

Skojarzenie relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryego®) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, styczeń 2023

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
ul. Franciszka Klimczaka 1
02-797 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel pracy.....	8
2 Metodyka.....	9
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych.....	9
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	9
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	12
2.4 Ocena jakości informacji.....	13
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	13
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	13
3 Wyniki przeglądu systematycznego.....	14
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych.	14
3.2 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	16
3.3 Ocena jakości informacji.....	19
3.4 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	21
4 Analiza wyników badań pierwotnych.....	23
4.1 Skuteczność leczenia	23
4.1.1 Odsetek pacjentek z odpowiedzią na leczenie	23
4.1.2 Zmiana objętości utraconej krwi miesiączkowej.....	25
4.1.3 Odsetek pacjentek, które osiągnęły wartości NRS<1 dla oceny bólu związanego z mięśniakami macicy 26	
4.1.4 Odsetek pacjentek z wyjściowym poziomem hemoglobiny $\leq 10,5$ g/dl, u których nastąpił wzrost hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl	27
4.1.5 Zmiana objętości mięśniaka/ mięśniaków macicy	28
4.1.6 Zmiana objętości macicy	29
4.2 Jakość życia	30
4.2.1 LIBERTY 1 i LIBERTY 2	30
4.2.2 LIBERTY LTE	31
4.3 Profil bezpieczeństwa	32
4.3.1 Zdarzenia niepożądane	32
4.3.2 Gęstość mineralna kości	34
5 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa.....	37
5.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports	37
5.1.2 VigifAccess.....	38
6 Analiza wyników efektywności praktycznej	40
7 Dyskusja i ograniczenia	41

7.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	41
7.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	42
7.2.1	Ograniczenia analizy	42
7.2.2	Ograniczenia dostępnych danych.....	43
7.3	Wyniki innych analiz	43
7.4	Siła dowodów	43
8	Wnioski	46
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych..... 47		
	Identyfikacja opracowań pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej.....	47
Aneks 2. Prace włączone do opracowania..... 49		
	Badania pierwotne	49
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania		
	Badania pierwotne	50
	Opracowania wtórne.....	50
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych..... 51		
	clinicaltrials.gov.....	51
	clinicaltrialsregister.eu	54
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentek w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych		
		55
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych		
		60
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania		
		61
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania		
		62
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań		
		66
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego..... 67		
Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych		
		69
Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne..... 70		
Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych		
		76
Spis rysunków.....		
		79
Spis tabel		
		80
Bibliografia		
		82

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	Walijska agencja HTA - All Wales Medicines Strategy Group
BPD	Skala krwawienia i dyskomfortu w obrębie miednicy (ang. <i>Bleeding and Pelvic Discomfort scale</i>)
BMD	Gęstość mineralna kości (ang. <i>Bone Mineral Density</i>)
b. d.	Brak danych
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DALY	Wskaźnik określający lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
DXA	Podwójna absorpcjometria rentgenowska (ang. <i>dual energy X ray absorptiometry</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. <i>european public assessment report</i>)
G-BA	Niemiecka agencja HTA - Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Francuska agencja HTA - Haute Autorite de Sante
HR-QoL	Skala jakości życia oparta na zdrowiu (ang. Health Related Quality of Life)
Rel-CT	Terapia skojarzona relugoliksem (ang. <i>relugolix combination therapy</i>)
UFS-QoL	Skala nasilenia objawów mięśniaków macicy i jakości życia (ang. <i>Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Symptom Severity Scale</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	populacja pacjentek leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n. d.	nie dotyczy
n. r.	nie raportowano
NCPE	Irlandzka agencja HTA - National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence
NIHR	Brytyjski narodowy instytut badawczy - National Institute for Health Research

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia relugoliksu, estradiolu i noretysteronu octanu (Ryego®) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u kobiet w wieku rozrodczym.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali RoB2 wg Cochrane dla badań randomizowanych oraz skali NICE dla badań jednoramiennych.

Wyniki

Do dnia 30.11.2022 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu 5 prac pełnotekstowych opisujących 4 badania kliniczne:

- badanie LIBERTY 1 i LIBERTY 2;
- badanie LIBERTY LTE;
- badanie LIBERTY RWS.

Z racji tego, że mięśniaki macicy nie prowadzą do zgonu, w badaniach nie oceniano PFS ani OS (przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite). Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach było jednoczesne osiągnięcie MBL <80 ml oraz zmniejszenie objętości MBL o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej. Wyjątek stanowiło badanie LIBERTY RWS, w którym w pierwszorzędowym punkcie oceniano wyłącznie utrzymanie objętości MBL <80 ml.

Nie zidentyfikowano żadnych badań efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych.

Wszystkie badania randomizowane zostały ocenione wg narzędzia RoB 2 jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego. Badanie jednoramienne oceniono wg narzędzia NICE na 7/8 punktów, przy czym jeden punkt odjęto ze względu na brak informacji, czy rekrutacja została przeprowadzona konsekwentnie.

Poniżej zebrano wyniki uzyskane w zakresie uwzględnionych porównań.

Skuteczność leczenia

Skojarzenie relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu spowodowało znaczą i istotną statystycznie poprawę w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim był odsetek pacjentek osiągających utratę krwi miesięczkowej <80 ml i jednoczesna $\geq 50\%$ redukcja objętości utraconej krwi miesięczkowej. W badaniach LIBERTY 1 i LIBERTY 2 pierwszorzędowy punkt końcowy w grupie leczonej terapią skojarzoną relugoliksem osiągnęło kolejno 73,4% i 71,2% pacjentek, a w grupie leczonej placebo kolejno 18,9% i 14,7% (OR=0,56 (95%CI: 0,48; 0,63); $p<0,0001$). Analiza wykazała również istotnie statystycznie wyniki na korzyść skojarzenia relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu dla następujących punktów końcowych:

- procentowa zmiana objętości utraconej krwi miesięczkowej (WMD=-64,53 ml (95%CI: -74,33; -54,73); $p<0,0001$);
- odsetek pacjentek, które osiągnęły wartości NRS<1 dla oceny bólu związanego z mięśniakami macicy (OR=5,16 (95%CI: 2,88; 9,23); $p<0,0001$);

- odsetek pacjentek z wyjściowym poziomem hemoglobiny $\leq 10,5$ g/dl, u których nastąpił wzrost hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl(OR=9,34 (95%CI: 1,26; 69,37); p=0,0289;
- procentowa zmiana objętości mięśniaka/mięśniaków macicy (WMD=-11,07 (95%CI: -13,13; -9,01) ;p<0,0001);
- procentowa zmiana objętości macicy (WMD=-13,71 (95%CI:-16,45; -10,96); p <0,0001.

Jakość życia

Pacjentki otrzymujące terapię skojarzoną relugoliksem wykazywały znaczną poprawę jakości życia w zakresie skal takich jak skala krwawienia i dyskomfortu w obrębie miednicy mierzona na podstawie UFS-QoL, skala nasilenia objawów UFS-QoL a także skala ogólnej jakości życia związanej ze zdrowiem HR-QoL. Zmiany na korzyść terapii wnioskowanej były widoczne już w 12 tygodniu badań LIBERTY 1 oraz LIBERTY 2 i utrzymywały się aż do 52 tygodnia w badaniu LIBERTY LTE.

Bezpieczeństwo leczenia

Terapia skojarzona relugoliksem była ogólnie dobrze tolerowana. W trakcie badania nie zgłoszono żadnych zgonów. Poważne zdarzenia niepożądane występowały rzadko. Najczęściej zgłaszano uderzenia gorąca i bóle głowy.

Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie leku relugoliks w skojarzeniu z estradiolem i octanem noretysteronu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu od umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u kobiet w wieku rozrodczym.

Należy jednocześnie podkreślić, że kobiety z objawowymi mięśniakami macicy doświadczają znacznie niższej jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) niż kobiety bez mięśniaków, a odpowiednie leczenie mięśniaków macicy prowadzi do poprawy jakości życia. Ponadto, grupa ta stanowi populację z niezaspokojoną potrzebą medyczną skutecznego, bezpiecznego i dobrze tolerowanego długoterminowego leczenia medycznego wskazanego w przypadku mięśniaków macicy. W związku z tym wyniki świadczące o korzyściach jakie niesie za sobą stosowanie preparatu Ryego® wskazują, że zastosowanie tej technologii pozwoliłoby pokryć zapotrzebowanie w tym obszarze leczniczym.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo®) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

Zamieszczony w Tab. 1 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Ryeqo].

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośle kobiety w wieku rozrodczym z mięśniakami macicy, których nasilenie objawów oceniane jest na umiarkowane do ciężkiego
Interwencja (I)	Skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo®)
Komparator (C)	Standardowe postępowanie lecznicze
Efekty zdrowotne (O)	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none">• odsetek pacjentek, które osiągnęły objętość utraconej krwi miesięczkowej (ang. <i>Menstrual Blood Loss</i>; MBL) <80 ml i/lub odsetek pacjentek, które osiągnęły ≥50% redukcję objętości utraconej krwi miesięczkowej;• zmiana objętości utraconej krwi miesięczkowej;• odsetek pacjentek, które osiągnęły zmianę wartości NRS oceniającej ból związany z mięśniakami macicy;• odsetek pacjentek, które osiągnęły zmianę wartości hemoglobiny we krwi;• zmiana objętości mięśniaka/mięśniaków macicy;• zmiana objętości macicy;• odsetek chorych poddanych interwencji chirurgicznej. <p>Jakość życia:</p> <ul style="list-style-type: none">• zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu UFS-QoL Bleeding And Pelvic Discomfort Scale; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane;• poważne zdarzenia niepożądane;• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;• parametry gęstości kości.
Typ badań (S)	<p>Opracowania pierwotne:</p> <ul style="list-style-type: none">• randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne. <p>Opracowania wtórne:</p> <ul style="list-style-type: none">• przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. <p>Badania efektywności praktycznej:</p> <ul style="list-style-type: none">• jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 05.10.2022 r.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjentki w wieku przedmenopauzalnym (od 18 do 50 roku życia) z mięśniakami macicy oraz z nasileniem objawów ocenianym na umiarkowane do ciężkiego.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Skojarzenie relugolixu z estradiolem oraz octanem noretysteronu (Ryeqo®)	Preparat Ryeqo podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
Komparatory	Standardowe postępowanie lecznicze	Porównanie z technologią leczniczą nie stanowiącą standardowego postępowania leczniczego.
Punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentek, które osiągnęły objętość utraconej krwi miesięczkowej (ang. <i>Menstrual Blood Loss</i>; MBL) <80 ml i/lub odsetek pacjentek, które osiągnęły ≥50% redukcję objętości utraconej krwi miesięczkowej; zmiana objętości utraconej krwi miesięczkowej; zmiana wartości NRS oceniającej ból związany z mięśniakami macicy; odsetek pacjentek, które osiągnęły zmianę wartości hemoglobiny we krwi; zmiana objętości mięśniaka/mięśniaków macicy; zmiana objętości macicy; odsetek chorych poddanych interwencji chirurgicznej. <p>Jakość życia. Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane. 	<p>Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.</p> <p>Raportowanie wyników w sposób niemożliwy do wykorzystania w ramach niniejszej analizy</p>
Typ badań	<p>Badania randomizowane z grupą kontrolną.</p> <p>Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych).</p> <p>Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa).</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.</p>	<p>Opisy przypadków.</p> <p>Odpowiedzi/komentarze na badania.</p> <p>Badania pogładowe.</p> <p>Badania retrospektywne.</p> <p>Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Abstrakty konferencyjne/listy do redakcji dotyczące badań włączonych do niniejszej analizy, które wnoszą nowe informacje ponad te zawarte w publikacji pełno tekstowej.	Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodycie (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii) Opracowania, w których przeprowadzono przegląd mniej niż 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd wykonano mniej niż 2 badaczy. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Typ badań	<p>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i>, <i>real world evidence</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów). 	<p>Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.</p>

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwił przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentek w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentek realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

* <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,[†]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań (I²>50%), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*).

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 2013.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Dane dotyczące bezpieczeństwa ekstrahowano z najbardziej aktualnych publikacji. Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej.

[†] Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii produktem leczniczym Ryego z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwań baz danych 160 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 10 pełnych tekstów zostało poddane szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Nie było niezgodności między badaczami (██████████) w zakresie selekcji badań.

W zakresie klinicznych badań pierwotnych do opracowania włączono 5 publikacji (zarówno pełnotekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 3 RCT i 1 badanie jednoramienne dotyczące zastosowania Ryego® we wnioskowanej populacji.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa Ryego® włączono:

- Badania LIBERTY 1 i LIBERTY 2 (RCT III fazy) (L1 i L2):
 - Publikacja główna:
 - Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, 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;
 - Publikacja dotycząca jakości życia:
 - Stewart EA, Lukes AS, Venturella R, Li Y, Hunsche E, Wagman RB, Al-Hendy A. Quality of life with relugolix combination therapy for uterine fibroids: LIBERTY randomized trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Nov 9:S0002-9378(22)02166-4;
- Badanie LIBERTY LONG-TERM EXTENSION STUDY (LTE):
 - Publikacja główna:
 - Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN 3rd, Venturella R, Villarroel C, McKain L, Li Y, Wagman RB, Stewart EA. Long-term Relugolix Combination Therapy for Symptomatic Uterine Leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2022 Dec 1;140(6):920-930;
- Badanie LIBERTY RANDOMIZED WITHDRAWAL STUDY (RWS)
 - Abstrakt:

- 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;
- Abstrakt z wynikami gęstości mineralnej kości (BMD):
 - McClung MR, Lukes AS, Venturella R, Santora AC, Zhai D. Effects of relugolix combination therapy on bone mineral density through 2 years in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids. Fertility and Sterility (2021) 116:3 Supplement (e13);

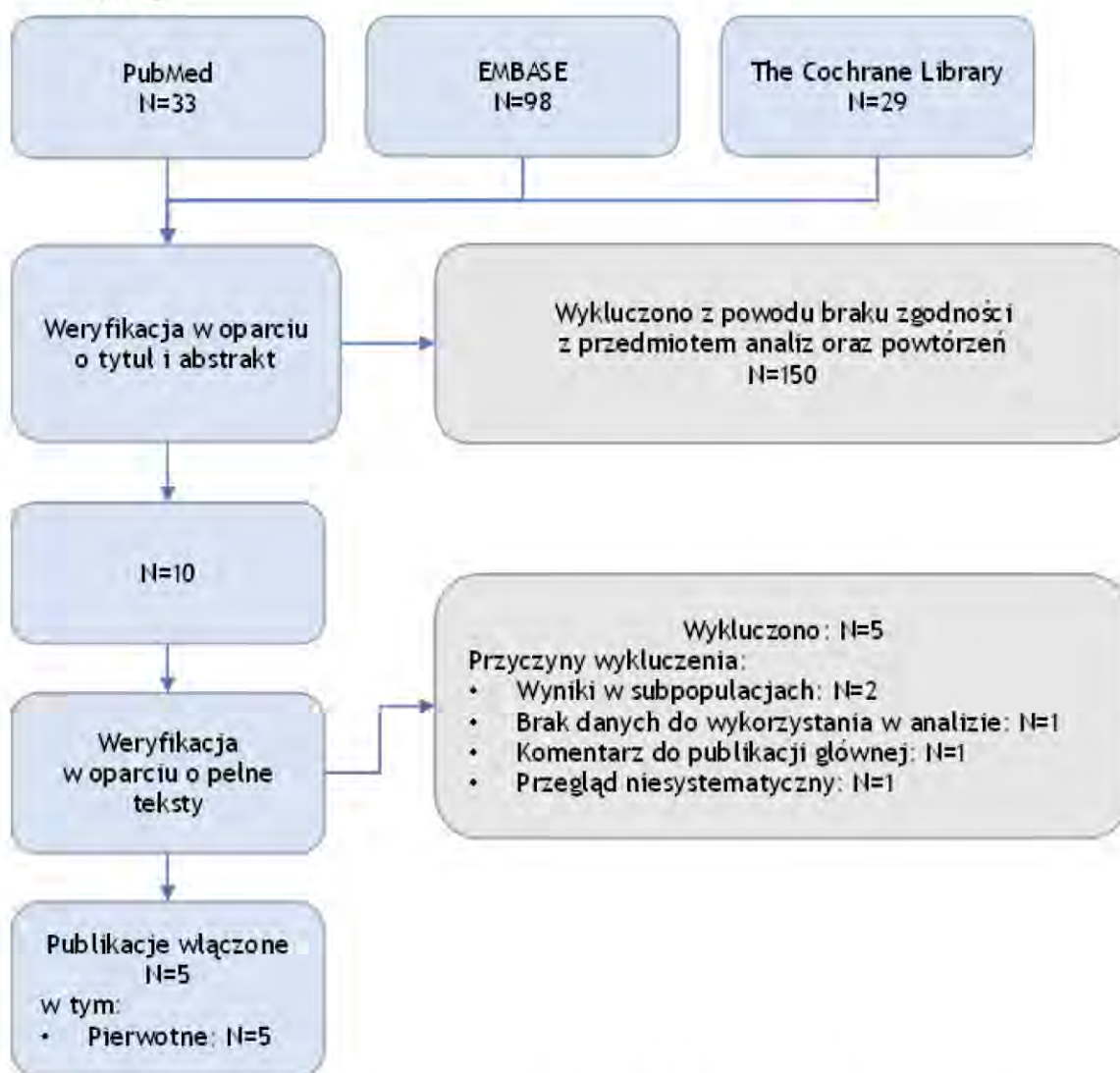
W zakresie badań efektywności praktycznej w toku przeszukiwań nie zidentyfikowano żadnego opracowania dostępnego w postaci pełnego tekstu spełniającego założone kryteria włączenia.

W zakresie badań wtórnych w toku przeszukiwań nie zidentyfikowano żadnego opracowania dostępnego w postaci pełnego tekstu spełniającego założone kryteria włączenia.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1 Selekcja prac włączonych do opracowania – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.2 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 3 kontrolowane badania kliniczne i 1 badanie jednoramienne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 5 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 5. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania LIBERTY 1 Źródło finansowania	Badanie 3 fazy: Randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie fazy 3.	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> Kobiety w wieku przedmenopauzalnym od 18 do 50 lat włącznie 	Pierwszorządowy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Badanie sponsorowane przez firmę Myovant Sciences GmbH</p>	<p>Interwencja Relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg przez 24 tyg. lub</p> <p>Monoterapia relugoliksem 40 mg przez 12 tyg., a następnie relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg przez 12 tyg.</p> <p>Komparator Placebo</p> <p>Czas obserwacji 24 tygodnie</p> <p>Hipoteza Superiority</p>	<ul style="list-style-type: none"> Regularnie występujące miesiączki trwające ≤ 14 dni w cyklu od 21 do 38 dni od początku pierwszej miesiączki do początku następczej Mięśniaki macicy potwierdzone w badaniu USG Obfite krwawienia miesiączkowe związane z mięśniakami macicy, o objętości ≥ 80 ml na cykl przez dwa cykle lub ≥ 160 ml podczas 1 cyklu. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Inne patologie niż mięśniaki macicy mogące wywoływać obfite krwawienia miesiączkowe Szybko powiększające się mięśniaki macicy Przyjmowanie terapii hormonalnej Waga przekraczająca limit wagi skanera DXA lub stan uniemożliwiający prawidłowy pomiar Przebyta lub aktualna osteoporoza lub inna metaboliczna choroba kości, nadczynność przytarczyc, hiperprolaktynemia, nadczynność tarczycy, jądłowstręt, małe urazy lub bezurazowe złamania (dopuszczalne są złamania stopy, palca, czaszki, twarzy i kostki) Stosowanie w przeszłości bisfosfonianów, kalcytoniny, kalcytriolu, ipriflawnu, teryparatydu, denosumabu lub jakichkolwiek innych leków niż preparaty wapnia i witaminy D w leczeniu utraty gęstości mineralnej kości Uczestnictwo w badaniu eksperymentalnym leku lub urządzenia w ciągu 1 miesiąca przez pierwszą wizytą. <p>Liczba pacjentek N=387 (ITT) Interwencja: n=128 Interwencja opóźniona: n=132 Placebo: n=127</p>	<p>Odsetek pacjentek z odpowiedzią na leczenie, zdefiniowaną jako jednoczesne osiągnięcie objętości MBL (ang. <i>menstrual blood loss</i>) < 80 ml, jak i zmniejszenie objętości MBL o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej w ciągu ostatnich 35 dni leczenia.</p> <p>Pozostałe (wybrane) Odsetek kobiet, które zgłosiły brak miesiączki. Średnie procentowe zmniejszenie objętości utraty krwi menstruacyjnej. Odsetek pacjentek z maksymalnym wynikiem NRS ≤ 1 dla bólu związanego z mięśniakami macicy w ciągu ostatnich 35 dni leczenia. Odsetek kobiet z wyjściowym poziomem hemoglobiny $\leq 10,5$ g/dl, u których nastąpił wzrost o więcej niż 2 g/dl. Procentowa zmiana objętości największego mięśniaka. Procentowa zmiana objętości macicy.</p> <p>Jakość życia.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa.</p>
<p>Akronim badania LIBERTY 2</p> <p>Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Myovant Sciences GmbH</p>	<p>Badanie 3 fazy: Randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe badanie fazy 3.</p> <p>Interwencja Relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg przez 24 tyg. lub</p> <p>Monoterapia relugoliksem 40 mg przez 12 tyg., a następnie relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg przez 12 tyg.</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety w wieku przedmenopauzalnym od 18 do 50 lat włącznie Regularnie występujące miesiączki trwające ≤ 14 dni w cyklu od 21 do 38 dni od początku pierwszej miesiączki do początku następczej Mięśniaki macicy potwierdzone w badaniu USG Obfite krwawienia miesiączkowe związane z mięśniakami macicy, o objętości ≥ 80 ml na cykl przez dwa cykle lub ≥ 160 ml podczas 1 cyklu. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Inne patologie niż mięśniaki macicy mogące wywoływać obfite krwawienia miesiączkowe Szybko powiększające się mięśniaki macicy 	<p>Pierwszorzędowy Odsetek pacjentek z odpowiedzią na leczenie, zdefiniowaną jako jednoczesne osiągnięcie objętości MBL (ang. <i>menstrual blood loss</i>) < 80 ml, jak i zmniejszenie objętości MBL o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej w ciągu ostatnich 35 dni leczenia.</p> <p>Pozostałe (wybrane) Odsetek kobiet, które zgłosiły brak miesiączki. Średnie procentowe zmniejszenie objętości utraty krwi menstruacyjnej. Odsetek pacjentek z maksymalnym wynikiem NRS ≤ 1 dla bólu związanego z mięśniakami macicy w ciągu ostatnich 35 dni leczenia.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Komparator Placebo</p> <p>Czas obserwacji 24 tygodnie</p> <p>Hipoteza Superiority</p>	<ul style="list-style-type: none"> Przyjmowanie terapii hormonalnej Waga przekraczająca limit wagi skanera DXA lub stan uniemożliwiający prawidłowy pomiar Przebyta lub aktualna osteoporoza lub inna metaboliczna choroba kości, nadczynność przytarczyc, hiperprolaktynemia, nadczynność tarczycy, jądłowstręt, małe urazy lub bezurazowe złamania (dopuszczalne są złamania stopy, palca, czaszki, twarzy i kostki) Stosowanie w przeszłości bisfosfonianów, kalcytoniny, kalcytriolu, ipriflawonu, teryparatydu, denosumabu lub jakichkolwiek innych leków niż preparaty wapnia i witaminy D w leczeniu utraty gęstości mineralnej kości Uczestnictwo w badaniu eksperymentalnym leku lub urządzenia w ciągu 1 miesiąca przez pierwszą wizytą. <p>Liczba pacjentek N=381 (ITT) Interwencja: n=125 Interwencja opóźniona: n=127 Placebo: n=129</p>	<p>Odsetek kobiet z wyjściowym poziomem hemoglobiny $\leq 10,5$ g/dl, u których nastąpił wzrost o więcej niż 2 g/dl.</p> <p>Procentowa zmiana objętości największego mięśniaka.</p> <p>Procentowa zmiana objętości macicy.</p> <p>Jakość życia.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa.</p>
<p>Akronim badania LIBERTY LONG-TERM EXTENSION STUDY (LTE)</p> <p>Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Myovant Sciences GmbH</p>	<p>Badanie 3 fazy: Otwarte, jednoramienne przedłużenie badań LIBERTY 1 oraz LIBERTY 2</p> <p>Interwencja Relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg przez 28 tyg.</p> <p>Komparator Brak</p> <p>Czas obserwacji 28 tygodni (52 tygodnie łącznie z poprzednimi badaniami)</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Ukończenie 24-tygodniowego leczenia badanym lekiem w ramach badań LIBERTY 1 lub LIBERTY 2 <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Przejsie miomektomii, laparoskopowej ablacji falami radiowymi pod kontrolą USG lub jakiegokolwiek innego zabiegu chirurgicznego na mięśniakach, embolizacji tętnicy macicznej, skoncentrowanej ultrasonografii pod kontrola rezonansu magnetycznego w przypadku mięśniaków lub ablacji endometrium z powodu nieprawidłowego krwawienia z macicy w dowolnym momencie badania macierzystego Spełnienie kryterium wykluczenia w badaniu macierzystym <p>Liczba pacjentek N=477 (ITT) Interwencja: n=477</p>	<p>Pierwszorzędowy</p> <p>Odsetek pacjentek z odpowiedzią na leczenie, zdefiniowaną jako jednoczesne osiągnięcie objętości MBL (ang. <i>menstrual blood loss</i>) < 80 ml, jak i zmniejszenie objętości MBL o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej w ciągu ostatnich 35 dni leczenia.</p> <p>Pozostałe (wybrane)</p> <p>Odsetek kobiet, które zgłosiły brak miesiączki.</p> <p>Zmiana objętości MBL w porównaniu z wartością wyjściową w badaniu macierzystym w 52. tygodniu.</p> <p>Odsetek pacjentek z maksymalnym wynikiem NRS ≤ 1 dla bólu związanego z mięśniakami macicy w ciągu ostatnich 35 dni leczenia.</p> <p>Odsetek kobiet z wyjściowym poziomem hemoglobiny $\leq 10,5$ g/dl, u których nastąpił wzrost o więcej niż 2 g/dl.</p> <p>Zmiana objętości macicy w porównaniu z wartością wyjściową badania macierzystego w 52. tygodniu.</p> <p>Zmiana objętości mięśniaków macicy w porównaniu z wartością wyjściową badania macierzystego w 52. tygodniu.</p> <p>Jakość życia.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			Ocena bezpieczeństwa.
LIBERTY RWS Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Myovant Sciences GmbH	Badanie 3 fazy: Randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepię, badanie fazy 3., badające skutki odstawienia leku. Interwencja Relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg przez 24 tyg. Komparator Placebo Czas obserwacji 52 tygodnie (104 tygodnie łącznie z poprzednimi badaniami) Hipoteza B.d.	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> • Ukończenie badania LIBERTY LTE • Utrata krwi miesięczkowej <80 ml oraz co najmniej 50% redukcji w porównaniu z badaniem macierzystym w oparciu o wyniki alkalicznego badania hematyny przeprowadzonego na próbkach pobranych od pacjentek podczas wizyty w 48. tygodniu badania • Nie przewiduje się, aby pacjentka w okresie objętym badaniem poddawana była chirurgii ginekologicznej lub zabiegom ablacji mięśniaków macicy Kryteria wykluczenia <ul style="list-style-type: none"> • Przejście miomektomii, laparoskopowej ablacji falami radiowymi pod kontrolą USG lub jakiegokolwiek innego zabiegu chirurgicznego na mięśniakach, embolizacji tętnicy macicznej, skoncentrowanej ultrasonografii pod kontrolą rezonansu magnetycznego w przypadku mięśniaków lub ablacji endometrium z powodu nieprawidłowego krwawienia z macicy w dowolnym momencie badania macierzystego • Waga przekraczająca limit skanera DXA • Przeciwwskazania do leczenia estradiolem lub octanem noretysteronem • Jest obecnie w ciąży lub karmi piersią lub zamierza zajść w ciążę w okresie objętym badaniem • Pacjentka spełniła kryterium wykluczenia w badaniu OLE. Liczba pacjentek N=299 (ITT) Interwencja: n=115 Placebo: n=113	Pierwszorzędowy Odsetek pacjentek utrzymujących objętość utraty krwi miesięczkowej (MBL) <80 ml (76. tydzień od punktu wyjściowego badania macierzystego) mierzonej metodą hematyny alkalicznej. Pozostałe (wybrane) Czas do wznowienia obfitych krwawień miesięczkowych w 52. tygodniu (104. tydzień w stosunku do punktu wyjściowego badania macierzystego). Odsetek kobiet, u których wystąpiła odpowiedź (objętość <80 ml) wśród tych, u których doszło do nawrotu (objętość MBL ≥80 ml) podczas randomizowanego okresu leczenia Odsetek kobiet, które utrzymują objętość MBL <80 ml w 52. tygodniu (104. tydzień w stosunku do punktu wyjściowego badania macierzystego) mierzoną metodą hematyny alkalicznej. Odsetek kobiet osiągających lub utrzymujących brak miesiączki w 76. tygodniu i 104. tygodniu.

3.3 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i

przewodzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi, oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono jeden, najistotniejszy z punktu widzenia jednostki chorobowej punkt końcowy:

- odsetek pacjentek, które osiągnęły objętość utraconej krwi miesięczkowej (ang. Menstrual Blood Loss; MBL) <80 ml jak i zmniejszenie objętości MBL o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej w ciągu ostatnich 35 dni leczenia. Przy czym w badaniu LIBERTY RWS oceniano jedynie utrzymanie MBL <80 ml.

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

Rys. 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – MBL.

ID badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	Proces randomizacji	Odchylenia od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd	Wynik oceny
LIBERTY 1	Relugolix	Placebo	MBL	1	+	+	+	+	+	+	Niskie ryzyko
LIBERTY 2	Relugolix	Placebo	MBL	1	+	+	+	+	+	+	Pewne obawy
LIBERTY RWS	Relugolix	Placebo	MBL	1	+	+	+	+	+	+	Wysokie ryzyko

Badania LIBERTY 1, LIBERTY 2 oraz LIBERTY RWS oceniono w każdej z domen jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego, a co za tym idzie, ogólne ryzyko błędu systematycznego również jest niskie.

Ocenę jakości badania jednoramiennego LIBERTY LTE oceniono wg NICE.

Tab. 6. Ocena jakości badania LIBERTY LTE 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

Badanie LIBERTY LTE oceniono na 7/8 punktów wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych. Jeden punkt został odjęty ze względu na brak informacji na temat czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny.

3.4 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną we wskazaniu refundacyjnym, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia mięśniaków macicy (zgodnie z wytycznymi klinicznymi [APD Ryeqo®]). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie

istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach LIBERTY 1 i LIBERTY 2 było jednoczesne osiągnięcie MBL <80 ml oraz zmniejszenie objętości MBL o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej. Wyjątek stanowiło badanie LIBERTY RWS, w którym w pierwszorzędownym punkcie oceniano wyłącznie utrzymanie objętości MBL <80 ml.

Populacja w badaniach włączonych do analizy odpowiada populacji wnioskowanej, a badania, przeprowadzone na licznych próbach (N = 388, N= 382 oraz N = 229 odpowiednio w przypadku odpowiednio badań LIBERTY 1, LIBERTY 2 oraz LIBERTY RWS) oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego w skali RoB-2 wg Cochrane.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 4 badania dla ocenianej interwencji - badanie LIBERTY 1, LIBERTY 2 oraz LIBERTY RWS, w których bezpośrednio porównano badaną interwencję z placebo, oraz badanie jednoramienne LIBERTY LTE, będące fazą przedłużoną badań LIBERTY 1 oraz LIBERTY 2. Wszystkie pacjentki, które ukończyły jedno z badań macierzystych kwalifikowały się do włączenia do otwartego, rocznego, przedłużonego badania LIBERTY LTE. Natomiast pacjentki, które ukończyły przedłużone badanie LIBERTY LTE, kwalifikowały się do włączenia do 2-letniego badania LIBERTY RWS.

Ze względu na ściśle określoną we wniosku interwencję, jaką jest skojarzenie relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu, w analizie wyników skuteczności badań LIBERTY 1 i LIBERTY 2 przedstawiono tylko dwa ramiona:

- skojarzenie relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu (24 tygodnie),
- placebo (24 tygodnie),

z kolei zrezygnowano z raportowania wyników dla trzeciego ramienia badania:

- relugoliks w monoterapii (12 tygodni) + skojarzenie relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu (12 tygodni).

Z badania LIBERTY LTE jako ramię interwencji przyjęto pacjentek otrzymujących przez 52 tygodnie terapię skojarzoną relugoliksu, natomiast jako ramię komparatora przyjęto pacjentek, które uprzednio stosowały placebo, a w badaniu LIBERTY LTE - terapię skojarzoną relugoliksu.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia skojarzenia relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu z placebo. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

4.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odsetek pacjentek z odpowiedzią na leczenie;
- zmiana objętości utraconej krwi miesięczkowej;
- odsetek pacjentek, które osiągnęły zmianę wartości NRS oceniającej ból związany z mięśniakami macicy;
- odsetek pacjentek, które osiągnęły zmianę wartości hemoglobiny we krwi
- zmiana objętości mięśniaka/mięśniaków macicy;
- zmiana objętości macicy;
- odsetek pacjentek z brakiem miesiączki;

4.1.1 Odsetek pacjentek z odpowiedzią na leczenie

L1 i L2

W zakresie odsetka pacjentek osiągających utratę krwi miesięczkowej poniżej <80 ml oraz $\geq 50\%$ redukcję objętości utraconej krwi miesięczkowej w 24. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentek stosujących terapię skojarzoną relugoliku w porównaniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Odpowiedź pacjentek na leczenie - 24. tydzień

Badanie	Rel-CT n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD	
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
L1	94/128 (73,4)	24/127 (18,9)	11,87 (6,56; 21,46)	<0,0001	0,55 (0,44; 0,65)	<0,0001
L2	89/125 (71,2)	19/129 (14,7)	14,31 (7,68; 26,66)	<0,0001	0,56 (0,46; 0,66)	<0,0001
Metaanaliza	183/253	43/256	12,98 (8,46; 19,94)	<0,0001	0,56 (0,48; 0,63)	<0,0001

Rel-CT - terapia skojarzona relugoliksem (ang. *relugolix combination therapy*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

Rys. 3 Odpowiedź pacjentek na leczenie w 24. tygodniu - wyniki metaanalizy dla OR.



Rys. 4 Odpowiedź pacjentek na leczenie w 24. tygodniu - wyniki metaanalizy dla RD.



LIBERTY LTE

Grupa pacjentek otrzymujących leczenie relugoliksem nieprzerwanie przez 52 tygodnie odnotowała trwałą poprawę w zakresie obfitych krwawień miesięczkowych, przy czym 87,7% pacjentek spełniło kryterium odpowiedzi na leczenie oraz 75,6% w grupie pacjentek leczonych uprzednio placebo. Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentek stosujących terapię skojarzoną relugoliku w porównaniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Odpowiedź pacjentek na leczenie - 52. tydzień

Badanie	Rel-CT n/N (%)	Placebo→Rel-CT n/N (%)	OR		RD	
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
LIBERTY LTE	143/163 (87,7)	124/164 (75,6)	2,31 (1,28; 4,15)	0,0054	0,12 (0,04; 0,20)	0,0041

Rel-CT - terapia skojarzona relugoliksem (ang. *relugolix combination therapy*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

LIBERTY RWS

Odsetek kobiet, które utrzymywały objętość MBL <80 ml w 76. tygodniu leczenia w grupie przyjmującej terapię skojarzoną relugoliksem wyniósł 78,4% oraz 15,1% w grupie placebo. W 104 tygodniu odsetki te wynosiły 69,8% i 11,8% odpowiednio dla terapii skojarzonej relugoliksem i placebo.

4.1.2 Zmiana objętości utraconej krwi miesięczkowej

L1 i L2

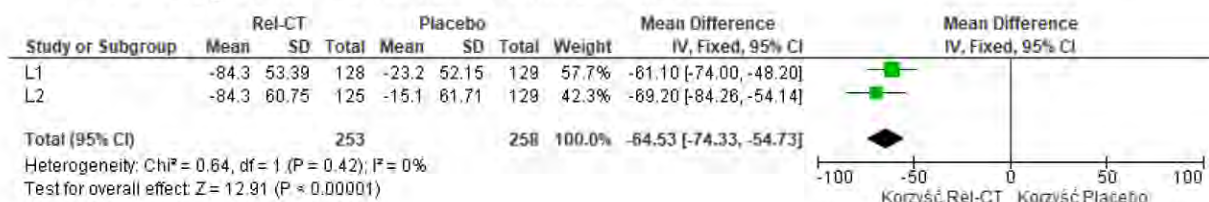
W zakresie zmiany objętości utraconej krwi miesięczkowej (raportowanej jako % zmiana), odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentek stosujących skojarzenie relugolixu w porównaniu do placebo, w przypadku efektów wyrażonych jako różnica efektu (MD). Wyniki przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Zmiana objętości utraconej krwi miesięczkowej od punktu wyjściowego do 24. tygodnia.

Badanie	Rel-CT		Placebo		Różnica efektu	
	N	Średnia zmiana % (95% CI)	N	Średnia zmiana % (95% CI)	MD % (95% CI)	Wartość p
L1	128	-84,3 (-93,6; -75,1)	129	-23,2 (-32,1; -14,1)	-61,1 (-73,97; -48,23)	<0,0001
L2	125	-84,3 (-95,4; -74,1)	129	-15,1 (-25,5; -4,2)	-69,2 (-84,26; -54,14)	<0,0001
Metaanaliza	253	-84,3	258	-19,2	-64,53 (-74,33; -54,73)	<0,0001

Rel-CT - terapia skojarzona relugoliksem (ang. *relugolix combination therapy*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*)

Rys. 5 Zmiana objętości utraconej krwi miesięczkowej od punktu wyjściowego do 24. tygodnia - wyniki metaanalizy dla MD.



LIBERTY LTE

W zakresie zmiany objętości utraconej krwi miesięczkowej (raportowanej jako % zmiana), nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy grupami po rozpoczęciu terapii skojarzonej relugoliksem w obu badanych grupach. Wyniki przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Zmiana objętości utraconej krwi miesięczkowej - od punktu wyjściowego do 52. tygodnia

Badanie	Rel-CT		Placebo→Rel-CT		Różnica efektu	
	N	Średnia zmiana % (95% CI)	N	Średnia zmiana % (95% CI)	MD % (95% CI)	Wartość p
LIBERTY LTE	163	-89,9 (-100,5; -79,0)	164	-91,9 (-101,9; -82,4)	2,0 (-12,51; 16,51)	0,7873

Rel-CT - terapia skojarzona relugoliksem (ang. *relugolix combination therapy*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*)

4.1.3 Odsetek pacjentek, które osiągnęły wartości NRS<1 dla oceny bólu związanego z mięśniakami macicy

L1 i L2

W zakresie odsetka pacjentek, które osiągnęły wartości NRS<1 dla oceny bólu związanego z mięśniakami macicy, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentek stosujących skojarzenie relugolixu w porównaniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Odsetek pacjentek, które osiągnęły wartości NRS<1 dla oceny bólu związanego z mięśniakami macicy - ostatnie 35 dni leczenia trwającego 24 tygodnie.

Badanie	Rel-CT n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD	
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
L1	25/58 (43,1)	7/69 (10,1)	6,71 (2,62; 17,15)	0,0001	0,33 (0,18; 0,48)	<0,0001
L2	32/68 (47,1)	14/82 (17,1)	4,32 (2,05; 9,11)	0,0001	0,30 (0,16; 0,44)	<0,0001
Metaanaliza	57/126 (45,2)	21/151 (13,9)	5,16 (2,88; 9,23)	<0,0001	0,31 (0,21; 0,42)	<0,0001

Rel-CT - terapia skojarzona relugoliksem (ang. *relugolix combination therapy*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

Rys. 6 Odsetek pacjentek, które osiągnęły wartości NRS<1 dla oceny bólu związanego z mięśniakami macicy - ostatnie 35 dni leczenia trwającego 24 tygodnie - wynik metaanalizy dla OR.



Rys. 7 Odsetek pacjentek, które osiągnęły wartości NRS<1 dla oceny bólu związanego z mięśniakami macicy - ostatnie 35 dni leczenia trwającego 24 tygodnie - wynik metaanalizy dla RD.



4.1.4 Odsetek pacjentek z wyjściowym poziomem hemoglobiny ≤10,5 g/dl, u których nastąpił wzrost hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl

L1 i L2

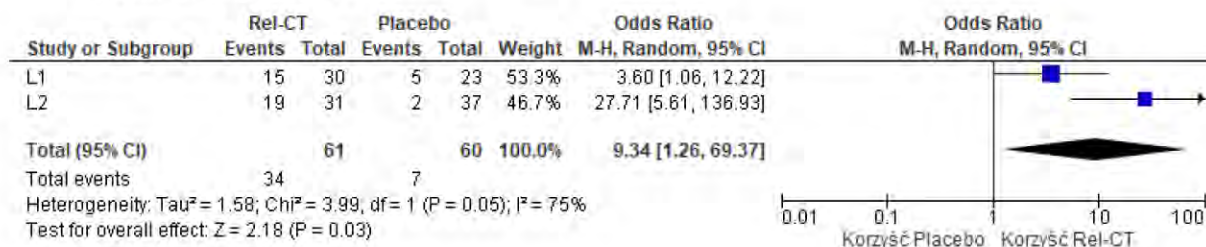
W zakresie odsetka pacjentek z wyjściowym poziomem hemoglobiny ≤10,5 g/dl, u których nastąpił wzrost hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentek stosujących skojarzenie relugolixu w porównaniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR) jak i różnica ryzyka (RD). Wyniki przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Zmiana stężenia hemoglobiny we krwi - 24. tydzień

Badanie	Rel-CT n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD	
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
L1	15/30 (50,0)	5/23 (21,7)	3,60 (1,06; 12,22)	0,0400	0,28 (0,04; 0,53)	0,0242
L2	19/31 (61,3)	2/37 (5,4)	27,71 (5,61; 136,94)	<0,0001	0,56 (0,37; 0,75)	<0,0001
Metaanaliza	34/61 (55,7)	7/60 (11,7)	9,34 (1,26; 69,37)	0,0289	0,43 (0,16; 0,71)	0,0019

Rel-CT - terapia skojarzona relugolixem (ang. *relugolix combination therapy*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

Rys. 8 Zmiana stężenia hemoglobiny we krwi w 24. tygodniu - wynik metaanalizy dla OR.



Rys. 9 Zmiana stężenia hemoglobiny we krwi w 24. tygodniu - wynik metaanalizy dla RD.



LIBERTY LTE

W zakresie odsetka pacjentek, które osiągnęły zmianę wartości hemoglobiny we krwi, nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy grupami po rozpoczęciu terapii skojarzonej relugoliksem w obu badanych grupach.. Wyniki przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Odsetek pacjentek, które osiągnęły zmianę stężenia hemoglobiny we krwi - 52. tydzień

Badanie	Rel-CT n/N (%)	Placebo → Rel-CT n/N (%)	OR		RD	
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
LIBERTY LTE	23/39 (59,0)	16/38 (42,1)	1,98 (0,80; 4,89)	0,1407	0,17 (-0,05; 0,39)	0,1332

Rel-CT - terapia skojarzona relugoliksem (ang. *relugolix combination therapy*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

4.1.5 Zmiana objętości mięśniaka/mięśniaków macicy

L1 i L2

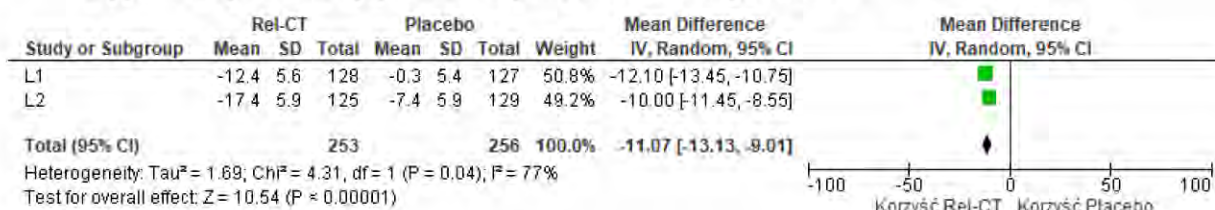
W zakresie zmiany objętości mięśniaka macicy (raportowanej jako % zmiana), odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentek stosujących skojarzenie relugolixu w porównaniu do placebo, w przypadku efektów wyrażonych jako różnica efektu (MD). Wyniki przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Zmiana objętości mięśniaka/mięśniaków macicy od wartości wyjściowej do 24. tygodnia.

Badanie	Rel-CT			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia %	SD	N	Średnia %	SD	MD % (95% CI)	Wartość p
L1	128	-12,4	5,6	127	-0,3	5,4	-12,1 (-13,45; -10,75)	<0,0001
L2	125	-17,4	5,9	129	-7,4	5,9	-10,0 (-11,45; -8,55)	<0,0001
Metaanaliza	253	-14,87	6,27	256	-3,88	6,68	-11,07 (-13,13; -9,01)	<0,0001

Rel-CT - terapia skojarzona relugoliksem (ang. *relugolix combination therapy*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*)

Rys. 10 Zmiana objętości mięśniaka/mięśniaków macicy od wartości wyjściowej do 24. tygodnia - wynik metaanalizy dla MD.



LIBERTY LTE

W zakresie zmiany objętości mięśniaka macicy (raportowanej jako % zmiana), nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami w 52. tygodniu po rozpoczęciu terapii skojarzonej relugoliksem w obu badanych grupach. Wyniki przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Zmiana objętości mięśniaka/mięśniaków macicy od wartości wyjściowej do 52. tygodnia

Badanie	Rel-CT		Placebo → Rel-CT		Różnica efektu	
	N	Średnia zmiana % (95% CI)	N	Średnia zmiana % (95% CI)	MD % (95% CI)	Wartość p
LIBERTY LTE	163	-18,3 (-29,9; -6,7)	164	-18,4 (-28,3; -8,5)	0,1 (-15,15; 15,35)	-0,9898

Rel-CT - terapia skojarzona relugoliksem (ang. *relugolix combination therapy*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*)

4.1.6 Zmiana objętości macicy

L1 i L2

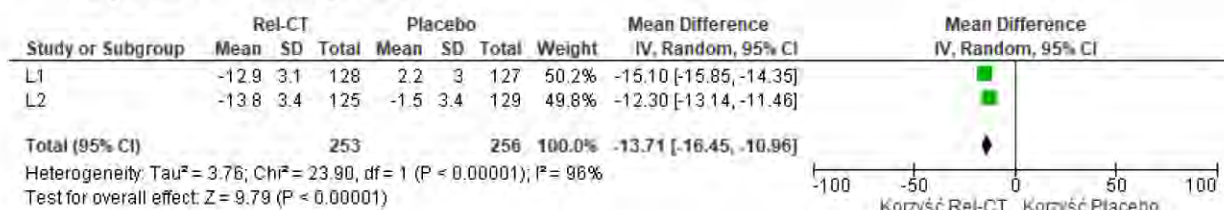
W zakresie zmiany objętości macicy (raportowanej jako % zmiana), odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentek stosujących skojarzenie relugolixu w porównaniu do placebo, w przypadku efektów wyrażonych jako różnica efektu (MD). Wyniki przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 16. Zmiana objętości macicy od punktu wyjściowego do 24. tygodnia.

Badanie	Rel-CT			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia %	SD	N	Średnia %	SD	MD % (95% CI)	Wartość p
L1	128	-12,9	3,1	127	2,2	3,0	-15,1 (-15,85; -14,35)	<0,0001
L2	125	-13,8	3,4	129	-1,5	3,4	-12,3 (-13,14; -11,46)	<0,0001
Metaanaliza	253	-13,34	3,28	256	0,34	3,7	-13,71 (-16,45; -10,96)	<0,0001

Rel-CT - terapia skojarzona relugoliksem (ang. *relugolix combination therapy*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*)

Rys. 11 Zmiana objętości macicy od punktu wyjściowego do 24. tygodnia - wynik metaanalizy dla MD.



LIBERTY LTE

W zakresie zmiany objętości macicy (raportowanej jako % zmiana), odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentek stosujących skojarzenie relugoliksu w porównaniu do placebo, w przypadku efektów wyrażonych jako różnica efektu (MD). Wyniki przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Zmiana objętości macicy od punktu wyjściowego do 52. tygodnia

Badanie	Rel-CT		Placebo → Rel-CT		Różnica efektu	
	N	Średnia zmiana % (95% CI)	N	Średnia zmiana % (95% CI)	MD % (95% CI)	Wartość p
LIBERTY LTE	163	-14,1 (-19,7; -8,5)	164	-6,6 (-13,1; -0,1)	-7,5 (-11,13; -3,87)	0,0001

Rel-CT - terapia skojarzona relugoliksem (ang. *relugolix combination therapy*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*)

4.2 Jakość życia

4.2.1 LIBERTY 1 i LIBERTY 2

Pacjentki otrzymujące terapię skojarzoną relugoliksem miały istotnie większe zmniejszenie nasilenia związanego z kluczowymi objawami mięśniaków macicy od wartości początkowej do 24. tygodnia niż kobiety przyjmujące placebo, ze średnimi zmianami najmniejszych kwadratów w wyniku skali BPD (ang. *Bleeding and Pelvic Discomfort scale*) odpowiednio -48,4 [95% CI: -52,4; -44,4] i -17,4 [95% CI: -21,3; -13,4] (gdzie wyższa redukcja wyniku w skali BPD oznacza większą redukcję nasilenia objawów) - MD=-31,00 [95%CI:-36,62; -25,38], p<0,0001.

Podobnie kobiety otrzymujące terapię Rel-CT miały istotnie większe zmniejszenie nasilenia objawów od wartości początkowej do tygodnia 24. niż kobiety przyjmujące placebo, ze średnimi zmianami najmniejszych kwadratów w wynikach skali nasilenia objawów UFS-QoL odpowiednio -33,5 [95%CI: -37,1; -29,9] i -12,1 [95% CI: -15,6; -8,5] (gdzie wyższa redukcja wyniku w skali UFS-QoL oznacza większą redukcję nasilenia objawów) - MD=-21,40 [95%CI:-26,46; -16,34], p<0,0001.

Terapia Rel-CT przyniosła także poprawę ogólnej jakości życia związanej ze zdrowiem od punktu początkowego do 24. tygodnia w porównaniu z placebo, ze średnimi zmianami najmniejszych kwadratów w skali HR-QoL wynoszącymi kolejno 37,6 [95% CI: 33,9; 41,3] oraz 13,1 [95% CI: 9,4; 16,7] (gdzie wyższy wzrost wyniku w skali HR-QoL oznacza większą poprawę jakość życia) - MD=24,50 [95%CI:19,30; 29,70], p<0,0001.

Tab. 18. Wyniki jakości życia w skali BPD, UFS-QoL i HR-QoL dla badań LIBERTY 1 i LIBERTY 2 od punktu wyjściowego do 24. tygodnia (średnia najmniejszych kwadratów)

Horyzont czasowy	BPD		UFS-QoL-SS		HR-QoL	
	Rel-CT (n=253)	Placebo (n=256)	Rel-CT (n=253)	Placebo (n=256)	Rel-CT (n=253)	Placebo (n=256)
0. tydzień	68,9	70,7	57,0	59,6	38,3	35,7
12. tydzień	30,7	57,5	29,8	48,5	70,3	47,1
24. tydzień	20,5	53,8	22,4	46,9	76,6	48,2
Różnica od 0. do 24. tyg.	-48,4 [-52,4; -44,4]	-17,4 [-21,3; -13,4]	-33,5 [-37,1; -29,9]	-12,1 [-15,6; -8,5]	37,6 [33,9; 41,3]	13,1 [9,4; 16,7]
MD (95% CI)	-31,00 (-36,62; -25,38)		-21,40 (-26,46; -16,34)		24,50 (19,30; 29,70)	
Wartość p	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

Rel-CT - terapia skojarzona relugoliksem (ang. *relugolix combination therapy*); BPD - skala krwawienia i dyskomfortu w obrębie miednicy (ang. *Bleeding and Pelvic Discomfort scale*); UFS-QoL - skala nasilenia objawów mięśniaków macicy i jakości życia (ang. *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Symptom Severity Scale*); HR-QoL - skala jakości życia oparta na zdrowiu (ang. *Health Related Quality of Life*)

* Różnica [95% CI]

4.2.2 LIBERTY LTE

W skali **BPD** zaobserwowano średnią redukcję wyniku o -50,9 i -51,3 w grupie Rel-CT od punktu początkowego do odpowiednio 24. i 52. tygodnia. Natomiast u pacjentek przyjmujących początkowo placebo a następnie Rel-CT średnia redukcja wyniku w skali BPD wynosiła w 24. i 52. tygodniu odpowiednio -15,9 oraz -48,6. Wynik ten wyraźnie wskazuje, że terapia skojarzona relugoliksem powoduje trwałą redukcję nasilenia objawów związanych z mięśniakami macicy ocenianych w skali BPD.

Redukcja nasilenia objawów w skali **nasilenia UFS-QoL** w grupie Rel-CT od wartości początkowej do 24. i 52. tygodnia wyniosła kolejno -36,9 i -37,3. U pacjentek początkowo otrzymujących placebo w 24. tygodniu zaobserwowano niewielką redukcję wyniku UFS-QoL (-10,8) i znacznie wyższą w 52. tygodniu (-35,0) po przejściu pacjentek do grupy Rel-CT. Wynik ten wskazuje, że podobnie jak dla skali BPD, terapia skojarzona relugoliksem powoduje trwałą redukcję nasilenia objawów ocenianych w skali nasilenia UFS-QoL.

W grupie pacjentek Rel-CT zaobserwowano poprawę w całkowitym wyniku **HR-QoL** w stosunku do wartości początkowej w 24. i 52. tygodnia o odpowiednio 40,8 i 40,4. U pacjentek początkowo otrzymujących placebo w 24. tygodniu zaobserwowano niewielką poprawę wyniku **HR-QoL** (11,4) i znacznie wyższą w 52. tygodniu (39,0) po przejściu pacjentek do grupy Rel-CT. Wynik ten wskazuje, że terapia skojarzona relugoliksem powoduje trwałą poprawę jakości życia pacjentek ocenianych w skali **HR-QoL**. Wyniki przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Wyniki jakości życia w skalach BPD, UFS-QoL-SS oraz HR-QoL w 24. i 52. tygodniu

Horyzont czasowy	Zmiana BPD		UFS-QoL		HR-QoL	
	Rel CT (n=163)	Pla→RelCT (n=164)	Rel CT (n=163)	Pla→RelCT (n=164)	Rel CT (n=163)	Pla→RelCT (n=164)
0. tydzień	67,2	72,6	56,6	61,3	40,4	32,9
Różnica od 0. do 24. tygodnia	-50,9	-15,9	-36,9	-10,8	40,8	11,4

Horyzont czasowy	Zmiana BPD		UFS-QoL		HR-QoL	
	Rel CT (n=163)	Pla→RelCT (n=164)	Rel CT (n=163)	Pla→RelCT (n=164)	Rel CT (n=163)	Pla→RelCT (n=164)
Różnica od 0. do 52. tygodnia	-51,3	-48,6	-37,3	-35,0	40,4	39,0

Rel-CT - terapia skojarzona relugoliksem (ang. *relugolix combination therapy*); BPD - skala krwawienia i dyskomfortu w obrębie miednicy (ang. *Bleeding and Pelvic Discomfort scale*); UFS-QoL - skala nasilenia objawów mięśniaków macicy i jakości życia (ang. *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Symptom Severity Scale*); HR-QoL - skala jakości życia oparta na zdrowiu (ang. *Health Related Quality of Life*)

4.3 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia preparatem Ryeqo i placebo.

4.3.1 Zdarzenia niepożądane

4.3.1.1 LIBERTY 1 i LIBERTY 2

Z badań LIBERTY 1 oraz LIBERTY 2 uwzględniono dwa ramiona badania:

- skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu,
- placebo.

Raportowano zdarzenia niepożądane pochodzące od wszystkich randomizowanych pacjentek, które przyjęły co najmniej jedną dawkę badanego leku. Częstość zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupie leczonej skojarzeniem relugolixu i w grupie placebo. Nie zgłoszono żadnych zgonów. Poważne zdarzenia niepożądane występowały rzadko i były zgłaszane maksymalnie u jednego uczestnika w badanej grupie. Wyniki przedstawiono w Tabl. 20.

Tab. 20. Zdarzenia niepożądane w badaniach LIBERTY 1 oraz LIBERTY 2.

Zdarzenia niepożądane	LIBERTY 1		LIBERTY 2		Metaanaliza			
	Rel-CT n/N (%)	Placebo n/N (%)	Rel-CT n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD	
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
Jakiegokolwiek AE	79/128 (62)	84/127 (66)	76/126 (60)	76/129 (59)	0,94 (0,66; 1,34)	0,7259	-0,02 (-0,10; 0,07)	0,7137
AE prowadzące do przerwania leczenia	7/128 (5)	5/127 (4)	3/126 (2)	6/129 (5)	0,91 (0,33; 2,48)	0,8477	-0,01 (-0,04; 0,03)	0,7559
Poważne AE	7/128 (5)	2/127 (2)	1/126 (1)	4/129 (3)	1,06 (0,08; 14,52)	0,9625	0,01 (-0,06; 0,07)	0,8470
Uderzenia gorąca	14/128 (11)	10/127 (8)	7/126 (6)	5/129 (4)	1,44 (0,72; 2,88)	0,2959	0,02 (-0,02; 0,06)	0,3148
Bóle głowy	14/128 (11)	19/127 (15)	11/126 (9)	15/129 (12)	0,71 (0,41; 1,23)	0,2230	-0,03 (-0,09; 0,02)	0,2260
Nadciśnienie	7/128 (5)	0	5/126 (4)	4/129 (3)	3,36 (0,26; 42,77)	0,3509	0,03 (-0,01; 0,08)	0,1581
Ból stawów	4/128 (3)	4/127 (3)	1/126 (1)	4/129 (3)	0,65 (0,19; 2,28)	0,5022	-0,01 (-0,04; 0,01)	0,2884
Kaszel	1/128 (1)	7/127 (6)	0	4/129 (3)	0,13 (0,02; 0,70)	0,0177	-0,04 (-0,06; -0,01)	0,0054
Mdłości	4/128 (3)	6/127 (5)	6/126 (5)	10/129 (8)	0,62 (0,27; 1,39)	0,2423	-0,02 (-0,06; 0,02)	0,2575
Infekcje górnych dróg oddechowych	1/128 (1)	3/127 (2)	6/126 (5)	7/129 (5)	0,72 (0,26; 1,96)	0,5205	-0,01 (-0,04; 0,01)	0,3158
Anemia	4/128 (3)	6/127 (5)	2/126 (2)	8/129 (6)	0,44 (0,16; 1,19)	0,1045	-0,03 (-0,06; 0,00)	0,0669
Zmęczenie	4/128 (3)	5/127 (4)	1/126 (1)	2/129 (2)	0,71 (0,22; 2,29)	0,5664	-0,01 (-0,03; 0,02)	0,5073

Rel-CT - terapia skojarzona relugoliksem (ang. *relugolix combination therapy*); AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*)

4.3.1.2 LIBERTY LTE

W badaniu nie zanotowano znacznych różnic w częstości występowania poważnych lub innych zdarzeń niepożądanych w grupie Rel-CT w ciągu 52 tygodni. Nie zgłoszono żadnych zgonów.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były ból głowy i uderzenia gorąca.

Wyniki w Tab. 21 przedstawiono dla trzech grup badanych, w podziale na czas samego badania długoterminowego (28 tygodni) oraz całkowity czas trwania badania (52 tygodnie).

Tab. 21. Zdarzenia niepożądane w badaniu LIBERTY LTE

Zdarzenia niepożądane	Placebo → Relugoliks CT n/N (%)		Relugoliks CT n/N (%)	
	28 tygodni	52 tygodnie	28 tygodni	52 tygodnie
Jakiegokolwiek AE	103/164 (63)	138/164 (84)	89/163 (55)	127/163 (78)
AE prowadzące do przerwania leczenia	9/164 (6)	9/164 (6)	2/163 (1)	5/163 (3)
Stopnia ≥ 3	18/164 (11)	27/164 (17)	4/163 (3)	12/163 (7)
Poważne AE	11/164 (7)	15/164 (9)	1/163 (1)	6/163 (4)
Poważne AE związane z leczeniem	2/164 (1)	2/164 (1)	1/163 (1)	1/163 (1)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (>10%)				
Bóle głowy	11/164 (7)	29/164 (18)	6/163 (4)	21/163 (13)
Uderzenia gorąca	13/164 (8)	24/164 (15)	4/163 (3)	18/163 (11)

Rel-CT - terapia skojarzona relugoliksem (ang. *relugolix combination therapy*); ; AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*)

4.3.2 Gęstość mineralna kości

4.3.2.1 LIBERTY 1 i LIBERTY 2

Zmiany gęstości mineralnej kości oceniano za pomocą absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii na początku badania i co 3 miesiące w trakcie badań.

Procentowa zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (od L1 do L4) oraz w całym stawie biodrowym od wartości wyjściowych do tygodni 12. i 24. były w grupie otrzymującej terapię skojarzoną relugoliksem i placebo podobne w obu badaniach. Wyniki pokazano w Tab. 22.

Tab. 22. Procentowa zmiana BMD w badaniach L1 i L2 w 12. i 24. tygodniu od punktu wyjściowego

Horyzont czasowy	LIBERTY 1			LIBERTY 2		
	Rel-CT Zmiana LS (95% CI)	Placebo Zmiana LS (95% CI)	Rel-CT vs placebo Różnica % (95% CI)	Rel-CT Zmiana LS (95% CI)	Placebo Zmiana LS (95% CI)	Rel-CT vs placebo Różnica % (95% CI)
Kręgosłup lędźwiowy						
12. tydzień	-0,47 (-1,04; 0,10)	0,20 (-0,36; 0,76)	-0,7 (-1,4; 0,1)	-0,82 (-1,35; - 0,29)	0,51 (-0,01; 1,03)	-1,3 (-2,0; -0,6)

Horyzont czasowy	LIBERTY 1			LIBERTY 2		
	Rel-CT Zmiana LS (95% CI)	Placebo Zmiana LS (95% CI)	Rel-CT vs placebo Różnica % (95% CI)	Rel-CT Zmiana LS (95% CI)	Placebo Zmiana LS (95% CI)	Rel-CT vs placebo Różnica % (95% CI)
24. tydzień	-0,36 (-0,93; 0,22)	0,05 (-0,52; 0,62)	-0,4 (-1,2; 0,3)	-0,13 (-0,71; 0,46)	0,32 (-0,26; 0,89)	-0,4 (-1,2; 0,3)
Biodro						
12. tydzień	0,01 (-0,45; 0,46)	0,41 (-0,03; 0,85)	-0,4 (-1,0; 0,2)	0,05 (-0,35; 0,45)	-0,16 (-0,56; 0,24)	0,2 (-0,3; 0,7)
24. tydzień	0,02 (-0,46; 0,51)	0,55 (0,08; 1,02)	-0,5 (-1,2; 0,1)	-0,17 (-0,61; 0,26)	-0,04 (-0,48; 0,39)	-0,1 (0,7; 0,5)

4.3.2.2 LIBERTY LTE

Gęstość mineralna kości (BMD) została zachowana ze średnim procentowym zmniejszeniem BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa wynoszącym -0,80% (95%CI: -1,36; -0,25) w 52. tygodniu.

Ocena BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w grupie Rel-CT wykazała minimalny spadek o -0,37% w 12. tygodniu, -0,23% w 24. tygodniu i -0,80% w 52. tygodnia. W grupie stosującej początkowo placebo a następnie Rel-CT średnie procentowe zmiany BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w tygodniach 12., 24. i 52. wynosiły odpowiednio 0,40%, 0,24% i -0,78%. Podobne tendencje zaobserwowano w całym biodrze. Wyniki przedstawiono w Tab. 23. Wynik wskazuje, że pacjentki stosujące Rel-CT miały zbliżoną zmianę gęstości kostnej do tej obserwowanej w grupie placebo, nie mniej widoczny jest trend (istotnie statystycznie wyniki na niekorzyść Rel-CT) do większej redukcji BMD w 12 i 24 tygodniu obserwacji.

Tab. 23. Procentowa zmiana BMD w badaniu LIBERTY LTE w 12., 24. i 52. tygodniu od punktu wyjściowego

Horyzont czasowy	Rel-CT Zmiana LS (95% CI)	Placebo → Rel-CT Zmiana LS (95% CI)	MD	Wartość p
Kręgosłup lędźwiowy				
12. tydzień	-0,37 (-0,81; 0,08)	0,40 (-0,08; 0,89)	-0,77 (-1,43; -0,11)	0,0226
24. tydzień	-0,23 (-0,69; 0,24)	0,24 (-0,23; 0,72)	-0,47 (-1,13; 0,19)	0,1668
52. tydzień	-0,80 (-1,36; -0,25)	-0,78 (-1,33; -0,23)	-0,02 (-0,80; 0,76)	0,9600
Biodro				
12. tydzień	0,07 (-0,34; 0,47)	0,47 (0,09; 0,84)	-0,40 (-0,95; 0,15)	0,1566
24. tydzień	0,03 (-0,36; 0,42)	0,61 (0,20; 1,02)	-0,58 (-1,15; -0,01)	0,0454
52. tydzień	-0,15 (-0,62; 0,31)	-0,07 (-0,47; 0,35)	-0,08 (-0,70; 0,54)	0,8005

4.3.2.3 LIBERTY RWS

Średnia procentowa zmiana BMD mierzona metodą najmniejszych kwadratów w odcinku lędźwiowym kręgosłupa od 52. do 104. tygodnia wyniosła 0,81% u kobiet leczonych metodą Rel-CT w porównaniu z 0,10% u kobiet w grupie placebo. Średnia procentowa zmiana BMD od punktu początkowego badania macierzystego do 104. tygodnia u pacjentek, które otrzymywały ciągłe leczenie Rel-CT (n = 32) wyniosła **0,04%**. U kobiet, które otrzymywały placebo przez 24 tygodnie, a następnie Rel-CT przez 80 tygodni (n = 29), średnia procentowa zmiana BMD od punktu początkowego badania głównego do 104. tygodnia wyniosła **0,45%**. Wyniki te wskazują, że BMD pozostawało stabilne u pacjentów, którzy otrzymywali Rel-CT

od 52. do 104. tygodnia. Skumulowana ocena wykazała, że BMD utrzymywało się przez 2 lata leczenia. Wyniki w całym biodrze i szyjce kości udowej były na ogół zgodne z kręgosłupem lędźwiowym.

5 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa

5.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 24) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Ryeqo® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 24. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 21.10.2022) [adrreports.eu].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	0
Choroby serca	2
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	0
Choroby ucha i błędnika	1
Choroby endokrynologiczne	0
Choroby oka	3
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	14
Choroby wątroby i dróg żółciowych	2
Choroby układu odpornościowego	0
Infekcje i choroby pasożytnicze	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	4
Odchylenia w parametrach badań	6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Choroby układu nerwowego	8
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	0
Kwestie związane z produktem	0
Choroby psychiczne	3
Choroby nerek i układu moczowego	1

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	30
Choroby układu rozrodczego i piersi	1
Choroby skóry i tkanki podskórnej	10
Zaburzenia społeczne	0
Procedury chirurgiczne i medyczne	3
Choroby naczyniowe	10
ŁĄCZNIE	63

5.1.2 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Ryeqo®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 25).

Tab. 25. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 21.10.2022) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	1
Choroby serca	5
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	0
Choroby ucha i błędnika	1
Choroby endokrynologiczne	0
Choroby oka	6
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	0
Choroby wątroby i dróg żółciowych	0
Choroby układu odpornościowego	0
Infekcje i choroby pasożytnicze	4
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	16
Odchylenia w parametrach badań	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	10
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2
Choroby układu nerwowego	24
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Kwestie związane z produktem	0
Choroby psychiczne	16
Choroby nerek i układu moczowego	2
Choroby układu rozrodczego i piersi	94
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	7
Choroby skóry i tkanki podskórnej	18
Zaburzenia społeczne	4
Procedury chirurgiczne i medyczne	24
Choroby naczyniowe	17

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano żadnego opracowania z zakresu efektywności praktycznej dla skojarzenia relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia. Ma to zapewne związek z faktem, iż dopiero niedawno, bo w 2021 roku opublikowano randomizowane badanie kliniczne obejmujące wskazane połączenie, dowodzące jego skuteczności.

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania skojarzenia relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo®) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u kobiet w wieku rozrodczym w porównaniu do standardowego postępowania leczniczego.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Pubmed, Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych oraz skali NICE dla badań jednoramiennych. Ze względu na ograniczenia spowodowane dostępnością danych, wyników nie metaanalizowano.

Do dnia 30.11.2022 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu 5 prac pełnotekstowych opisujących 4 badania kliniczne:

- badanie LIBERTY 1 i LIBERTY 2;
- badanie LIBERTY LTE;
- badanie LIBERTY RWS.

Z racji tego, że mięśniaki macicy nie prowadzą do zgonu, w badaniach nie oceniano PFS ani OS (przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite). Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach było jednoczesne osiągnięcie MBL <80 ml oraz zmniejszenie objętości MBL o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej. Wyjątek stanowiło badanie LIBERTY RWS, w którym w pierwszorzędownym punkcie oceniano wyłącznie utrzymanie objętości MBL <80 ml.

Nie zidentyfikowano żadnych badań efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych.

Wszystkie badania randomizowane zostały ocenione wg narzędzia RoB 2 jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego. Badanie jednoramienne oceniono wg narzędzia NICE na 7/8 punktów, przy czym jeden punkt odjęto ze względu na brak informacji, czy rekrutacja została przeprowadzona konsekwentnie.

Poniżej zebrano wyniki uzyskane w zakresie uwzględnionych porównań.

Skuteczność leczenia

Skojarzenie relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu spowodowało znaczą i istotną klinicznie poprawę w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego, jakim był odsetek pacjentek osiągających utratę krwi miesięczkowej <80 ml i jednoczesna ≥50% redukcja objętości utraconej krwi miesięczkowej. W badaniach LIBERTY 1 i LIBERTY 2 pierwszorzędowny punkt końcowy w grupie leczonej terapią skojarzoną relugoliksem osiągnęło kolejno 73,4% i

71,2% pacjentek, a w grupie leczonej placebo kolejno 18,9% i 14,7%. Natomiast w badaniu LIBERTY LTE pierwszorzędowy punkt końcowy w grupie leczonej terapią skojarzoną relugoliksem przez 52 tygodnie osiągnęło 87,7%, a w grupie uprzednio leczonej placebo przez 24 tygodnie a następnie terapią skojarzoną relugoliksem przez 28 tygodni - 75,6%.

Jakość życia

Pacjentki otrzymujące terapię skojarzoną relugoliksem wykazywały znaczną poprawę jakości życia w zakresie skal takich jak skala krwawienia i dyskomfortu w obrębie miednicy mierzona na podstawie UFS-QoL, skala nasilenia objawów UFS-QoL a także skala ogólnej jakości życia związanej ze zdrowiem HR-QoL. Zmiany na korzyść terapii wnioskowanej były widoczne już w 12 tygodniu badań LIBERTY 1 oraz LIBERTY 2 i utrzymywały się aż do 52 tygodnia w badaniu LIBERTY LTE.

Bezpieczeństwo leczenia

Terapia skojarzona relugoliksem była ogólnie dobrze tolerowana. W trakcie trwania badania nie zgłoszono żadnych zgonów. Poważne zdarzenia niepożądane występowały rzadko. Najczęściej zgłaszano uderzenia gorąca i bóle głowy. Profil zdarzeń niepożądanych był zgodny w badaniach macierzystych oraz badaniami przedłużonymi

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

7.2.1 Ograniczenia analizy

Spośród ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić następujące:

- Zidentyfikowano tylko dwa badania powtórzone (LIBERTY 1 i LIBERTY 2) bezpośrednio porównujące skojarzenie relugoliku, estradiolu i octanu noretysteronu ze standardowym postępowaniem leczniczym (placebo). Kolejne dwa zidentyfikowane badania stanowią fazy przedłużone badań macierzystych, co stanowi o tym że wszystkie ograniczenia tych badań będą jednocześnie ograniczeniami badań faz przedłużonych.
- 28-tygodniowe długoterminowe, przedłużone badanie LIBERTY nie miało charakteru porównawczego. Analizy przeprowadzono w podgrupie pacjentek, które ukończyły kluczowe badania LIBERTY i kwalifikowali się do badania uzupełniającego. Należy jednak zauważyć, że charakterystyka demograficzna i wyjściowa choroby były podobne w populacjach kluczowych i długoterminowych.
- Stosunkowo niewielka liczebności populacji w uwzględnionych badaniach, biorąc pod uwagę duże rozpowszechnienie choroby.
- Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych, jednak ze względu na fakt, iż jest to nowy lek, a dotychczas opublikowano dwa randomizowane badania kliniczne nie dziwi, że nie przeprowadzono opracowań wtórnych.
- Nie zidentyfikowano publikacji dotyczących efektywności praktycznej dla skojarzenia relugoliku, estradiolu i octanu noretysteronu, przez co brak jest odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej.

7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

Spośród ograniczeń dostępnych danych należy przede wszystkim wymienić:

- W okresie trwania badania długoterminowego (od 24. do 52. tygodnia) brak jest wyników dla ramienia placebo, ponieważ było to badanie jednoramienne, w którym wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu mieli podawaną terapię skojarzoną relugoliksu, niezależnie od przyjmowanego leku w badaniu macierzystym;
- Brak wyników dla punktu końcowego „odsetek chorych poddanych interwencji chirurgicznej” we włączonych badaniach.

7.3 Wyniki innych analiz

Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych dla tego porównania.

Zidentyfikowano natomiast opracowanie analityczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczące wnioskowanego preparatu Ryego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym. Skojarzenie relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu oceniono jako skuteczne i bezpieczne w leczeniu mięśniaków macicy.

7.4 Siła dowodów


Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania skojarzenia relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu w leczeniu pacjentek z objawami od umiarkowanych do średnich, spowodowanych mięśniakami macicy zidentyfikował 3 badania randomizowane oraz 1 badanie jednoramienne. Nie zidentyfikowano badań efektywności praktycznej ani opracowań wtórnych, co prawdopodobnie wynika z faktu niedawnej rejestracji leku. We wszystkich odnalezionych badaniach skojarzenie relugoliksu było porównywane bezpośrednio z placebo (standardowe postępowanie lecznicze) we wnioskowanym wskazaniu.

Badania cechowała wysoka jakość i niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 26).

Tab. 26. Ocena siły dowodów w skali GRADE

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki [HR (95% CI)]	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Odsetek pacjentek z odpowiedzią na leczenie									
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	OR = 12,98 (8,46; 19,94), p<0,0001; RD = 0,56 (0,48; 0,63), p<0,0001	Krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Procentowa zmiana od wartości wyjściowej w 24. tygodniu w objętości MBL									
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	MD = -64,53 (-74,33; -54,73), p<0,0001	Wysoka (8)	⊕⊕⊕⊕
Odsetek uczestniczek z maksymalnym wynikiem NRS ≤ 1 dla bólu związanego z mięśniakami macicy w ciągu ostatnich 35 dni leczenia									
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	OR = 5,16 (2,88; 9,23), p<0,0001; RD = 0,31 (0,21; 0,42), P<0,0001	Wysoka (8)	⊕⊕⊕⊕
Odsetek pacjentek z wyjściowym poziomem hemoglobiny ≤10,5 g/dl, u których nastąpił wzrost hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl									
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Istotne ograniczenia	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	OR = 9,34 (1,26; 69,37), p = 0,0289; RD = 0,43 (0,16; 0,71), p = 0,0019	Wysoka (8)	⊕⊕⊕○
Procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu w objętości mięśniaków macicy									
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Bardzo istotne ograniczenia	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	MD = -11,07 (-13,13; -9,01), p<0,0001	Wysoka (6)	⊕⊕○○
Zmiana objętości macicy									
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Bardzo istotne ograniczenia	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	MD = -13,71 (-16,45; -10,96), p<0,0001	Wysoka (6)	⊕⊕○○
Zmiana od wartości wyjściowej w 24. tygodniu w skali UFS-QoL krwawienia i dyskomfortu miednicy mierzonej za pomocą UFS-QoL (Q1, Q2, Q5)									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	MD = -21,40 (-26,46; -16,34), p<0,0001	Wysoka (8)	⊕⊕⊕⊕
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane									
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	OR = 0,94 (0,66; 1,34), p = 0,7259; RD = -0,02 (-0,10; 0,07), p = 0,7137	Wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki [HR (95% CI)]	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia									
2 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	OR = 0,91 (0,33; 2,48), p = 0,8477; RD = -0,01 (-0,04; 0,03), p = 0,7559	Wysoka (6)	

8 Wnioski

Analiza wyników badań LIBERTY wykazała w istotnie statycznie różnice na korzyść skojarzenia relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu. Terapia preparatem Ryeqo jest skuteczniejsza w porównaniu do SoC, co wykazały wyniki badań LIBERTY 1 i LIBERTY 2 oraz ich faz rozszerzonych, trwających w sumie rok i dwa lata (LIBERTY LTE i LIBERTY RWS).

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała ogólną tolerancję dla analizowanego skojarzenia, przy czym najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były uderzenia gorąca i bóle głowy (6-11% i 9-11% w badaniach LIBERTY 1 i LIBERTY 2).

W kontekście powyższych wyników zastosowanie leku relugolix w skojarzeniu z estradiolem i octanem noretysteronu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu od umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u kobiet w wieku rozrodczym. Jest to też zgodne z wynikiem analizy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Należy dodatkowo podkreślić, że kobiety z objawowymi mięśniakami macicy doświadczają znacznie niższej jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) niż kobiety bez mięśniaków, a odpowiednie leczenie mięśniaków macicy prowadzi do poprawy QoL. Ponadto, grupa ta stanowi populację z niezaspokojoną potrzebą medyczną skutecznego, bezpiecznego i dobrze tolerowanego długoterminowego leczenia medycznego wskazanego w przypadku mięśniaków macicy. W związku z tym wyniki świadczące o korzyściach jakie niesie za sobą stosowanie preparatu Ryeqo® wskazują, że zastosowanie tej technologii pozwoliłoby pokryć zapotrzebowanie w tym obszarze leczniczym.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych, wtórnych i efektywności praktycznej

Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań w bazie Medline (PubMed), 30.11.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Relugolix[Text Word]	86
#2	Orgovyx[Text Word]	5
#3	TAK 385[Text Word]	8
#4	TAK385[Text Word]	6
#5	TAK-385[Text Word]	8
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	87
#7	Leiomyoma[MeSH Terms]	22 564
#8	Leiomyoma[Text Word]	24 184
#9	Uterine fibroid*[Text Word]	4 385
#10	Uterine leiomyoma*[Text Word]	4 617
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	27 325
#12	#6 AND #11	33

Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, 30.11.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Relugolix	108
#2	MeSH descriptor: [Leiomyoma] explode all trees	755
#3	Leiomyoma	1 092
#4	Uterine leiomyoma	948
#5	Uterine fibroid	566
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	1 404
#7	#1 AND #6	29

Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase, 30.11.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Relugolix	267
#2	Orgovyx	256
#3	Tak385	263
#4	Leiomyoma	29 515
#5	Uterus myoma	28 962

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#6	#1 OR #2 OR #3	274
#7	#4 OR #5	45 261
#8	#6 AND #7	98

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Ponizej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Badania pierwotne

Tab. 30. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
LIBERTY 1 i LIBERTY 2	Al-Hendy 2021a	Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, 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. <i>N Engl J Med.</i> 2021 Feb 18;384(7):630-642. doi: 10.1056/NEJMoa2008283. PMID: 33596357; PMCID: PMC8262231	Skuteczność i bezpieczeństwo
LIBERTY LONG-TERM EXTENSION STUDY	Al-Hendy 2022	Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, Venturella R, Villarroel C, McKain L, Li Y, Wagman RB, Stewart EA. Long-term Relugolix Combination Therapy for Symptomatic Uterine Leiomyomas. <i>Obstet Gynecol.</i> 2022 Dec 1;140(6):920-930. doi: 10.1097/AOG.0000000000004988. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36357960; PMCID: PMC9665945.	Skuteczność i bezpieczeństwo - faza przedłużona badań LIBERTY 1 i LIBERTY 2 (52 tygodnie)
LIBERTY RWS (randomized withdrawal study) ocena odstawienia	Al-Hendy 2021b	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. <i>VOLUME 116, ISSUE 3, SUPPLEMENT, E2, SEPTEMBER 01, 2021.</i> DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.014	Abstrakt. Skuteczność i bezpieczeństwo - 2 lata
LIBERTY RWS	McClung 2021	McClung MR, Lukes AS, Venturella R, Santora AC, Zhai D. Effects of relugolix combination therapy on bone mineral density through 2 years in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids. <i>Fertility and Sterility (2021) 116:3 Supplement (e13)</i>	Abstrakt. Badanie gęstości mineralnej kości po dwóch latach badania
LIBERTY 1 i LIBERTY 2	Stewart 2022b	Stewart EA, Lukes AS, Venturella R, Li Y, Hunsche E, Wagman RB, Al-Hendy A. Quality of life with relugolix combination therapy for uterine fibroids: LIBERTY randomized trials. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2022 Nov 9;S0002-9378(22)02166-4. doi: 10.1016/j.ajog.2022.11.1278. Epub ahead of print. PMID: 36370871.	Ocena jakości życia

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 31. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
LIBERTY	Venturella 2022a	Venturella R, Lukes AS, Stewart EA, Proehl S, Zhao X, Al-Hendy A. Relugolix combination therapy improves uterine fibroid symptoms independent of fibroid locationship. <i>Obstetrics and Gynecology</i> (2022) 139:SUPPL 1 (23S).	Post-hoc Badano wpływ terapii w zależności od lokalizacji - dane nieistotne z punktu widzenia tego raportu
LIBERTY LTE	Venturella 2022b	Venturella R, Al-Hendy A, Nyirady T, Decler W, Zhao X, McKain L, Rakov V, Petraglia F. 69. Relugolix combination therapy in European women with symptomatic uterine fibroids in the liberty long-term extension (lte) study. <i>Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology</i> 270 (2022) e32	Post-hoc Badano subpopulację Europejki w porównaniu do całej populacji
LIBERTY	Al-Hendy 2021e	Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, 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. <i>Obstetrical and Gynecological Survey</i> , 76(6), 334-336 (2021). https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000753012.23858.46	Komentarz do publikacji głównej
LIBERTY	Stewart 2022a	Stewart EA, Lukes AS, Venturella R, Arjona Ferreira JC, Li Y, Hunsche E, Wagman RB, Al-Hendy A. Relugolix Combination Therapy for Uterine Leiomyoma-Associated Pain in the LIBERTY Randomized Trials. <i>Obstet Gynecol.</i> 2022 Jun 1; 139(6):1070-1081. doi: 10.1097/AOG.0000000000004787. Epub 2022 May 2. Erratum in: <i>Obstet Gynecol.</i> 2022 Jul 1; 140(1):138. PMID: 35675604	Post-hoc Skuteczność - podgrupy ze względu na ból

Opracowania wtórne

Tab. 32. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Ali 2022	Ali M, Chen HY, Chiang YF, Badary OA, Hsia SM, Al-Hendy A. An evaluation of relugolix/estradiol/norethindrone acetate for the treatment of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids in premenopausal women. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2022 Mar; 23(4):421-429. doi: 10.1080/14656566.2022.2030705. Epub 2022 Jan 24. PMID: 35068291; PMCID: PMC8866208.	Przegląd niesystematyczny

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 33. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT03751124	An International Phase 3 Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal Study of Relugolix With Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids	Relugoliks + estradiol + octan noretysteronu	Placebo	Nie	-	Ukończone
NCT03049735	LIBERTY 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co-Administered With and Without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids	Relugoliks + estradiol + octan noretysteronu	Placebo	Tak	Stewart EA, Lukes AS, Venturella R, Arjona Ferreira JC, Li Y, Hunsche E, Wagman RB, Al-Hendy A. Relugolix Combination Therapy for Uterine Leiomyoma-Associated Pain in the LIBERTY Randomized Trials. <i>Obstet Gynecol.</i> 2022 Jun 1;139(6):1070-1081. doi: 10.1097/AOG.0000000000004787. Epub 2022 May 2. Erratum in: <i>Obstet Gynecol.</i> 2022 Jul 1;140(1):138. Hunsche E, Rakov V, Scippa K, Witherspoon B, McKain L. The Burden of Uterine Fibroids from the Perspective of US Women Participating in Open-Ended Interviews. <i>Womens Health Rep (New Rochelle).</i> 2022 Mar 4;3(1):286-296. doi: 10.1089/whr.2021.0086. eCollection 2022.	Ukończone

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
					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.	
NCT03103087	LIBERTY 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co-Administered With and Without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids	Relugoliks + estradiol + octan noretysteronu	Placebo	Tak	Stewart EA, Lukes AS, Venturella R, Arjona Ferreira JC, Li Y, Hunsche E, Wagman RB, Al-Hendy A. Relugolix Combination Therapy for Uterine Leiomyoma-Associated Pain in the LIBERTY Randomized Trials. Obstet Gynecol. 2022 Jun 1;139(6):1070-1081. doi: 10.1097/AOG.0000000000004787. Epub 2022 May 2. Erratum in: Obstet Gynecol. 2022 Jul 1;140(1):138. Hunsche E, Rakov V, Scippa K, Witherspoon B, McKain L. The Burden of Uterine Fibroids from the Perspective of US Women Participating in Open-Ended Interviews. Womens Health Rep (New Rochelle). 2022 Mar 4;3(1):286-296. doi: 10.1089/whr.2021.0086. eCollection 2022. 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.	Ukończone

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT03412890	LIBERTY LONG-TERM EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Long-Term Efficacy and Safety Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered With Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids	Relugoliks monoterapia lub relugoliks + estradiol + octan noretysteronu	-	Tak	-	Ukończone

Tab. 34. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
MVT-601-3001	LIBERTY 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids	Relugoliks + estradiol + octan noretyndronu	Placebo	Tak	-	Ukończone
MVT-601-3002	LIBERTY 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids	Relugoliks + estradiol + octan noretysteronu	Placebo	Tak	-	Ukończone
MVT-601-3003	LIBERTY EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Long-Term Efficacy and Safety Extension Study to Evaluate Relugolix Co-Administered with Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids	Relugoliks monoterapia lub Relugoliks + estradiol + octan noretyndronu	-	Nie	-	Trwające
MVT-601-035	An International Phase 3 Double-Blind, Placebo-controlled, Randomized Withdrawal Study of Relugolix Co-administered with Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids	Relugoliks + estradiol + octan noretysteronu	Placebo	Nie	-	Ukończone

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentek w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 35. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
LIBERTY 1 i LIBERTY 2	<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w wieku przedmenopauzalnym od 18 do 50 roku życia włącznie w dniu podpisania formularza świadomej zgody; • Regularnie występujące miesiączki trwające ≤ 14 dni w cyklu od 21 do 38 dni od początku jednej miesiączki do początku następnej; • Mięśniaki macicy potwierdzone w przezpochwowym badaniu USG. Co najmniej jeden mięśniak macicy musiał zostać zweryfikowany, aby spełnić co najmniej jedno z: <ol 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 utrata objętości krwi miesiączkowej ≥ 160 ml podczas 1 cyklu lub ≥ 80 ml na cykl przez dwa cykle miesiączkowe, mierzona metodą hematyny alkalicznej podczas skriningu; 	<ul style="list-style-type: none"> • Inne patologie niż mięśniaki macicy wykryte w badaniu USG, które mogą być odpowiedzialne za obfite krwawienia miesiączkowe (polipy macicy lub szyjki macicy ≥ 2 cm, duża prosta torbiel jajnika > 4 cm, endometrioma > 4 cm lub jakiegokolwiek inne istotne zaburzenie ginekologiczne uznane przez badacza wymagające dalszej oceny i/lub leczenia podczas badania; • Szybko powiększające się mięśniaki macicy; • Miomektomia, laparoskopowa ablacja falami radiowymi pod kontrolą USG lub jakiegokolwiek inne zabiegi chirurgiczne z powodu mięśniaków, embolizacja tętnicy macicznej, skoncentrowana ultrasonografia pod kontrolą rezonansu magnetycznego w przypadku mięśniaków a także ablacja endometrium z powodu nieprawidłowego krwawienia macicy w ciągu sześciu miesięcy przed badaniem; • Waga przekraczająca limit wagi skanera absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii (DXA) lub stan uniemożliwiający wykonanie odpowiedniego pomiaru w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i bliższej części kości udowej; • Wyjściowa wartość gęstości mineralnej kości $< 2,0$ w kręgosłupie, biodrze lub szyjce kości udowej;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjentka nie spodziewa się, że zostanie poddana chirurgii ginekologicznej lub zabiegom ablacji mięśniaków macicy w ciągu 6 miesięcy od włączenia do badania; • Ujemny wynik testu ciążyowego z moczu podczas pierwszego i trzeciego badania przesiewowego oraz podczas pierwszej wizyty początkowej; • Zgoda na stosowanie antykoncepcji podczas badania i przez 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. Zgoda na stosowanie niehormonalnej antykoncepcji podczas okresu przesiewowego i randomizowanego okresu leczenia oraz niehormonalnych lub doustnych środków antykoncepcyjnych po powrocie miesiączki po przerwaniu leczenia. Jednak pacjentka nie była zobowiązana do stosowania określonej niehormonalnej metody antykoncepcji, jeśli zastosowano następujące warunki: <ul style="list-style-type: none"> a. Partner/partnerzy seksualni poddani wazektomii co najmniej sześć miesięcy przed rozpoczęciem badania; b. Obustronna niedrożność jajowodów (w tym metody podwiązania i blokowania, takie jak Essure™), co najmniej cztery miesiące przed pierwszą wizytą przesiewową (pacjenci z Essure musieli mieć wcześniejsze potwierdzenie zamknięcia jajowodów za pomocą histerosalpingogramu i brak objawów po odstawieniu); 	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoporoza występująca w przeszłości lub aktualnie lub inna choroba metaboliczna, nadczynność przytarczyc, hiperprolaktynemia, nadczynność tarczycy, jadłowstręt psychiczny lub niskie urazowe (z pozycji stojącej) lub nieurazowe złamanie (dopuszcza się złamania palców, stopy, czaszki, twarzy i kostki) • Stosowanie w przeszłości bisfosfonianów, kalcytoniny, kalcytriolu, ipriflawonu, teryparatydu, denosumabu lub jakichkolwiek innych leków niż preparaty witaminy D i wapnia w leczeniu utraty gęstości mineralnej kości; • Przewidywane stosowanie ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów w doustnej dawce ekwiwalentu prednizon większej niż 5 mg co drugi dzień w trakcie badania; • Zaburzenia żołądkowo-jelitowe wpływające na wchłanianie lub motorykę przewodu pokarmowego; • Jakiegokolwiek przeciwwskazania do leczenia estradiolem i octanem noretysteronu, w tym rak piersi, nowotwór estrogenozależny, aktywna zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna, choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic w tym i zawał mięśnia sercowego; reakcja anafilaktyczna lub obrzęk naczyńioruchowy lub nadwrażliwość na estradiol lub octan noretysteronu; niedobór białka C, białka S lub antytrombiny lub inne zaburzenia trombofilii, w tym czynnik V Leidena; migreny; porfiria; • Żółtaczka lub choroba wątroby, w tym zapalenie wątroby typu A, typu B lub typu C;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> c. Brak aktywności seksualnej z mężczyznami; okresowe stosunki seksualne z mężczyznami wymagały stosowania antykoncepcji niehormonalnej; • Biopska endometrium (aspiracyjna), której wyniki nie wykazały klinicznie istotnej patologii endometrium (hiperplazja, polip lub rak endometrium); • Jeżeli w czasie wizyty początkowej w pierwszym dniu w wieku ≥ 39 lat, wykonano mammografię w okresie badania przesiewowego lub w ciągu 6 miesięcy przed. 	<ul style="list-style-type: none"> • Występowanie jakiegokolwiek z następujących patologii szyjki macicy: neoplazja szyjki macicy wysokiego stopnia atypowe komórki gruczołowe, atypowe komórki szyjki macicy, atypowe komórki płaskonabłonkowe. • Nieprawidłowości w przesiewowych badaniach laboratoryjnych; • Występowanie klinicznie istotnej choroby sercowo-naczyniowej, w tym: <ul style="list-style-type: none"> a. Zawał mięśnia sercowego; b. Dławica piersiowa lub istotna choroba wieńcowa; c. Zastoinowa niewydolność serca; d. Występowanie arytmii komorowych; e. Odstęp QT wg korekcji Fridericia (QTcF) > 470 ms podczas wizyty przesiewowej lub wyjściowego elektrokardiogramu w pierwszym dniu; f. Niedociśnienie na co wskazuje skurczowe ciśnienie krwi < 84 mmHg w dwóch powtórzonych pomiarach w odstępie co najmniej 15 minut lub leczone objawowe niedociśnienie ortostatyczne ze spadkiem skurczowego ciśnienia krwi o > 20 mmHg minutę lub dłużej po przyjęciu pozycji pionowej; g. Niekontrolowane nadciśnienie, na co wskazuje skurczowe ciśnienie krwi > 160 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi > 100 mmHg w dwóch powtórzonych pomiarach w odstępie co najmniej 15 minut podczas dowolnej wizyty przesiewowej lub wizyty początkowej w dniu 1.; h. Bradykardia, na co wskazuje częstość akcji serca < 45 uderzeń na minutę w przesiewowym elektrokardiogramie; • Uczestnictwo w badaniu eksperymentalnym w ciągu miesiąca przed wizytą przesiewową; • Historia klinicznie istotnych stanów, w tym:

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> a. Nieleczona dysfunkcja tarczycy; b. Nowotwór złośliwy w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat lub leczony nowotwór inny niż nieczerniakowy rak skóry lub czerniak w stadium 0 in situ wyleczony chirurgicznie; c. Jakiegokolwiek obecnie trwające zaburzenia psychiczne; d. Układowa choroba autoimmunologiczna (np. toczeń rumieniowaty układowy, zespół Sjogrena, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie wielomięśniowe, twardzina układowa, łuszczycyca, łuszczycowe zapalenie stawów, zespoły naczyniowe itp.). Łuszczycyca niewymagająca leczenia jest dozwolona; • Ciąża lub laktacja lub zamiary zajścia w ciążę w okresie badania i przez jeden miesiąc po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku lub zamiar oddania komórki jajowej w okresie badania lub w ciągu dwóch miesięcy po ostatniej dawce badanego leku; • Zażywanie zabronionych leków; • Przeciwwskazania lub wrażliwość na którykolwiek z badanych leków lub jego składników lub alergia na lek lub inna alergia mogąca stanowić przeciwwskazanie do udziału w badaniu; • Zaburzenia związane z nadużywaniem narkotyków lub alkoholu (w ciągu 1 roku od wizyty przesiewowej); • Uczestnictwo w badaniu klinicznym obejmującym stosowanie relugoliksu; • Członek najbliższej rodziny, pracownik ośrodka badawczego lub związek z pracownikiem ośrodka badawczego zaangażowanego w prowadzenie badania;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> • Występowanie warunków mogących zakłócać interpretację wyników badania lub uniemożliwić pacjentowi spełnienie wymogów badania, w tym tych dotyczących antykoncepcji; • Otrzymanie transfuzji krwi w ciągu ośmiu tygodni przez wizytą przesiewową lub w okresie badania przesiewowego.
LIBERTY LTE	<ul style="list-style-type: none"> • Ukończenie 24-tygodniowego leczenia badanym lekiem w ramach badań LIBERTY 1 lub LIBERTY 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Przejście miomektomii, laparoskopowej ablacji falami radiowymi pod kontrolą USG lub jakiegokolwiek innego zabiegu chirurgicznego na mięśniakach, embolizacji tętnicy macicznej, skoncentrowanej ultrasonografii pod kontrolą rezonansu magnetycznego w przypadku mięśniaków lub ablacji endometrium z powodu nieprawidłowego krwawienia z macicy w dowolnym momencie badania macierzystego • Spełnienie kryterium wykluczenia w badaniu macierzystym
LIBERTY RWS	<ul style="list-style-type: none"> • Ukończenie badania LIBERTY LTE • Utrata krwi miesięczkowej <80 ml oraz co najmniej 50% redukcji w porównaniu z badaniem macierzystym w oparciu o wyniki alkalicznego badania hematyny przeprowadzonego na próbkach pobranych od pacjentek podczas wizyty w 48. tygodniu badania • Nie przewiduje się, aby pacjentka w okresie objętym badaniem poddawana była chirurgii ginekologicznej lub zabiegom ablacji mięśniaków macicy 	<ul style="list-style-type: none"> • Przejście miomektomii, laparoskopowej ablacji falami radiowymi pod kontrolą USG lub jakiegokolwiek innego zabiegu chirurgicznego na mięśniakach, embolizacji tętnicy macicznej, skoncentrowanej ultrasonografii pod kontrolą rezonansu magnetycznego w przypadku mięśniaków lub ablacji endometrium z powodu nieprawidłowego krwawienia z macicy w dowolnym momencie badania macierzystego • Waga przekraczająca limit skanera DXA • Przeciwwskazania do leczenia estradiolem lub octanem noretysteronem • Jest obecnie w ciąży lub karmi piersią lub zamierzą zajść w ciążę w okresie objętym badaniem • Pacjentka spełniła kryterium wykluczenia w badaniu OLE.

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 36. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [średnia (SD)]	Rasa lub grupa etniczna [n (%)]			Latynosi [n (%)]	BMI [średnia (SD)]	Gęstość mineralna kości g/cm ² [średnia (SD)]		Utrata krwi miesięczkowej		
			Biała	Czarna	Inni			Odcinek lędźwiowy	Biodro	Objętość ml [średnia (SD)]	Rozkład [n (%)]	
											<225 ml	≥225 ml
LIBERTY 1	Rel-CT (128)	42,5 (5,0)	64 (50)	59 (46)	5 (4)	34 (27)	31,4 (7,6)	1,16 (0,17)	1,03 (0,15)	239,4 (180,3)	84 (66)	44 (34)
	Rel-CT opóźniona (132)	41,3 (5,4)	53 (40)	67 (51)	12 (9)	33 (25)	31,4 (7,3)	1,21 (0,19)	1,06 (0,15)	228,9 (159,6)	86 (65)	46 (35)
	Placebo (127)	42,2 (5,7)	56 (44)	65 (51)	6 (5)	23 (18)	32,3 (7,5)	1,23 (0,17)	1,07 (0,15)	218,8 (125,0)	85 (67)	42 (33)
LIBERTY 2	Rel-CT (125)	42,4 (5,4)	58 (46)	62 (50)	2 (2)	18 (14)	31,0 (6,6)	1,22 (0,17)	1,06 (0,14)	246,7 (186,0)	80 (64)	45 (36)
	Rel-CT opóźniona (127)	42,1 (5,3)	50 (39)	66 (52)	8 (6)	34 (27)	30,8 (5,7)	1,22 (0,18)	1,06 (0,15)	227,4 (134,4)	80 (63)	47 (37)
	Placebo (129)	41,8 (5,3)	49 (38)	74 (57)	5 (4)	32 (25)	32,1 (7,6)	1,24 (0,16)	1,07 (0,13)	211,8 (129,9)	86 (67)	43 (33)

Rel-CT - terapia skojarzona relugolixu (*relugolix combination therapy*); BMI - wskaźnik masy ciała (*body mass index*); SD - odchylenie standardowe (*standard deviation*)

Tab. 37. Wyjściowe dane demograficzne c.d.

Badanie	Grupa badana (n)	Stężenie hemoglobiny g/dl [średnia (SD)]	Objętość mięśniaków macicy cm ³ [średnia (SD)]	Objętość macicy cm ³ [średnia (SD)]	Skala BPD [średnia (SD)]	Maksymalny wynik w skali liczbowej oceny bólu związanego z mięśniakami macicy ≥4 [n (%)]
LIBERTY 1	Rel-CT (128)	11,2 (1,6)	71,9 (128,1)	379,1 (316,8)	66,8 (22,1)	84 (66)
	Rel-CT opóźniona (132)	11,1 (1,7)	93,8 (143,8)	469,9 (427,9)	68,5 (22,9)	89 (67)
	Placebo (127)	11,4 (1,4)	71,8 (124,0)	397,8 (324,9)	71,4 (21,3)	95 (75)
LIBERTY 2	Rel-CT (125)	11,3 (1,5)	73,7 (126,7)	387,7 (344,0)	70,7 (20,8)	93 (74)
	Rel-CT opóźniona (127)	11,1 (1,6)	78,9 (157,5)	402,7 (371,1)	72,0 (22,9)	92 (72)
	Placebo (129)	11,1 (1,6)	74,1 (123,0)	407,9 (402,0)	70,0 (20,3)	95 (74)

Rel-CT - terapia skojarzona relugolixu (*relugolix combination therapy*); BMI - wskaźnik masy ciała (*body mass index*); SD - odchylenie standardowe (*standard deviation*)

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 38. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania Parametr		Liczba randomizowanych pacjentek [n]	Liczba pacjentek, które otrzymały lek [n]	Liczba pacjentek uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentek uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentek, które przerwały badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Działania niepożądane	Naruszenie protokołu	Utrata z obserwacji	Wycofanie zgody	Brak skuteczności leczenia	Ciąża	Inne
LIBERT Y 1	Rel-CT	128	128	128	128	28	7 (5,5)	1 (0,8)	1 (0,8)	10 (7,8)	4 (3,1)	0	5 (3,9)
	Placebo	128	128	127	127	22	5 (3,9)	0	5 (3,9)	7 (5,5)	3 (2,3)	1 (0,8)	1 (0,8)
LIBERT Y 2	Rel-CT	126	126	125	126	23	2 (1,6)	1 (0,8)	4 (3,2)	13 (10,3)	2 (1,6)	0	1 (0,8)
	Placebo	129	129	129	129	27	6 (4,7)	1 (0,8)	7 (5,4)	6 (4,7)	1 (0,8)	1 (0,8)	5 (3,9)

Rel-CT - terapia skojarzona relugoliksem (ang. *relugolix combination therapy*)

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 39. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność – pierwszorzędowe punkty końcowe	
Odsetek pacjentek z odpowiedzią na leczenie	Odsetek pacjentek, które osiągnęły objętość utraty krwi menstruacyjnej (MBL) <80 ml i zmniejszenie o $\geq 50\%$ wyjściowej objętości MBL w ciągu ostatnich 35 dni leczenia, mierzone metodą alkaliczną z hematyną. Punkt końcowy oceniany w badaniu LIBERTY 1, LIBERTY 2 oraz LIBERTY LTE
Odsetek pacjentek, które utrzymały objętość MBL <80 ml do 76. tygodnia	Punkt końcowy oceniany w badaniu LIBERTY RWS
Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe	
Odsetek kobiet, u których wystąpił brak miesiączki w ciągu ostatnich 35 dni leczenia	Brak miesiączki definiowano jako spełnienie jednego z następujących kryteriów podczas 2 kolejnych wizyt: <ul style="list-style-type: none"> • żaden produkt kobiecy nie został zwrócony z powodu zgłoszonego braku miesiączki; • żaden produkt dla kobiet nie został zwrócony z powodu doniesień o plamieniu/nieznacznym krwawieniu w połączeniu z danymi z dziennika elektronicznego wskazującymi na rzadkie niecykliczne krwawienie/plamienie; • kolekcja produktów kobiecych z nieistotną zaobserwowaną objętością MBL w połączeniu z danymi z dziennika elektronicznego wskazującymi na rzadkie niecykliczne krwawienia/plamienia Punkt końcowy oceniany w badaniu LIBERTY 1, LIBERTY 2, LIBERTY LTE oraz LIBERTY RWS
Procentowa zmiana objętości utraty krwi miesiączkowej od wartości wyjściowej do końca badania	Objętość utraconej krwi miesiączkowej mierzono metodą alkaliczną z hematyną. Punkt końcowy oceniany w badaniu LIBERTY 1, LIBERTY 2 oraz LIBERTY LTE
Odsetek kobiet ze stężeniem hemoglobiny $\leq 10,5$ g/dl na początku badania, które osiągnęły wzrost o >2 g/dl w stosunku do wartości wyjściowej na koniec badania	Próbki krwi do pomiarów hemoglobiny pobierano od uczestników. Punkt końcowy oceniany w badaniu LIBERTY 1, LIBERTY 2 oraz LIBERTY LTE

Punkt końcowy	Komentarz
<p>Odsetek pacjentek z maksymalnym wynikiem w skali NRS ≤ 1 w ciągu 35 dni przed podaniem ostatniej dawki badanego leku w podgrupie kobiet z maksymalnym wynikiem w skali NRS ≥ 4 w odniesieniu do bólu związanego z mięśniakami macicy w ciągu 35 dni przed randomizacją</p>	<p>Skala bólu NRS jest zwalidowaną, jednoelementową, samoopisową miarą, w której respondenci proszeni są o ocenę swojego bólu na 11-punktowej skali w następujący sposób: 0 (brak bólu), 1 do 3 (łagodny ból), 4 do 6 (umiarkowany ból) i 7 do 10 (silny ból). Uczestnicy zostali poproszeni o udokumentowanie w dzienniku elektronicznym najgorszego bólu związanego z mięśniakami macicy, jakiego doświadczyli w ciągu ostatnich 24 godzin, każdego dnia aż do zakończenia podawania badanego leku. Analizie poddano uczestników, zdefiniowanych jako ci, którzy uzyskali maksymalny wynik NRS ≥ 4 na początku badania i którzy przez co najmniej 28 dni (80% z ostatnich 35 dni leczenia) zapisywali oceny bólu w dzienniku.</p> <p>Punkt końcowy oceniany w badaniu LIBERTY 1 i LIBERTY 2</p>
<p>Procentowa zmiana objętości największego mięśniaka macicy w punkcie początkowym od wizyty początkowej do końca badania</p>	<p>Objętość największego mięśniaka macicy mierzono za pomocą ultrasonografii przezpochwowej lub przezbrzuszej.</p> <p>Punkt końcowy oceniany w badaniu LIBERTY 1, LIBERTY 2 oraz LIBERTY LTE</p>
<p>Procentowa zmiana objętości macicy od wartości wyjściowej do końca badania</p>	<p>Objętość macicy mierzono za pomocą ultrasonografii przezpochwowej lub przezbrzuszej.</p> <p>Punkt końcowy oceniany w badaniu LIBERTY 1, LIBERTY 2 oraz LIBERTY LTE</p>
<p>Jakość życia</p>	
<p>Zmiana od wartości początkowej do 24. tygodnia (lub 52. w przypadku LIBERTY LTE) w skali UFS-QoL krwawienia i dyskomfortu w obrębie miednicy (BPD), mierzony na podstawie UFS-QoL; pytania 1, 2 i 5</p>	<p>Skala Objawów Mięśniaków Macicy i Jakości Życia Związanej ze Zdrowiem (UFS-QoL) krwawienia i dyskomfortu w miednicy (BPD, ang. <i>Bleeding and Pelvic Discomfort Scale</i>) została wyprowadzona ze skali objawów UFS-QoL. Skala składa się z następujących 3 objawów zlokalizowanych w pobliżu mięśniaków macicy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obfite krwawienie podczas miesiączki (Pytanie 1), • wydalanie skrzepów krwi podczas miesiączki (Pytanie 2), • uczucie spięcia lub ucisku w okolicy miednicy (Pytanie 5). <p>Wyniki surowe zostały przekształcone w wynik znormalizowany: Wynik przekształcony = $[(\text{Rzeczywisty wynik surowy} - \text{najniższy możliwy wynik surowy}) / (\text{Możliwy zakres wyniku surowego})] * 100$ Wynik przekształcony mieści się w zakresie od 0 do 100 na podstawie skali Likerta (wcale, przez małą część czasu, przez jakiś czas, przez większość czasu i przez cały czas). Niższy wynik wskazuje na minimalne nasilenie objawów, a wyższy wynik na maksymalne nasilenie objawów.</p> <p>Punkt końcowy oceniany w badaniu LIBERTY 1, LIBERTY 2 i LIBERTY LTE</p>
<p>Zmiana od wartości początkowej do 24. tygodnia (lub 52. w przypadku LIBERTY LTE) w skali nasilenia objawów UFS-QoL</p>	<p>Przekształcony wynik mieści się w zakresie od 0 do 100 w oparciu o skalę Likerta (wcale, przez małą część czasu, przez jakiś czas, przez większość czasu i przez cały czas). Niższy wynik wskazuje na minimalne nasilenie objawów, a wyższy wynik na maksymalne nasilenie objawów. Ujemna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę.</p> <p>Punkt końcowy oceniany w badaniu LIBERTY 1, LIBERTY 2 i LIBERTY LTE</p>

Punkt końcowy	Komentarz
Zmiana wyniku UFS-QoL w stosunku do wartości wyjściowej według całkowitego wyniku jakości życia związanej ze zdrowiem (HR-QoL)	Całkowity wynik UFS-QoL był sumą 6 podskal (troska, aktywność, energia/nastroj, kontrola, samoświadomość i funkcje seksualne). Surowe wyniki zostały przekształcone w wyniki znormalizowane. Przekształcony wynik mieści się w zakresie od 0 do 100. Wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem (wysoka = dobra). Punkt końcowy oceniany w badaniu LIBERTY1, LIBERTY 2, LIBERTY LTE
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (zwane dalej zdarzeniami niepożądanymi, zmianami parametrów życiowych (w tym masy), klinicznymi testami laboratoryjnymi i elektrokardiogramami)	Punkt końcowy oceniany w badaniu LIBERTY1, LIBERTY 2, LIBERTY LTE i LIBERTY RWS
Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L1 - L4) od wartości początkowej do 12. tygodnia, oceniona za pomocą DXA	Gęstość mineralną kości (BMD) oceniono za pomocą absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii (DXA) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L1, L2, L3 i L4) na początku badania i w 12. tygodniu. Skany zostały odczytane przez centralne laboratorium radiologiczne w zgodzie z kartą obrazowania. Ta sama maszyna DXA była używana w lokalnym centrum obrazowania w każdym ośrodku i działała w tym samym trybie skanowania dla wszystkich obrazów uzyskanych dla indywidualnego uczestnika. Wszystkie obrazy zostały przesłane do centralnego odczytu. Centralne laboratorium radiologiczne zebrało i oceniło wszystkie skany DXA pod kątem akceptowalności oraz zmierzyło BMD. Średnie LS oparto na modelu efektu mieszanego. Punkt końcowy oceniany w badaniu LIBERTY 1 i LIBERTY 2
Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L1-L4), biodrze całkowitym i szyjce kości udowej od wartości początkowej do 24. tygodnia, oceniana za pomocą DXA	Gęstość mineralną kości (BMD) oceniono za pomocą absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii (DXA) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L1, L2, L3 i L4), całym biodrze i szyjce kości udowej na początku badania i w 24. tygodniu. Skany zostały odczytane przez centralne laboratorium radiologiczne w zgodzie z kartą obrazowania. Ta sama maszyna DXA była używana w lokalnym centrum obrazowania w każdym ośrodku i działała w tym samym trybie skanowania dla wszystkich obrazów uzyskanych dla indywidualnego uczestnika. Wszystkie obrazy zostały przesłane do centralnego odczytu. Centralne laboratorium radiologiczne zebrało i oceniło wszystkie skany DXA pod kątem akceptowalności oraz zmierzyło BMD. Średnie LS oparto na modelu efektu mieszanego. Punkt końcowy oceniany w badaniu LIBERTY 1 i LIBERTY 2
Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości (BMD) w porównaniu z wartościami wyjściowymi badania macierzystego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L1-L4), szyjce kości udowej i całkowitym biodrze w 52. tygodniu	Oceniane za pomocą absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii. Punkt końcowy oceniany w badaniu LIBERTY LTE

Punkt końcowy	Komentarz
Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości (BMD) w porównaniu z wartościami wyjściowymi badania macierzystego w 104. tygodniu	Oceniane za pomocą absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii. Punkt końcowy oceniany w badaniu LIBERTY RWS

MBL - utrata krwi miesięczkowej (ang. *menstrual blood loss*); NRS - numeryczna skala ocen (ang. *numerical rating scale*); UFS-QoL - (ang. *Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life Questionnaire*); BMD - gęstość mineralna kości (ang. *bone mineral density*)

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 40. Metodyka badań.

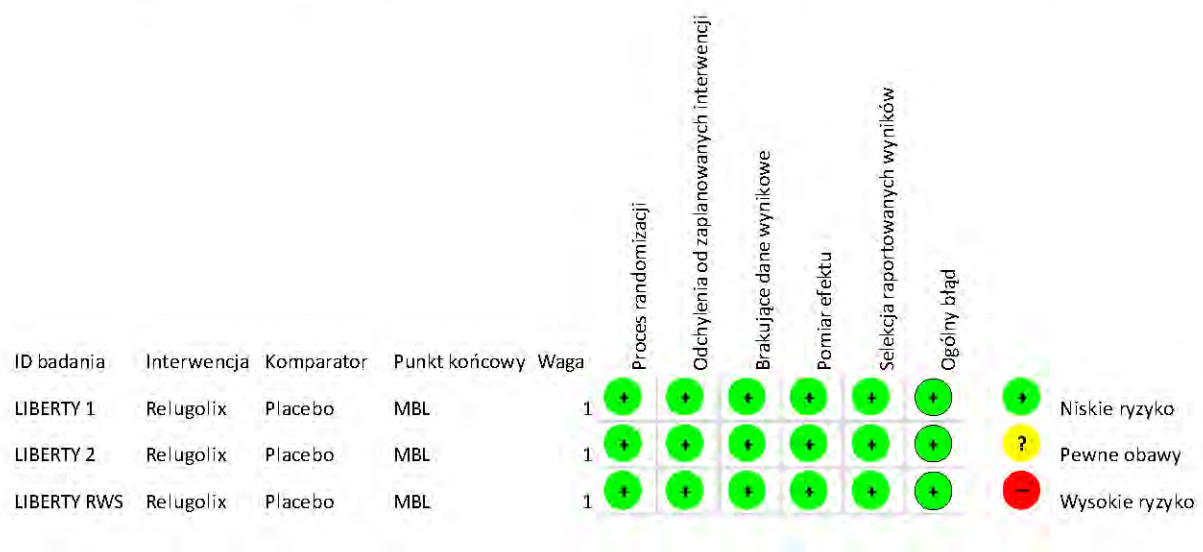
Badanie	LIBERTY 1	LIBERTY 2	LIBERTY LTE	LIBERTY RWS
Metoda badania	Randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie trzeciej fazy	Randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie trzeciej fazy	Otwarte badanie jednoramienne trzeciej fazy	Randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepione badanie trzeciej fazy
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Jednoramienne	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	80 ośrodków w Afryce, Europie, Ameryce Północnej i Ameryce Południowej	99 ośrodków w Afryce, Europie, Ameryce Północnej i Ameryce Południowej	Ośrodki z badań LIBERTY 1 i LIBERTY 2	Ośrodki z badań LIBERTY 1 i LIBERTY 2
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	388/387/387	382/381/381	477/477/477	229/229/229
Czas obserwacji	24 tygodnie	24 tygodnie	28 tygodnie (52 tygodnie łącznie z badaniami macierzystymi)	52 tygodnie (104 tygodnie łącznie z badaniami macierzystymi i badaniem LIBERTY LTE)
Populacja	Pacjentki w wieku przedmenopauzalnym od 18 do 50 roku życia, u których w badaniu USG rozpoznano mięśniaki macicy oraz u których występuje obfite krwawienie miesięczkowe.	Pacjentki w wieku przedmenopauzalnym od 18 do 50 roku życia, u których w badaniu USG rozpoznano mięśniaki macicy oraz u których występuje obfite krwawienie miesięczkowe.	Pacjentki, które ukończyły udział w jednym z randomizowanych badań macierzystych (LIBERTY 1 lub LIBERTY 2)	Pacjentki, które ukończyły badanie LIBERTY LTE
Porównywane interwencje	Relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg	Relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg	Relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg	Relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Nie
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak	Nie
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Myovant Sciences GmbH	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Myovant Sciences GmbH	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Myovant Sciences GmbH	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Myovant Sciences GmbH
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	Superiority	Superiority	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

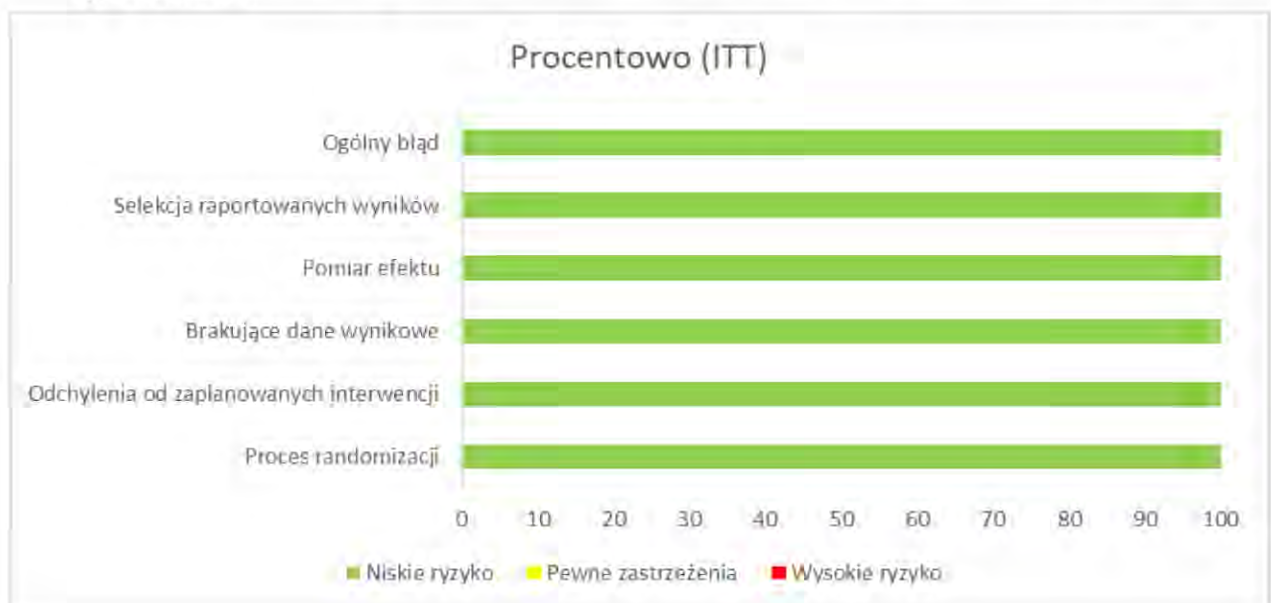
Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4.

Poniżej na Rys. 13. i Rys. 12 przedstawiono w sposób graficzny ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2 - w rozbiciu na poszczególne domeny oraz sumarycznie.

Rys. 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.



Rys. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.



W Tab. 41. przedstawiono i opisano charakterystykę ocenianych badań ze względu na kryteria mogące mieć wpływ na obecność błędu systematycznego.

Tab. 41. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zasłepienie badaczy i pacjentek	Zasłepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
LIBERTY 1	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NISKIE
LIBERTY 2	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NISKIE
LIBERTY RWS	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NISKIE

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zasłepienie badaczy i pacjentek
 - badanie opisane jako zasłepione lub badanie niezasłepione, jednak brak zasłepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niezasłepione; brak zasłepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zasłepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zasłepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentek utraconych z obserwacji między grupami $\leq 5\%$, przyczyny wykluczenia pacjentek zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentek utraconych z obserwacji między grupami $> 5\%$, przyczyny wykluczenia pacjentek niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat pacjentek, które nie ukończyły badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 42. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 43. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa relugolixu (Ryeqo[®]) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 21.10.2022 r.

EMA

Zidentyfikowano specjalne ostrzeżenia załączone do charakterystyki produktu leczniczego [ChPL Ryeqo[®]].

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 żylniej 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 żylniej 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.

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

Objawy żylniej 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.

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, ociężałość, 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 (ALAT) 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 relugoliku 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 leczniczym 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 estrogenu i progestagenu, 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.

Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników uzyskanych w ramach analizy.

Tab. 44. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne binarne

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD	
				OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P
Odsetek pacjentek z odpowiedzią	L1	94/128 (73,4)	24/127 (18,9)	11,87 (6,56; 21,46)	<0,0001	54,54 (44,3; 64,78)	<0,0001
	L2	89/125 (71,2)	19/129 (14,7)	14,31 (7,68; 26,66)	<0,0001	56,47 (46,45; 66,49)	<0,0001
	LIBERTY LTE	143/163 (87,7)	124/164 (75,6)	2,31 (1,28; 4,15)	0,0054	12,12 (3,84; 20,40)	0,0041
	LIBERTY RWS	69,8	11,8				
Odsetek pacjentek z brakiem miesiączki	L1	67/128 (52,3)	7/127 (5,5)	18,83 (8,15; 43,50)	0,0000	46,83 (37,31; 56,35)	<0,0001
	L2	63/125 (50,4)	4/129 (3,1)	31,75 (11,05; 91,24)	0,0000	47,30 (38,04; 56,56)	<0,0001
	LIBERTY LTE	115/163 (87,7)	95/164 (75,6)	1,74 (1,10; 2,75)	0,0177	12,63 (2,33; 22,92)	0,0163
	LIBERTY RWS	58,2	10,6				
Odsetek pacjentek ze zmianą w skali NRS	L1	25/58 (43,1)	7/69 (10,1)	6,71 (2,62; 17,15)	0,0001	32,96 (18,36; 47,56)	<0,0001
	L2	32/68 (47,1)	14/82 (17,1)	4,32 (2,05; 9,11)	0,0001	29,99 (15,60; 44,38)	<0,0001
Odsetek pacjentek ze zmianą wartości hemoglobiny	L1	15/30 (50,0)	5/23 (21,7)	3,60 (1,06; 12,22)	0,0400	28,26 (3,68; 52,84)	0,0242
	L2	19/31 (61,3)	2/37 (5,4)	27,71 (5,61; 136,94)	0,0000	55,88 (37,25; 74,52)	<0,0001
	LIBERTY LTE	23/39 (59,0)	16/38 (42,1)	1,98 (0,80; 4,89)	0,1407	16,87 (-5,15; 38,89)	0,1332

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentek, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

Tab. 45. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne ciągłe cz.1

Punkt końcowy	Badanie	Rel-CT		Placebo		Różnica efektu	
		N	Średnia zmiana (95% CI)	N	Średnia zmiana (95% CI)	MD (95% CI)	Wartość P
Zmiana MBL	L1	128	-84,3 (-93,6; -75,1)	129	-23,2 (-32,1; -14,1)	-61,1 (-73,97; -48,23)	<0,0001
	L2	125	-84,3 (-95,4; -74,1)	129	-15,1 (-25,5; -4,2)	-69,2 (-84,26; -54,14)	<0,0001
	LIBERTY LTE	163	-89,9 (-100,5; -79,0)	164	-91,9 (-101,9; -82,4)	2,0 (-12,51; 16,51)	0,7873

Punkt końcowy	Badanie	Rel-CT		Placebo		Różnica efektu	
		N	Średnia zmiana (95% CI)	N	Średnia zmiana (95% CI)	MD (95% CI)	Wartość p
Zmiana objętości mięśniaka macicy	LIBERTY LTE	163	-18,3 (-29,9; -6,7)	164	-18,4 (-28,3; -8,5)	0,1 (-15,15; 15,35)	-0,9898
Zmiana objętości macicy	LIBERTY LTE	163	-14,1 (-19,7; -8,5)	164	-6,6 (-13,1; -0,1)	-7,5 (-11,13; -3,87)	0,0001

Tab. 46. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne ciągłe cz.2

Punkt końcowy	Badanie	Rel-CT			Placebo			Różnica efektu	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Zmiana objętości mięśniaka macicy	L1	128	-12,4	5,6	127	-0,3	5,4	-12,1 (-13,45; -10,75)	<0,0001
	L2	125	-17,4	5,9	129	-7,4	5,9	-10,0 (-11,45; -8,55)	<0,0001
Zmiana objętości macicy	L1	128	-12,9	3,1	127	2,2	3,0	-15,1 (-15,85; -14,35)	<0,0001
	L2	125	-13,8	3,4	129	-1,5	3,4	-12,3 (-13,14; -11,46)	<0,0001

Tab. 47. Wyniki z zakresu jakości życia.

Skala	Badanie	Horyzont	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej	
			Interwencja	Placebo
BPD	L1 i L2	24. tydzień	-48,4 [-52,4; -44,4]	-17,4 [-21,3; -13,4]
	LIBERTY LTE	24. tydzień	-50,9	-15,9
	LIBERTY LTE	52. tydzień	-51,3	-48,6
UFS-QoL-SS	L1 i L2	24. tydzień	-33,5 [-37,1; -29,9]	-12,1 [-15,6; -8,5]
	LIBERTY LTE	24. tydzień	-36,9	-10,8
	LIBERTY LTE	52. tydzień	-37,3	-35,0
HR-QoL	L1 i L2	24. tydzień	37,6 [33,9; 41,3]	13,1 [9,4; 16,7]
	LIBERTY LTE	24. tydzień	40,8	11,4
	LIBERTY LTE	52. tydzień	40,4	39,0

Tab. 48. Wyniki z zakresu działań niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane	LIBERTY 1		LIBERTY 2		LIBERTY LTE	
	Rel-CT n/N (%)	Placebo n/N (%)	Rel-CT n/N (%)	Placebo n/N (%)	Placebo → Relugoliks CT n/N (%)	Relugoliks CT n/N (%)
Jakiegokolwiek AE	79/128 (62)	84/127 (66)	76/126 (60)	76/129 (59)	138/164 (84)	127/163 (78)
AE prowadzące do przerwania leczenia	7/128 (5)	5/127 (4)	3/126 (2)	6/129 (5)	9/164 (6)	5/163 (3)
Poważne AE	7/128 (5)	2/127 (2)	1/126 (1)	4/129 (3)	15/164 (9)	12/163 (7)
Uderzenia gorąca	14/128 (11)	10/127 (8)	7/126 (6)	5/129 (4)	24/164 (15)	18/163 (11)
Bóle głowy	14/128 (11)	19/127 (15)	11/126 (9)	15/129 (12)	29/164 (18)	21/163 (13)

Zdarzenia niepożądane	LIBERTY 1		LIBERTY 2		LIBERTY LTE	
	Rel-CT n/N (%)	Placebo n/N (%)	Rel-CT n/N (%)	Placebo n/N (%)	Placebo → Relugoliks CT n/N (%)	Relugoliks CT n/N (%)
Nadciśnienie	7/128 (5)	0	5/126 (4)	4/129 (3)	-	-
Ból stawów	4/128 (3)	4/127 (3)	1/126 (1)	4/129 (3)	-	-
Kaszel	1/128 (1)	7/127 (6)	0	4/129 (3)	-	-
Mdłości	4/128 (3)	6/127 (5)	6/126 (5)	10/129 (8)	-	-
Infekcje górných dróg oddechowych	1/128 (1)	3/127 (2)	6/126 (5)	7/129 (5)	-	-
Anemia	4/128 (3)	6/127 (5)	2/126 (2)	8/129 (6)	-	-
Zmęczenie	4/128 (3)	5/127 (4)	1/126 (1)	2/129 (2)	-	-

Rel-CT - terapia skojarzona relugoliksem (ang. *relugolix combination therapy*); AE - zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*)

Spis rysunków

Rys. 1 Selekcja prac włączonych do opracowania – diagram PRISMA [Moher 2009].	16
Rys. 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – MBL.....	21
Rys. 3 Odpowiedź pacjentek na leczenie w 24. tygodniu - wyniki metaanalizy dla OR.	24
Rys. 4 Odpowiedź pacjentek na leczenie w 24. tygodniu - wyniki metaanalizy dla RD.	24
Rys. 5 Zmiana objętości utraconej krwi miesięczkowej od punktu wyjściowego do 24. tygodnia - wyniki metaanalizy dla MD.	25
Rys. 6 Odsetek pacjentek, które osiągnęły wartości NRS<1 dla oceny bólu związanego z mięśniakami macicy - ostatnie 35 dni leczenia trwającego 24 tygodnie - wynik metaanalizy dla OR.	26
Rys. 7 Odsetek pacjentek, które osiągnęły wartości NRS<1 dla oceny bólu związanego z mięśniakami macicy - ostatnie 35 dni leczenia trwającego 24 tygodnie - wynik metaanalizy dla RD.	27
Rys. 8 Zmiana stężenia hemoglobiny we krwi w 24. tygodniu - wynik metaanalizy dla OR.	27
Rys. 9 Zmiana stężenia hemoglobiny we krwi w 24. tygodniu - wynik metaanalizy dla RD.	28
Rys. 10 Zmiana objętości mięśniaka/mięśniaków macicy od wartości wyjściowej do 24. tygodnia - wynik metaanalizy dla MD.	29
Rys. 11 Zmiana objętości macicy od punktu wyjściowego do 24. tygodnia - wynik metaanalizy dla MD.	30
Rys. 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.	67
Rys. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.	67

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	8
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	10
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	11
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	11
Tab. 5. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	16
Tab. 6. Ocena jakości badania LIBERTY LTE wg NICE	21
Tab. 7. Odpowiedź pacjentek na leczenie - 24. tydzień	24
Tab. 8. Odpowiedź pacjentek na leczenie - 52. tydzień	25
Tab. 9. Zmiana objętości utraconej krwi miesięczkowej od punktu wyjściowego do 24. tygodnia.	25
Tab. 10. Zmiana objętości utraconej krwi miesięczkowej - od punktu wyjściowego do 52. tygodnia	26
Tab. 11. Odsetek pacjentek, które osiągnęły wartości NRS<1 dla oceny bólu związanego z mięśniakami macicy - ostatnie 35 dni leczenia trwającego 24 tygodnie.....	26
Tab. 12. Zmiana stężenia hemoglobiny we krwi - 24. tydzień	27
Tab. 13. Odsetek pacjentek, które osiągnęły zmianę stężenia hemoglobiny we krwi - 52. tydzień.....	28
Tab. 14. Zmiana objętości mięśniaka/mięśniaków macicy od wartości wyjściowej do 24. tygodnia.....	28
Tab. 15. Zmiana objętości mięśniaka/mięśniaków macicy od wartości wyjściowej do 52. tygodnia	29
Tab. 16. Zmiana objętości macicy od punktu wyjściowego do 24. tygodnia.	29
Tab. 17. Zmiana objętości macicy od punktu wyjściowego do 52. tygodnia	30
Tab. 18. Wyniki jakości życia w skali BPD, UFS-QoL i HR-QoL dla badań LIBERTY 1 i LIBERTY 2 od punktu wyjściowego do 24. tygodnia (średnia najmniejszych kwadratów)	31
Tab. 19. Wyniki jakości życia w skalach BPD, UFS-QoL-SS oraz HR-QoL w 24. i 52. tygodniu	31
Tab. 20. Zdarzenia niepożądane w badaniach LIBERTY 1 oraz LIBERTY 2.	33
Tab. 21. Zdarzenia niepożądane w badaniu LIBERTY LTE.....	34
Tab. 22. Procentowa zmiana BMD w badaniach L1 i L2 w 12. i 24. tygodniu od punktu wyjściowego	34
Tab. 23. Procentowa zmiana BMD w badaniu LIBERTY LTE w 12., 24. i 52. tygodniu od punktu wyjściowego	35
Tab. 24. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 21.10.2022) [<i>adrreports.eu</i>].	37

Tab. 25. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 21.10.2022) [vigiaccess.org].	38
Tab. 26. Ocena siły dowodów w skali GRADE	44
Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań w bazie Medline (PubMed), 30.11.2022.....	47
Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, 30.11.2022.	47
Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase, 30.11.2022.	47
Tab. 30. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.	49
Tab. 31. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.....	50
Tab. 32. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.	50
Tab. 33. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	51
Tab. 34. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.....	54
Tab. 35. Kryteria włączenia i wykluczenia.	55
Tab. 36. Wyjściowe dane demograficzne.....	60
Tab. 37. Wyjściowe dane demograficzne c.d.	60
Tab. 38. Przyczyny nieukończenia badania.	61
Tab. 39. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.....	62
Tab. 40. Metodyka badań.	66
Tab. 41. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	68
Tab. 42. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	69
Tab. 43. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	69
Tab. 44. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne binarne.....	76
Tab. 45. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne ciągłe cz.1	76
Tab. 46. Wyniki z zakresu skuteczności - zmienne ciągłe cz.2	77
Tab. 47. Wyniki z zakresu jakości życia.	77
Tab. 48. Wyniki z zakresu działań niepożądanych.	77

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [Dostęp: 01.10.2020].
- LIBERTY 1 i LIBERTY 2** Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, 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. PMID: 33596357; PMCID: PMC8262231
- LIBERTY 1 i LIBERTY 2** Stewart EA, Lukes AS, Venturella R, Li Y, Hunsche E, Wagman RB, Al-Hendy A. Quality of life with relugolix combination therapy for uterine fibroids: LIBERTY randomized trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Nov 9;S0002-9378(22)02166-4. doi: 10.1016/j.ajog.2022.11.1278. Epub ahead of print. PMID: 36370871.
- LIBERTY LONG-TERM EXTENSION STUDY** Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, Venturella R, Villarroel C, McKain L, Li Y, Wagman RB, Stewart EA. Long-term Relugolix Combination Therapy for Symptomatic Uterine Leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2022 Dec 1;140(6):920-930. doi: 10.1097/AOG.0000000000004988. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36357960; PMCID: PMC9665945.
- LIBERTY RWS** McClung MR, Lukes AS, Venturella R, Santora AC, Zhai D. Effects of relugolix combination therapy on bone mineral density through 2 years in women with heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids. *Fertility and Sterility* (2021) 116:3 Supplement (e13)
- LIBERTY RWS (randomized withdrawal study) ocena odstawienia** 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>
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535. PMID: 19622551; PMCID: PMC2714657.