

2.2.2. Diagnostyka

Zaleca się wykonanie podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA) przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ryeqo.

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

U pacjentek z czynnikami ryzyka rozwoju osteoporozy lub ubytku masy kostnej zaleca się wykonanie podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA) przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ryeqo. Zaleca się wykonanie badania DXA po 1 roku leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ryeqo konieczne jest wykluczenie ciąży.

2.2.1.2 Monitorowanie

Produkt leczniczy Ryeqo będzie dodatkowo monitorowany. Produkt ten został oznaczony czarnym trójkątem, co oznacza, że będzie monitorowany starannie niż pozostałe.

Produkt leczniczy Ryeqo może zostać przepisany wyłącznie po wykonaniu szczegółowej diagnostyki.

Badanie lekarskie/konsultacja lekarska

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia produktem leczniczym Ryeqo konieczne jest zebranie pełnego wywiadu lekarskiego (w tym wywiadu rodzinnego). Konieczne jest wykonanie pomiaru ciśnienia krwi oraz przeprowadzenie badania lekarskiego ukierunkowanego na przeciwwskazania oraz ostrzeżenia dotyczące stosowania. W trakcie leczenia konieczne są okresowe kontrole przeprowadzane zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ryeqo konieczne jest przerwanie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Niehormonalne metody antykoncepcji należy stosować przez co najmniej 1 miesiąc po rozpoczęciu leczenia. Przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia produktem leczniczym Ryeqo konieczne jest wykluczenie ciąży.

Ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Stosowanie produktów leczniczych zawierających estrogen i progestagen zwiększa ryzyko wystąpienia tętniczej lub żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ATE, ang. arterial thromboembolism lub VTE, ang. venous thromboembolism) w porównaniu do sytuacji, gdy takie produkty lecznicze nie są stosowane.

Nie ustalono ryzyka wystąpienia ATE/VTE związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Ryeqo. Produkt leczniczy Ryeqo zawiera estrogen i progestagen w dawkach mniejszych niż dawki stosowane w złożonych środkach antykoncepcyjnych, przy czym dawki te są skojarzone z relugoliksem, antagonistą receptora hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH, ang. gonadotropin-releasing hormone), który hamuje wytwarzanie estrogenu i progesteronu w jajnikach. Stężenia estradiolu uzyskiwane w związku z leczeniem produktem leczniczym Ryeqo mieszczą się w zakresie obserwowanym we wczesnej fazie folikularnej cyklu miesięczkowego.

W przypadku wystąpienia ATE/VTE leczenie należy natychmiast przerwać. Stosowanie produktu leczniczego Ryeqo jest przeciwwskazane u kobiet z żylną lub tętniczą chorobą zakrzepowo-zatorową występującą obecnie lub stwierdzoną w wywiadzie.

Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE)

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet stosujących produkt zawierający estrogen i progestagen może znacząco wzrosnąć w przypadku obecności dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie w przypadku występowania wielu czynników ryzyka równocześnie:

- Otyłość (wskaźnik masy ciała [BMI] powyżej 30 kg/m²): ryzyko znacznie zwiększa się ze wzrostem BMI.
- Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg chirurgiczny lub poważny uraz: w takich sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania produktu leczniczego (na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) i niewznawianie stosowania produktu leczniczego przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej.
- Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50. rokiem życia): jeśli podejrzewa się dziedziczną predyspozycję, przed podjęciem decyzji o stosowaniu tego produktu leczniczego kobietę należy skierować na konsultację u specjalisty.
- Inne choroby związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (VTE): nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) i niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.
- Wiek: szczególnie w wieku powyżej 35 lat.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w okresie 6 tygodni po porodzie.

Objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów, należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną i powiedzieć lekarzowi, że przyjmuje się produkt leczniczy Ryeqo.

Do objawów zakrzepicy żył głębokich (DVT, ang. deep vein thrombosis) mogą należeć:

- jednostronny obrzęk nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie podczas stania lub chodzenia;
- zwiększoną temperaturę w chorej nodze; czerwoną lub przebarwioną skórę nogi.

Do objawów zatorowości płucnej (PE, ang. pulmonary embolism) mogą należeć:

- nagłe wystąpienie duszności lub przyspieszenia oddechu z niewyjaśnionych przyczyn;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- silne zamroczenie lub zawroty głowy;
- szybkie lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „duszność”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być błędnie zinterpretowane jako objawy występujących częściej lub mniej poważnych stanów (np. zakażenia układu oddechowego).

Czynniki ryzyka tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (ATE)

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem produktów zawierających estrogen/progestagen, a zwiększonym ryzykiem tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwiennego, udaru). Przypadki tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą zakończyć się zgonem.

Ryzyko tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet stosujących produkt zawierający estrogen i progestagen może znacząco wzrosnąć w przypadku obecności dodatkowych czynników ryzyka, zwłaszcza w przypadku występowania wielu czynników ryzyka jednocześnie:

- Wiek: szczególnie w wieku powyżej 35 lat.
- Palenie tytoniu: należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować ten produkt leczniczy.
- Nadciśnienie tętnicze.
- Otyłość (wskaźnik masy ciała [BMI] powyżej 30 kg/m²): ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI.
- Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50. rokiem życia): jeśli podejrzewa się dziedziczną predyspozycję, przed podjęciem decyzji o stosowaniu tego produktu leczniczego kobietę należy skierować na konsultację u specjalisty.
- Migrena: zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania produktu leczniczego (które może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania produktu leczniczego.
- Inne stany chorobowe związane z niepożądanymi incydentami naczyniowymi: cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawek serca i migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (ATE)

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się produkt leczniczy Ryeqo.

Do objawów napadu naczyniowo-mózgowego mogą należeć:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie mięśni twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utrata równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, silne lub długotrwałe bóle głowy bez znanej przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Przejściowe objawy sugerują, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. transient ischaemic attack, TIA).

Do objawów zawału mięśnia sercowego mogą należeć:

- ból, uczucie dyskomfortu, ucisk, ociążałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności w jamie brzusznej, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub duszność;
- szybkie lub nieregularne bicie serca.

Ryzyko ubytku masy kostnej

U niektórych kobiet leczonych produktem leczniczym Ryeqo, u których na początku leczenia stwierdzono prawidłową gęstość mineralną kości (BMD), odnotowano ubytek masy kostnej wynoszący > 3-8%.

Dlatego po pierwszych 52 tygodniach leczenia zaleca się wykonanie DXA w celu sprawdzenia, czy u pacjentki nie występuje niepożądany stopień ubytku BMD, który przewyższa korzyści wynikające z leczenia produktem leczniczym Ryeqo.

Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści i ryzyko wynikające ze stosowania produktu leczniczego Ryeqo u pacjentek z niskoenergetycznymi złamaniami kości w wywiadzie lub innymi czynnikami ryzyka rozwoju osteoporozy lub ubytku masy kostnej, w tym u kobiet przyjmujących leki mogące wpływać na BMD. U tych pacjentek zaleca się wykonanie DXA przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ryeqo. Nie należy rozpoczynać stosowania produktu leczniczego Ryeqo, jeśli ryzyko związane z ubytkiem masy kostnej przewyższa potencjalne korzyści z leczenia.

Nowotwory wątroby lub choroby wątroby

Stosowanie produktu leczniczego Ryeqo jest przeciwwskazane u kobiet z łagodnymi lub złośliwymi nowotworami wątroby lub z chorobami wątroby, dopóki parametry czynności wątroby nie powrócą do wartości prawidłowych. W przypadku wystąpienia żółtaczk należy przerwać leczenie.

W badaniach klinicznych u < 1% uczestników leczonych produktem leczniczym Ryeqo wystąpiło bezobjawowe i przemijające zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) w surowicy co najmniej trzykrotnie przekraczające górną granicę zakresu referencyjnego. Ostre nieprawidłowości w testach czynności wątroby mogą wymagać przerwania stosowania produktu leczniczego Ryeqo do czasu, gdy wyniki testów czynności wątroby powrócą do normy.

Zaburzenia czynności nerek

Ekspozycja na relugoliks jest zwiększona u pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, natomiast nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Nie jest znana ilość relugoliksu usuwana przez hemodializę.

Zmiana profilu krwawień miesięczkowych

Należy poinformować pacjentki, że leczenie produktem leczniczym Ryeqo prowadzi zwykle do zmniejszenia utraty krwi miesięczkowej lub do braku miesiączki w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia.

W ocenie przeprowadzanej w 24. tygodniu u kobiet przyjmujących produkt leczniczy Ryeqo wykazano prawdopodobieństwo braku miesiączek (51,6%) lub prawdopodobieństwo krwawienia menstruacyjnego (15,4%); pozostałe pacjentki (31,9%) miały nieregularny profil krwawień. Ponadto w ocenie przeprowadzanej w 52. tygodniu u 70,6% kobiet przyjmujących produkt leczniczy Ryeqo wykazano prawdopodobieństwo braku miesiączek.

W przypadku uporczywego, nadmiernego krwawienia pacjentki muszą poinformować o tym lekarza.

Antykoncepcyjne właściwości produktu leczniczego Ryeqo

Produkt leczniczy Ryeqo zapewnia odpowiednią antykoncepcję, jeśli jest stosowany przez co najmniej 1 miesiąc. Jednakże kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, że owulacja szybko powróci po przerwaniu leczenia. W związku z tym po przerwaniu leczenia należy natychmiast rozpocząć stosowanie alternatywnej metody antykoncepcji.

Zmniejszona zdolność do rozpoznania ciąży

U kobiet przyjmujących produkt leczniczy Ryeqo często występuje brak miesiączek lub zmniejszenie ilości, nasilenia lub czasu trwania krwawień miesięczkowych.

Ta zmiana profilu krwawień miesięczkowych może zmniejszyć zdolność do szybkiego rozpoznania ciąży. W razie podejrzenia ciąży należy wykonać test ciążowy i przerwać leczenie, jeśli ciąża zostanie potwierdzona.

Wypadnięcie lub wydalenie mięśniaka macicy

Podśluzówkowe mięśniaki macicy występują często (u 15% do 20% kobiet z mięśniakami macicy). Niektóre z nich mogą wypaść przez szyjkę macicy lub ulec wydaleniu, czasem z przemijającym nasileniem krwawienia z macicy. Kobiety z rozpoznanymi podśluzówkowymi mięśniakami macicy lub z ich podejrzeniem należy poinformować o możliwości wypadnięcia lub wydalenia mięśniaka macicy podczas leczenia produktem

lecniczym Ryeqo. Powinny one skontaktować się z lekarzem w przypadku nawrotu obfitego krwawienia po tym, jak objawy związane z krwawieniem uległy poprawie podczas leczenia produktem leczniczym Ryeqo.

Depresja

Należy ściśle obserwować kobiety z depresją w wywiadzie i odstawić produkt leczniczy Ryeqo, jeśli dojdzie do nawrotu depresji o dużym nasileniu. Dostępne są ograniczone dane dotyczące związku produktu leczniczego Ryeqo lub innych produktów zawierających estradiol i progestageny z wystąpieniem depresji lub nasileniem istniejącej depresji. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, w tym w krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się ona z lekarzem.

Nadciśnienie tętnicze

U kobiet stosujących produkt leczniczy Ryeqo zgłaszano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Wzrost ciśnienia tętniczego o znaczeniu klinicznym występuje rzadko. Jednakże w razie wystąpienia utrzymującego się, klinicznie istotnego nadciśnienia tętniczego w trakcie stosowania produktu leczniczego Ryeqo, nadciśnienie tętnicze należy leczyć oraz należy ocenić korzyści związane z kontynuowaniem leczenia. Jeśli leczenie produktem leczniczym Ryeqo zostanie przerwane, można je wznowić wtedy, gdy możliwe będzie osiągnięcie prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego przy zastosowaniu leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Choroba pęcherzyka żółciowego

W przypadku stosowania estrogenów i progestagenów, w tym produktu leczniczego Ryeqo, zgłaszano wystąpienie lub nasilenie stanów chorobowych, takich jak choroba pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa i zapalenie pęcherzyka żółciowego, ale dowody na związek ze stosowaniem produktu leczniczego Ryeqo są niejednoznaczne.

Badania laboratoryjne

Stosowanie estrogenów i progestagenów może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym na parametry biochemiczne czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy oraz nerek, stężenie białek (nośnikowych) w osoczu, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz frakcji lipidów/lipoprotein, parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry krzepnięcia i fibrynolizy. Zmiany zazwyczaj utrzymują się w prawidłowym zakresie wartości laboratoryjnych.

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Ryeqo stosowany we wskazaniu „w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym” klasyfikowanym jako problem zdrowotny przynależny do kategorii „Mięśniaki macicy (D25-D26)”. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 98.8000 nowych przypadków, chorobowość związana z „Mięśniaki macicy (D25-D26)” wynosiła 2 534,5.

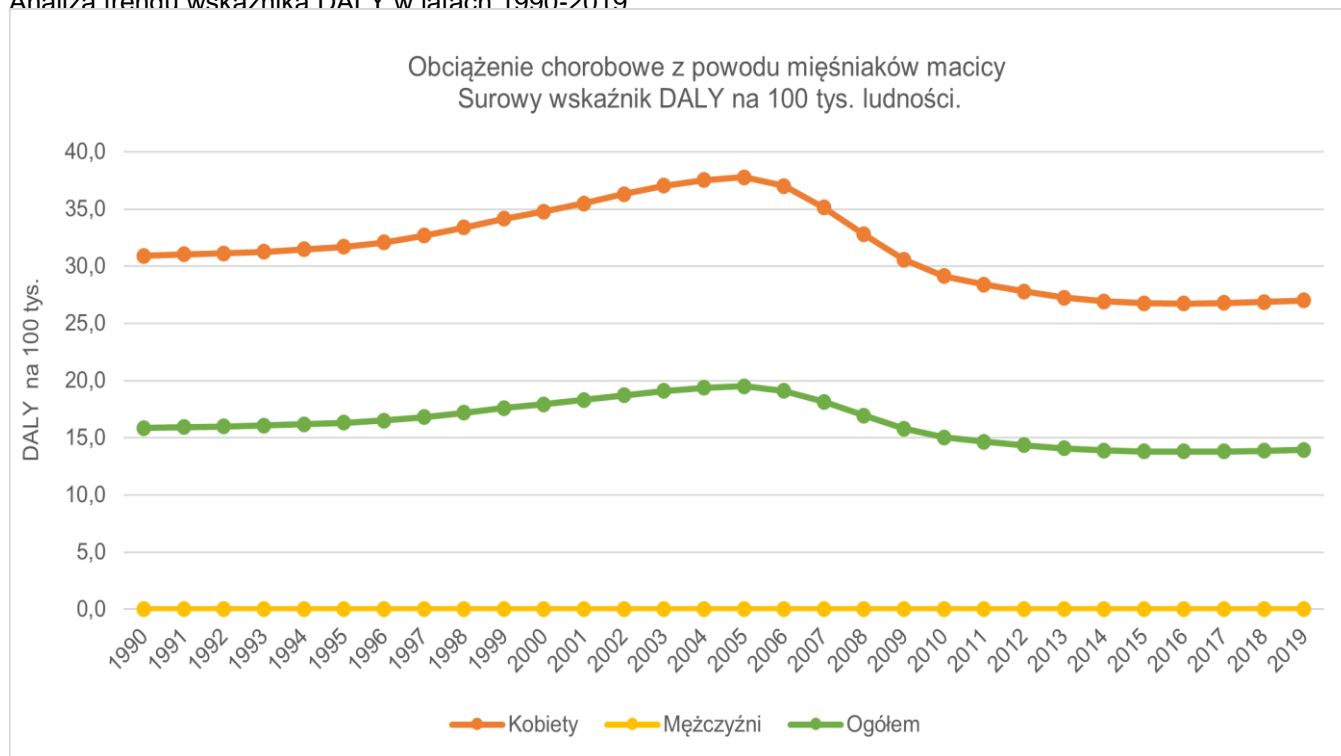
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 13,9 (6,6 - 26,4)
 - Kobiety: 27,0 (12,9 - 51,1)
 - Mężczyźni: 0,0 (0,0 - 0,0)

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 0,0 (0,0 - 0,2)
 - Kobiety: 0,1 (0,0 - 0,4)
 - Mężczyźni: 0,0 (0,0 - 0,0)

Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019



Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019

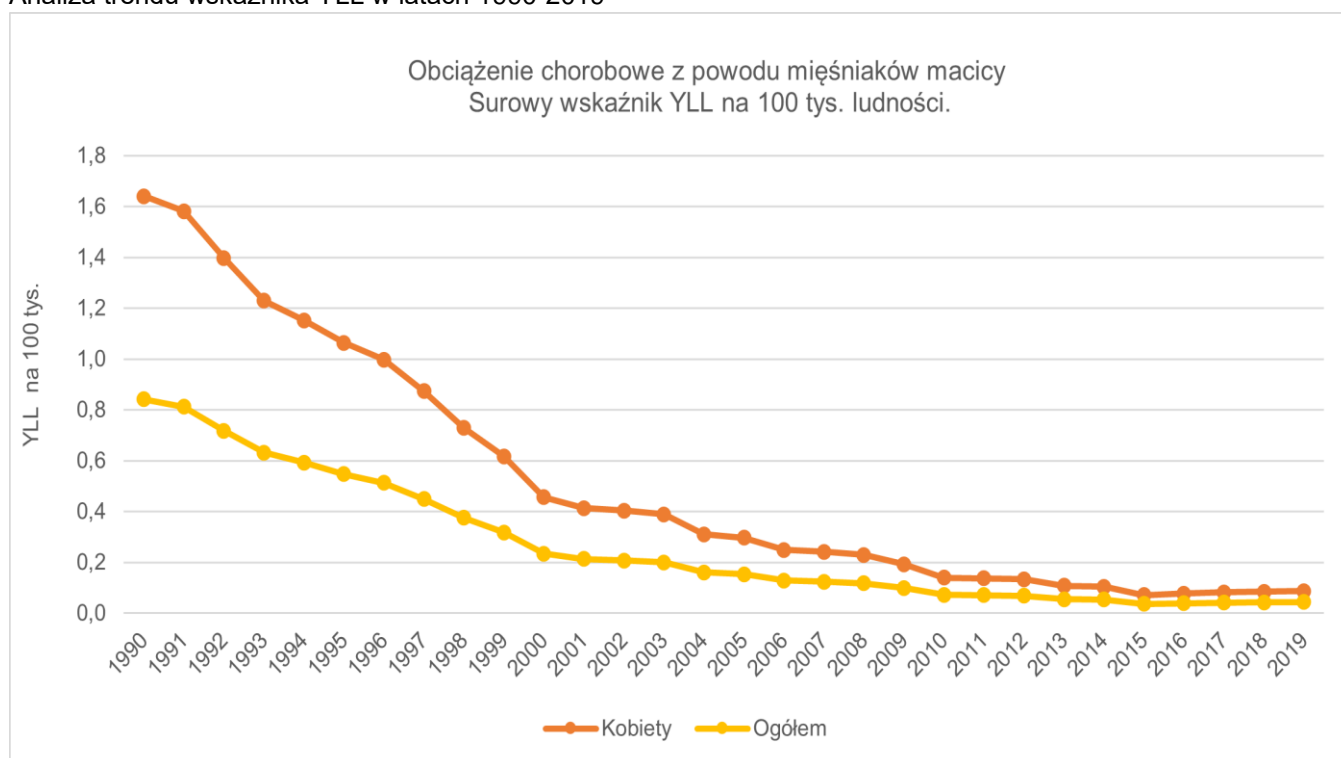


Tabela 2. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Mięśniaki macicy	Asymptomatyczne mięśniaki macicy	--	0 (0-0)
	Łagodny ból podbrzusza z powodu mięśniaków macicy, bez anemii	Pacjent ma ból brzucha, który powoduje nudności, ale nie przeszkadza to w codziennych czynnościach.	0.011 (0.005-0.021)
	Łagodny ból podbrzusza z powodu mięśniaków macicy, łagodna anemia	Łączone wagi	0.015 (0.007-0.029)
	Łagodny ból podbrzusza z powodu mięśniaków macicy, umiarkowana anemia	Łączone wagi	0.062 (0.04-0.093)
	Łagodny ból podbrzusza z powodu mięśniaków macicy, ostra anemia	Łączone wagi	0.158 (0.109-0.219)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 24-27.01.2022 r.]

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z „Mięśniaki macicy (D25-D26)”

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	17,3000	0,0000	17,3000
DALY	5355,6000	0,0000	5355,6000

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 24-27.01.2022 r.]

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: D25

Definicja

Mięśniaki macicy są łagodnymi, monoklonalnymi, wrażliwymi na hormony guzami mięśni gładkich macicy. Na wrażliwość hormonalną mięśniaków macicy wskazują te same obserwacje kliniczne, które obserwuje się w przypadku endometriozy: rozwój w wieku rozrodczym (aktywność hormonalna) i regresja po menopauzie. Chociaż estrogen jest praktycznie zawsze niezbędny do rozwoju i wzrostu mięśniaków, jasne jest również, że wzrost jest regulowany przez szereg innych mediatorów, takich jak progesteron i lokalne czynniki wzrostu. Jest to najczęstszy nowotwór żeńskiego układu rozrodczego u kobiet przed menopauzą.

Epidemiologia

Przegląd systematyczny piśmiennictwa opublikowanego w okresie od stycznia 1995 r. do kwietnia 2015 r. wykazał, że zapadalność na mięśniaki macicy waha się od 217 do 3 745 przypadków na 100 000 kobiet lat, w zależności od badanych populacji i metod diagnostycznych, a chorobowość waha się od 4,5 do 68,6% w zależności od populacji badania i metod diagnostycznych.

Chorobowość wzrasta wraz z wiekiem kobiet i jest największa w grupie wiekowej 50-54 lata. Współczynnik chorobowości dot. mięśniaków macicy u kobiet, które nie przeszły histerektomii wyniósł 0,9%, 3,7%, 6,2%, 9,0% i 11,1% odpowiednio w grupach wiekowych: 18-29, 30-34, 35-39, 40-44 i 50-54 lat. Szacuje się, że mięśniaki

macicy są klinicznie widoczne u 25% kobiet w wieku rozrodczym, a u 25% kobiet z mięśniakami macicy objawy są na tyle poważne, że wymagają leczenia.

Zapadalność na mięśniaki macicy wśród latynoskich, azjatyckich i białych kobiet jest podobna, ale częstość występowania u kobiet czarnoskórych jest około trzykrotnie wyższa niż w innych populacjach. Marshall i in. raportowali standaryzowane wiekowo wskaźniki diagnoz potwierdzonych przez USG lub histerektomię na 1000 kobiet/lat i wynosiły one 8,9 wśród kobiet rasy białej i 30,6 wśród kobiet rasy czarnej. Dodatkowe czynniki ryzyka to starszy wiek, wywiad rodzinny w kierunku mięśniaków macicy, palenie tytoniu, dłuższy czas od ostatniego porodu, stan przedmenopauzalny i nadciśnienie.

Obraz kliniczny, diagnostyka, rokowanie

Wiele kobiet z mięśniakami macicy nie ma objawów i choroba może nie zostać zdiagnozowana. Wśród kobiet, które doświadczają objawów, typowe objawy mięśniaków macicy obejmują obfite krwawienia miesięczkowe, plamienia/krwawienia między miesiączkami, zaparcia/wzdęcia/biegunkę, pasaż skrzepów i ucisk w miednicy. Po obfitych krwawieniach miesięczkowych ból jest drugim najbardziej uciążliwym objawem dla kobiet z mięśniakami macicy. Prawie połowa kobiet z mięśniakami macicy zgłasza znaczne bolesne miesiączkowanie, które może rozpocząć się wcześniej w cyklu menstruacyjnym i trwać dłużej niż zwykle skurcze menstruacyjne. Zwiększenie obciążenia mięśniakami powoduje charakterystyczne objawy zależne od umiejscowienia mięśniaków w trzonie macicy, czyli czy mięśniak jest podśluzówkowy, śródścienny czy podsurowiczy. Mięśniaki macicy zniekształcające jamę macicy (podśluzówkową i śródścienną) często powodują nieprawidłowe krwawienia z macicy, obfite krwawienia miesięczkowe i/lub krwawienia międzymiesiączkowe w obecności lub braku bolesnego miesiączkowania. Te mięśniaki zniekształcające jamę są często związane z niedokrwistością z niedoboru żelaza (wtórną do krwawienia) i bezpłodnością. Jeśli pacjentka jest w stanie zająć w ciąży z mięśniakiem zajmującym jamę macicy, jest również bardziej prawdopodobne, że doświadczy niekorzystnych wyników ciąży, w tym nawracających poronień, nieprawidłowego łożyska (tj. łożysko przodu), wad płodu, porodu przedwczesnego, cięcia cesarskiego i krwotoku poporodowego. Mięśniaki w innych lokalizacjach, a mianowicie podtypy śródścienne (dobrze oddzielone od jamy macicy) i podsurowicze, są częściej związane z uciskiem miednicy, bólem miednicy, dyspareunią, dyschezją, przewlekłymi zaparciami i nietrzymaniem moczu.

Pęknięcie mięśniaków macicy powodujące zagrażający życiu krwotok jest niezwykle rzadkie (zgłoszono około 10 przypadków w ciągu ostatniej połowy dekady).

Leczenie

Podstawą leczenia objawowego mięśniaka jest operacja. Najczęstszą procedurą jest histerektomia, ale opracowano mniej inwazyjne procedury, zwłaszcza gdy pacjentka chce zachować płodność i/lub macicę. Mniej inwazyjne procedury obejmują miomektomię i embolizację tętnicy macicznej. Ablację endometrium można również zastosować, gdy dominującym objawem jest krwawienie, rozmiar macicy jest stosunkowo mały, a płodność nie stanowi problemu.

Metody leczenia zarejestrowane w analizowanym wskazaniu:

Obecnie w Europie dostępne są tylko dwie zarejestrowane opcje lecznicze dla kobiet z objawami związanymi z mięśniakami macicy: octan uliprystalu (Esmya) do długotrwałego leczenia przerywanego i agonisty GnRH do krótkotrwałego leczenia przedoperacyjnego.

1) Octan uliprystalu (Esmya) do długotrwałego leczenia przerywanego

Octan uliprystalu (Esmya), selektywny modulator receptora progesteronu, jest dostępny w UE i wielu innych krajach do krótkoterminowego leczenia przedoperacyjnego mięśniaków macicy oraz do długotrwałego, przerywanego leczenia umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u pacjentek nie kwalifikuje się do operacji. Chociaż lek jest bardzo skuteczny w zmniejszaniu obfitych krwawień miesięczkowych i objętości mięśniaków macicy, ostatnio PRAC zalecił zawieszenie leku Esmya (zalecenie PRAC z marca 2020 r.) ze względu na obawy dotyczące poważnego uszkodzenia wątroby.

2a) Agonisty GnRH do krótkotrwałego leczenia przedoperacyjnego

Jedynym innym lekiem zarejestrowanym obecnie w Europie do przedoperacyjnego leczenia objawowych mięśniaków są agonisty hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH), tj. goserelina, leuprorelina, nafarelina i triptorelina.

Agonisty GnRH tłumią estrogeny do poziomu kastracji, powodując objawy menopauzy, takie jak uderzenia gorąca. Ich stosowanie jest ograniczone do 3-6 miesięcy, ponieważ prowadzą do utraty gęstości mineralnej kości, efekt częściowo odwracalny po odstawieniu. W praktyce klinicznej HTZ stosuje się w połączeniu z agonistami GnRH w celu zmniejszenia wpływu na BMD i stosuje się objawy pomenopauzalne (np. skojarzone estrogeny i progestyny, octan medroksyprogesteronu, tibolon itp.), w celu wydłużenia czasu leczenia agonistami GnRH.

2b) Antagonisty GnRH

Monoterapia relugoliksem (nazwa handlowa Relumina) została zatwierdzona w Japonii w 2019 r. i jest wskazana w celu złagodzenia objawów związanych z mięśniakiem macicy (hipermenorrhea, ból w dole brzucha, ból w dole pleców i anemia). Inny doustny antagonist GnRH (monoterapia elagoliksem) został zatwierdzony w USA w leczeniu bólu związanego z endometriozą w 2018 r. Zatwierdzono dawkę 150 mg raz dziennie przez okres do 24 miesięcy lub 200 mg dwa razy dziennie przez okres do 6 miesięcy. Wcześniejsze antagonisty GnRH (cetoreliks [1999], ganireliks [2000]) muszą być podawani pozajelitowo i są dopuszczone jedynie do wspomaganego leczenia niepłodności, w celu zahamowania wyrzutu LH podczas stymulacji jajników.

Metody leczenia niezarejestrowane w analizowanym wskazaniu:

Środki antykoncepcyjne i progestyny stosowane są w leczeniu objawów mięśniaków macicy, jednak niewiele badań wykazało ich skuteczność.

Stosowane są inne metody leczenia, w tym kwas traneksamowy stosowany w przypadku obfitych krwawień, wkładka domaciczna z lewonorgestrellem, inhibitory aromatazy, niesteroidowe leki przeciwzapalne i danazol, ale badania sugerują ich ograniczoną skuteczność kliniczną.

Wytyczne NICE

Aktualne wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego ciężkich krwawień macicznych z powodu mięśniaków macicy w wieku rozrodczym:

1. Leki niehormonalne: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, takie jak diklofenak, ibuprofen, naproksen) łagodzące ból, w tym bolesne miesiączkowanie (niezarejestrowane), często w połączeniu z kwasem traneksamowym, środkiem przeciwfibrinolitycznym (niezarejestrowany)
2. Złożone doustne środki antykoncepcyjne (niezarejestrowane), preparaty zawierające wyłącznie progestagen: wkładka Mirena, implant Implanon, tabletki doustne (niezarejestrowane)
3. Histerektomia/miomektomia, jeśli to konieczne, wstępne leczenie analogami GnRH w celu zmniejszenia rozmiaru
4. Octan uliprystalu (Esmya), gdy opcje embolizacji mięśniaka macicy i/lub leczenia chirurgicznego są nieodpowiednie lub zawiodły.

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Wskazanie rejestracyjne:

Do stosowania w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

Kryteria kwalifikacji z badania rejestracyjnego (wspólne dla wszystkich badań)

- kobieta w wieku przedmenopauzalnym w wieku od 18 do 50 lat (włącznie);
- regularnie występujące miesiączki trwające ≤ 14 dni w cyklu od 21 do 38 dni od początku jednej miesiączki do początku następczej, według historii pacjenta przez co najmniej trzy miesiące przed 1 wizytą przesiewową;

-
- rozpoznanie mięśniaków macicy, które zostało potwierdzone przez przezpochwowe badanie ultrasonograficzne wykonane w okresie przesiewowym; co najmniej jeden mięśniak macicy musiał zostać zweryfikowany przez badacza z centrali, aby spełnić co najmniej jedno z następujących kryteriów:
 - a) podsurowiczy, śródścienny lub < 50% wewnątrzjamowy mięśniak podśluzówkowy o średnicy ≥ 2 cm (najdłuższa średnica), lub
 - b) wiele małych mięśniaków o całkowitej objętości macicy ≥ 130 cm³
 - obfite krwawienie miesięczkowe związane z mięśniakami macicy, o czym świadczy objętość MBL ≥ 160 ml podczas 1 cyklu lub ≥ 80 ml na cykl przez 2 cykle miesięczkowe, mierzona metodą hematyny alkalicznej podczas okresu przesiewowego.

Porównując zapisy wskazania rejestracyjnego i kryteria kwalifikacji z badań rejestracyjnych nie jest jasne jakich umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy dotyczy leczenie.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGP) - www.ptgin.pl
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) - www.ptgo.pl
- The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) - www.esgo.org
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) - www.rcog.org.uk
- The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG) - www.ranzcog.edu.au
- American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL) - www.aagl.org
- The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) - www.sogc.org
- The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) - www.acog.org
- American Society for Reproductive Medicine (ASRM) - www.asrm.org
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - www.nice.org.uk
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) - www.sign.ac.uk
- Guidelines International Network (GIN) - <https://g-i-n.net>
- Medycyna Praktyczna - www.mp.pl
- European Menopause and Andropause Society - www.emas-online.org
- Central Association of Obstetricians and Gynecologists (CAOG) - caog.org
- European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG) - www.ebcog.eu
- The European Society of Gynecology (ESG) - www.esgynecology.org
- Society of Gynecologic Oncology (SGO) - www.sgo.org
- International Gynecologic Cancer Society (IGCS) - www.igcs.org
- European Urogynaecological Association (EUGA) - www.eugaoffice.org
- International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) - www.figo.org

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.01.2022 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Opis wytycznych klinicznych

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>National Institute for Health and Care Excellence NICE 2021 Anglia, Walia https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549</p>	<p>Leczenie kobiet, w przypadku mięśniaków o średnicy poniżej 3 cm</p> <p>> Rozważ zastosowanie LNG-IUS (wkładki wewnątrzmaciczne uwalniające lewonorgestrel ang. levonorgestrel-releasing intrauterine system) jako metody pierwszego wyboru leczenia obfitych krwawień miesięczkowych (ang. heavy menstrual bleeding - HMB) u kobiet, w przypadku m.in.: mięśniaków o średnicy poniżej 3 cm, które nie powodują zniekształceń jamy macicy.</p> <p>Należy zauważyć, że jest to zastosowanie pozarejestrycyjne w przypadku niektórych systemów LNG-IUS.</p> <p>> Jeśli kobieta z HMB odmawia przyjęcia LNG-IUS lub jest ono nieodpowiednie, rozważ następujące terapie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niehormonalne: kwas traneksamowy, NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) • hormonalne: złożona antykoncepcja hormonalna, cykliczne progestageny doustne. <p>Należy zauważyć, że jest to pozarejestrycyjne zastosowanie dla NLPZ i niektórych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.</p> <p>> Należy pamiętać, że antykoncepcja oparta wyłącznie na progestagenach może hamować miesiączkę, co może być korzystne dla kobiet z HMB.</p> <p>> Jeśli leczenie jest nieskuteczne, kobieta odmawia leczenia farmakologicznego lub objawy są nasilone, rozważ skierowanie do opieki specjalistycznej w celu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania diagnostyczne w celu zdiagnozowania przyczyny HMB, jeśli to konieczne, biorąc pod uwagę wszelkie badania, które kobieta już przeszła i • alternatywne możliwości leczenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> – opcje farmakologiczne, które jeszcze nie zostały wypróbowane (wymienione powyżej) – metody chirurgiczne: ablacja endometrium drugiej generacji, histerektomia.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p>> W przypadku kobiet z mięśniakami podśluzówkowymi rozważ ich histeroskopowe usunięcie.</p> <p>Leczenie kobiet w przypadku mięśniaków o średnicy 3 cm lub większej</p> <p>> Jeśli konieczne jest leczenie farmakologiczne w oczekiwaniu na zorganizowanie badań i ustalenie ostatecznego planu leczenia, zaproponuj kwas traneksamowy i/lub NLPZ (pozarejestrowane użycie NLPZ).</p> <p>> Kontynuacja stosowania NLPZ i/lub kwasu traneksamowego tak długo, jak okażą się one korzystne.</p> <p>> W przypadku kobiet z mięśniakami o średnicy 3 cm lub większej należy wziąć pod uwagę rozmiar, lokalizację i liczbę mięśniaków oraz nasilenie objawów i rozważyć następujące sposoby leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> – niehormonalne: kwas traneksamowy lub NLPZ – hormonalne: LNG-IUS lub łączona antykoncepcja hormonalna lub cykliczne doustne progestageny lub octan uliprystalu (jest to wskazane tylko w przypadku niektórych kobiet przed menopauzą) • embolizacja tętnicy macicznej w przypadku mięśniaków • chirurgiczne: miomektomia lub histerektomia. <p>Należy zauważyć, że jest to zastosowanie pozarejestrowane dla NLPZ i niektórych LNG-IUS. Rozważyć zastosowanie octanie uliprystalu do przerywanego leczenia umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u kobiet przed menopauzą, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • operacja i embolizacja tętnicy macicznej w przypadku mięśniaków nie są odpowiednie (np. z uwagi na przewagę ryzyka nad korzyściami dla kobiety) lub • operacja i embolizacja tętnicy macicznej w przypadku mięśniaków nie powiodły się lub • kobieta odmawia zabiegu chirurgicznego i embolizacji tętnicy macicznej z powodu mięśniaków. <p>Omówić z pacjentką zagrożenia i możliwe korzyści wynikające z przerywanego leczenia octanem uliprystalu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy poinformować, że stosowanie octanu uliprystalu może wiązać się z poważnym uszkodzeniem wątroby prowadzącym do niewydolności wątroby oraz oznakami i objawami, na które należy zwrócić uwagę. • Pomiar czynności wątroby przed rozpoczęciem stosowania octanu uliprystalu, co miesiąc przez pierwsze 2 kursy i raz przed każdym nowym kursem leczenia, jeśli jest to klinicznie wskazane. • Jeśli nie ma ukrytego uszkodzenia wątroby, a operacja i embolizacja mięśniaków macicy są nieodpowiednie lub nie powiodły się, rozważ zastosowanie octanu uliprystalu w dawce 5 mg (do 4 kursów) u kobiet przed menopauzą z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi i mięśniakami o średnicy 3 cm lub większej, zwłaszcza jeśli poziom hemoglobiny wynosi 102 g na litr lub mniej. • Jeśli kobieta wykazuje oznaki i objawy niewydolności wątroby, należy odstawić octan uliprystalu i pilnie przeprowadzić testy czynności wątroby. <p>Należy pamiętać, że skuteczność leczenia farmakologicznego HMB może być ograniczona u kobiet z mięśniakami o średnicy znacznie większej niż 3 cm.</p> <p>Przed zaplanowaniem embolizacji tętnicy macicznej lub miomektomii należy wykonać badanie ultrasonograficzne macicy i mięśniaka(-ów) kobiety. Jeśli potrzebne są dalsze informacje na temat położenia mięśniaka, jego wielkości, liczby i unaczynienia, należy rozważyć MRI.</p> <p>Rozważ ablację endometrium drugiej generacji jako opcję leczenia kobiet z HMB i mięśniakami o średnicy 3 cm lub większej, które spełniają kryteria określone w instrukcjach producenta.</p> <p>Jeśli leczenie nie powiedzie się, należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozważyć dalsze badania w celu ponownej oceny przyczyny HMB, biorąc pod uwagę wyniki poprzednich dochodzeń i • zaoferować alternatywne leczenie z możliwością wyboru opcji opisanych w początkowych zaleceniach. <p>Jeśli mięśniaki macicy powodują powiększenie lub zniekształcenie macicy, należy rozważyć wstępne leczenie analogiem hormonu uwalniającego gonadotropinę przed histerektomią i miomektomią (zastosowanie pozarejestrowane niektórych analogów hormonów uwalniających gonadotropiny).</p> <p>Nie podano siły poszczególnych zaleceń.</p>
American College of Obstetricians and Gynecologists	<p><u>Zalecenia oparte na dobrych i spójnych dowodach naukowych (poziom A).</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Agonisty hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH), z lub bez dodatkowej terapii hormonalnej, są zalecane do krótkotrwałego leczenia AUB-L (nieprawidłowe

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>ACOG 2021 USA https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2021/06/management-of-symptomatic-uterine-leiomyomas</p>	<p>krwawienia maciczne związane z mięśniakami, ang. abnormal uterine bleeding associated with leiomyomas) i powiększenia macicy związane z mięśniakami gładkimi macicy oraz jako pomost do innych strategii leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Embolizacja tętnic macicznych (UAE) jest zalecana jako zabieg interwencyjny w leczeniu mięśniaków gładkokomórkowych macicy u pacjentek, które pragną zachować macicę i zostały pouczone o ograniczonych dostępnych danych dotyczących wyników reprodukcyjnych. • Gdy histerektomia jest wybrana do chirurgicznego leczenia objawowych mięśniaków gładkokomórkowych macicy, zawsze, gdy to możliwe, zalecana jest najmniej inwazyjna droga, a dostęp dopochwowy jest preferowany wśród minimalnie inwazyjnych podejść, gdy jest to wykonalne. <p><u>Zalecenia oparte na ograniczonych lub niespójnych dowodach naukowych (Poziom B).</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doustnego antagonistę GnRH z hormonalną terapią wspomagającą można rozważyć w leczeniu AUB-L przez okres do 2 lat. • W leczeniu AUB-L można rozważyć zastosowanie 52 mg LNG-IUD. • Kwas traneksamowy można rozważyć w leczeniu AUB-L. • Laparoskopowa ablacja falami o częstotliwości radiowej może być uważana za minimalnie inwazyjną opcję leczenia w leczeniu objawowych mięśniaków gładkokomórkowych u pacjentek pragnących zachować macicę i zostały pouczone o ograniczonych dostępnych danych dotyczących wyników reprodukcyjnych. • Miomektomia jest zalecana jako opcja postępowania chirurgicznego w przypadku objawowych mięśniaków gładkokomórkowych u pacjentek, które pragną zachować macicę lub przyszłą ciążę i są poinformowane o ryzyku nawrotu. • Gdy miomektomia jest wybrana do chirurgicznego leczenia objawowych mięśniaków gładkokomórkowych macicy, należy rozważyć minimalnie inwazyjne podejście, jeśli jest to wykonalne i właściwe. • Histerektomia jest zalecana jako ostateczna opcja postępowania chirurgicznego w leczeniu AUB-L i dużych objawów związanych z mięśniakami gładkokomórkowymi macicy u pacjentek, które nie chcą w przyszłości mieć dziecka lub nie chcą zachować macicy i są poinformowane o długotrwałych zagrożeniach dla zdrowia. <p><u>Rekomendacje oparte przede wszystkim na konsensusie i opinii ekspertów (Poziom C).</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Postępowanie wyczekujące w przypadku mięśniaków gładkokomórkowych macicy można rozważyć u pacjentek z objawami lub u pacjentek, które nie wymagają interwencji. • Wśród pacjentek z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi bez mięśniaków gładkokomórkowych macicy, złożone hormonalne środki antykoncepcyjne i tabletki zawierające wyłącznie progestagen zmniejszają utratę krwi menstruacyjnej i są uważane za rozsądną opcję początkowego leczenia, chociaż wydaje się, że 52-mg LNG-IUD zapewnia większą redukcję utraty krwi menstruacyjnej. Ekstrapolując, złożone i zawierające wyłącznie progestagen hormonalne środki antykoncepcyjne są rozsądną opcją do rozważenia w leczeniu obfitych krwawień miesięczkowych u pacjentek z mięśniakami gładkokomórkowymi macicy, chociaż bezpośrednie dane potwierdzające ich skuteczność są ograniczone. <p><u>Jakość dowodów</u></p> <p>I Dowody uzyskane z co najmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego badania RCT.</p> <p>II-1 Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych badań kontrolowanych bez randomizacji.</p> <p>II-2 Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych kohortowych lub kliniczno-kontrolnych badań analitycznych, najlepiej z więcej niż jednego ośrodka lub grupy badawczej.</p> <p>II-3 Dowody uzyskane z wielu szeregów czasowych z interwencją lub bez. Dramatyczne wyniki w niekontrolowanych eksperymentach również można uznać za tego typu dowody.</p> <p>III Opinie uznanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach komisji eksperckich.</p> <p><u>Klasyfikacja rekomendacji:</u></p> <p>Poziom A — zalecenia oparte są na dobrych i spójnych dowodach naukowych.</p> <p>Poziom B — zalecenia oparte są na ograniczonych lub niespójnych dowodach naukowych.</p> <p>Poziom C — Rekomendacje opierają się głównie na konsensusie i opinii ekspertów.</p>
<p>Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników</p>	<p><u>Wytyczne opublikowane przed datą rejestracji ocenianego leku.</u></p> <p>Histerektomia zapewnia najbardziej skuteczny sposób leczenia mięśniaków macicy oraz eliminuje ryzyko powstawania nowych, ale ten sposób terapii często jest nie do zaakceptowania dla wielu</p>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>PTGP 2017 Polska https://www.ptgin.pl/sites/scm/files/2021-09/06.2017%20-%20Farmakoterapia%20mi%C4%99%C5%9Bniak%C3%B3w%20macy.pdf</p>	<p>kobiet. Wybór oszczędzającego sposobu leczenia jest uzależniony od wielkości, liczby oraz lokalizacji mięśniaków, a przede wszystkim występujących objawów klinicznych z nimi związanych. W każdym indywidualnym przypadku należy też brać pod uwagę plany prokreacyjne pacjentki. W porównaniu z laparotomią i minilaparotomią zaletami technik laparoskopowych są między innymi krótszy pobyt w szpitalu oraz mniejsze nasilenie bólu pooperacyjnego zgłaszanego przez pacjentki. W przypadku występowania mięśniaków dużych rozmiarów techniki laparoskopowe wiążą się z większym ryzykiem wystąpienia pooperacyjnej rozsianej mięśniakowości. Donnez i wsp. proponują następujące kryteria kwalifikacji pacjentek do oszczędzających zabiegów operacyjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> > laparoskopową miomektomię należy rozważyć, gdy: <ul style="list-style-type: none"> • mięśniaki mają wielkość < 10–12 cm, • występują nie więcej niż 3 lub 4 śródścienne mięśniaki, • występują śródścienne mięśniaki wielkości > 3–5 cm zniekształcające jamę macicy w przypadku pacjentek leczonych z powodu niepłodności; > histeroskopową miomektomię należy rozważyć, gdy: <ul style="list-style-type: none"> • mięśniaki podśluzówkowe mają wielkość ≤ 5 cm, • występują częściowo śródścienne mięśniaki wielkości > 5–6 cm modelujące jamę macicy (w niektórych przypadkach zabieg może być dwuetapowy); > laparoskopową histerektomię rekomenduje się wtedy, gdy wielkość macicy nie przekracza jej wielkości w 13.–14. tygodniu ciąży; > we wszystkich innych przypadkach powinna być brana pod uwagę laparotomia. <p>Dla pewnej grupy pacjentek skutecznymi metodami leczenia objawowych mięśniaków macicy mogą być embolizacja tętnic macicznych (UAE, uterine artery embolization) lub terapia zogniskowaną wiązką ultradźwięków (FUS, focused ultrasound surgery), ale ciągle nie są to metody powszechnie stosowane.</p> <p>W leczeniu objawowym można stosować progestageny, szczególnie systemy wewnątrzmacicznego uwalniania progestagenów, a także dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne, chociaż nie zostały one zarejestrowane do tego rodzaju leczenia. Stosowanie progestagenów jest obarczone ryzykiem występowania krwawień przełomowych, mogą one też czasami promować wzrost mięśniaków, dlatego ta grupa leków znajduje zastosowanie raczej w zmniejszaniu objawów, a nie zwalczaniu mięśniaków. Grupą leków zarejestrowanych do leczenia mięśniaków macicy przed zabiegiem operacyjnym są agonisty gonadotropiny. Negatywnymi cechami terapii tymi lekami są subiektywne objawy niepożądane zgłaszane przez leczone kobiety oraz następstwa kliniczne hipooestrogenizmu uniemożliwiające ich długotrwałe stosowanie. Progesteron odgrywa kluczową rolę w patogenezie mięśniaków macicy. Udowodniono, że pobudza on proliferację tkanki mięśniaka, a także zmniejsza nasilenie apoptozy komórek. Selektywne modulatory receptora progesteronowego mają bardzo szeroki zakres działania narządowego — od działania antagonistycznego, przez działanie mieszane, do aktywności antagonistycznej.</p> <p>Octan uliprystalu (UPA, ulipristal acetate) jest selektywnym modulatorem receptora progesteronowego stosowanym do leczenia mięśniaków macicy. Zapewnia skuteczną kontrolę krwawień miesięczkowych oraz powoduje zmniejszenie objętości mięśniaków.</p> <p>Nie podano siły poszczególnych zaleceń.</p>
<p>The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada SOGC 2019 Kanada https://www.jogc.com/article/S1701-2163(19)30026-X/abstract</p>	<p>Wytyczne opublikowane przed datą rejestracji ocenianego leku.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Długotrwałe przerywane podawanie selektywnych modulatorów receptora progesteronu może być stosowane w leczeniu objawów związanych z mięśniakami i jest ogólnie bezpieczne, dobrze tolerowane i skuteczne (I-B). • Kobiety leczone octanem uliprystalu powinny być poddane badaniom przesiewowym pod kątem ryzyka zaburzeń czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz co miesiąc monitorowane pod kątem aktywności enzymów wątrobowych podczas kursów leczenia i 2 do 4 tygodni po zakończeniu leczenia. Lekarze powinni być świadomi objawów niewydolności wątroby, a pacjenci powinni być poinformowani o objawach niewydolności wątroby (III-C). • Wykazano, że agonisty hormonu uwalniającego gonadotropiny zmniejszają wielkość mięśniaka, łagodzą niedokrwistość i zmniejszają prawdopodobieństwo okołoperacyjnych transfuzji krwi (I-A). • Niedokrwistość przedoperacyjna (hemoglobina <120 g/dl) przed planowym zabiegiem ginekologicznym wiąże się z niepożądanymi wynikami. Należy podejmować próby

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p>skorygowania niedokrwistości za pomocą supresji menstruacyjnej i/lub terapii żelazem (II-A).</p> <p><u>Ocena jakości dowodów:</u></p> <p>I: Dowody uzyskane z co najmniej 1 prawidłowo przeprowadzonego badania RCT</p> <p>II-1: Dowody z dobrze zaprojektowanych kontrolowanych badań bez randomizacji</p> <p>II-2: Dowody z dobrze zaprojektowanej kohorty (prospektywnej lub retrospektywnej) lub badania kliniczno-kontrolne, najlepiej z więcej niż 1 ośrodka lub grupy badawczej</p> <p>II-3: Dowody uzyskane z porównań między okresami lub miejscami z interwencją lub bez. Spektakularne wyniki z badań bez grupy kontrolnej (takich jak wyniki leczenia penicyliną w latach 40.) można również zaliczyć do tej kategorii.</p> <p>III: Opinie uznanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, opracowania opisowe lub sprawozdania komisji eksperckich</p> <p><u>Klasyfikacja rekomendacji:</u></p> <p>A. Istnieją mocne dowody, aby zalecić interwencję.</p> <p>B. Istnieją przekonujące dowody, aby zalecić interwencję.</p> <p>C. Istniejące dowody są sprzeczne i nie pozwalają na sformułowanie zalecenia za lub przeciw zastosowaniu danej interwencji; jednakże inne czynniki mogą wpłynąć na podjęcie decyzji.</p> <p>D. Istnieją przekonujące dowody, aby odradzić zastosowanie danej interwencji.</p> <p>E. Istnieją dobre dowody, aby odradzić zastosowanie danej interwencji.</p> <p>I. Nie ma wystarczających dowodów (w ilości lub jakości), aby wydać zalecenie; jednakże inne czynniki mogą wpłynąć na podjęcie decyzji.</p>

Odnaleziono 4 wytyczne.

W żadnym z odnalezionych dokumentów nie wymieniono z nazwy analizowanej interwencji (zarówno jako substancji czynnej jak i nazwy handlowej).

Niemniej jednak w wytycznych amerykańskich ACOG 2021 zaleca się w leczeniu nietypowego krwawienia zastosowanie doustnego antagonisty GnRH z hormonalną terapią wspomagającą, czyli grupy leków, do których należy analizowana interwencja.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Dotychczas w Agencji ocenie poddawano jeden produkt leczniczy stosowany w leczeniu mięśniaków macicy. Był to produkt Esmya zawierający substancję czynną octan uliprystalu. Esmya była przedmiotem oceny w Agencji dwukrotnie, w 2014 r. i 2016 r. i zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji wydali pozytywne opinie w odniesieniu do objęcia refundacją leku Esmya we wnioskowanych wskazaniach. Oba wnioskowane wskazania obejmowały leczenie przedoperacyjne, tj. w 2014 r. było to "leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia", natomiast w 2016 r. było to "przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy".

Należy mieć na uwadze, że analizowany produkt leczniczy Ryeqo nie posiada zapisu o zastosowaniu go w leczeniu przedoperacyjnym we wskazaniu rejestracyjnym.

Poniżej zamieszczono szczegóły Rekomendacji Prezesa Agencji i Stanowisk Rady Przejrzystości dotyczących leku Esmya:

- Rekomendacja nr 64/2016 z dnia 21 października 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Esmya, uliprystal acetate, tabl., 5 mg, 28 tabl., we wskazaniu: „*Przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy*”.

Prezes Agencji **rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Esmya, uliprystal acetate, tabl., 5 mg, 28 tabl., we wskazaniu: „*Przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy*” **pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka typu „cap”**.

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/162/REK/RP_Esmya_64_2016_KW.pdf

- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 108/2016 z dnia 17 października 2016 roku w sprawie oceny leku Esmya (uliprystal acetate) kod EAN: 5909990958436, we wskazaniu: przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy Rada Przejrzystości uznaje za **zasadne** objęcie refundacją produktu leczniczego Esmya (uliprystal acetate), tabletki, 5 mg, 28 tabletek, kod EAN 5909990958436, we wskazaniu: przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy, w ramach odrębnej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową.

Jednocześnie Rada uważa, że cena detaliczna leku powinna ulec znacznemu obniżeniu oraz uznaje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/162/SRP/U_406_20161017_stanowisko_108_Esmya_w_ref.pdf

- Rekomendacja nr 264/2014 z dnia 29 grudnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Esmya, octan uliprystalu; tabl. 5 mg, 28 tabl., we wskazaniu: leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia.

Prezes Agencji **rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Esmya, uliprystal acetate; tabl. 5 mg, 28 tabl., we wskazaniu: *leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia*.

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/237/REK/RP_264_2014_Esmya.pdf

- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 371/2014 z dnia 29 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Esmya (uliprystal acetate) (EAN: 5909990958436) we wskazaniu: leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia.

Rada Przejrzystości uważa za **zasadne** objęcie refundacją produktu leczniczego Esmya (uliprystal acetate), tab. 5 mg; 28 tabl.; kod EAN 5909990958436, we wskazaniu: *leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia*,

z ograniczeniem stosowania do 3-ch miesięcy, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom za odpłatnością ryczałtową. Wobec niepewności analizy ekonomicznej, Rada Przejrzystości uważa za konieczne obniżenie kosztów terapii, na przykład poprzez wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka.

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/237/SRP/U_46_732_141229_stanowisko_371_Esmya_w_ref.pdf

Aktualnie, decyzją Głównego Inspektora Farmaceutycznego z dnia 13.03.2020, produkt leczniczy Esmya (ulipristali acetate), tabletki, 5 mg został wstrzymany w obrocie na terenie całego kraju. (<https://rdg.ezdrowie.gov.pl/Decision/DownloadAttachment?id=1217>). Również inne produkty lecznicze zawierające substancję czynną ulipristali acetate w dawce 5 mg zostały wstrzymane w obrocie, tj. Ulipristal Acetate Gedeon Richter, Ulipristal acetate, tabletki, 5 mg; Ulimyo, Ulipristali acetate, tabletki, 5 mg oraz Ulipristal Alvogen, Ulipristali acetate, tabletki powlekane, 5 mg (Rejestr Decyzji GIF <https://rdg.ezdrowie.gov.pl/>).

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR
 - leczenie chirurgiczne: histerektomia, miomektomia, embolizacja tętnic macicznych, ablacja endometrium;
 - farmakoterapia: octan uliprystalu (aktualnie wycofany z obrotu w PL), zarejestrowany w UE do leczenia kobiet, gdy embolizacja mięśniaka macicy i/lub opcje leczenia chirurgicznego są nieodpowiednie lub zawodły; agonisty GnRH w krótkotrwałym leczeniu przedoperacyjnym (goserelina, leuprorelina, nafarelina i triptorelina). Stosuje się różne terapie skojarzone GnRH w celu zmniejszenia wpływu na BMD i objawy pomenopauzalne (np. skojarzone estrogeny i progestyny, octan medroksyprogesteronu, tibolon itp.), aby wydłużyć czas leczenia agonistami GnRH, chociaż żaden z nich nie został zatwierdzony do stosowania w połączeniu z agonistą GnRH w UE; antagonisty GnRH (zarejestrowane poza UE);

Spośród opcji terapeutycznych wymienianych w wytycznych wymienia się m.in. analogi GnRH lub agonisty GnRH. Relugoliks, stanowiący główny składnik leku Ryeqo należy do grupy analogów GnRH (ściśle do antagonistów), stąd wg informacji z EPAR za potencjalny komparator można ewentualnie uznać substancję należącą do grupy analogów GnRH (goserelina, leuprorelina czy triptorelina).

- wg odnalezionych wytycznych klinicznych
 - NICE: histeroskopowe usunięcie mięśniaków, LNG-IUS, kwas traneksamowy, NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne), złożona antykoncepcja hormonalna, cykliczne progestageny doustne, ablacja endometrium drugiej generacji, embolizacja tętnicy macicznej, miomektomia, histerektomia, octan uliprystalu, analogi GnRH;
 - ACOG: agonisty GnRH z lub bez dodatkowej terapii hormonalnej, embolizacja tętnic macicznych, kwas traneksamowy, laparoskopowa ablacja falami o częstotliwości radiowej, miomektomia, histerektomia, postępowanie wyczekujące, LNG-IUD, hormonalne środki antykoncepcyjne złożone lub zawierające wyłącznie progestagen;
 - SOGC: selektywne modulatory receptora progesteronu, agonisty GnRH;
 - PTGP: histerektomia, laparoskopowa miomektomia, histeroskopowa miomektomia, laparoskopowa histerektomia, laparotomia, embolizacja tętnic macicznych, terapia zogniskowaną wiązką ultradźwięków, progestageny (systemy wewnątrzmacicznego uwalniania progestagenów, a także dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne), agonisty GnRH, selektywne modulatory receptora progesteronowego (octan uliprystalu);

Spośród opcji terapeutycznych wymienianych w wytycznych wymienia się m.in. analogi GnRH lub agonisty GnRH. Relugoliks, stanowiący główny składnik leku Ryeqo należy do grupy analogów GnRH (ściśle do antagonistów), stąd wg informacji z odnalezionych wytycznych klinicznych za potencjalny komparator można ewentualnie uznać substancję należącą do grupy analogów GnRH (goserelina, leuprorelina czy triptorelina);

- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: w badaniu stosowano placebo.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. w ocenianym wskazaniu nie są refundowane żadne substancje czynne.

Ponadto zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie żadna technologia lekowa nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w przedoperacyjnym leczeniu mięśniaków macicy.

Natomiast wśród świadczeń uwzględnionych w Wykazie świadczeń gwarantowanych (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 31 grudnia 2020 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego) znajduje się świadczenie "Usunięcie mięśniaka macicy" (Kod ICD-9 68.291).

Zgodnie z informacją z AWA dla leku Esmya (OT.4350.12.2016) zabiegi dotyczące usunięcia mięśniaków macicy wykonuje się w ramach dwóch grup kodów JGP: M13 Duże zabiegi górnej części układu rozrodczego i M14 Średnie zabiegi górnej części układu rozrodczego

Dla grupy M13 wybrano kody 68.41 Proste wycięcie macicy, 68.391 Nadszyjkowe wycięcie macicy, 68.312 Nadszyjkowe usunięcie macicy w asyście laparoskopowej [LASH] oraz 68.59 Inne wycięcie macicy drogą pochwową, natomiast dla grupy JGP M14 wybrano kod kierunkowy 68.291 Usunięcie mięśniaka macicy. Na podstawie powyższych kodów ICD-9 wybrano w grupie M13 przeprowadzenie operacji histerektomii, natomiast w grupie M14 miomektomii.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Spośród leków dopuszczonych do obrotu na terenie RP w leczeniu mięśniaków macicy zarejestrowano jedynie produkty lecznicze zawierające **agonisty GnRH**:

1) tryptorelinę:

- Diphereline SR 3,75 w „leczeniu włókniakomięśniaków macicy w zakresie przygotowania do zabiegu chirurgicznego lub u pacjentek, których nie zakwalifikowano do zabiegu chirurgicznego”
- Decapeptyl Depot w „przygotowaniu do leczenia operacyjnego objawowych mięśniaków macicy w przypadku, kiedy wskazane jest zmniejszenie wielkości mięśniaków przed planowanym zabiegiem”. Z uwagi na możliwy wpływ na gęstość kości, leczenie bez zastosowania terapii addycyjnej nie powinno trwać dłużej niż 6 miesięcy.

2) goserelinę:

- Reseligo 3,6 mg we wskazaniu „włókniaki macicy: przed zabiegiem operacyjnym, w połączeniu z preparatami żelaza w celu poprawy parametrów hematologicznych u pacjentek z niedokrwistością”.
- Xanderla 3,6 mg we wskazaniu „włókniaki macicy: przed zabiegiem operacyjnym, w połączeniu z preparatami żelaza w celu poprawy parametrów hematologicznych u pacjentek z niedokrwistością z włókniakami”.
- Zoladex 3,6 mg we wskazaniu „włókniaki macicy: w połączeniu z preparatami żelaza przed zabiegiem operacyjnym prowadzi do poprawy parametrów hematologicznych”.

3) leuprorelinę

- Lucrin Depot 3,75 mg we wskazaniu „leczenie mięśniaków gładkokomórkowych macicy (leiomyoma uteri) przez okres nie dłuższy niż 6 miesięcy. Leczenie można stosować przed zabiegiem chirurgicznym usunięcia mięśniaków lub macicy. Może też być ono stosowane w celu zmniejszenia nasilenia objawów u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, które nie chcą poddać się zabiegowi chirurgicznemu.”

Jednak leki te nie są refundowane w analizowanym wskazaniu.

Ponadto z analizy ich Charakterystyk Produktów Leczniczych wynika, że ww. leki można stosować maksymalnie 6 miesięcy.

W leczeniu krwotoku miesięczkowego i krwotoku macicznego zarejestrowany jest kwas traneksamowy (Exacyl), jednak nie jest to lek refundowany.

Natomiast w leczeniu bolesnego miesiączkowania refundowane są preparaty zawierające substancję czynną ibuprofen (Ibuprofen Hasco i Ibuprofen Polfarmex).

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Mięśniaki macicy są łagodnymi, monoklonalnymi, wrażliwymi na hormony guzami mięśni gładkich macicy. Na wrażliwość hormonalną mięśniaków macicy wskazują te same obserwacje kliniczne, które obserwuje się w przypadku endometriozy: rozwój w wieku rozrodczym (aktywność hormonalna) i regresja po menopauzie. Jest to najczęstszy nowotwór żeńskiego układu rozrodczego u kobiet przed menopauzą.

Wg informacji z EPAR, przegląd systematyczny publikacji opublikowanych w okresie od stycznia 1995 r. do kwietnia 2015 r. wykazał, że zapadalność na mięśniaki macicy waha się od 217 do 3 745 przypadków na 100 000 kobietolat, w zależności od badanych populacji i metod diagnostycznych, a chorobowość waha się od 4,5 do 68,6% w zależności od populacji badania i metod diagnostycznych.

Chorobowość wzrasta wraz z wiekiem kobiet i jest największa w grupie wiekowej 50-54 lata.

Wiele kobiet z mięśniakami macicy nie ma objawów i choroba może nie zostać zdiagnozowana. Wśród kobiet, które doświadczają objawów, typowe objawy mięśniaków macicy obejmują obfite krwawienia miesiączkowe, plamienia/krwawienia między miesiączkami, zaparcia/wzdęcia/biegunkę, pasaż skrzepów i ucisk w miednicy. Po obfitych krwawieniach miesiączkowych ból jest drugim najbardziej uciążliwym objawem dla kobiet z mięśniakami macicy. Prawie połowa kobiet z mięśniakami macicy zgłasza znaczne bolesne miesiączkowanie, które może rozpocząć się wcześniej w cyklu menstruacyjnym i trwać dłużej niż zwykle skurcze menstruacyjne. Mięśniaki zniekształcające jamę macicy są często związane z niedokrwistością z niedoboru żelaza (wtórną do krwawienia) i bezpłodnością. Jeśli pacjentka jest w stanie zająć się ciążą z mięśniakiem zajmującym jamę macicy, jest również bardziej prawdopodobne, że doświadczy niekorzystnych wyników ciąży, w tym nawracających poronień, nieprawidłowego łożyska (tj. łożysko przodujące), wad płodu, porodu przedwczesnego, cięcia cesarskiego

i krwotok poporodowy. Mięśniaki w innych lokalizacjach, a mianowicie podtypy śródścienne (dobrze oddzielone od jamy macicy) i podsurowicze, są częściej związane z uciskiem miednicy, bólem miednicy, dyspareunią, dyschezją, przewlekłymi zaparciami i nietrzymaniem moczu.

Pęknięcie mięśniaków macicy powodujące zagrożający życiu krwotok jest niezwykle rzadkie, a tylko około 10 przypadków zgłoszono w ciągu ostatniej połowy dekady.

Podstawą leczenia objawowego mięśniaka jest operacja. Najczęstszą procedurą jest histerektomia, ale opracowano mniej inwazyjne procedury, zwłaszcza gdy pacjentka chce zachować płodność i/lub jej macicę. Mniej inwazyjne procedury obejmują miomektomię i embolizację tętnicy macicznej. Ablację endometrium można również zastosować, gdy dominującym objawem jest krwawienie, rozmiar macicy jest stosunkowo mały, a płodność nie stanowi problemu.

Według EMA potencjalnym obszarem terapeutycznym, gdzie może występować niezaspokojona potrzeba zdrowotna jest *długotrwałe leczenie mięśniaków macicy*.

Tylko jeden produkt leczniczy jest dopuszczony do długotrwałego leczenia mięśniaków o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, tj. Esmya. Jednak jego zastosowanie ograniczono do leczenia kobiet, gdy embolizacja mięśniaka macicy i/lub opcje leczenia chirurgicznego nie są odpowiednie lub zawiodły.

Agonisty GnRH są dopuszczone tylko do krótkotrwałego stosowania przedoperacyjnego (3-6 miesięcy) ze względu na niekorzystny wpływ na BMD. Długotrwałe leczenie objawów mięśniaków macicy, które można bezpiecznie podawać przez dłuższy czas bez niekorzystnego wpływu na BMD, spełnia niezaspokojoną potrzebę medyczną u kobiet w wieku rozrodczym, które nadal chcą mieć dzieci i dlatego niechętnie poddają się operacji.

Ponadto, w przeciwieństwie do agonistów GnRH, które są podawane raz w miesiącu w postaci podskórnego implantu, produkt Ryeqo podawany jest doustnie raz dziennie.

Zapoznając się z powyższymi informacjami przedstawionymi przez EMA należy mieć na uwadze, że wśród wymienianych w EPAR i wytycznych klinicznych nielekowych metod leczenia mięśniaków macicy znalazły się też

mniej inwazyjne procedury, zwłaszcza gdy pacjentka chce zachować płodność i/lub macicę. Mniej inwazyjne procedury obejmują miomektomię i embolizację tętnicy macicznej.

Istotną kwestią jest również fakt, że celem leczenia analizowanym produktem Ryeqo (skojarzenie relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu - REL/E2/NETA) nie jest wyleczenie, ale łagodzenie objawów.

Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*) dla wskazania Mięśniaki macicy (kody ICD-10 przypisane w bazie GBD D25-D26):

DALY liczba bezwzględna ogółem:

Ogółem: 5 355,6 (2 549,1 - 10 131,8)

Kobiety: 5 355,6 (2 549,1 - 10 131,8)

DALY/100 tys. wskaźnik surowy ogółem:

Ogółem: 13,9 (6,6 - 26,4)

Kobiety: 27,0 (12,9 - 51,1)

Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*) dla wskazania Mięśniaki macicy (kody ICD-10 przypisane w bazie GBD D25-D26):

YLL liczba bezwzględna ogółem:

Ogółem: 17,3 (7,9 - 83,7)

Kobiety: 17,3 (7,9 - 83,7)

YLL/100 tys. wskaźnik surowy ogółem:

Ogółem: 0,0 (0,0 - 0,2)

Kobiety: 0,1 (0,0 - 0,4)

Interpretując powyższe współczynniki należy mieć na uwadze, że dane dla mięśniaków macicy są raportowane w bazie GBD łącznie za pomocą kodów ICD-10 D25 (Mięśniak gładkokomórkowy macicy) i D26 (Inne niezłośliwe nowotwory macicy), więc dane te obejmują również inne niż mięśniaki gładkokomórkowe macicy (wskazanie zarejestrowane dla Ryeqo) niezłośliwe nowotwory macicy.

3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie przeprowadzone w bazie Biomedtracker w dniu 03.02.2022 r.

Technologia	Substancja czynna	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych/Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) w określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Data zatwierdzenia/ Planowana data zatwierdzenia
Acessa System	-	Acessa Health Inc.	Device Miscellaneous	-	Dopuszczony do obrotu	100% (jak średnia)	100%	06/2010
Asoprisnil	Asoprisnil	AbbVie Inc.	Receptor progesteronowy	Steroid	Zawieszony	N/A	-	N/A
Bearing nsPVA Embolization Particles	-	Merit Medical Systems Inc.	Device Miscellaneous	-	Dopuszczony do obrotu	100% (jak średnia)	100%	06/2013
Contour PVA	-	Boston Scientific Corporation	Device Miscellaneous	-	Dopuszczony do obrotu	100% (jak średnia)	100%	05/1987
Disposable Hysteroscopic Polyp Snare	-	Cook Group, Inc.	Device Miscellaneous	-	Dopuszczony do obrotu	0% (jak średnia)	100%	N/A
Ekobi 500 Embolization Microspheres	-	IMBiotechnologies Ltd.	Device Miscellaneous	-	Faza rozwojowa	N/A	-	N/A
EmboGold Microspheres	-	Merit Medical Systems Inc.	Device Miscellaneous	-	Dopuszczony do obrotu	0% (jak średnia)	100%	11/2002
Embozene Tandem Microspheres	-	Siemens AG	Device Miscellaneous	-	Dopuszczony do obrotu	100% (jak średnia)	100%	02/2014
ExAblate System	-	INSIGHTEC Ltd.	Device Miscellaneous	-	Dopuszczony do obrotu	100% (jak średnia)	100%	10/2004
FemVue Catheter System	-	Femasys Inc.	Device Miscellaneous	-	Dopuszczony do obrotu	100% (jak średnia)	100%	06/2009
Fezolinetant	fezolinetant	Astellas Pharma, Inc.	Receptor neurokininy	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A		N/A
HydroPearl Microspheres		Terumo Corporation	Device Miscellaneous	-	Dopuszczony do obrotu	100% (jak średnia)	100%	12/2015
Lupron	leuprolide acetate	AbbVie Inc.	Receptor GnRH	Peptyd	Dopuszczony do obrotu	100% (jak średnia)	100%	10/1990
LY01007	triptorelin acetate	Luye Pharma Group, Ltd.	GnRH	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A	-	N/A

OptiSphere	-	Teleflex Incorporated	Device Miscellaneous	-	Badania kliniczne prowadzone poza USA	N/A	-	N/A
Orgovyx	relugolix	Myovant Sciences Ltd.	Receptor GnRH	Mała cząsteczka	Dopuszczony do obrotu	100% (jak średnia)	100%	05/2021
Orilissa	elagolix	AbbVie Inc.	Receptor GnRH	Mała cząsteczka	Dopuszczony do obrotu	100% (jak średnia)	100%	05/2020
PRA-027	-	Pfizer Inc.	Receptor progesteronowy	Mała cząsteczka	Zawieszony	N/A		N/A
Proellex (Oral)	telapristone acetate	AbbVie Inc.	Receptor progesteronowy	Steroid	Faza IIb	6% (10% poniżej średniej)		N/A
Proellex-V	telapristone acetate	Allergan plc	Receptor progesteronowy	Steroid	Zawieszony	N/A		N/A
PVA Foam Embolization Particles	-	Cook Group, Inc.	Device Miscellaneous	-	Dopuszczony do obrotu	100% (jak średnia)	100%	12/2008
Sonallevé MR-HIFU	-	Profound Medical Corporation	Device Miscellaneous	-	Dopuszczony do obrotu w Europie	N/A		N/A
Sonata System	--	Gynesonics, Inc	Device Miscellaneous	-	Dopuszczony do obrotu	100% (jak średnia)	100%	08/2018
TRUCLEAR System		Medtronic plc	Device Miscellaneous	-	Dopuszczony do obrotu	100% (jak średnia)	100%	12/2003
Ulipristal Acetate	ulipristal acetate	AbbVie Inc.	Receptor progesteronowy	Mała cząsteczka	Faza III	27% (10% poniżej średniej)	40%	N/A
Vilaprisan	-	Bayer AG	Receptor progesteronowy	Mała cząsteczka	Wstrzymanie	34% (3% poniżej średniej)		N/A
Xiaflex	collagenase clostridium histolyticum	Endo International plc	Collagen	Białko	Faza I	13% (jak średnia)	13%	N/A
Yselty	linzagolix	ObsEva SA	Receptor GnRH	Mała cząsteczka	NDA	71% (11% powyżej średniej)	54%	09/2022

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Szacowania populacji dokonano na podstawie danych z GUS oraz EPAR Ryeqo.

Przyjęto następujące założenia:

- 1) Dorosłe kobiety w wieku prokreacyjnym (18 – 49 lat) na bazie danych GUS: 8 299 795 (stan w dniu 30 VI 2021 r.)
- 2) Odsetek kobiet z klinicznie uchwytymi mięśniakami macicy : 25% (EPAR Ryeqo)
- 3) Odsetek kobiet z mięśniakami macicy wymagającymi leczenia: 25% (EPAR Ryeqo)

W punkcie 3. wykorzystano założenie o „odsetku kobiet z mięśniakami macicy wymagającymi leczenia”, ponieważ ani w literaturze ani w EPAR Ryeqo nie odnaleziono odsetka "mięśniaków macicy o umiarkowanych do ciężkich objawach".

Jako dolną i górną wartość oszacowań przyjęto zakres +/- 10%.

Nowe przypadki rocznie podano na podstawie EPAR Ryeqo.

Jako szacowaną populację w 1. i 2. roku przyjęto arbitralnie 20% wielkości wyjściowej populacji docelowej (mając na uwadze, że pozostała część pacjentek będzie leczona metodami chirurgicznymi lub innymi metodami farmakoterapii). Jako dolną i górną wartość oszacowań przyjęto zakres +/- 10%.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 217 – 3 745

Liczba osób leczonych rocznie: Brak

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 518 737 (466 863 – 570 611)

Szacowana populacja w pierwszym roku: 103 747 (93 373 – 114 122)

Szacowana populacja w drugim roku: 207 495 (186 745 – 228 244)

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Wielkość populacji docelowej oszacowano na 518 737 pacjentek (min. 466 863, max. 570 611). Szacowana populacja w 1. i 2. roku (20% populacji docelowej) to odpowiednio: 103 747 pacjentek (min. 93 373, max. 114 122) i 207 495 pacjentek (min. 186 745, max. 228 244).

Należy mieć na uwadze, że oszacowania te są obarczone niepewnościami związanymi z brakiem danych dotyczących nasilenia objawów (nieznany odsetek kobiet z mięśniakami macicy dającymi od umiarkowanych do ciężkich objawów) czy też brakiem danych dotyczących obecnie stosowanych metod leczenia, a co za tym idzie potencjalnym udziałem w rynku analizowanej technologii.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących relugoliks, estradiol, octan noretysteronu we wskazaniu „w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym” przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 17.01.2022 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole’a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	W leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	relugoliks, estradiol, octan noretysteronu	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	-
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, w których porównywano wnioskowaną interwencję z placebo (badania MVT-601-3001 i MVT-601-3002 typu „replicate”), 1 badanie otwarte jednoramienne stanowiące fazę przedłużoną badań RCT oraz 1 badanie oceniające skutki odstawienia leku obejmujące pacjentów z fazy przedłużonej. Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>Typ: Badanie III fazy, randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wielośrodkowe.</p> <p>Akronim: MVT-601-3001 (LIBERTY 1) 2021</p> <p>Źródło finansowania: Myovant Sciences GmbH</p>	<p>liczba ośrodków (wielo/jednośrodkowe): 80</p> <p>liczba ramion: 3</p> <p>randomizacja: Tak</p> <p>zaślepienie: Tak – podwójne</p> <p>typ hipotezy</p> <p>okres obserwacji: 24 tyg.</p> <p>inne informacje: Nie dotyczy.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety w wieku przedmenopauzalnym w wieku od 18 do 50 lat (włącznie); regularnie występujące miesiączki trwające ≤ 14 dni w cyklu od 21 do 38 dni od początku jednej miesiączki do początku następnej, według historii pacjenta przez co najmniej trzy miesiące przed 1 wizytą przesiewową; rozpoznanie mięśniaków macicy, które zostało potwierdzone przez przezpochwowe badanie ultrasonograficzne wykonane w okresie przesiewowym; co najmniej jeden mięśniak macicy musiał zostać zweryfikowany przez badacza z centrali, aby spełnić co najmniej jedno z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> a. podsurowiczy, śródścienny lub $< 50\%$ wewnątrzjamowy mięśniak podśluzówkowy o średnicy ≥ 2 cm (najdłuższa średnica), lub b. wiele małych mięśniaków o całkowitej objętości macicy ≥ 130 cm³ obfite krwawienie miesiączkowe związane z mięśniakami macicy, o czym świadczy objętość MBL ≥ 160 ml podczas 1 cyklu lub ≥ 80 ml na cykl przez 2 cykle miesiączkowe, mierzona metodą hematyny alkalicznej podczas okresu przesiewowego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> USG przezpochwowe i/lub przezbrzuszne podczas okresu przesiewowego 	<p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> REL/E2/NETA (relugoliks - 40 mg, estradiol - 1 mg, octan noretysteronu - 0,5 mg przez 24 tyg.) REL mono + opóźnione REL/E2/NETA (Monoterapia relugol ksem - 40 mg przez 12 tyg., a następnie terapia skojarzona (relugoliks - 40 mg, estradiol - 1 mg, octan noretysteronu - 0,5 mg) przez 12 tyg. <p>W niniejszej analizie będą zaprezentowane wyniki z grupy 1. REL/E2/NETA w porównaniu do grupy placebo.</p> <p><u>Komparator:</u> Placebo (tabletki i kapsułki)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Odsetek pacjentek z odpowiedzią na leczenie, którą zdefiniowano jako jednoczesne osiągnięcie objętości MBL (menstrual blood loss) < 80 ml, jak i zmniejszenie objętości MBL o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej w ciągu ostatnich 35 dni leczenia.</p> <p>Podstawowe porównanie dotyczyło odsetka pacjentek z odpowiedzią na leczenie w grupie terapii skojarzonej vs grupa placebo.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek kobiet z brakiem miesiączki; średni odsetek redukcji objętości utraty krwi miesiączkowej (MBL, ang. <i>menstrual blood loss</i>); zmiana w podskali Bleeding and Pelvic Discomfort, w ramach skali oceny nasilenia objawów Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life [UFS-QoL] dotycząca redukcji cierpienia w związku z krwawieniem, wydalaniem skrzepów krwi czy napięciem/uciskiem w okolicy miednicy odsetek pacjentek ze zwiększeniem stężenia hemoglobiny o > 2 g/dl (u pacjentek ze stężeniem hemoglobiny na początku badania $\leq 10,5$ g/dl); odsetek pacjentek z bólem o nasileniu od umiarkowanego do silnego na początku badania (wynik w skali numerycznej ≥ 4; 0 - brak bólu, 10 - najgorszy,

		<p>wykazujące patologie inne niż mięśniaki macicy, które mogą być odpowiedzialne lub przyczynić się do obfitego krwawienia miesięczkowego u pacjentki, takie jak polipy macicy lub szyjki macicy $\geq 2,0$ cm, duża prosta torbiel jajnika $> 4,0$ cm, endometriozę $> 4,0$ cm lub jakiegokolwiek inne klinicznie istotne zaburzenie ginekologiczne wymagające dalszej oceny i/lub leczenia podczas badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> • szybko powiększające się mięśniaki macicy rozpoznane przez badacza; • przejście w ciągu 6 miesięcy przed 1 wizytą przesiewową miomektomii, laparoskopowej ablacji radiofrekwencją lub jakiegokolwiek innego zabiegu chirurgicznego z powodu mięśniaków macicy, embolizacji tętnic macicznych, USG pod kontrolą rezonansu magnetycznego w przypadku mięśniaków, a także ablacji endometrium z powodu nieprawidłowego krwawienia z macicy; • waga przekraczająca limit wagi skanera DXA lub stan, który uniemożliwił prawidłowy pomiar DXA w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i bliższej części kości udowej (np. obustronna endoproteza stawu biodrowego lub implant w odcinku lędźwiowym kręgosłupa); • wyjściowa wartość z-score BMD $< -2,0$ dla kręgosłupa, całego biodra lub szyjki kości udowej; • osteoporoza (przebyta lub obecna) lub inną metaboliczną chorobą kości, nadczynność przytarczyc, hiperprolaktynemia, nadczynność tarczycy, jadłowstręt psychiczny lub niskoenergetyczne złamanie pourazowe (z pozycji stojącej) lub bezurazowe (dozwolone złamanie palców stopy, palca, czaszki, twarzy i kostki). Do badania zostali dopuszczeni pacjenci, u których nadczynność przytarczyc lub 		<p>możliwy do wyobrażenia ból), u których odnotowano minimalny ból lub brak bólu w skali numerycznej;</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana procentowa objętości największego mięśniaka; • procentowa zmiana objętości macicy; • ocena bezpieczeństwa
--	--	--	--	--

		<p>nadczynność tarczycy została skutecznie wyleczona lub u których hiperprolaktynemia została skutecznie wyleczona i/lub którzy spełniali kryteria BMD kwalifikujące do badania.</p> <p>Liczba pacjentów ogółem: poddanych randomizacji: 388</p> <p>mITT: 387</p> <p>PP: 363</p> <p>analiza bezpieczeństwa: 387</p> <p>Relugoliks/E2/NETA</p> <p>mITT: 128</p> <p>PP: 119</p> <p>analiza bezpieczeństwa: 128</p> <p>Relugoliks w monoterapii + opóźnione Relugoliks/E2/NETA</p> <p>mITT: 132</p> <p>PP: 123</p> <p>analiza bezpieczeństwa: 132</p> <p>Placebo</p> <p>mITT: 127</p> <p>PP: 121</p> <p>analiza bezpieczeństwa: 127</p>		
<p>Typ: Badanie III fazy, randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wieloośrodkowe.</p> <p>Akronim: MVT-601-3002 (LIBERTY 2) 2021</p> <p>Źródło finansowania: Myovant Sciences GmbH</p>	<p>liczba ośrodków (wieloośrodkowe): 99</p> <p>liczba ramion: 3</p> <p>randomizacja: Tak</p> <p>zaślepienie: Tak – podwójne</p> <p>typ hipotezy</p> <p>okres obserwacji: 24 tyg.</p> <p>inne informacje: Nie dotyczy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobieta w wieku przedmenopauzalnym w wieku od 18 do 50 lat (włącznie); regularnie występujące miesiączki trwające ≤14 dni w cyklu od 21 do 38 dni od początku jednej miesiączki do początku następniej, według historii pacjenta przez co najmniej trzy miesiące przed 1 wizytą przesiewową; rozpoznanie mięśniaków macicy, które zostało potwierdzone przez przechwywane badanie ultrasonograficzne wykonane w okresie przesiewowym; co najmniej jeden mięśniak macicy 	<p><u>Interwencja:</u></p> <p>1. REL/E2/NETA (relugoliks - 40 mg, estradiol - 1 mg, octan noretysteronu - 0,5 mg przez 24 tyg.)</p> <p>2. REL mono + opóźnione REL/E2/NETA (REL mono + opóźnione REL/E2/NETA: monoterapia relugol ksem - 40 mg przez 12 tyg., a następnie terapia skojarzona (relugoliks - 40 mg, estradiol - 1 mg, octan noretysteronu - 0,5 mg) przez 12 tyg.)</p> <p><u>Komparator:</u></p> <p>Placebo (tabletki i kapsułki)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Odsetek pacjentek z odpowiedzią na leczenie, którą zdefiniowano jako jednoczesne osiągnięcie objętości MBL (menstrual blood loss) <80 ml, jak i zmniejszenie objętości MBL o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej w ciągu ostatnich 35 dni leczenia.</p> <p>Podstawowe porównanie dotyczyło odsetka pacjentek z odpowiedzią na leczenie w grupie terapii skojarzonej vs grupa placebo.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek kobiet z brakiem miesiączki; średni odsetek redukcji objętości utraty krwi miesiączkowej (MBL, ang. menstrual blood loss);

		<p>musiał zostać zweryfikowany przez badacza z centrali, aby spełnić co najmniej jedno z następujących kryteriów:</p> <p>a) podsurowiczy, śródścienny lub < 50% wewnątrzjamowy mięśniak podśluzówkowy o średnicy ≥ 2 cm (najdłuższa średnica), lub</p> <p>b) wiele małych mięśniaków o całkowitej objętości macicy ≥ 130 cm³</p> <ul style="list-style-type: none"> • obfite krwawienie miesięczkowe związane z mięśniakami macicy, o czym świadczy objętość MBL ≥ 160 ml podczas 1 cyklu lub ≥ 80 ml na cykl przez 2 cykle miesięczkowe, mierzona metodą hematyny alkalicznej podczas okresu przesiewowego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Jak w badaniu MVT-601-3001</p> <p>Liczba pacjentów ogółem: poddanych randomizacji: 382</p> <p>mITT: 381</p> <p>PP: 355</p> <p>analiza bezpieczeństwa: 381</p> <p>Relugoliks/E2/NETA</p> <p>mITT: 125</p> <p>PP: 113</p> <p>analiza bezpieczeństwa: 126</p> <p>Relugoliks w monoterapii + opóźnione Relugoliks/E2/NETA</p> <p>mITT: 127</p> <p>PP: 120</p> <p>analiza bezpieczeństwa: 126</p> <p>Placebo</p> <p>mITT: 129</p> <p>PP: 122</p>		<ul style="list-style-type: none"> • zmiana w podskali Bleeding and Pelvic Discomfort, w ramach skali oceny nasilenia objawów Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life [UFS-QoL] dotycząca redukcji cierpienia w związku z krwawieniem, wydalaniem skrzepów krwi czy napięciem/uciskiem w okolicy miednicy; • odsetek pacjentek ze zwiększeniem stężenia hemoglobiny o > 2 g/dl (u pacjentek ze stężeniem hemoglobiny na początku badania $\leq 10,5$ g/dl); • odsetek pacjentek z bólem o nasileniu od umiarkowanego do silnego na początku badania (wynik w skali numerycznej ≥ 4; 0 - brak bólu, 10 - najgorszy, możliwy do wyobrażenia ból), u których odnotowano minimalny ból lub brak bólu w skali numerycznej; • zmiana procentowa objętości największego mięśniaka; • procentowa zmiana objętości macicy; • ocena bezpieczeństwa
--	--	---	--	--

		analiza bezpieczeństwa: 129		
<p>Typ: Badanie otwarte, jednoramienne, przedłużenie badań MVT-601-3001 (LIBERTY 1) i MVT-601-3002 (LIBERTY 2).</p> <p>Akronim: MVT-601-3003 (LIBERTY EXTENSION) 2021</p> <p>Źródło finansowania: Myovant Sciences GmbH</p>	<p>liczba ośrodków (wielojednoośrodkowe): 149</p> <p>liczba ramion: 1</p> <p>randomizacja: Nie</p> <p>zaślepienie: Nie</p> <p>typ hipotezy:</p> <p>okres obserwacji: 28 tyg.</p> <p>inne informacje: Nie dotyczy.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ukończenie 24-tygodniowego leczenia w ramach badania MVT-601-3001 lub MVT-601-3002. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przejęcie miomektomii, laparoskopowej ablacji falami radiowymi pod kontrolą USG lub jakiegokolwiek innego zabiegu chirurgicznego w przypadku przypadku mięśniaków, embolizacji tętnic macicznych, skoncentrowaną ultrasonografię pod kontrolą rezonansu magnetycznego w przypadku mięśniaków lub ablację endometrium z powodu nieprawidłowego krwawienia z macicy w dowolnym momencie badania macierzystego (MVT-601-3001 lub MVT-601-3002) spełnienie kryterium wykluczenia w badaniu macierzystym (MVT-601-3001 lub MVT-601-3002). <p>Liczba pacjentów ogółem: 477</p> <p>w grupie interwencji: 477</p> <p>w grupie komparatora: Nie dotyczy - badanie jednoramienne</p>	<p><u>Interwencja:</u> REL/E2/NETA (relugoliks - 40 mg, estradiol - 1 mg, octan noretysteronu - 0,5 mg przez 24 tyg. doustnie 1x dziennie)</p> <p><u>Komparator:</u> nie dotyczy - badanie jednoramienne</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Odsetek pacjentek z odpowiedzią na leczenie, którą zdefiniowano jako jednoczesne osiągnięcie objętości MBL (menstrual blood loss) <80 ml, jak i zmniejszenie objętości MBL o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej z badania macierzystego w ciągu ostatnich 35 dni leczenia.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek kobiet z brakiem miesiączki; średni odsetek redukcji objętości utraty krwi miesięczkowej (menstrual blood loss - MBL); odsetek pacjentek ze zwiększeniem stężenia hemoglobiny o > 2 g/dl (u pacjentek ze stężeniem hemoglobiny na początku badania ≤ 10,5 g/dl); zmiana procentowa objętości pierwotnego mięśniaka; procentowa zmiana objętości macicy; zmiana w podskali Bleeding and Pelvic Discomfort, w ramach skali oceny nasilenia objawów Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life [UFS-QoL] dotycząca redukcji cierpienia w związku z krwawieniem, wydalaniem skrzepów krwi czy napięciem/uciskiem w okolicy miednicy; zmiana nasilenia objawów mierzona w skali UFS-QoL; zmiana wyniku dotyczącego ogólnego stanu zdrowia mierzona w skali UFS-QoL; ocena bezpieczeństwa
<p>Typ: Badanie III fazy, randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie,</p>	<p>liczba ośrodków (wielojednoośrodkowe): 104</p> <p>liczba ramion: 2</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zakończenie udziału w otwartym badaniu MVT-601-3003 	<p><u>Interwencja:</u> REL/E2/NETA (relugoliks - 40 mg, estradiol - 1 mg, octan noretysteronu - 0,5 mg</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Odsetek kobiet, które utrzymały objętość MBL <80 ml do 76. tygodnia (w ciągu pierwszych 24 tygodni randomizowanego okresu</p>

<p>oceniające skutki odstawienia leku.</p> <p>Akronim: MVT-601-035 2021</p> <p>Źródło finansowania: Myovant Sciences GmbH</p>	<p>randomizacja: Tak zaślepienie: Tak</p> <p>typ hipotezy</p> <p>okres obserwacji: 52 tyg. (łącznie z poprzednimi badaniami 104 tyg.)</p> <p>inne informacje: włączano pacjentów, którzy ukończyli badanie MVT-601-3003 i spełniali kryteria odpowiedzi na leczenie.</p> <p>W ramach procedury rejestracyjnej wnioskodawca przedłożył jedynie podsumowanie wyników, bowiem niniejsze badania jest w toku.</p>	<ul style="list-style-type: none"> spełnienie kryterium odpowiedzi na leczenie: utrata krwi miesięczkowej <80 ml oraz co najmniej 50% redukcja w porównaniu z badaniem macierzystym. niepoddanie się w trakcie badania chirurgii ginekologicznej lub zabiegowi ablacji mięśniaków macicy <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przejęcie miomektomii, laparoskopowej ablacji częstotliwością radiową pod kontrolą USG lub jakiegokolwiek innego zabiegu chirurgicznego w przypadku mięśniaków, embolizacji tętnicy macicznej, skoncentrowanej ultrasonografii pod kontrolą rezonansu magnetycznego w przypadku mięśniaków lub ablacji endometrium z powodu nieprawidłowego krwawienia z macicy w dowolnym momencie podczas badania macierzystego lub badania rozszerzonego. waga przekraczająca limit wagi skanera DXA przeciwwskazanie do leczenia estradiolem lub octanu noretysteronu ciąża lub karmienie piersią lub zamiar zajścia w ciążę w czasie badania spełnienie kryterium wycofania w badaniu OLE. <p>Liczba pacjentów ogółem: 229</p> <p>w grupie interwencji: 115</p> <p>w grupie komparatora: 113</p>	<p>przez 24 tyg. doustnie 1x dziennie)</p> <p><u>Komparator:</u> Placebo</p>	<p>leczenia) mierzonego metodą hematyny alkalicznej (określanej jako wskaźnik utrzymującej się odpowiedzi w 76. tygodniu), zdefiniowany jako skumulowane prawdopodobieństwo objętości MBL <80 ml podczas randomizowanego leczenia do 76. tygodnia.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas do uzyskania objętości MBL \geq 80 ml, odsetek kobiet, które utrzymały objętość MBL <80 ml do 104. tygodnia (w 52-tygodniowym randomizowanym okresie leczenia) mierzoną metodą hematyny alkalicznej (określaną jako wskaźnik trwałej odpowiedzi w 104. tygodniu), zdefiniowany jako skumulowane prawdopodobieństwo objętości MBL <80 ml podczas randomizowanego leczenia do 104. tygodnia, odsetek kobiet osiągających lub utrzymujących brak miesiączki w 76. tygodniu/pod koniec leczenia. <p>analiza ponownego leczenia (faza otwarta):</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź (objętość MBL <80 ml) wśród tych, u których doszło do nawrotu (objętość MBL \geq 80 ml) podczas randomizowanego okresu leczenia.
---	---	---	--	---

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Pivotal: NIE (włączono pacjentów z otwartego badania przedłużonego MVT-601-3003).

Nazwa badania: MVT-601-035

Faza: III

Aktualny status badania: aktywne, brak rekrutacji (w ramach procedury rejestracyjnej wnioskodawca przedłożył podsumowanie wyników, bowiem niniejsze badanie jest w toku.)

Linia leczenia: włączono pacjentów z otwartego badania przedłużonego MVT-601-3003, gdzie stosowano już interwencje ocenianą.

Data rozpoczęcia: 16.10.2018

Data międzyokresowa: brak informacji

Data zakończenia: 31.03.2022

Liczba pacjentów: 229

Źródło informacji: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03751124>

Data publikacji wyników: brak informacji

5.4 Ocena jakości badań

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

Badanie 1

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2.0

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

Podsumowanie oceny jakości badań:

Jakość badania MVT-601-3001 oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen. Tym samym ogólne ryzyko błędu systematycznego oszacowano jako niskie.

5.4.2. Opis komparatora

W badaniu jako komparator zastosowano placebo.

Należy zauważyć, że w badaniu były 3 grupy 1) REL/E2/NETA, 2) RELmono+opóźnioneREL/E2/NETA i 3) Placebo.

5.4.3. Opis punktów końcowych

Śmiertelność

W badaniu nie oceniano PFS i OS. Mięśniaki macicy nie prowadzą do zgonu.

Jakość życia

W badaniu oceniano zmiany nasilenia objawów i jakości życia związanej z mięśniakami macicy za pomocą skali UFS-QoL jak również zmianę nasilenia bólu w skali numerycznej oceny bólu NRS (Numerical Rating Scale).

W EPAR wymieniono również punkt końcowy dotyczący oceny wpływu obfitego krwawienia miesięczkowego na aktywność społeczną, czas wolny i aktywność fizyczną, mierzony za pomocą kwestionariusza MIQ (ang. *Menorrhagia Impact Questionnaire*), jednak brak jest wyników odnoszących się do tego punktu końcowego.

Wyleczenie

W badaniu nie oceniano punktów końcowych związanych z wyleczeniem. Pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie (jednoczesne osiągnięcie objętości MBL <80 ml i zmniejszenie objętości MBL o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej).

Surogaty

Oceniane w badaniu punkty końcowe w większości stanowiły surogaty.

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

- z uwagi na bardzo rygorystyczne kryteria oceny i włączenia do badania, wiele kobiet z samodzielnie zgłaszanymi obfitymi krwawieniami miesięczkowymi i mięśniakami macicy nie zakwalifikowało się do badania, co może wpływać na niepewność odnoszenia wyników z badania na populację generalną.

- okres obserwacji głównego badania wynosił 6 miesięcy, jednak uczestnikom, którzy je ukończyli, zaoferowano udział w 28-tygodniowym badaniu typu otwartego (badanie MVT-601-3003 uwzględnione w niniejszej analizie) oraz 52-tygodniowym badaniu badającym skutki odstawienia leku (badanie MVT-601-035 uwzględnione w niniejszej analizie).

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- stosunkowo niewielka liczba pacjentów włączonych do badania, mając na uwadze względnie duże rozpowszechnienie schorzenia;
- czas trwania badania ograniczony do 24 tyg. Łączny okres wszystkich kolejnych badań to 104 tyg. i jest to maksymalny dostępny okres, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo analizowanego leku - należy mieć na uwadze ten aspekt, gdyż zgodnie z zapisami ChPL "Produkt leczniczy Ryeqo można przyjmować bez przerwy" (liczba pacjentów, którzy przyjmowali REL/E2/NETA przez okres do 104 tygodni wyniosła 32)
- większość ocenianych w badaniu punktów końcowych stanowiły surogaty

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- w ramach pierwszorzędowych punktów końcowych nie oceniano istotnych klinicznie punktów, jak przeżycie całkowite czy jakość życia

Badanie 2

5.4.7. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2.0

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

Podsumowanie oceny jakości badań:

Jakość badania MVT-601-3002 oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen. Tym samym ogólne ryzyko błędu systematycznego oszacowano jako niskie.

5.4.8. Opis komparatora

W badaniu jako komparator zastosowano placebo.

Należy zauważyć, że w badaniu były 3 grupy 1) REL/E2/NETA, 2) RELmono+opóźnioneREL/E2/NETA i 3) Placebo.

5.4.9. Opis punktów końcowych

Śmiertelność

W badaniu nie oceniano PFS i OS. Mięśniaki macicy nie prowadzą do zgonu.

Jakość życia

W badaniu oceniano zmiany nasilenia objawów i jakości życia związanej z mięśniakami macicy za pomocą skali UFS-QoL jak również zmianę nasilenia bólu w skali numerycznej oceny bólu NRS (Numerical Rating Scale).

W EPAR wymieniono również punkt końcowy dotyczący oceny wpływu obfitego krwawienia miesięczkowego na aktywność społeczną, czas wolny i aktywność fizyczną, mierzony za pomocą kwestionariusza MIQ (ang. *Menorrhagia Impact Questionnaire*), jednak brak jest wyników odnoszących się do tego punktu końcowego.

Wyleczenie

W badaniu nie oceniano punktów końcowych związanych z wyleczeniem. Pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie (jednoczesne osiągnięcie objętości MBL <80 ml i zmniejszenie objętości MBL o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej).

Surogaty

Oceniane w badaniu punkty końcowe w większości stanowiły surogaty.

5.4.10. Ocena innych elementów jakości badania

- z uwagi na bardzo rygorystyczne kryteria oceny i włączenia do badania, wiele kobiet z samodzielnie zgłaszanymi obfitymi krwawieniami miesięczkowymi i mięśniakami macicy nie zakwalifikowało się do badania, co może wpływać na niepewność odnoszenia wyników z badania na populację generalną.

- okres obserwacji głównego badania wynosił 6 miesięcy, jednak uczestnikom, którzy je ukończyli, zaoferowano udział w 28-tygodniowym badaniu typu otwartego (badanie MVT-601-3003 uwzględnione w niniejszej analizie) oraz 52-tygodniowym badaniu badającym skutki odstawienia leku (badanie MVT-601-035 uwzględnione w niniejszej analizie).

5.4.11. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- stosunkowo niewielka liczba pacjentów włączonych do badania, mając na uwadze względnie duże rozpowszechnienie schorzenia
- czas trwania badania ograniczony do 24 tyg. Łączny okres wszystkich kolejnych badań to 104 tyg. i jest to maksymalny dostępny okres, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo analizowanego leku - należy mieć na uwadze ten aspekt, gdyż zgodnie z zapisami ChPL "Produkt leczniczy Ryeqo można przyjmować bez przerwy" (liczba pacjentów, którzy przyjmowali REL/E2/NETA przez okres do 104 tygodni wyniosła 32)
- większość ocenianych w badaniu punktów końcowych stanowiły surogaty

5.4.12. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- w ramach pierwszorzędowych punktów końcowych nie oceniano istotnych klinicznie punktów, jak przeżycie całkowite czy jakość życia

Badanie 3

5.4.13. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Tabela 9. Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	Tak
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak

Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak
Czy badanie było prospektywne?	Tak
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Nie
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	Tak

Podsumowanie oceny jakości badań:

Jakość badania MVT-601-3003 (LIBERTY EXTENSION) oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt (brak informacji, czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny).

5.4.14. Opis komparatora

Badanie jednoramienne

5.4.15. Opis punktów końcowych

Śmiertelność

W badaniu nie oceniano PFS i OS. Mięśniaki macicy nie prowadzą do zgonu.

Jakość życia

W badaniu oceniano m. in.: zmianę w podskali Bleeding and Pelvic Discomfort (dotyczącej oceny redukcji cierpienia w związku z krwawieniem, wydalaniem skrzepów krwi czy napięciem/uciskiem w okolicy miednicy), zmianę nasilenia objawów mierzona i ogólny stan zdrowia mierzone w skali UFS-QoL.

Wyleczenie

W badaniu nie oceniano punktów końcowych związanych z wyleczeniem. Pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie (jednoczesne osiągnięcie objętości MBL <80 ml i zmniejszenie objętości MBL o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej).

Surogaty

Oceniane w badaniu punkty końcowe w większości stanowiły surogaty.

5.4.16. Ocena innych elementów jakości badania

Populacja włączona do badania otwartego pochodzi z badań RCT MVT-601-3001 oraz MVT-601-3002 i ograniczenia dotyczące tych populacji będą miały też zastosowanie w populacji niniejszego badania.

5.4.17. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- stosunkowo niewielka liczba pacjentów włączonych do badania, mając na uwadze względnie duże rozpowszechnienie schorzenia
- czas trwania badania ograniczony do 28 tyg. Łączny okres wszystkich kolejnych badań to 104 tyg. i jest to maksymalny dostępny okres, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo analizowanego leku - należy mieć na uwadze ten aspekt, gdyż zgodnie z zapisami ChPL "Produkt leczniczy Ryeqo można przyjmować bez przerwy".
- badanie jednoramienne, otwarte.
- większość ocenianych w badaniu punktów końcowych stanowiły surogaty

5.4.18. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- w ramach pierwszorzędowych punktów końcowych nie oceniano istotnych klinicznie punktów, jak przeżycie całkowite czy jakość życia;
- badanie jednoramienne

Badanie 4

5.4.19. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2.0

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

Podsumowanie oceny jakości badań:

Jakość badania MVT-601-035 oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen. Tym samym ogólne ryzyko błędu systematycznego oszacowano jako niskie. Badanie ocenione na podstawie informacji z EPAR Ryeqo oraz abstraktu konferencyjnego AI-Hendy 2021.

5.4.20. Opis komparatora

Placebo

5.4.21. Opis punktów końcowych

Oceniane w badaniu punkty końcowe stanowiły surogaty: brak miesiączki czy utrzymanie objętości MBL <80 ml.

Zgodnie z informacjami z rejestru www.clinicaltrials.gov, wśród ocenianych punktów końcowych jest też ocena jakości życia, jednak w EPAR nie przedstawiono dla niej wyników. Wyniki w EPAR mają formę podsumowania („top line data summary”) przedłożonego przez podmiot wnioskujący. Część wyników uzupełniono w oparciu o abstrakt konferencyjny AI-Hendy 2021.

5.4.22. Ocena innych elementów jakości badania

Nie dotyczy.

5.4.23. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- stosunkowo niewielka liczba pacjentów włączonych do badania, mając na uwadze względnie duże rozpowszechnienie schorzenia;
- czas trwania badania ograniczony do 52 tyg. Łączny okres wszystkich kolejnych badań to 104 tyg. i jest to maksymalny dostępny okres, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo analizowanego leku - należy mieć na uwadze ten aspekt, gdyż zgodnie z zapisami ChPL "Produkt leczniczy Ryeqo można przyjmować bez przerwy";
- w badaniu MVT-601-035 odpowiedź na leczenie definiowano inaczej niż w 2 głównych badaniach RCT i badaniu przedłużonym (utrzymanie objętości MBL <80 ml vs jednoczesne osiągnięcie MBL <80 ml, jak i zmniejszenie objętości MBL o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej w ciągu ostatnich 35 dni leczenia).

5.4.24. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- w ramach pierwszorzędowych punktów końcowych nie oceniano istotnych klinicznie punktów, jak przeżycie całkowite czy jakość życia

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Badanie nr 1

Badanie MVT-601-3001 było badaniem III fazy, randomizowanym, kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym i międzynarodowym. Jedno z dwóch badań RCT powtórzonych (ang. *replicate*) włączonych do niniejszej analizy.

- stosunkowo niewielka liczba pacjentów włączonych do badania, mając na uwadze względnie duże rozpowszechnienie schorzenia;
- tylko niewielka grupa pacjentów (16% z obu badań powtórzonych) była pochodzenia europejskiego;
- w badaniu testowano hipotezę superiority (REL/E2/NETA vs placebo).
- oceniane w badaniu punkty końcowe w większości stanowiły surogaty.

Badanie nr 2

Badanie MVT-601-3002 było badaniem III fazy, randomizowanym, kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym i międzynarodowym. Jedno z dwóch badań RCT powtórzonych (ang. *replicate*) włączonych do niniejszej analizy.

- stosunkowo niewielka liczba pacjentów włączonych do badania, mając na uwadze względnie duże rozpowszechnienie schorzenia;
- tylko niewielka grupa pacjentów (16% z obu badań powtórzonych) była pochodzenia europejskiego;
- w badaniu testowano hipotezę superiority (REL/E2/NETA vs placebo).
- oceniane w badaniu punkty końcowe w większości stanowiły surogaty.

Badanie nr 3

Badanie MVT-601-3003 (LIBERTY EXTENSION) stanowiło przedłużenie badań MVT-601-3001 (LIBERTY 1) i MVT-601-3002 (LIBERTY 2)

- badanie jednoramienne, typu otwartego.
- populacja włączona do badania otwartego pochodzi z badań RCT MVT-601-3001 oraz MVT-601-3002 i ograniczenia dotyczące tych populacji będą miały też zastosowanie w populacji niniejszego badania (np. niewielka grupa pacjentów [16% z obu badań powtórzonych] była pochodzenia europejskiego);
- oceniane w badaniu punkty końcowe w większości stanowiły surogaty.

Badanie nr 4

Badanie MVT-601-035 było badaniem III fazy, randomizowanym, kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym, oceniającym skutki odstawienia leku (typu *withdrawal study*) obejmującym populację badania MVT-601-3003.

- nie zamieszczono informacji o typie testowanej hipotezy (superiority, non-inferiority lub equivalence);
- podczas gdy nowo przedstawione najważniejsze wyniki (top-line data) dotyczące dłuższego czasu leczenia do 104 potwierdzają utrzymanie skuteczności, liczba pacjentów leczonych REL/E2/NETA (Ryeqo) przez drugi rok jest ograniczona do 32 pacjentów.
- Dwuramienne kontrolowane placebo, z randomizacją, populacja włączona do badania MVT-601-035 pochodziła z badania przedłużonego MVT-601-3003, a ta z badań RCT MVT-601-3001 oraz MVT-601-3002 i ograniczenia dotyczące tych populacji będą miały też zastosowanie w populacji niniejszego badania (np. tylko niewielka grupa pacjentów [16% z obu badań powtórzonych] była pochodzenia europejskiego);
- oceniane w badaniu punkty końcowe w większości stanowiły surogaty.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

Badanie 1	MVT-601-3001 (LIBERTY 1), 2021
Punkt końcowy 1	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Odsetek kobiet z odpowiedzią na leczenie
Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica odsetków [%]
Wartość parametru	54,5400
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	44,3000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	64,7800
Wartość p	<0,0001
Parametr interwencja	73,4400
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	64,9100
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	80,8500
Parametr_komparator	18,9000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	12,5000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	26,8000
Komentarz	Różnica odsetków pacjentek z odpowiedzią pomiędzy grupą REL/E2/NETA a grupą placebo wyniosła 54,54% na korzyść REL/E2/NETA, różnica była istotna statystycznie (p < 0,0001).

Punkt końcowy 2	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Odsetek kobiet z brakiem miesiączki
Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica odsetków [%]
Wartość parametru	46,8300
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	37,3100
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	56,3500
Wartość p	<0,0001
Parametr interwencja	52,3400
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	43,3400
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	61,2400
Parametr_komparator	5,5100
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	2,2400
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	11,0300
Komentarz	Różnica odsetków pomiędzy grupą REL/E2/NETA a grupą placebo wyniosła 46,83% na korzyść REL/E2/NETA, różnica była istotna statystycznie (p < 0,0001).
Punkt końcowy 3	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy

Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Średnia redukcja objętości utraty krwi miesięczkowej
Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica średnich objętości [%]
Wartość parametru	-61,1000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-73,5000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-48,6000
Wartość p	<0,0001
Parametr interwencja	-84,3000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-93,5000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-75,0000
Parametr_komparator	-23,2000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-32,2000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-14,1000
Komentarz	Różnica średnich zmian objętości MBL pomiędzy grupą REL/E2/NETA a grupą placebo wyniosła -61,1% na korzyść REL/E2/NETA, różnica była istotna statystycznie (p < 0,0001).
Punkt końcowy 4	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	jakość życia

Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Redukcja cierpienia w związku z krwawieniem, wydalaniem skrzepów krwi czy napięciem/uciskiem w okolicy miedniczy mierzona w podskali Bleeding and Pelvic Discomfort w ramach skali oceny nasilenia objawów Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life (UFS-QoL), pytania: 1, 2 i 5.
Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica średnich wyników
Wartość parametru	-28,9000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-36,3000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-21,5000
Wartość p	<0,0001
Parametr interwencja	-45,0000
Parametr_komparator	-16,1000
Komentarz	Różnica średnich wyników w podskali BPD pomiędzy grupą REL/E2/NETA a grupą placebo wyniosła -28,9 na korzyść REL/E2/NETA, różnica była istotna statystycznie ($p < 0,0001$).
Punkt końcowy 5	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy (podgrupa kobiet z początkowym wynikiem ≥ 4 w skali bólu Numerical Rating Scale - NRS)
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Odsetek pacjentek z bólem o nasileniu od umiarkowanego do silnego na początku badania (początkowy wynik w skali numerycznej ≥ 4 ; 0 - brak bólu, 10 - najgorszy, możliwy do wyobrażenia ból), u których odnotowano minimalny ból lub brak bólu w skali numerycznej
Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica odsetków [%]
Wartość parametru	32,9600
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	18,3600

Przedział ufności (95%CI) - górna granica	47,5600
Wartość p	<0,0001
Parametr interwencja	43,1000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	30,1600
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	56,7700
Parametr_komparator	10,1400
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	4,1800
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	19,7900
Komentarz	Różnica odsetków pacjentek, które osiągnęły wynik w skali NRS =< 1 pomiędzy grupą REL/E2/NETA a grupą placebo wyniosła 32,96% na korzyść REL/E2/NETA, różnica była istotna statystycznie (p < 0,0001).
Punkt końcowy 6	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy z anemią
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Odsetek pacjentek ze zwiększeniem stężenia hemoglobiny o > 2 g/dl (u pacjentek ze stężeniem hemoglobiny na początku badania ≤ 10,5 g/dl)
Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica odsetków [%]
Wartość parametru	28,2600
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	3,6800
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	52,8400
Wartość p	0,0377
Parametr interwencja	50,0000

Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	31,3000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	68,7000
Parametr_komparator	21,7400
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	7,4600
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	43,7000
Komentarz	Różnica odsetków pomiędzy grupą REL/E2/NETA a grupą placebo wyniosła 28,26% i była istotna statystycznie na korzyść REL/E2/NETA ($p = 0,0377$).
Punkt końcowy 7	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Zmiana procentowa objętości największego mięśniaka
Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica średnich [%] (dla interwencji i komparatora zamiast przedziału ufności, podano błąd standardowy)
Wartość parametru	-12,1000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-26,3000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	2,0000
Wartość p	0,0921
Parametr interwencja	-12,4000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	5,6200
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	5,6200

Parametr_komparator	-0,3000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	5,4000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	5,4000
Komentarz	Różnica średnich pomiędzy grupą REL/E2/NETA a grupą placebo wyniosła -12,1% na korzyść REL/E2/NETA, jednak nie była istotna statystycznie (p=0,0921).
Punkt końcowy 8	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Procentowa zmiana objętości macicy
Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica średnich zmian [%] (dla interwencji i komparatora zamiast przedziału ufności, podano błąd standardowy)
Wartość parametru	-15,1000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-23,0000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-7,3000
Wartość p	0,0002
Parametr interwencja	-12,9000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	3,0800
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	3,0800
Parametr_komparator	2,2000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	3,0100

Przedział ufności (95%CI) - górna granica	3,0100
Komentarz	Różnica średnich zmian pomiędzy grupą REL/E2/NETA a grupą placebo wyniosła -15,1% na korzyść REL/E2/NETA, różnica była istotna statystycznie (p=0,0002).

Badanie 2	MVT-601-3002 (LIBERTY 2), 2021
Punkt końcowy 1	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Odsetek pacjentek ze zwiększeniem stężenia hemoglobiny o > 2 g/dl (u pacjentek ze stężeniem hemoglobiny na początku badania ≤ 10,5 g/dl).
Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica odsetków [%]
Wartość parametru	55,8800
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	37,2500
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	74,5200
Wartość p	<0,0001
Parametr interwencja	61,2900
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	42,1900
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	78,1500
Parametr_komparator	5,4100
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,6600
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	18,1900
Komentarz	Różnica odsetków pomiędzy grupą REL/E2/NETA a grupą placebo wyniosła 55,88% i była istotna statystycznie na korzyść REL/E2/NETA (p < 0,0001).
Punkt końcowy 2	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy

Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Zmiana procentowa objętości największego mięśniaka
Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica średnich [%] (dla interwencji i komparatora zamiast przedziału ufności, podano błąd standardowy)
Wartość parametru	-10,0000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-25,8000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	5,8000
Wartość p	0,2153
Parametr interwencja	-17,4000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	5,9300
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	5,9300
Parametr_komparator	-7,4000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	5,9200
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	5,9200
Komentarz	Różnica średnich pomiędzy grupą REL/E2/NETA a grupą placebo wyniosła -10,0% na korzyść REL/E2/NETA, jednak nie była istotna statystycznie (p=0,2153).
Punkt końcowy 3	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty

Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Procentowa zmiana objętości macicy
Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica średnich zmian [%] (dla interwencji i komparatora zamiast przedziału ufności, podano błąd standardowy)
Wartość parametru	-12,2000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-21,3000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-3,2000
Wartość p	0,0078
Parametr interwencja	-13,8000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	3,3900
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	3,3900
Parametr_komparator	-1,5000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	3,3700
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	3,3700
Komentarz	Różnica średnich zmian pomiędzy grupą REL/E2/NETA a grupą placebo wyniosła -12,2% na korzyść REL/E2/NETA, różnica była istotna statystycznie (p=0,0078).
Punkt końcowy 4	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Odsetek kobiet z brakiem miesiączki

Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica odsetków [%]
Wartość parametru	47,3000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	38,0400
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	56,5600
Wartość p	<0,0001
Parametr interwencja	50,4000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	41,3200
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	59,4600
Parametr_komparator	3,1000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,8500
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	7,7500
Komentarz	Różnica odsetków pomiędzy grupą REL/E2/NETA a grupą placebo wyniosła 47,30% na korzyść REL/E2/NETA, różnica była istotna statystycznie (p < 0,0001).
Punkt końcowy 5	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Średnia redukcja objętości utraty krwi miesięczkowej
Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica średnich objętości [%]
Wartość parametru	-69,2000

Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-84,1000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-54,3000
Wartość p	<0,0001
Parametr interwencja	-84,3000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-95,0000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-73,6000
Parametr_komparator	-15,1000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-25,8000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-4,3000
Komentarz	Różnica średnich zmian objętości MBL pomiędzy grupą REL/E2/NETA a grupą placebo wyniosła -69,2% na korzyść REL/E2/NETA, różnica była istotna statystycznie (p < 0,0001).
Punkt końcowy 6	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Odsetek kobiet z odpowiedzią na leczenie
Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica odsetków [%]
Wartość parametru	56,4700
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	46,4500
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	66,4900
Wartość p	<0,0001

Parametr interwencja	71,2000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	62,4200
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	78,9500
Parametr_komparator	14,7300
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	9,1100
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	22,0400
Komentarz	Różnica odsetków pacjentek z odpowiedzią pomiędzy grupą REL/E2/NETA a grupą placebo wyniosła 56,47% na korzyść REL/E2/NETA, różnica była istotna statystycznie ($p < 0,0001$).
Punkt końcowy 7	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Redukcja cierpienia w związku z krwawieniem, wydalaniem skrzepów krwi czy napięciem/uciskiem w okolicy miedniczy mierzona w podskali Bleeding and Pelvic Discomfort w ramach skali oceny nasilenia objawów Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life (UFS-QoL), pytania: 1, 2 i 5.
Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica średnich wyników
Wartość parametru	-33,4000
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-41,2000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-25,5000
Wartość p	<0,0001
Parametr interwencja	-51,7000
Parametr_komparator	-18,3000

Komentarz	Różnica średnich wyników w podskali BPD pomiędzy grupą REL/E2/NETA a grupą placebo wyniosła -33,4 na korzyść REL/E2/NETA, różnica była istotna statystycznie ($p < 0,0001$).
Punkt końcowy 8	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy (podgrupa kobiet z początkowym wynikiem ≥ 4 w skali bólu Numerical Rating Scale - NRS)
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Odsetek pacjentek z bólem o nasileniu od umiarkowanego do silnego na początku badania (początkowy wynik w skali numerycznej ≥ 4 ; 0 - brak bólu, 10 - najgorszy, możliwy do wyobrażenia ból), u których odnotowano minimalny ból lub brak bólu w skali numerycznej
Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica odsetków [%]
Wartość parametru	29,9900
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	15,6000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	44,3800
Wartość p	$<0,0001$
Parametr interwencja	47,0600
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	34,8300
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	59,5500
Parametr_komparator	17,0700
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	9,6600
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	26,9800
Komentarz	Różnica odsetków pacjentek, które osiągnęły wynik w skali NRS ≤ 1 pomiędzy grupą REL/E2/NETA a grupą placebo wyniosła 29,99% na korzyść REL/E2/NETA, różnica była istotna statystycznie ($p < 0,0001$).

Badanie 3	MVT-601-3003 (LIBERTY EXTENSION), 2021
Punkt końcowy 1	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Odsetek kobiet z odpowiedzią na leczenie
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów [%]
Parametr interwencja	87,7300
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	81,6900
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	92,3400
Parametr_komparator	75,6100
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	68,3000
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	81,9700
Komentarz	Prezentowane wyniki dotyczą grup, którym uprzednio w ramach badań macierzystych podawano REL/E2/NETA lub placebo (pominięto grupy uprzednio leczone w badaniach macierzystych RELmono+opóźnioneREL/E2/NETA). W grupie uprzednio leczonej REL/E2/NETA, 87,73% pacjentów odpowiedziało na leczenie, natomiast w grupie placebo odsetek ten wyniósł 75,61%.
Punkt końcowy 2	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty

Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Odsetek kobiet z brakiem miesiączki
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów [%]
Parametr interwencja	70,5500
Parametr_komparator	57,9300
Komentarz	W grupie REL/E2/NETA, 70,55% osiągnęło brak miesiączki w ciągu ostatnich 35 dni leczenia, natomiast w grupie placebo odsetek ten wyniósł 57,93%.
Punkt końcowy 3	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy z anemią
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Odsetek pacjentek ze zwiększeniem stężenia hemoglobiny $o > 2$ g/dl (u pacjentek ze stężeniem hemoglobiny na początku badania $\leq 10,5$ g/dl)
Parametr	Inny
Typ parametru	Odsetek pacjentów [%]
Parametr interwencja	58,9700
Parametr_komparator	42,1100
Komentarz	W grupie REL/E2/NETA, spośród 39 pacjentów poddanych ocenie, 58,97% osiągnęło wzrost Hb $o > 2$ g/dl w 52. tyg. W grupie placebo, spośród 38 pacjentów poddanych ocenie, wzrost ten nastąpił u 42,11% pacjentów.
Punkt końcowy 4	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)

Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Zmiana procentowa objętości pierwotnego mięśniaka
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia zmiana procentowa objętości [%]
Parametr interwencja	-18,2700
Komentarz	W grupie REL/E2/NETA średnia procentowa zmiana objętości mięśniaków macicy w porównaniu z wartościami wyjściowymi wyniosła -13,53% w 24. tygodniu i -18,27% w 52. tygodniu, co wskazuje, że zmniejszenie objętości mięśniaków zaobserwowane w tygodniu 24. utrzymywało się do tygodnia 52.
Punkt końcowy 5	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Procentowa zmiana objętości macicy
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia zmiana procentowa objętości [%]
Parametr interwencja	-14,1000
Komentarz	W grupie REL/E2/NETA średnia procentowa zmiana objętości macicy w porównaniu z wartościami wyjściowymi wyniosła -12,93% w 24. tygodniu i -14,10% w 52. tygodniu, co wskazuje, że zmniejszenie objętości macicy zostało utrzymane.
Punkt końcowy 6	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)

Kategoria punktów końcowych	
Typ punktu końcowego	
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Średni odsetek redukcji objętości utraty krwi miesięczkowej (menstrual blood loss - MBL)
Parametr	Inny
Typ parametru	Średni odsetek redukcji objętości utraty krwi miesięczkowej
Parametr interwencja	-89,8000
Parametr_komparator	-91,9000
Komentarz	Zmniejszenie objętości MBL obserwowane podczas pierwszych 24 tygodni leczenia utrzymywało się podczas otwartego przedłużonego badania, przy czym średnia procentowa zmiana LS od wartości początkowej wahała się od -81,1 w 28. tygodniu do -89,8 w 52. tygodniu, co wskazuje na trwałość efektu leczenia REL/E2/NETA. W grupie placebo średnia procentowa zmiana LS w objętości MBL zmniejszyła się nieznacznie w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia, w zakresie od -9,3% w 12. tygodniu do -17,6% w 24. tygodniu. Po przejściu na leczenie REL/E2/NETA w 24. tygodniu, średnia procentowa zmiana LS w MBL od wartości wyjściowej do 52. tygodnia wyniosła -91,9%. Od 32. tygodnia do 52. tygodnia średnia procentowa zmiana LS od wartości wyjściowej wahała się od -79,6% (tydzień 32) do -91,9% (tydzień 52).
Punkt końcowy 7	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Zmiana nasilenia objawów mierzona w skali UFS-QoL
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia zmiana wyniku
Parametr interwencja	18,9000
Komentarz	Zaobserwowano utrzymującą się poprawę przez cały okres leczenia w ramach badania otwartego w wynikach skali nasilenia objawów UFS-QoL do średnich wartości obserwowanych u kobiet bez mięśniaków macicy (od średniej LS wynoszącej 55,9 na początku badania do 18,9 w 52. tygodniu).

Punkt końcowy 8	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Zmiana wyniku dotyczącego ogólnego stanu zdrowia mierzona w skali UFS-QoL
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia zmiana wyniku
Komentarz	W EPAR nie podano wyników liczbowych, zamieszczono natomiast informację, że poprawa w całkowitym wyniku UFS-QoL związanym ze stanem zdrowia i we wszystkich podskalach utrzymywała się przez cały okres leczenia w badaniu przedłużonym, a wartości wskazywały na łagodne skutki/upośledzenie spowodowane mięśniakami macicy.
Punkt końcowy 9	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	jakość życia
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Zmiana w podskali Bleeding and Pelvic Discomfort, w ramach skali oceny nasilenia objawów Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life [UFS-QoL] dotycząca redukcji cierpienia w związku z krwawieniem, wydalaniem skrzepów krwi czy napięciem/uciskiem w okolicy miednicy
Parametr	Inny
Typ parametru	Średnia zmiana wyniku
Parametr interwencja	-51,3000
Komentarz	Średnia zmiana od wartości wyjściowej do 52. tygodnia w skali UFS-QoL BPD wyniosła - 51,3, wskazuje to na trwałość efektu leczenia w zmniejszaniu stresu spowodowanego krwawieniem i bólem

Badanie 4	MVT-601-035, 2021
Punkt końcowy 1	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Odsetek kobiet, które utrzymały objętość MBL <80 ml do 76. tygodnia
Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica odsetków [%]
Wartość parametru	63,3600
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	52,8500
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	73,8600
Wartość p	nieczytelne
Parametr interwencja	78,4300
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	69,3300
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	85,1200
Parametr_komparator	15,0800
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	8,9100
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	22,7600
Komentarz	W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego 78,4% kobiet, które kontynuowały leczenie REL/E2/NETA, osiągnęło wskaźnik trwałej odpowiedzi (MBL <80 ml) do tygodnia 76 w porównaniu z 15,1% kobiet, które przerwały leczenie i rozpoczęły przyjmowanie placebo w tygodniu 52 (p < 0,0001).).
Punkt końcowy 2	

Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Czas do uzyskania objętości MBL \geq 80 ml w tygodniach
Parametr	Parametr względny
Typ parametru	HR
Wartość parametru	0,1300
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0,0800
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0,2000
Wartość p	<0,0001
Parametr interwencja	34,7000
Parametr_komparator	4,6000
Komentarz	<p>Do 104. tygodnia, 88,3% (n=92) kobiet przydzielonych do grupy placebo w 52. tyg./wyjściowo doświadczyło nawrotu z obfitym krwawieniem miesięczkowym z medianą czasu do nawrotu wynoszącą 5,9 tyg. (95%CI:5,4-6,3]). Spośród 89 pacjentów z grupy placebo, u których nastąpił nawrót choroby i którzy otrzymali otwarte leczenie ratunkowe, 87 pacjentów odpowiedziało na REL/E2/NETA z MBL <80 ml. Natomiast mediana czasu do nawrotu nie została osiągnięta w grupie REL/E2/NETA ze względu na małą liczbę pacjentów. W porównaniu z grupą placebo kobiety w grupie REL/E2/NETA miały o 87% mniejsze ryzyko nawrotu (p < 0,0001).</p> <p>Wyniki liczbowe w postaci mediany są dostępne jedynie dla grupy komparatora, dlatego jako wyniki dla poszczególnych grup zaprezentowano wartości 25 percentyla.</p>
Punkt końcowy 3	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy

Wyniki dla punktu końcowego	
Nazwa punktu końcowego	Odsetek kobiet osiągających lub utrzymujących brak miesiączki w 76. tyg./pod koniec leczenia.
Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica odsetków [%]
Wartość parametru	44,1200
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	33,1300
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	55,1100
Wartość p	<0,0001
Parametr interwencja	57,3900
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	47,8300
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	66,5600
Parametr_komparator	13,2700
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	7,6200
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	20,9500
Komentarz	Większy odsetek kobiet nie miał miesiączki w 76. tyg. kontynuując leczenie REL/E2/NETA w porównaniu do kobiet otrzymujących placebo (57,39% vs 13,27%, p < 0,0001). Dodatkowo w abstrakcie konferencyjnym zawierającym wyniki dla badania MVT-601-035 dla 104. tygodnia zamieszczono informację, że odsetek ten wyniósł 58,3% w grupie REL/E2/NETA oraz 10,6% w grupie placebo (p < 0,0001).
Punkt końcowy 4	
Charakterystyka populacji	Kobiety z mięśniakami macicy
Poziom dowodów naukowych	B: Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Wyniki dla punktu końcowego	

Nazwa punktu końcowego	Odsetek kobiet, które utrzymały objętość MBL <80 ml do 104. tygodnia
Parametr	Inny
Typ parametru	Różnica odsetków [%]
Wartość parametru	58,0400
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	46,9700
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	69,1100
Wartość p	<0,0001
Parametr interwencja	69,7900
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	59,7200
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	77,8000
Parametr_komparator	11,7500
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	6,3200
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	19,0000
Komentarz	W 104. tygodniu 69,79% kobiet, które kontynuowały leczenie REL/E2/NETA, utrzymywało odpowiedź w porównaniu z 11,75% kobiet, które otrzymywały placebo ($p < 0,0001$), co potwierdza trwałość efektu leczenia.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

Badanie nr 1

W badaniu MVT-601-3001 ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych wyniosła 66% w grupie placebo, 62% w grupie terapii skojarzonej relugoliksem i 73% w grupie opóźnionej terapii skojarzonej relugoliksem.

Poważne niekorzystne zdarzenia były zgłaszane rzadko, każde zgłoszone poważne zdarzenie niepożądane wystąpiło u jednego pacjenta w danej grupie. Nie zgłoszono żadnych zgonów.

Uderzenia gorąca były najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanim w badaniu i wystąpiły u 8% uczestników w grupie placebo, u 11% w grupie terapii skojarzonej relugoliksem i u 36% w grupie z opóźnioną terapią skojarzoną relugoliksem.

Nadciśnienie jako zdarzenie niepożądane nie zostało zgłoszone u żadnego uczestnika otrzymującego placebo, natomiast zostało zgłoszone u 5% uczestników w grupie terapii skojarzonej relugoliksem i u 2% w grupie opóźnionej terapii skojarzonej relugoliksem.

Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (od L1 do L4) i całego biodra od wartości początkowej do tygodnia 12. i 24. były podobne w grupach terapii skojarzonej relugoliksem i grupie placebo (w przypadku odcinka lędźwiowego w 12. i 24. tyg. różnica wyniosła odpowiednio -0,7 i -0,4, a w przypadku biodra -0,4 i -0,5).

W 24. tygodniu nie wystąpiły żadne przypadki przerostu endometrium ani raka endometrium w grupach relugoliku. Rozrost endometrium bez atypii zaobserwowano u dwóch uczestniczek z grupy placebo w badaniu. W badaniu nie zgłoszono żadnych ciąż w grupach otrzymujących relugoliks.

Badanie nr 2

W badaniu ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych wyniosła 59% w grupie placebo, 60% w grupie terapii skojarzonej relugoliksem i 71% w grupie opóźnionej terapii skojarzonej relugoliksem.

Poważne niekorzystne zdarzenia były zgłaszane rzadko, każde zgłoszone poważne zdarzenie niepożądane wystąpiło u jednego pacjenta w danej grupie. Nie zgłoszono żadnych zgonów.

Uderzenia gorąca były najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanim, jego częstość występowania wyniosła odpowiednio 4%, 6% i 35%.

W badaniu częstość występowania nadciśnienia wyniosła 3% w grupie placebo, 4% w grupie terapii skojarzonej relugoliksem i 6% w grupie opóźnionej terapii skojarzonej relugoliksem.

Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (od L1 do L4) i całego biodra od wartości początkowej do tygodnia 12. i 24. były podobne w grupach terapii skojarzonej relugoliksem i grupie placebo (w przypadku odcinka lędźwiowego w 12. i 24. tyg. różnica wyniosła odpowiednio -1,3 i -0,4, a w przypadku biodra 0,2 i -0,1).

W 24. tygodniu nie wystąpiły żadne przypadki przerostu endometrium ani raka endometrium w grupy relugoliku (tj. grupa terapii skojarzonej relugoliksem i grupa opóźnionej terapii skojarzonej relugoliksem).

W żadnym z badań nie zgłoszono żadnych ciąż w grupach otrzymujących relugoliks.

Badanie nr 3

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W grupie REL/E2/NETA łącznie w 52-tygodniowym okresie leczenia zgłoszono co najmniej 1 zdarzenie niepożądane u 127 pacjentów (77,9%). Około połowa pacjentów z tej grupy (54,6%) miała 1 zdarzenie niepożądane podczas udziału w otwartym badaniu rozszerzonym. Chociaż u połowy pacjentów z tej grupy wystąpiły dodatkowe zdarzenia ze zwiększonym czasem trwania ekspozycji na REL/E2/NETA, u kilku pacjentów

odnotowano zdarzenia stopnia 3 lub wyższego (2,5% w otwartym badaniu kontynuacyjnym, 7,4% łącznie), poważne zdarzenia niepożądane (0,6% w otwartym badaniu kontynuacyjnym, 3,7% łącznie) oraz poważne zdarzenia ocenione przez badacza jako związane z badanym lekiem (0,6% w otwartym badaniu kontynuacyjnym i 1,2% łącznie).

TEAE związane z lekami (≥2%)

W poprzedniej grupie REL/E2/NETA zdarzenia niepożądane ocenione jako związane z relugoliksem lub E2/NETA zgłoszono u 73 pacjentów (44,8%). W ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia w badaniach nadrzędnych i otwartym badaniu kontynuacyjnym najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi ocenianymi jako związane z badanym lekiem były uderzenia gorąca (11,0%) i ból głowy (9,2%). Należy zauważyć, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z bólem głowy w ciągu 52 tygodni w grupie REL/E2/NETA była niższa niż obserwowana w grupie placebo w ciągu pierwszych 24 tygodni (13,3%).

W poprzedniej grupie relugoliks + opóźniony REL/E2/NETA zdarzenia niepożądane ocenione jako związane z relugoliksem lub E2/NETA zgłoszono u 94 pacjentów (63,1%). W ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia w badaniach nadrzędnych i otwartym badaniu kontynuacyjnym najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi ocenianymi jako związane z badanym lekiem były uderzenia gorąca (36,9%) i ból głowy (13,4%).

W grupie stosującej produkt leczniczy Ryeqo procentowe zmiany średniej LS pomiarów BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa od początku badania do 36. i 52. tygodnia wyniosły odpowiednio -0,73% i -0,80%. Chociaż górna granica przedziału 95% CI w 52. tygodniu była mniejsza niż 0, średnia zmiana od początku badania nie została uznana za klinicznie istotną, ponieważ dolna granica pozostawała większa niż -2,2%, co było progową wartością zakresu istotnego klinicznie. Grupa placebo, która następnie po 24 tygodniach podawania placebo przyjmowała produkt leczniczy Ryeqo, wykazywała podobną procentową zmianę BMD od początku badania, mierzoną w lędźwiowym odcinku kręgosłupa.

Badanie nr 4

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenia niepożądane zgłoszono u podobnego odsetka kobiet w obu grupach leczenia (58,6% w grupie REL/E2/NETA i 64,3% w grupie placebo). AE prowadzące do przerwania leczenia, AE stopnia 3 lub wyższego oraz SAE zgłaszano rzadko i z ogólnie podobną częstością w obu leczonych grupach. AE u 22% do 24% kobiet uznano za związane z badanym lekiem. W badaniu tym nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem.

Częstość zdarzeń niepożądanych

Najczęściej (≥ 3%) zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących REL/E2/NETA podczas dodatkowych 52 tygodni leczenia były zapalenie nosogardzieli, ból głowy, ból pleców, ból stawów, ból piersi, zapalenie tkanki łącznej i zapalenie zatok.

TEAE związane z lekiem (≥1%)

W sumie 26 (22,4%) w REL/E2/NETA i 27 (24,1%) AEs zostało uznane przez badacza za związane z leczeniem.

Poważne TEAE i zgony

Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono u 4 pacjentów, dwóch (1,7%) w grupie REL/E2/NETA i dwóch (1,8%) w grupie placebo. SAE w grupie REL/E2/NETA obejmowały niedokrwistość nasilająca niezwiązaną z lekami, rak piersi. Dwa SAE w grupie placebo obejmowały tłuszczakomięsak śluzowaty i przejściową, globalną amnezję ocenioną przez badacza jako prawdopodobnie związaną z badanym lekiem.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla przedmiotowego leku na stronach EMA, URPL i FDA.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Badania RCT MVT-601-3001 i MVT-601-3002

W grupie leczonej skojarzonym relugoliksem w badaniach MVT-601-3001 i MVT-601-3002 odpowiedź (pierwszorzędowy punkt końcowy) uzyskało łącznie odpowiednio 73% i 71% pacjentek w porównaniu do grup placebo, gdzie odpowiedź uzyskało odpowiednio 19% i 15% pacjentek ($p < 0,001$ dla obu porównań).

W obu badaniach uzyskano poprawy w grupach leczonych skojarzonym relugoliksem w porównaniu z grupami placebo, w sześciu z siedmiu kluczowych drugorzędowych punktach końcowych, w tym pomiarach utraty krwi miesięczkowej (w tym brak miesiączki), bólu, stresu związanego z krwawieniem i dyskomfortem w obrębie miednicy, niedokrwistości i objętości macicy. Istotnej statystycznie różnicy nie wykazano w przypadku redukcji objętości największego mięśniaka.

Łączna analiza bezpieczeństwa dwóch badań RCT wykazała, że ogólna częstość występowania AE w okresie leczenia trwającym 24 tygodnie była porównywalna w grupie REL/E2/NETA (61,0%) i placebo (62,5%), ale wyższa w grupie REL+ opóźnione REL/E2/NETA (72,1%). Większa częstość występowania w tej ostatniej grupie była spowodowana okresem monoterapii relugoliksem (12 tygodni), prowadzącym do większej liczby zdarzeń niepożądanych związanych z objawami pomenopauzalnymi.

Uderzenia gorąca były najczęstszym zgłaszanym AE związanym z lekiem i nieodłącznym elementem obniżenia poziomu estrogenów. Różnica między monoterapią relugoliksem (grupa relugoliks + opóźnione REL/E2/NETA, 12 tyg.) a terapią skojarzoną relugoliksem (7,9% w porównaniu z 36%) była znacząca i wskazuje, że dodanie E2/NETA znacząco zmniejsza częstość występowania objawów pomenopauzalnych. Różnica między REL/E2/NETA a placebo była niewielka, tj. 7,9% w porównaniu z 5,9%.

Inne zdarzenia niepożądane związane z lekiem zgłaszane przez >1% pacjentów w grupie REL/E2/NETA w porównaniu z placebo to ból głowy (7,1 w porównaniu do 7,0%), nudności (2,8 w porównaniu z 3,9%), łysienie (2,8 w porównaniu z 0,8%), krwotok miesięczkowy (2,8 w porównaniu z 0%), nadciśnienie (2,4 vs 0,8%), ból brzucha (2,4 vs 0,4%), obniżone libido (2,0 vs 0%), nadpotliwość (2,0 vs 0,8%), lęk (1,2 vs 0,4%), wzrost masy ciała (1,2 vs 0,4%), zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi (1,2 vs 0,4%), bezsenność (1,2 vs 0,8%), nieregularne miesiączki (1,2 vs 0,4%), a także wahania nastroju (1,2 vs 0%).

Poważne AE zgłoszono u 8 pacjentek (3,1%) grupie REL/E2/NETA i 6 (2,3%) grupie placebo. W grupie REL/E2/NETA odnotowano dwa (0,8%) SAE związane z badanym lekiem: wydalenie mięśniaka macicy i ból miednicy. W ciągu 24 tygodni leczenia nie zidentyfikowano żadnych szczególnych obaw dotyczących bezpieczeństwa. W dwóch kluczowych badaniach III fazy nie zgłoszono zgonów.

Ogólnie profil działań niepożądanych REL/E2/NETA zgłoszony w ciągu 24 tygodni leczenia nie budził obaw. Zdarzenia niepożądane wynikają z mechanizmu działania (efekt stanu hipostrogennego).

Gęstość mineralna kości była podobna w grupie leczonej skojarzonym relugoliksem i grupie placebo, ale zmniejszało się w przypadku monoterapii relugoliksem.

Badanie otwarte przedłużone MVT-601-3003

Analiza skuteczności w badaniu otwartym MVT-601-3003 (pacjentki z dwóch badań nadrzędnych) wykazała, że skuteczność w ciągu 52 tygodni leczenia została utrzymana, na co wskazują wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności w trzech różnych grupach leczenia: w uprzedniej grupie REL/E2/NETA 87,73% osiągnęło objętość MBL <80 ml i co najmniej 50% zmniejszenie objętości MBL w stosunku do wartości początkowej w ciągu ostatnich 35 dni leczenia, w uprzedniej grupie REL+opóźnioneREL/E2/NETA ten punkt końcowy osiągnięto u 79,87% pacjentek), a w uprzedniej grupie placebo u 75,61% pacjentek.

W grupie REL/E2/NETA łącznie w 52-tygodniowym okresie leczenia zgłoszono co najmniej 1 zdarzenie niepożądane u 77,9% pacjentek.

Około połowa pacjentów z tej grupy (54,6%) miała 1 zdarzenie niepożądane podczas udziału w otwartym badaniu rozszerzonym.

W grupie REL+opóźnioneREL/E2/NETA łącznie w 52-tygodniowym okresie leczenia zgłoszono co najmniej 1 zdarzenie niepożądane zgłoszono u 83,9% pacjentek. Podczas udziału w badaniu otwartym zgłoszono co najmniej 1 zdarzenie niepożądane u 48,3% pacjentek.

W grupie placebo łącznie w 52-tygodniowym okresie leczenia co najmniej 1 zdarzenie niepożądane zgłoszono u 84,1% pacjentek. Podczas udziału w badaniu otwartym zgłoszono co najmniej 1 zdarzenie niepożądane u 62,8% pacjentek.

Wśród pacjentów, którzy otrzymywali REL/E2/NETA przez 52 tygodnie (uprzednia grupa REL/E2/NETA), zdarzenia niepożądane związane z lekiem zgłoszono u 44,8% pacjentów, z czego 22,1% w badaniu otwartym. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z lekiem były uderzenia gorąca (11,0%) i ból głowy (9,2%). U 4 pacjentów (2,5%) po raz pierwszy zgłoszono uderzenia gorąca podczas badania otwartego. Ból głowy został po raz pierwszy zgłoszony podczas badania otwartego u 2 pacjentów (1,2%). Należy zauważyć, że częstość występowania bólu głowy w ciągu 52 tygodni w grupie REL/E2/NETA była niższa niż w grupie placebo w ciągu pierwszych 24 tygodni (13,3%).

W badaniu przedłużonym zgłoszono 4 SAE związane z badanym lekiem: krwotok maciczny i zapalenie pęcherzyka żółciowego.

Profil zdarzeń niepożądanych w ciągu 52 tygodni w dowolnej grupie był zgodny z profilem obserwowanym w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia. Nie zaobserwowano żadnych istotnych wyników sugerujących niepokojący trend w zakresie bezpieczeństwa związany z narażeniem lub czasem trwania.

W ciągu 28-tyg. trwania badania przedłużonego nie zgłoszono żadnych nowych zdarzeń niepożądanych związanych z utratą masy kostnej (złamania kostki, złamania z oderwaniem, złamania nadgarstka, zmniejszenie gęstości kości, utrata masy kostnej, złamanie kości twarzy, osteopenia, złamanie kości promieniowej) w grupie REL/E2/NETA.

Badanie RCT MVT-601-035 (ocena odstawienia)

W 76. tygodniu 78,4% kobiet, które kontynuowały leczenie REL/E2/NETA, osiągnęło wskaźnik trwałej odpowiedzi (odsetek kobiet, które utrzymały MBL <80 ml w 76. tygodniu (24 tygodnie randomizowanego okresu leczenia) w porównaniu z odsetkiem 15,1% kobiet, które przerwały leczenie REL/E2/NETA i rozpoczęły przyjmowanie placebo w 52. tygodniu.

Do 104. tygodnia u 88,3% kobiet przydzielonych losowo do grupy placebo w 52. tygodniu nastąpił nawrót z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi z medianą czasu do nawrotu wynoszącą 5,9 tygodnia. Z kolei do 104. tygodnia u 30,2% kobiet przydzielonych losowo do grupy REL/E2/NETA w 52. tygodniu wystąpił nawrót obfitego krwawienia miesięczkowego. Mediana czasu do nawrotu nie została osiągnięta w grupie REL/E2/NETA ze względu na małą liczbę pacjentów, u których wystąpił nawrót.

Spośród 26 i 89 pacjentów w grupach REL/E2/NETA i placebo, u których doszło do nawrotu i otrzymali otwarte leczenie ratunkowe, 25 i 87 pacjentów odpowiedziało na REL/E2/NETA odpowiednio z MBL <80 ml. W porównaniu z grupą placebo, kobiety w grupie REL/E2/NETA miały o 87% mniejsze ryzyko nawrotu. W 104 tygodniu leczenia 69,8% kobiet, które kontynuowały leczenie REL/E2/NETA, utrzymywało odpowiedź w porównaniu z 11,8% kobiet, które otrzymywały placebo, co potwierdza trwałość efektu leczenia.

Większy odsetek kobiet nie miał miesiączki w 76. tygodniu kontynuując leczenie REL/E2/NETA w porównaniu do kobiet otrzymujących placebo (57,39% vs 13,27%, $p < 0,0001$). Dodatkowo w abstrakcie konferencyjnym zawierającym wyniki dla badania MVT-601-035 dla 104. tygodnia zamieszczono informację, że odsetek ten wyniósł 58,3% w grupie REL/E2/NETA oraz 10,6% w grupie placebo ($p < 0,0001$).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłoszono u podobnego odsetka kobiet w obu grupach leczenia (58,6% w grupie REL/E2/NETA i 64,3% w grupie placebo). AE prowadzące do przerwania leczenia, AE stopnia 3 lub wyższego oraz SAE zgłaszano rzadko i z ogólnie podobną częstością w obu leczonych grupach. AE u 22% do 24% kobiet uznano za związane z badanym lekiem. W badaniu tym nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem.

Najczęściej ($\geq 3\%$) zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących REL/E2/NETA podczas dodatkowych 52 tygodni leczenia były zapalenie nosogardzieli, ból głowy, ból pleców, ból stawów, ból piersi, zapalenie tkanki łącznej i zapalenie zatok.

W sumie, 26 (22,4%) w grupie REL/E2/NETA i jednocześnie 27 (24,1%) AE zostało uznanych przez badacza za związane z leczeniem. W podsumowaniu nie podano szczegółowych wyników.

Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono u 4 pacjentów, dwóch (1,7%) w grupie REL/E2/NETA i dwóch (1,8%) w grupie placebo. SAE w grupie REL/E2/NETA obejmowały niedokrwistość nasilająca niezwiązaną z lekami i raka piersi. Dwa SAE w grupie placebo obejmowały tłuszczakomięsaka śluzowatego i przejściową ogólną amnezję ocenioną przez badacza jako prawdopodobnie związaną z badanym lekiem.

W grupie REL/E2/NETA, 6 (7,1%) pacjentów miało zmniejszenie BMD o $>3\%$ - $\leq 5\%$ w porównaniu do 10 (11,8%) w grupie placebo, 0 pacjentów miało wzrost BMD o $>5\%$ - $\leq 8\%$, w porównaniu z 4 (4,7%) w grupie placebo.

Pod koniec niniejszego badania (tydzień 104), w podgrupie pacjentów ($n=32$), którzy przyjmowali REL/E2/NETA przez okres do 104 tygodni, u 1 pacjentki (3,1%) stwierdzono utratę BMD od $> 5\%$ do $\leq 8\%$.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Założenia i dane wejściowe do modelu

7.1.1 Założenia

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego

7.2 Oszacowanie kosztów terapii

7.2.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: „Jedną tabletkę produktu leczniczego Ryeqo należy przyjmować raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, niezależnie od posiłku. Produkt leczniczy Ryeqo można przyjmować bez przerwy”.
- Ryeqo jest przeznaczony do długotrwałego stosowania.
- Do wyliczeń kosztu terapii założono, że lek jest przyjmowany jako terapia ciągła przez 365 dni.
- W kosztach terapii uwzględniono tylko koszt samego leku, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- Na czas pobierania danych z bazy EURIPID tj. 11.01.2021, dane o cenie leku Ryeqo były dostępne dla czterech krajów europejskich tj. Danii, Słowenii oraz Wielkiej Brytanii, gdzie lek jest refundowany oraz Norwegii, gdzie lek nie jest refundowany. Do wyliczeń przyjęto cenę z rynku słoweńskiego. Dostępna cena była ceną producenta Manufacture price (in local currency).
- W oparciu o cenę producenta z rynku słoweńskiego wyliczono cenę hurtową brutto, którą przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 21.01.2022 r wynoszącego 4,5303 PLN za 1 EUR (Tabela nr 014/A/NBP/2022 z dnia 2022-01-21).

7.2.2. Wyniki

Cykl	Liczba podań w cyklu	Dawka na podanie	Dawka dzienna	Liczba cykli w roku	Dawka roczna	Cena za 1 mg	Koszt roczny terapii
[dni]		[mg]	[mg]		[mg]	[PLN]	[PLN]
1	1	40		365	14 600		

7.2.3. Podsumowanie

Z oszacowań przeprowadzonych w Agencji wynika, że cena hurtowa brutto za opakowanie produktu leczniczego Ryeqo wyniesie [redacted], cena hurtowa brutto za mg [redacted], natomiast roczny koszt leczenia 1 pacjenta produktem leczniczym Ryeqo wyniesie [redacted].

7.3. Model farmakoekonomiczny

7.3.1. Założenia

Nie dotyczy.

7.3.2. Wyniki

Nie dotyczy.

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> oraz walijska i irlandzka Agencja.

- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Ryeqo (relugoliks, estradiol, octan noretysteronu) we wskazaniu W leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym. przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 25.01.2022 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategie wyszukiwania.

Do przeglądu systematycznego włączono 1 analiz. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
G-BA, 2021	Porównanie rocznych kosztów leczenia 1 pacjenta z mięśniakami macicy	Ryeqo vs. postępowanie wyczekujące, chlormadynon, lewonorgestrel, octan uliprystalu, mioembolizacja, miomektomia, histerektomia, agonisty GnRH (goserelina, leuprorelina, tryptorelina).	Roczny koszt leczenia dla poszczególnych interwencji wyniósł (EUR): Ryeqo - 1 288,45 postępowanie wyczekujące - nie podano wartości (koszt w zależności od pacjenta) chlormadynon - 41,73 – 83,46 lewonorgestrel - nie podano wartości (koszt w zależności od pacjenta) octan uliprystalu - nie podano wartości (koszt w zależności od pacjenta) mioembolizacja - 4 265,58 – 5 042,54 miomektomia - 3 071,26 – 4 863,45 histerektomia - 2 747,71 – 5 512,91 goserelina - 1 274,79 leuprorelina - 945,34 tryptorelina - 1 369,55

Podsumowanie

Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 25.01.2022 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 1. Strategie wyszukiwania.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego włączono 1 analizę ekonomiczną odnanioną na stronie niemieckiej agencji G-BA, stanowiącą porównanie rocznych kosztów leczenia mięśniaków macicy poszczególnymi opcjami terapeutycznymi. Koszt ten dla Ryeqo wyniósł 1 288,45 EUR, natomiast dla technologii alternatywnych wahał się od 41,73 EUR za chlormadynon czy 945,34 EUR za leuprorelinę do 5 512,91 EUR za histerektomię.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Ryeqo (relugoliks, estradiol, octan noretysteronu) we wskazaniu W leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>

- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Tabela 12. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
Scottish Medicines Consortium SMC [brak daty] Szkocja https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/relugolixestradiolnorethisterone-acetate-ryeqo-full-smc2442/	Leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym	w trakcie	Nie dotyczy
The National Institute for Health and Care Excellence NICE 2022 Anglia, Walia https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10734	Leczenie mięśniaków macicy (objawy umiarkowane lub ciężkie)	w trakcie	Nie dotyczy
All Wales Medicines Strategy Group AWMSG 2021 Walia https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/relugolix-estradiol-norethisterone-acetate-ryeqo/	Leczenie mięśniaków macicy	odstąpiono od oceny	Odstąpiono od oceny w związku z oceną przeprowadzaną przez NICE
Gemeinsamer Bundesausschuss	Mięśniaki macicy	w trakcie	Nie dotyczy

G-BA 2022 Niemcy https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nu-tzenbewertung/733/			
--	--	--	--

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące refundacji wnioskowanego leku, z czego 3 dotyczą oceny „w trakcie” (G-BA, NICE i SMC), natomiast 1 dotyczy odstąpienia od oceny (AWMSG).

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Z oszacowań przeprowadzonych w Agencji wynika, że: cena hurtowa brutto za opakowanie produktu leczniczego Ryeqo wyniesie [REDACTED], cena hurtowa brutto za mg [REDACTED], natomiast roczny koszt leczenia 1 pacjenta produktem leczniczym Ryeqo wyniesie [REDACTED].

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

W toku wyszukiwania odnaleziono jedną analizę ekonomiczną agencji G-BA z 2021 r. Aktualnie trwa tam ocena wnioskowanego leku. Analiza stanowi porównanie rocznych kosztów leczenia poszczególnymi opcjami. Koszt ten dla Ryeqo wyniósł 1 288,45 EUR, natomiast dla technologii alternatywnych wahał się od 41,73 EUR za chlormadynon czy 945,34 EUR za leuprorelinę do 5 512,91 EUR za histerektomię.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące refundacji wnioskowanego leku, z czego 3 dotyczą oceny „w trakcie” (G-BA, NICE i SMC), natomiast 1 dotyczy odstąpienia od oceny (AWMSG).

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

Wyniki przedstawione w załączonych badaniach są raportowane za okres do 104 tyg. (liczba pacjentów, którzy przyjmowali REL/E2/NETA przez okres do 104 tygodni wyniosła 32), tymczasem zgodnie z ChPL, „produkt leczniczy Ryeqo można przyjmować bez przerwy. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia, gdy pacjentka wchodzi w okres menopauzy, ponieważ wiadomo, że mięśniaki macicy ustępują po rozpoczęciu menopauzy.”

We włączonych badaniach nie oceniano punktów końcowych dotyczących wyleczenia, uniknięcia hospitalizacji czy uniknięcia operacji (czy innej metody inwazyjnej). Pozostaje kwestią nierozstrzygniętą, czy zastosowanie leku pozwoli na uniknięcie (albo odłożenie w czasie) zastosowania inwazyjnej procedury leczenia. Większość ocenianych w badaniach punktów końcowych stanowiły surogaty.

Pierwszorzędowym punktem ocenianym w badaniach była ocena wpływu leku na obfitość krwawień w przebiegu mięśniaków macicy.

Średnia wieku pacjentek włączonych do badań MVT-601-3001 i MVT-601-3002 wyniosły odpowiednio 42 lata (SD: 5,38) i 42,1 lata (SD: 5,29), tymczasem lek został zarejestrowany u dorosłych pacjentek w wieku rozrodczym, tj. w wieku od 18 do 49 lat. Stąd populacja włączona do badań nie obejmuje młodszych pacjentek.

Stosunkowo niewielka liczba pacjentów włączonych do badania, mając na uwadze względnie duże rozpowszechnienie schorzenia.

Z uwagi na bardzo rygorystyczne kryteria oceny i włączenia do badania, wiele kobiet z samodzielnie zgłaszanymi obfitymi krwawieniami miesięczkowymi i mięśniakami macicy nie zakwalifikowało się do badania, co może wpływać na niepewność odnoszenia wyników z badania na populację generalną.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

Na podstawie www.clinicaltrials.gov, w badaniu MVT-601-3001 uczestniczyło 9 ośrodków z Polski na 110, natomiast w badaniu MVT-601-3001 7 ośrodków na 127.

Ponadto ok. 75% pacjentek pochodziła z USA, a wśród całej populacji ok. 50% stanowiły kobiety rasy czarnej/afroamerykańskiej (częstość występowania mięśniaków u kobiet czarnoskórych jest około trzykrotnie wyższa niż w innych populacjach). Z informacji zamieszczonych w EPAR Ryeqo wynika, że pacjentki pochodzące z Europy stanowiły 16% pacjentek włączonych do badań.

W badaniu MVT-601-3002 efekt leczenia (I-rzędowy p.k.) był nieco wyższy w pozostałych krajach niż w Ameryce Północnej oraz u pacjentów rasy białej w porównaniu z pacjentami rasy czarnej lub afroamerykańskiej. W badaniu MVT-601-3001 efekt leczenia był zbliżony w tych grupach.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań zawierających inne dane o skuteczności lub bezpieczeństwie, które mogłyby wpływać na wnioskowanie.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Najistotniejsze ograniczenia dotyczące niepewności wnioskowania wymieniono poniżej:

- we włączonych badaniach nie oceniano punktów końcowych dotyczących wyleczenia, uniknięcia hospitalizacji czy uniknięcia operacji (czy innej metody inwazyjnej). Pozostaje kwestią nierozstrzygniętą,

czy zastosowanie leku pozwoli na uniknięcie w przyszłości (albo odłożenie w czasie) zastosowania inwazyjnej procedury leczenia;

- większość ocenianych w badaniach punktów końcowych stanowiły surogaty
- brak we włączonych badaniach pacjentek młodszych, tj. w wieku poniżej 35 lat (lek został zarejestrowany w populacji dorosłych pacjentek, czyli również obejmujących wiek od 18 rż);
- pacjentki pochodzące z Europy stanowiły 16% pacjentek włączonych do badań;
- wyniki przedstawione w załączonych badaniach są raportowane za okres do 104 tyg. (liczba pacjentów, którzy przyjmowali REL/E2/NETA przez okres do 104 tygodni wyniosła 32), tymczasem zgodnie z ChPL, „produkt leczniczy Ryego można przyjmować bez przerwy. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia, gdy pacjentka wchodzi w okres menopauzy, ponieważ wiadomo, że mięśniaki macicy ustępują po rozpoczęciu menopauzy.”;
- brak informacji o optymalnym czasie terapii;
- brak analizy ekonomicznej wynikający z istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego
- niepewność dotycząca wielkości populacji i rocznego kosztu terapii.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Dorośle kobiety w wieku rozrodczym z mięśniakami macicy o objawach umiarkowanych do ciężkich.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- odpowiedź na leczenie (osiągnięcie przez pacjentkę jednocześnie objętości MBL < 80 ml, jak i zmniejszenia objętości MBL o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej w ciągu ostatnich 35 dni leczenia, a następnie utrzymanie tej odpowiedzi, poprzez osiągnięcie MBL <80 ml) [1-rzędowy p.k. w badaniach głównych; obfite krwawienie występuje po przekroczeniu 80 ml objętości krwi menstruacyjnej]

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- osiągnięcie wartości wskazanych powyżej

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
MVT-601-3003 (LIBERTY EXTENSION)	Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN 3rd, Venturella R, Villarroel C, Critchley HOD, Li Y, McKain L, Arjona Ferreira JC, Langenberg AGM, Wagman RB, Stewart EA. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. N Engl J Med. 2021 Feb 18;384(7):630-642. doi: 10.1056/NEJMoa2008283.
MVT-601-3002 (LIBERTY 2)	Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN 3rd, Venturella R, Villarroel C, Critchley HOD, Li Y, McKain L, Arjona Ferreira JC, Langenberg AGM, Wagman RB, Stewart EA. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. N Engl J Med. 2021 Feb 18;384(7):630-642. doi: 10.1056/NEJMoa2008283.
MVT-601-035	Al-Hendy A, Venturella R, Ferreira JCA, Li Y, Wagman RB, Lukes AS. Liberty randomized withdrawal study: 2-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids. VOLUME 116, ISSUE 3, SUPPLEMENT, E2, SEPTEMBER 01, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.014
MVT-601-3001 (LIBERTY 1)	Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN 3rd, Venturella R, Villarroel C, Critchley HOD, Li Y, McKain L, Arjona Ferreira JC, Langenberg AGM, Wagman RB, Stewart EA. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. N Engl J Med. 2021 Feb 18;384(7):630-642. doi: 10.1056/NEJMoa2008283.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
NICE 2022	Relugolix with oestradiol and norethisterone acetate for treating uterine fibroids [ID3842]. In development [GID-TA10734]. Expected publication date: 22 June 2022. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10734
G-BA 2022	Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyom). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/733/
NICE 2021	Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE guideline. Published: 14 March 2018. www.nice.org.uk/guidance/ng88 , https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549
SOGC 2019	Laberge P-Y, Murji A, Vilos GA, Allaire C, Leyland N, Singh S. Guideline No. 389-Medical Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas – An Addendum. SOGC Clinical Practice Guideline, Vol. 41, Iss. 10, P1521-1524, October 01, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.01.010
PTGP 2017	Woźniak S, Pietrzak B, Paszkowski T, Radowski S, Pawelczyk L, Wielgoś M. Farmakoterapia mięśniaków macicy. Stanowisko ekspertów. Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2017, tom 2, nr 2, strony 43–47. https://www.ptgin.pl/sites/scm/files/2021-09/06.2017%20-%20Farmakoterapia%20mi%C4%99%C5%9Bniak%C3%B3w%20macicy.pdf
SMC (w trakcie)	Relugolix/estradiol/norethisterone acetate (Ryeqo). Indication: for treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids in adult women of reproductive age. SMC2442 https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/relugolixestradiolnorethisterone-acetate-ryeqo-full-smc2442/
AWMSG 2021	Relugolix / estradiol / norethisterone acetate (Ryeqo®). Formulation 40 mg/ 1mg/ 0.5 mg film-coated tablet. Reference number 3641. Indication: treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids in adult women of reproductive age. Maintains bone mineral density and protects the uterus from endometrial hyperplasia in women who choose to use relugolix for uterine fibroid treatment. https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/relugolix-estradiol-norethisterone-acetate-ryeqo/
ACOG 2021	Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas. Practice Bulletin. Number 228. June 2021 https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2021/06/management-of-symptomatic-uterine-leiomyomas
Pozostałe publikacje	
EPAR Ryeqo (Public Assessment Report)	EPAR Ryeqo (Public Assessment Report). CHMP assessment report. Ryeqo. International non-proprietary name: relugolix / estradiol / norethisterone acetate. Procedure No. EMEA/H/C/005267/0000. 20 May 2021. EMA/CHMP/127692/2021. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ryeqo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 20.12.2021 r.]

ChPL Ryeqo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ryeqo, 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, tabletki powlekane. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 20.12.2021 r.]
GUS 2021	Baza Demografii GUS z 2021. https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_05_k2.zip&sys=lud [dostęp: 24.01.2022 r.]
G-BA 2021	Relugolix / Estradiol / Norethisteronacetat (Ryeqo®). Gedeon Richter Pharma GmbH. Modul 3 A. Symptomatische Therapie von Uterusmyomen Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. Stand: 27.08.2021. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5049/2021_08_27_Modul3A_Relugolix.pdf [dostęp: 27.01.2022 r.]

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1 Załącznik nr 1

Strategie wyszukiwania

[Otwórz](#)

11.2 Załącznik nr 2

Diagram PRISMA dotyczący wyników wyszukiwania z przeglądu systematycznego

[Otwórz](#)

11.3 Załącznik nr 3

EPAR (opis choroby)

[Otwórz](#)