



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku Ryeqo
we wskazaniu:
w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów
mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku
rozrodczym
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.10.2023

Data ukończenia: 28.06.2023

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Gedeon Richter Plc.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Gedeon Richter Plc. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Gedeon Richter Plc.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem nie dotyczy o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	10
3.2. Problem zdrowotny	10
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	12
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	12
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	33
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	33

4.3.	Komentarz Agencji	33
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	34
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	34
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	34
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	35
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	38
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	39
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	39
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	42
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	42
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	43
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	43
5.4.	Komentarz Agencji	43
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	45
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	45
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	45
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	48
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	49
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	50
6.4.	Komentarz Agencji	50
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	51
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	52
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	53
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	55
11.	Kluczowe informacje i wnioski	56
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	59
13.	Źródła.....	60
14.	Załączniki.....	62

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 19.04.2023 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.541.2023.2.MKO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- Wnioskowana technologia: Ryego, Relugolixum + Estradiolum + Norethisterone acetate, Tabletki powlekane, 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, 28, tabl., GTIN: 05997001370742

Wnioskowane wskazanie:

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

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Deklarowany poziom odpłatności:

- [redacted]

Proponowana cena zbytu netto:

– [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapeszt

Węgry

Wnioskodawca

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapeszt

Węgry

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.04.2023 r., znak PLR.4500.541.2023.2.MKO (data wpływu do AOTMiT: 19.04.2023 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ryego, Relugolixum + Estradiolum + Norethisterone acetate, Tabletki powlekane, 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, 28, tabl., GTIN: 05997001370742

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19.05.2023 r., znak OT.423.0.10.2023.2.IT. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 12.06.2023 r. pismem z dnia 12.06.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ryego stosowanego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, [REDACTED] Warszawa, 2023;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Ryego stosowanego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, [REDACTED] Warszawa, 2023;
- Analiza ekonomiczna dla leku Ryego stosowanego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, [REDACTED] Warszawa, 2023;
- Analiza wpływu na budżet i analiza racjonalizacyjna dla leku Ryego stosowanego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, [REDACTED] Warszawa, 2023;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Ryego zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia znak OT.423.0.10.2023.2.IT;

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ryego, Relugolixum + Estradiolum + Norethisterone acetate, Tabletki powlekane, 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, 28, tabl., GTIN: 05997001370742
Kod ATC	H01CC54
Substancja czynna	Relugolixum + Estradiolum + Norethisterone acetate
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Relugoliks jest niepeptydowym antagonistą receptora GnRH, który wiąże i hamuje receptory GnRH w przednim płacie przysadki mózgowej. U ludzi zahamowanie receptora GnRH prowadzi do zależnego od dawki zmniejszenia uwalniania hormonu luteinizującego (LH) oraz hormonu folikulotropowego (FSH) z przedniego płata przysadki mózgowej. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia stężeń LH i FSH we krwi. Zmniejszenie stężeń FSH zapobiega wzrostowi i dojrzewaniu pęcherzyków, zmniejszając w ten sposób wytwarzanie estrogenu. Zapobieganie wyrzutowi LH hamuje owulację i dojrzewanie ciała żółtego, co uniemożliwia wytwarzanie progesteronu. W związku z tym produkt leczniczy Ryego zapewnia odpowiednią antykoncepcję, jeśli jest przyjmowany przez co najmniej 1 miesiąc.</p> <p>Estradiol odpowiada hormonowi wytwarzanemu endogennie i jest silnym agonistą podtypów jądrowego receptora estrogenowego (ER). Egzogennie podawany estradiol łagodzi objawy związane ze stanem hipiestrogenowym, takie jak objawy naczynioruchowe i utrata gęstości mineralnej kości.</p> <p>Octan noretysteronu jest syntetycznym progestagenem. Ponieważ estrogeny stymulują wzrost endometrium, niezrównoważone progestagenami zwiększają ryzyko przerostu endometrium i nowotworu. Dodanie progestagenu zmniejsza wywołane przez estrogen ryzyko przerostu endometrium u kobiet, które nie zostały poddane histerektomii.</p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.
Dawkowanie	Jedną tabletkę produktu leczniczego Ryego należy przyjmować raz na dobę.

Źródło: ChPL Ryego

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA, 16.07.2021 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Ryego jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.
Status leku sierocego	n.d.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Czarny trójkąt - dodatkowe monitorowanie

Źródło: ChPL Ryego

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 r.	Uzasadnienie stanowiska: Rada Przejrzystości nie rekomenduje uwzględnienia w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących technologii: (...) 5. Ryeqo (relugoliks, estradiol, octan noretysteronu) we wskazaniu: umiarkowane do ciężkie objawy mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowanie wskazane jest zgodne z wskazaniem zarejestrowanym tj. w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

[REDACTED]

Grupa limitowa

[REDACTED]

3.2. Problem zdrowotny

Klasyfikacja

ICD-10: D25

Definicja

Mięśniaki macicy są łagodnymi, monoklonalnymi, wrażliwymi na hormony guzami mięśni gładkich macicy. Na wrażliwość hormonalną mięśniaków macicy wskazują te same obserwacje kliniczne, które obserwuje się w przypadku endometriozy: rozwój w wieku rozrodczym (aktywność hormonalna) i regresja po menopauzie.

Chociaż estrogen jest praktycznie zawsze niezbędny do rozwoju i wzrostu mięśniaków, jasne jest również, że wzrost jest regulowany przez szereg innych mediatorów, takich jak progesteron i lokalne czynniki wzrostu. Jest to najczęstszy nowotwór żeńskiego układu rozrodczego u kobiet przed menopauzą.

Źródło: (Opracowanie analityczne AOTMIT, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022, Nr: 22/2022, Data ukończenia: 07.02.2022)

Epidemiologia

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

Chorobowość wzrasta wraz z wiekiem kobiet i jest największa w grupie wiekowej 50-54 lata. Współczynnik chorobowości dot. mięśniaków macicy u kobiet, które nie przeszły histerektomii wyniósł 0,9%, 3,7%, 6,2%, 9,0% i 11,1% odpowiednio w grupach wiekowych: 18-29, 30-34, 35-39, 40-44 i 50-54 lat. Szacuje się, że mięśniaki macicy są klinicznie widoczne u 25% kobiet w wieku rozrodczym, a u 25% kobiet z mięśniakami macicy objawy są na tyle poważne, że wymagają leczenia.

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

Źródło: (Opracowanie analityczne AOTMIT, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022, Nr: 22/2022, Data ukończenia: 07.02.2022)

Rokowanie

Wiele kobiet z mięśniakami macicy nie ma objawów i choroba może nie zostać zdiagnozowana. Wśród kobiet, które doświadczają objawów, typowe objawy mięśniaków macicy obejmują obfite krwawienia miesięczne, plamienia/krwawienia między miesiączkami, zaparcia/wzdęcia/biegunkę, pasaż skrzepów i ucisk w miednicy. Po obfitych krwawieniach miesięczkowych ból jest drugim najbardziej uciążliwym objawem dla kobiet z mięśniakami macicy. Prawie połowa kobiet z mięśniakami macicy zgłasza znaczne bolesne miesiączkowanie, które może rozpocząć się wcześniej w cyklu menstruacyjnym i trwać dłużej niż zwykle skurcze menstruacyjne. Zwiększenie obciążenia mięśniakami powoduje charakterystyczne objawy zależne od umiejscowienia mięśniaków w trzonie macicy, czyli czy mięśniak jest podśluzówkowy, śródścienny czy podsurowiczny.

Mięśniaki macicy zniekształcające jamę macicy (podśluzówkową i śródścienną) często powodują nieprawidłowe krwawienia z macicy, obfite krwawienia miesięczne i/lub krwawienia międzymiesiączkowe w obecności lub braku bolesnego miesiączkowania. Te mięśniaki zniekształcające jamę są często związane z niedokrwistością z niedoboru żelaza (wtórną do krwawienia) i bezpłodnością. Jeśli pacjentka jest w stanie zająć w ciążę z mięśniakiem zajmującym jamę macicy, jest również bardziej prawdopodobne, że doświadczy niekorzystnych wyników ciąży, w tym nawracających poronień, nieprawidłowego łożyska (tj. łożysko przodujące), wad płodu, porodu przedwczesnego, cięcia cesarskiego i krwotoku poporodowego.

Mięśniaki w innych lokalizacjach, a mianowicie podtypy śródścienny (dobrze oddzielone od jamy macicy) i podsurowicze, są częściej związane z uciskiem miednicy, bólem miednicy, dyspareunią, dyschezją, przewlekłymi zaparciami i nietrzymaniem moczu. Pęknięcie mięśniaków macicy powodujące zagrożający życiu krwotok jest niezwykle rzadkie (zgłoszono około 10 przypadków w ciągu ostatniej połowy dekady).

Źródło: (Opracowanie analityczne AOTMIT, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022, Nr: 22/2022, Data ukończenia: 07.02.2022)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Narodowy Fundusz Zdrowia

Tabela 5. Liczba indywidualnych PESEL sprawozdana dla rozpoznania D25 (wraz z podkodami)

Liczba sprawozdanych pacjentów	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
Ogółem	145 761	144 269	138 085	133 136	129 383	128 770	95 252	113 738	68 801
U których wykonano procedury z list M11-M15	32 002	30 242	29 111	28 151	28 434	29 012	20 552	26 429	15 144

* - dane za 2022 dostępne dla pierwszego półrocza

Eksperti kliniczni

Tabela 6. Wielkość populacji na podstawie opinii ekspertów klinicznych

	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej				
Dorose kobiety w wieku rozrodczym z umiarkowanymi do ciężkich objawów mięśniaków macicy	Około 20000 kobiet	Około 15000	Od 50 – 60%	Źródła NFZ statystyki z roku 2020 i szacunki własne (kolumna 1)

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- NICE, <http://www.nice.org.uk/>;
- AHEQ, <https://www.ahrq.gov/>;
- PTGP, https://journals.viamedica.pl/ginekologia_perinatologia_prakt/index;
- SOGC, <https://sogc.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.06.2023 r. Ze względu na rejestrację leku w 2021 r. część wytycznych pochodzi sprzed daty rejestracji leku. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NICE 2021 (UK)	<p>Leczenie mięśniaków o średnicy poniżej 3 cm</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie LNG-IUS (wkładki wewnątrzmaciczne uwalniające lewonorgestrel ang. levonorgestrel-releasing intrauterine system) jako metody pierwszego wyboru leczenia obfitych krwawień miesięczkowych (HMB; ang. heavy menstrual bleeding) bez rozpoznanej patologii oraz spowodowanych m.in. mięśniakami o średnicy poniżej 3 cm, które nie powodują zniekształceń jamy macicy czy podejrzeniem lub zdiagnozowaną adenomiozą. W przypadku niektórych systemów LNG-IUS jest to zastosowanie pozarejestacyjne. W przypadku, gdy zastosowanie LNG-IUS jest niewskazane lub nieakceptowane przez pacjentkę, należy rozważyć następujące terapie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niehormonalne: kwas traneksamowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ); • hormonalne: złożona antykoncepcja hormonalna, cykliczne progestageny doustne. <p>Przy czym jest to pozarejestacyjne wskazanie dla NLPZ i niektórych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Antykoncepcja oparta wyłącznie na progestagenach może hamować miesiączkę, co może być korzystne dla kobiet z HMB.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku nieskuteczności lub nieakceptacji przez pacjentkę metod farmakologicznych lub gdy objawy są nasilone należy rozważyć skierowanie do specjalisty w celu diagnozy przyczyn HMB oraz jeśli to konieczne wziąć pod uwagę wszelkie badania, które do tej pory były wykonane i należy rozważyć alternatywne terapie farmakologiczne – leki, które do tej pory nie były stosowane oraz metody chirurgiczne, takie jak ablacja endometrium drugiej generacji i histerektomia.</p> <p>W przypadku kobiet z mięśniakami podśluzówkowymi należy rozważyć ich histeroskopowe usunięcie.</p> <p>Leczenie mięśniaków o średnicy 3 cm lub większej</p> <p>Należy rozważyć skierowanie do specjalisty w celu przeprowadzenia dodatkowych badań oraz omówienia opcji leczenia mięśniaków o średnicy 3 cm lub większej. Jeśli konieczne jest leczenie farmakologiczne podczas organizowania badań i ostatecznego leczenia, należy zaproponować kwas traneksamowy i/lub NLPZ. Należy pamiętać, że jest to poza rejestracyjne zastosowanie NLPZ.</p> <p>Należy zalecić pacjentowi stosowanie NLPZ lub/i kwasu traneksamowego tak długo, jak długo będą miały korzystny wpływ na leczenie.</p> <p>W przypadku kobiet z mięśniakami o średnicy 3 cm lub większej należy wziąć pod uwagę rozmiar, lokalizację i liczbę mięśniaków oraz nasilenie objawów i rozważyć następujące sposoby leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> o niehormonalne: kwas traneksamowy lub NLPZ; o hormonalne: LNG-IUS, łączona antykoncepcja hormonalna, cykliczne doustne progestageny lub octan uliprystalu (jest to wskazane ty ko w przypadku niektórych kobiet przed menopauzą); • embolizacja tętnicy macicznej; • chirurgiczne: miomektomia lub histerektomia. <p>Należy mieć na uwadze, że jest to wskazanie pozarejestracyjne dla NLPZ i części LNG-IUS.</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie octanu uliprystalu w celu przerywanego leczenia umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u kobiet przed menopauzą ty ko w przypadku, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • operacja i embolizacja tętnicy macicznej nie są odpowiednie (np. z uwagi na przewagę ryzyka nad korzyściami dla kobiety) lub • operacja i embolizacja tętnicy macicznej nie powiodły się lub • kobieta odmawia zabiegu chirurgicznego i embolizacji tętnicy macicznej. <p>Należy omówić z pacjentką możliwe zagrożenia i korzyści wynikające z leczenia octanem uliprystalu.</p> <p>Należy poinformować, że stosowanie octanu uliprystalu może wiązać się z poważnym uszkodzeniem wątroby prowadzącym do niewydolności wątroby a także o symptomach i objawach, na które należy zwrócić uwagę.</p> <p>Należy przeprowadzić pomiar czynności wątroby przed rozpoczęciem stosowania octanu uliprystalu, co miesiąc przez pierwsze 2 kursy terapii i raz przed każdym nowym kursem leczenia, jeśli jest to klinicznie wskazane.</p> <p>Jeśli nie stwierdzono uszkodzenia wątroby, a operacja i embolizacja mięśniaków macicy są niewskazane lub zakończyły się niepowodzeniem, należy rozważyć zastosowanie octanu uliprystalu w dawce 5 mg (do 4 kursów) u kobiet przed menopauzą z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi i mięśniakami o średnicy 3 cm lub większej, szczególnie jeśli poziom hemoglobiny wynosi 10,2 g/l lub mniej.</p> <p>Jeśli u pacjentki pojawią się objawy niewydolności wątroby, należy zaprzestać stosowania octanu uliprystalu i pilnie przeprowadzić badania czynności wątroby.</p> <p>Należy mieć na uwadze, że skuteczność leczenia farmakologicznego HMB może być ograniczona u kobiet z mięśniakami o średnicy znacznie większej niż 3 cm.</p> <p>Przed zaplanowaniem embolizacji tętnicy macicznej lub miomektomii należy wykonać badanie ultrasonograficzne macicy i mięśniaka(-ów). Jeśli potrzebne są dalsze informacje na temat położenia mięśniaków, ich wiekości, liczby i unaczynienia, należy rozważyć MRI.</p> <p>Należy rozważyć ablację endometrium drugiej generacji jako opcję leczenia kobiet z HMB i mięśniakami o średnicy 3 cm lub większej, które spełniają kryteria określone w instrukcjach producenta.</p> <p>Jeśli leczenie nie powiedzie się, należy rozważyć dalsze badania diagnostyczne w celu ponownej oceny przyczyny HMB, biorąc pod uwagę wynki poprzednich badań i zaoferować alternatywne leczenie, uwzględniając opcje opisane w początkowych zaleceniach.</p> <p>Jeśli mięśniaki macicy powodują powiększenie lub zniekształcenie macicy, należy rozważyć wstępne leczenie analogiem hormonu uwalniającego gonadotropinę przed histerektomią i miomektomią (jest to zastosowanie pozarejestracyjne niektórych analogów hormonów uwalniających gonadotropiny).</p> <p>Histerektomia</p> <p>Omawiając z kobietą opcję histerektomii (laparoscopia, laparotomia lub pochwowa), należy przeprowadzić indywidualną ocenę i uwzględnić jej preferencje. Należy przedyskutować z kobietą opcje histerektomii całkowitej (usunięcie macicy i szyjki macicy) oraz histerektomii częściowej (usunięcie macicy z zachowaniem szyjki macicy).</p> <p>Usunięcie jajników (wycięcie jajników) z histerektomią</p> <p>Usunięcie jajników z histerektomią należy przeprowadzić ty ko na wyraźne życzenie i za świadomą zgodą kobiety, po omówieniu wszystkich związanych z tym zagrożeń i korzyści.</p> <p>Dylatacja i łyżeczkowanie</p> <p>Nie należy oferować dylatacji i łyżeczkowania jako opcji leczenia HMB. Jeśli dylatacja jest konieczna do niehisteroskopowej ablacji endometrium należy: potwierdzić, że nie ma dowodów na perforację macicy lub fałszywy kanał (ang. False passage), zastosować histeroskopię przed wprowadzeniem urządzenia do ablacji, aby ustalić stan</p>

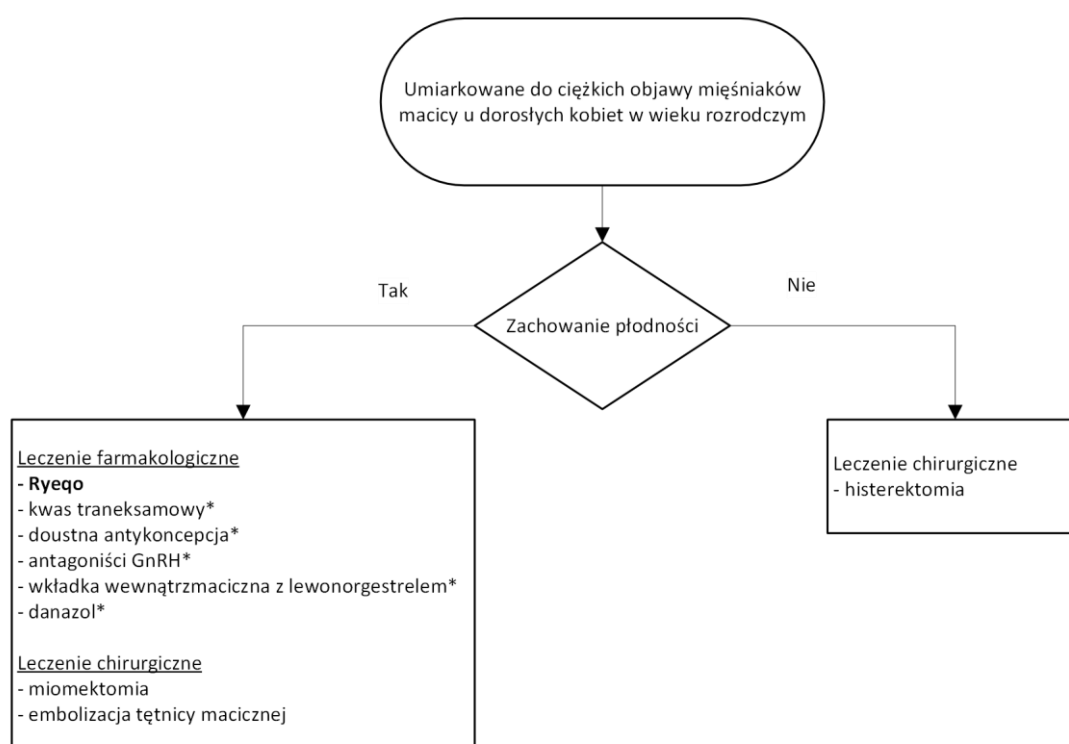
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>macy, można również zastosować badanie ultrasonograficzne, aby zapewnić prawidłowe umieszczenie urządzenia do ablacji w macicy; jeśli urządzenie wykorzystuje balon, należy go napompować podczas badania ultrasonograficznego.</p> <p><i>Nie podano siły poszczególnych zaleceń.</i></p>
<p>ACOG 2021 (USA)</p>	<p><i>Zalecenia oparte na dobrych i spójnych dowodach naukowych (Poziom A).</i></p> <p>Agonisci hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH), w połączeniu z dodatkową terapią hormonalną lub w monoterapii, są zalecane do krótkotrwałego leczenia nieprawidłowych krwawień macicznych związanych z obecnością mięśniaków (AUB-L; ang. abnormal uterine bleeding associated with leiomyomas) i powiększenia macicy związanego z mięśniakami gładkimi macicy oraz jako terapia pomostowa do innych strategii leczenia.</p> <p>Embolizacja tętnic macicznych (UAE; ang. uterine artery embolization) jest zalecana jako zabieg interwencyjny w leczeniu mięśniaków gładkokomórkowych macicy u pacjentek, których celem jest zachowanie macicy i które zostały poinformowane o ograniczonych danych dotyczących wyników reprodukcyjnych po takim zabiegu.</p> <p>W przypadku, gdy chirurgiczną terapią z wyboru objawowych mięśniaków gładkokomórkowych macicy jest histerektomia, zawsze, gdy to możliwe, zalecana jest najmniej inwazyjna droga, a preferowany jest dostęp dopochwowy, o ile jest to możliwe.</p> <p><i>Zalecenia oparte na ograniczonych lub niespójnych dowodach naukowych (Poziom B).</i></p> <p>Doustny antagonist GNRH stosowany łącznie z hormonalną terapią wspomagającą może być rozważony w leczeniu AUB-L przez okres do 2 lat.</p> <p>W leczeniu AUB-L można rozważyć zastosowanie 52 mg LNG-IUD oraz kwasu traneksamowego.</p> <p>Laparoskopowa ablacja falami o częstotliwości radiowej może być uznana za minimalnie inwazyjną opcję leczenia objawowych mięśniaków gładkokomórkowych u pacjentek pragnących zachować macicę i które zostały poinformowane o ograniczonych danych dotyczących wyników reprodukcyjnych.</p> <p>Miomektomia jest zalecaną opcją postępowania chirurgicznego w przypadku objawowych mięśniaków gładkokomórkowych u pacjentek, które pragną zachować macicę lub planują w przyszłości ciążę i które są poinformowane o ryzyku nawrotu.</p> <p>W przypadku, gdy wybraną metodą chirurgicznego leczenia objawowych mięśniaków gładkokomórkowych macicy jest miomektomia, należy rozważyć minimalnie inwazyjne podejście, jeśli jest to możliwe i wskazane.</p> <p>Histerektomia jest zalecana jako ostateczna opcja postępowania chirurgicznego w leczeniu AUB-L i istotnych objawów związanych z mięśniakami gładkokomórkowymi macicy u pacjentek, które nie planują ciąży w przyszłości lub nie chcą zachować macicy i które zostały poinformowane o długotrwałych zagrożeniach dla zdrowia.</p> <p><i>Rekomendacje oparte przede wszystkim na konsensusie i opinii ekspertów (Poziom C).</i></p> <p>Postępowanie wyczekujące w przypadku mięśniaków gładkokomórkowych macicy można rozważyć u pacjentek, które są asymptomatyczne, lub nie chcą interwencji.</p> <p>Hormonalne leki antykoncepcyjne złożone, jak i zawierające wyłącznie progestagen, są rozsądną opcją do rozważenia w leczeniu obfitych krwawień miesięczkowych u pacjentek z mięśniakami gładkokomórkowymi macicy, chociaż bezpośrednie dane potwierdzające ich skuteczność są ograniczone.</p> <p><i>Klasyfikacja rekomendacji:</i></p> <p><i>Poziom A — zalecenia oparte są na dobrych i spójnych dowodach naukowych.</i></p> <p><i>Poziom B — zalecenia oparte są na ograniczonych lub niespójnych dowodach naukowych.</i></p> <p><i>Poziom C — Rekomendacje opierają się głównie na konsensusie i opinii ekspertów.</i></p>
<p>AHEQ/AAFP 2019 (USA)</p>	<p>Efekty kliniczne postawy wyczekującej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wie kości mięśniaka lub objętości macicy - Niewiele kobiet wzięło udział w 16 ramionach badań, wyniki są niespójne. Dane są niewystarczające do prognozy przebiegu obserwacji (obserwacja od 3 do 12 miesięcy) (<i>niewystarczająca siła rekomendacji</i>) • Zmiana krwawienia – Jak powyżej • Jakość życia – Jak powyżej <p>Efekty kliniczne zastosowania agonisty hormonu uwalniającego gonadotropinę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wielkości mięśniaka i objętości macicy – Umiarkowane stałe zmniejszanie rozmiaru lub objętości (<i>umiarkowana siła rekomendacji</i>) • Zmiana krwawienia – Wyniki z zakresu krwawienia (np. krwotok miesięczkowy, postrzegana utrata krwi, dni krwawienia) ulegały stałej poprawie (<i>umiarkowana siła rekomendacji</i>) • Jakość życia -Stać poprawa w zakresie różnych miar jakości życia (<i>niska siła rekomendacji</i>) <p>Efekty kliniczne zastosowania Mifepristonu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wielkości mięśniaka lub objętości macicy – Konsekwentne zmniejszanie rozmiaru lub objętości w grupach badania zgłaszających te wyniki (<i>umiarkowana siła rekomendacji</i>) • Zmiana krwawienia - Stała poprawa wyników krwawienia (np. hemoglobina, brak miesiączki, nadmierne miesiączkowanie) w badanych grupach zgłaszających te wyniki (<i>umiarkowana siła rekomendacji</i>) • Jakość życia - Poprawa jakości życia w grupach badanych, w których przedstawiono różne wskaźniki jakości życia (<i>umiarkowana siła rekomendacji</i>) <p>Efekty kliniczne zastosowania Uliprystalu:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wielkości mięśniaka i objętości macicy – Poprawa w grupach zgłaszających te wyniki, z redukcją na ogół utrzymującą się przez sześć miesięcy obserwacji (<i>umiarkowana siła rekomendacji</i>) • Zmiana krwawienia – Wyniki dotyczące krwawień (np. brak miesiączki, stężenie hemoglobiny) stale poprawiały się w grupach badania zgłaszających te wyniki (<i>umiarkowana siła rekomendacji</i>) • Jakość życia - Poprawa jakości życia związanej z mięśniakami w badanych grupach, w których zastosowano różne miary jakości życia (<i>umiarkowana siła rekomendacji</i>) <p>Efekty kliniczne zastosowania systemu domacicznego uwalniającego lewonorgestrel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana krwawienia - Ograniczone dane w jednym małym badaniu z wysokim ryzykiem błędu systematycznego (<i>niewystarczająca siła rekomendacji</i>) <p>Efekty kliniczne zastosowania czynników receptora estrogenowego (raloksyfen, tamoksyfen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wielkości mięśniaka i objętości macicy - Brak wpływu raloksyfenu na wielkość mięśniaków macicy (<i>niska siła rekomendacji</i>) • Zmiana krwawienia - Brak zmian w schematach krwawienia lub hemoglobiny z raloksyfenem (<i>niska siła rekomendacji</i>) <p>Efekty kliniczne embolizacji i zamknięcia tętnicy macicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wielkości mięśniaka i objętości macicy z embolizacją tętnicy macicznej - Konsekwentne zmniejszanie rozmiaru w badanych grupach zgłaszających te wyniki, przy czym dwa badania wykazały utrzymujące się efekty przez pięć lat (<i>wysoka siła rekomendacji</i>) • Zmiana krwawienia z embolizacją tętnicy macicznej– Poprawa wyników krwawienia (np. dni krwawienia, poziom hemoglobiny, krwawienie oceniane przez pacjenta) w grupach badanych, zgłaszających te wyniki (<i>umiarkowana siła rekomendacji</i>) • Jakość życia związana z embolizacją tętnicy macicznej - poprawa w grupach badanych zgłaszających różne pomiary jakości życia (<i>umiarkowana siła rekomendacji</i>) • Zmiana krwawienia, wielkość mięśniaka związana z niedrożnością tętnicy macicznej - Niejednorodność metod interwencji uniemożliwia wyciągnięcie wniosków (<i>niewystarczająca siła rekomendacji</i>) <p>Efekty kliniczne zastosowania skoncentrowanych ultradźwięków do ablacji mięśniaków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wielkości mięśniaka i objętości macicy – Redukcja w badanych grupach zgłaszających te wyniki (<i>niska siła rekomendacji</i>) <p>Efekty kliniczne ablacji mięśniaków częstotliwością radiową:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana krwawienia - Dostępne są ograniczone dane umożliwiające ocenę wyników (<i>niewystarczająca siła rekomendacji</i>) <p>Efekty kliniczne zastosowania ablacji endometrium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana krwawienia – Dostępne są ograniczone dane umożliwiające ocenę wyników (<i>niewystarczająca siła rekomendacji</i>) <p>Efekty kliniczne Miomektomii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wielkości mięśniaka i objętości macicy - Nie dotyczy • Zmiana krwawienia - Niewiele badań wykazało wyniki; poprawa w zakresie obfitych krwawień odnotowana w jednym badaniu (<i>niewystarczająca siła rekomendacji</i>) • Jakość życia - Poprawa w grupach badanych zgłaszających różne miary jakości życia (<i>niska siła rekomendacji</i>) <p>Efekty kliniczne Histerektomii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wielkości mięśniaka i objętości macicy - Nie dotyczy • Zmiana krwawienia - Nie dotyczy • Jakość życia - Poprawa w grupach badanych zgłaszających różne miary jakości życia (<i>niska siła rekomendacji</i>) <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <p><i>Wysoka: Wysoka pewność, że oszacowany efekt jest zbliżony do efektu rzeczywistego. Przedstawione dowody mają niewiele lub żadnych braków. Jest bardzo mało prawdopodobne, że dalsze badania zmienią wnioski.</i></p> <p><i>Umiarkowana: Umiarkowane przekonanie, że oszacowany efekt odzwierciedla prawdziwy efekt. Materiał dowodowy ma pewne braki. Wyniki są prawdopodobnie stabilne, natomiast pozostają pewne wątpliwości.</i></p> <p><i>Niska: Ograniczona pewność, że dowody odzwierciedlają prawdziwy efekt. Materiał badawczy ma poważne i/lub liczne braki. Potrzebne są dodatkowe badania/dowody by stwierdzić, że wyniki są stabilne, lub że oszacowany efekt jest bliski prawdziwemu.</i></p> <p><i>Niewystarczająca: Brak dowodów, brak możliwości oszacowania efektu lub brak pewności co do szacowanego wyniku. Brak dostępnych dowodów lub mają one niedopuszczalne braki uniemożliwiające wyciągnięcie wniosków.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTGP 2017 (Polska)</p>	<p>Histerektomia zapewnia najbardziej skuteczny sposób leczenia mięśniaków macicy oraz eliminuje ryzyko powstawania nowych, ale ten sposób terapii często jest nie do zaakceptowania dla wielu kobiet. Wybór oszczędzającego sposobu leczenia jest uzależniony od wielkości, liczby oraz lokalizacji mięśniaków, a przede wszystkim występujących objawów klinicznych z nimi związanych. W każdym indywidualnym przypadku należy też brać pod uwagę plany prokreacyjne pacjentki. W porównaniu z laparotomią i minilaparotomią zaletami techniki laparoskopowej są między innymi krótszy pobyt w szpitalu oraz mniejsze nasilenie bólu pooperacyjnego zgłaszanego przez pacjentki. W przypadku występowania mięśniaków dużych rozmiarów techniki laparoskopowe wiążą się z większym ryzykiem wystąpienia pooperacyjnej rozсіяnej mięśniakowatości. Donnez i wsp. proponują następujące kryteria kwalifikacji pacjentek do oszczędzających zabiegów operacyjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • laparoskopową miomektomię należy rozważyć, gdy: <ul style="list-style-type: none"> ○ mięśniaki mają wielkość <10–12 cm, ○ występują nie więcej niż 3 lub 4 śródściennne mięśniaki, ○ występują śródściennne mięśniaki wielkości > 3–5 cm zniekształcające jamę macicy w przypadku pacjentek leczonych z powodu niepłodności; • histeroskopową miomektomię należy rozważyć, gdy: <ul style="list-style-type: none"> ○ mięśniaki podśluzówkowe mają wielkość ≤ 5 cm, ○ występują częściowo śródściennne mięśniaki wielkości > 5–6 cm zniekształcające jamę macicy (w niektórych przypadkach zabieg może być dwuetapowy); • laparoskopową histerektomię rekomenduje się wtedy, gdy wielkość macicy nie przekracza jej wielkości w 13.–14. tygodniu ciąży; • we wszystkich innych przypadkach powinna być brana pod uwagę laparotomia. <p>Dla pewnej grupy pacjentek skutecznymi metodami leczenia objawowych mięśniaków macicy mogą być embolizacja tętnic macicznych (UAE, ang. uterine artery embolization) lub terapia zogniskowaną wiązką ultradźwięków (FUS, ang. focused ultrasound surgery), ale ciągle nie są to metody powszechnie stosowane.</p> <p>W leczeniu objawowym można stosować progestageny, szczególnie systemy wewnątrzmacicznego uwalniania progestagenów, a także dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne, chociaż nie zostały one zarejestrowane do tego rodzaju leczenia. Stosowanie progestagenów jest obarczone ryzykiem występowania krwawień przełomowych, mogą one też czasami promować wzrost mięśniaków, dlatego ta grupa leków znajduje zastosowanie raczej w zmniejszaniu objawów, a nie zwalczaniu mięśniaków. Grupą leków zarejestrowanych do leczenia mięśniaków macicy przed zabiegiem operacyjnym są agonści gonadotropiny. Negatywnymi cechami terapii tymi lekami są subiektywne objawy niepożądane zgłaszane przez leczone kobiety oraz następstwa kliniczne hipostrogenizmu uniemożliwiające ich długotrwałe stosowanie.</p> <p>Progesteron odgrywa kluczową rolę w patogenezie mięśniaków macicy. Udowodniono, że pobudza on proliferację tkanki mięśniaka, a także zmniejsza nasilenie apoptozy komórek. Selektywne modulatory receptora progesteronowego mają bardzo szeroki zakres działania narządowego — od działania antagonistycznego, przez działanie mieszane, do aktywności antagonistycznej.</p> <p>Octan ulipristalu (UPA, ang. ulipristal acetate) jest selektywnym modulatorem receptora progesteronowego stosowanym do leczenia mięśniaków macicy. Zapewnia skuteczną kontrolę krwawień miesięczkowych oraz powoduje zmniejszenie objętości mięśniaków. W Polsce UPA jest zalecany w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy wywołujących umiarkowane i ciężkie objawy, występujących u kobiet w wieku rozrodczym oraz w przerywanym (okresowym) leczeniu mięśniaków macicy wywołujących umiarkowane i ciężkie objawy, występujących u kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p><i>Nie podano siły poszczególnych zaleceń.</i></p>
<p>SOGC 2019 (Kanada)</p>	<p>Długotrwałe przerywane podawanie selektywnych modulatorów receptora progesteronu może być stosowane w leczeniu objawów związanych z mięśniakami macicy i jest ogółem bezpieczne, dobrze tolerowane i skuteczne. (IB)</p> <p>Kobiety leczone octanem ulipristalu powinny być badane przesiewowo pod kątem ryzyka zaburzeń czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz co miesiąc monitorowane pod kątem aktywności enzymów wątrobowych podczas leczenia i od 2 do 4 tygodni po zakończeniu leczenia. Lekarze powinni być świadomi objawów niewydolności wątroby, a pacjenci powinni zostać poinformowani o objawach niewydolności wątroby. (IIC)</p> <p>Wykazano, że agonści hormonu uwalniającego gonadotropiny zmniejszają wielkość mięśniaka, łagodzą niedokrwistość i zmniejszają prawdopodobieństwo okołoperacyjnych transfuzji krwi. (IA)</p> <p>Niedokrwistość przedoperacyjna (hemoglobina <12,0 g/dl) przed planowym zabiegiem ginekologicznym wiąże się z niekorzystnymi wynikami. Należy podejmować próby skorygowania niedokrwistości za pomocą supresji menstruacyjnej lub/i terapii żelazem. (IIA)</p> <p><i>Ocena jakości dowodów:</i></p> <p><i>I: Dowody uzyskane z co najmniej 1 prawidłowo przeprowadzonego badania RCT</i></p> <p><i>II1: Dowody z dobrze zaprojektowanych kontrolowanych badań bez randomizacji</i></p> <p><i>II2: Dowody z dobrze zaprojektowanej kohorty (prospektywnej lub retrospektywnej) lub badania kliniczno-kontrolne, najlepiej z więcej niż 1 ośrodka lub grupy badawczej</i></p> <p><i>II3: Dowody uzyskane z porównań między okresami lub miejscami z interwencją lub bez</i></p> <p><i>III: Opinie uznanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, opracowania opisowe lub sprawozdania komisji eksperckich</i></p> <p><i>Klasyfikacja rekomendacji:</i></p> <p><i>A: Istnieją mocne dowody, aby zalecić interwencję.</i></p> <p><i>B: Istnieją przekonujące dowody, aby zalecić interwencję.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>C: Istniejące dowody są sprzeczne i nie pozwalają na sformułowanie zalecenia za lub przeciw zastosowaniu danej interwencji; jednakże inne czynniki mogą wpłynąć na podjęcie decyzji.</i>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych praktyki klinicznej: brytyjskie NICE 2021, amerykańskie ACOG 2021, AHEQ/AAFP 2019, polskie PTGP 2017 oraz kanadyjskie SOGC 2019. Żadne z odnalezionych wytycznych nie odnoszą się do możliwości zastosowania ocenianego produktu w leczeniu ciężkich do umiarkowanych objawów mięśniaków macicy. Należy mieć jednak na uwadze, że większość dokumentów opublikowana była przez datę rejestracji leku, zarówno w Europie jak i w USA¹ (tj. w 2021 r.). Wytyczne podkreślają, że terapia mięśniaków macicy powinna być zindywidualizowana i dostosowana do stanu klinicznego, nasilenia objawów oraz preferencji pacjentki i jej planów prokreacyjnych. Wśród zalecanych opcji leczenia wymienia się: terapię niehormonalną (kwas traneksamowy, NLPZ), wkładki wewnątrzmaciczne uwalniające lewonorgestrel, antykoncepcję hormonalną, progestogeny, octan uliprystalu, analogi gonadotropiny w skojarzeniu lub bez hormonoterapii oraz leczenie inwazyjne (embolizację tętnicy macicznej, miomektomię lub histerektomię). W przypadku octanu uliprystalu wytyczne zalecają ściśle monitorowanie ze względu na ryzyko uszkodzenia czynności wątroby.



Rysunek 1. Umiejscowienie terapii. * - aktualnie nie refundowane w Polsce w ocenianym wskazaniu

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

¹ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214846s002lbl.pdf (dostęp: 16.06.2023 r.)

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. N. med. Mariusz Bidziński Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej				
	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących (%)		Technologia najskuteczniejsza	Uzasadnienie
aktualnie		w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Technologie opcjonalne	Chirurgia	80	40	Technologia najskuteczniejsza	Obniżenie o około 50% przypadków kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego
	Analogi GnRH	10	2	-	
	Esmya	10	2	Technologia najtańsza	
Proszę oszacować, u jakiego odsetka chorych stosowane są zabiegi inwazyjne leczenia mięśniaków, tj. histerektomia, miomektomia, embolizacja tętnic macicznych: a) W aktualnej praktyce klinicznej? b) Czy refundacja Ryego wpłynie na częstość stosowania ww. zabiegów? Jeśli tak to w jakim stopniu?	<p>a) Oceniam, że około 60% kobiet z mięśniakami macicy są poddawane leczeniu chirurgicznemu. Procedura embolizacji jest wyjątkowo rzadko stosowana. Liczbowo oceniam, że ok 15 tys. Takich zabiegów rocznie jest wykonywanych w Polsce</p> <p>b) Lek badano w dwóch badaniach klinicznych. W pierwszym badaniu 73% (94 ze 128) kobiet stosujących Ryego zgłosiło miesięczną utratę krwi menstruacyjnej o mniej niż 80 ml i co najmniej 50% mniejszą utratę krwi niż przed leczeniem, w porównaniu z 19% (24 ze 128) osób przyjmujących placebo. W drugim badaniu 71% (89 ze 126) osiągnęło to zmniejszenie objętości krwi utraconej podczas stosowania Ryego, w porównaniu z 15% (19 ze 129) osób otrzymujących placebo. Zatem sądzę, że lek ten powinien zmniejszyć liczbę zabiegów wykonywanych z powodów obfitych krwawień o około 50 %</p>				
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Zazwyczaj są to procedury chirurgiczne zatem obarczone większym odsetkiem działań niepożądanych.				

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2023.49) nie ma obecnie refundowanych w ocenianym wskazaniu produktów.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Standardowe postępowanie	Obecnie brak jest technologii opcjonalnych dla Ryego, co stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną tej grupy pacjentek.	Niezasadne

W populacji docelowej, zdaniem Wnioskodawcy technologią alternatywną dla produktu Ryego jest wyłącznie postępowanie standardowe. Tymczasem według wytycznych klinicznych NICE, PTGP, SOGC oraz ACOG leczenie inwazyjne (tj. histerektomia, miomektomia, embolizacja tętnic macicznych) stanowi opcję terapeutyczną dla części wnioskowanej populacji.

Ankietowany przez analityków Agencji ekspert (prof. Bidziński) wskazał, że leczenie chirurgiczne jest we wnioskowanej populacji najpopularniejszym (aktualnie stosuje je 80% pacjentów) oraz najskuteczniejszym leczeniem.

Wnioskodawca w uzasadnieniu doboru komparatora wskazał, że aktualnie brak jest refundowanych terapii skierowanych do pacjentek z umiarkowanymi do ciężkich objawami mięśniaków macicy, które chcą zachować

funkcje rozrodcze. Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym nie jest jednak ograniczone do takiej grupy chorych. Ponadto, stosowane są metody chirurgiczne zachowujące funkcje rozrodcze, aktualnie refundowane w Polsce.

Terapie farmakologiczne wskazane w wytycznych oraz w opinii eksperta nie są aktualnie refundowane w ocenianym wskazaniu (tj. analogi GnRH, kwas traneksamowy, danazol) lub nie są dostępne w obrocie (Esmya).

W związku z powyższym, w opinii analityków Agencji metody inwazyjne są właściwymi technologiami opcjonalnymi dla technologii wnioskowanej.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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 ochotkach.	Brak uwag
Interwencja	Skojarzenie relugolixu z estradiolem oraz octanem noretysteronu (Ryego)	Preparat Ryego podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	Brak uwag
Komparatory	Standardowe postępowanie lecznicze	Porównanie z technologią leczniczą niestanowiącą standardowego postępowania leczniczego.	Brak uwag
Punkty końcowe	Skuteczność: <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: zdarzenia niepożądane.</p>	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia. Raportowanie wyników w sposób niemożliwy do wykorzystania w ramach niniejszej analizy	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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>Abstrakty konferencyjne/listy do redakcji dotyczące badań włączonych do niniejszej analizy, które wnoszą nowe informacje ponad te zawarte w publikacji pełno tekstowej.</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> <p>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).</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.</p>	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Pubmed, Embase oraz The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 30.11.2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Pubmed, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 13.06.2023 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- **LIBERTY 1** oraz **LIBERTY 2** (Al-Hendy 2021a, Stewart 2022) – RCT w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania relugolisku w populacji pacjentów z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi związanymi z mięśniakami macicy w porównaniu do placebo. W badaniu oceniano dwa schematy podaży relugolisku: skojarzenie relugolisku, estradiolu i octanu noretysteronu (przez 24 tygodnie) oraz relugoliks w monoterapii (przez 12 tygodni) a następnie skojarzenie relugolisku, estradiolu i octanu noretysteronu (przez 12 tygodni). W analizie klinicznej przedstawiono wyłącznie wyniki grup zgodnych z wnioskowaną tj. terapii skojarzonej przez cały okres badany oraz placebo. Przeprowadzono metaanalizę wyników.
- **LIBERTY LTE** (Al-Hendy 2022) – faza przedłużona badań LIBERTY 1 oraz LIBERTY 2; kwalifikowano pacjentów, którzy ukończyli jedno z dwóch badań. Grupę przyjmującą terapię skojarzoną przez 52 tygodnie porównano z grupą stosującą placebo w jednym z badań pierwotnych a następnie w badaniu LTE terapię skojarzoną relugolisku.
- **LIBERTY RWS** (Al-Hendy 2021b, McClung 2021) – do badania kwalifikowano pacjentów, którzy ukończyli badanie LIBERTY LTE. Pacjentów ponownie zrandomizowano do grup terapii skojarzonej relugoliksem oraz placebo.

4.1.3.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
LIBERTY 1 <u>Źródło finansowania:</u> Myovant Sciences GmbH	Badanie 3 fazy: Randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie fazy 3. <u>Interwencja</u> Relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg przez 24 tyg. lub Monoterapia relugoliksem 40 mg przez 12 tyg., a następnie relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg przez 12 tyg. <u>Komparator</u> Placebo <u>Czas obserwacji</u> 24. tygodnie <u>Hipoteza</u> Superiority	<u>Kryteria włączenia:</u> <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 następnej 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. <u>Populacja:</u> N=387 (ITT) Interwencja: n=128 Interwencja opóźniona: n=132 Placebo: n=127	<u>Pierwszorzędowy</u> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentek z odpowiedzią na leczenie, zdefiniowaną jako jednoczesne osiągnięcie objętości MBL (ang. menstrual blood loss) < 80 ml, jak i zmniejszenie objętości MBL o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej w ciągu ostatnich 35 dni leczenia. <u>Pozostałe (wybrane)</u> <ul style="list-style-type: none"> 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. Jakość życia. Ocena bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>LIBERTY 2</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Myovant Sciences GmbH</p>	<p>Badanie 3 fazy: Randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie fazy 3.</p> <p><u>Interwencja</u> Relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg przez 24 tyg. lub 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><u>Komparator</u> Placebo</p> <p><u>Czas obserwacji</u> 24. tygodnie</p> <p><u>Hipoteza</u> Superiority</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></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 następnej • 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><u>Populacja</u> N=381 (ITT) Interwencja: n=125 Interwencja opóźniona: n=127 Placebo: n=129</p>	<p><u>Pierwszorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentek z odpowiedzią na leczenie, zdefiniowaną jako jednoczesne osiągnięcie objętości MBL (ang. menstrual blood loss) < 80 ml, jak i zmniejszenie objętości MBL o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej w ciągu ostatnich 35 dni leczenia. <p><u>Pozostałe (wybrane)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Jakość życia. • Ocena bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>LIBERTY LTE</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Myovant Sciences GmbH</p>	<p>Badanie 3 fazy: Otwarte, jednoramiennie przedłużenie badań LIBERTY 1 oraz LIBERTY 2</p> <p><u>Interwencja</u> Relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg przez 28 tyg.</p> <p><u>Komparator</u> Brak</p> <p><u>Czas obserwacji</u> 28 tygodni (52 tygodnie łącznie z poprzednimi badaniami)</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ukończenie 24-tygodniowego leczenia badanym lekiem w ramach badań LIBERTY 1 lub LIBERTY 2 <p><u>Liczba pacjentek</u> N=477 (ITT) Interwencja: n=477</p>	<p><u>Pierwszorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentek z odpowiedzią na leczenie, zdefiniowaną jako jednoczesne osiągnięcie objętości MBL (ang. menstrual blood loss) <80 ml, jak i zmniejszenie objętości MBL o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej w ciągu ostatnich 35 dni leczenia. <p><u>Pozostałe (wybrane)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek kobiet, które zgłosiły brak miesiączki. • Zmiana objętości MBL w porównaniu z wartością wyjściową w badaniu macierzystym w 52. tygodniu. • 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 ≤10,5 g/dl, u których nastąpił wzrost o więcej niż 2 g/dl. • Zmiana objętości macicy w porównaniu z wartością wyjściową badania macierzystego w 52. tygodniu. • Zmiana objętości mięśniaków macicy w porównaniu z wartością wyjściową badania macierzystego w 52. tygodniu. • Jakość życia. • Ocena bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>LIBERTY RWS</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Myovant Sciences GmbH</p>	<p>Badanie 3 fazy: Randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie, badanie fazy 3., badające skutki odstawienia leku.</p> <p><u>Interwencja</u> Relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg przez 24 tyg.</p> <p><u>Komparator</u> Placebo</p> <p><u>Czas obserwacji</u> 52 tygodnie (104 tygodnie łącznie z poprzednimi badaniami)</p> <p><u>Hipoteza</u> B.d.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <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 <p><u>Populacja:</u> N=299 (ITT) Interwencja: n=115 Placebo: n=113</p>	<p><u>Pierwszorzędowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentek utrzymujących objętość utraty krwi miesięczkowej (MBL) <80 ml (76. tydzień od punktu wyjściowego badania macierzystego) mierzonych metodą hematyny alkalicznej. <p><u>Pozostałe (wybrane)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) mierzonych metodą hematyny alkalicznej. • Odsetek kobiet osiągających lub utrzymujących brak miesiączki w 76. tygodniu i 104. tygodniu.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale w aneksach 5-9 do AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia Risk of Bias 2. Zgodnie z oceną wnioskodawcy badania LIBERTY 1, LIBERTY 2 oraz LIBERTY RWS charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego.

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

Rysunek 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do przeglądu. Źródło: AKL Wnioskodawcy

Ocenę jakości jednoramiennego badania LIBERTY LTE przeprowadzono z wykorzystaniem skali NICE. Badanie LIBERTY LTE oceniono na 7/8 punktów w skali NICE.

Tabela 12. Ocena jakości badań jednoramiennych włączonych do przeglądu. Źródło: AKL Wnioskodawcy

Oceniana domena	LIBERTY LTE
Czy badanie było wielośrodkowe?	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

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Zidentyfikowano tylko dwa badania powtórzone (LIBERTY 1 i LIBERTY 2) bezpośrednio porównujące skojarzenie relugolixu, 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 liczebność 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.
- 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 relugolixu, niezależnie od przyjmowanego leku w badaniu macierzystym;

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził metaanalizę wyników z badań LIBERTY 1 oraz LIBERTY 2. W ocenie Analityków badania były homogeniczne metodologicznie. Stwierdzono jednak wysoką heterogeniczność statystyczną wyników w punktach końcowych: zmiana stężenia hemoglobiny we krwi w 24. tygodniu ($I^2 = 75\%/68\%$), zmiana objętości mięśniaka/mięśniaków macicy od wartości wyjściowej do 24. tygodnia ($I^2 = 77\%$), zmiana objętości macicy od punktu wyjściowego do 24. tygodnia ($I^2 = 96\%$). Dla punktów końcowych o wysokiej heterogeniczności zastosowano model efektów losowych w miejsce modelu efektów stałych.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *Brak wyników dla punktu końcowego „odsetek chorych poddanych interwencji chirurgicznej” we włączonych badaniach.*
- *Nie zidentyfikowano publikacji dotyczących efektywności praktycznej dla skojarzenia relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu, przez co brak jest odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej.*

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 13. Wyniki dla dychotomicznych punktów końcowych. Rel-CT vs PLC

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		Iloraz szans (OR) (95% CI)
		Rel-CT	PLC	
Odpowiedź na leczenie w 24. tygodniu	LIBERTY 1	94/128 (73,4)	24/127 (18,9)	11,87 (6,56; 21,46)
	LIBERTY 2	89/125 (71,2)	19/129 (14,7)	14,31 (7,68; 26,66)
	Metanaliza; Model efektów stałych; $I^2 = 0\%$			12,98 (8,46; 19,94)
Odsetek pacjentek, które osiągnęły wartości NRS<1 dla oceny bólu związanego z mięśniakami macicy – ostatnie 35 dni leczenia trwającego 24. tygodnie	LIBERTY 1	25/58 (43,1)	7/69 (10,1)	6,71 (2,62; 17,15)
	LIBERTY 2	32/68 (47,1)	14/82 (17,1)	4,32 (2,05; 9,11)
	Metanaliza; Model efektów stałych; $I^2 = 0\%$			5,16 (2,88; 9,23)
Zmiana stężenia hemoglobiny we krwi – 24. tydzień	LIBERTY 1	15/30 (50,0)	5/23 (21,7)	3,60 (1,06; 12,22)
	LIBERTY 2	19/31 (61,3)	2/37 (5,4)	27,71 (5,61; 136,94)
	Metanaliza; Model efektów losowych; $I^2 = 75\%$			9,34 (1,26; 69,37)

Tabela 14. Wyniki dla ciągłych punktów końcowych. Rel-CT vs PLC

Punkt końcowy	Badanie	Średnia zmiana % (95% CI)		Różnica efektu (MD) (95% CI)
		Rel-CT	PLC	
Zmiana objętości utraconej krwi miesięczkowej w 24. tygodniu	LIBERTY 1	-84,3 (-93,6; -75,1)	-23,2 (-32,1; -14,1)	-61,1 (-73,97; -48,23)
	LIBERTY 2	-84,3 (-95,4; -74,1)	-15,1 (-25,5; -4,2)	-69,2 (-84,26; -54,14)
	Metanaliza; Model efektów stałych; $I^2 = 0\%$			-64,53 (-74,33; -54,73)
Zmiana objętości mięśniaka/mięśniaków macicy w 24. tygodniu	LIBERTY 1	-12,4	-0,3	-12,1 (-13,45; -10,75)
	LIBERTY 2	-17,4	-7,4	-10,0 (-11,45; -8,55)
	Metanaliza; Model efektów losowych; $I^2 = 77\%$			-11,07 (-13,13; -9,01)
Zmiana objętości macicy w 24. tygodniu	LIBERTY 1	-12,9	2,2	-15,1 (-15,85; -14,35)
	LIBERTY 2	-13,8	-1,5	-12,3 (-13,14; -11,46)
	Metanaliza; Model efektów losowych; $I^2 = 96\%$			-13,71 (-16,45; -10,96)

Tabela 15. Wyniki dla dychotomicznych punktów końcowych. Rel-CT vs PLC/Rel-CT

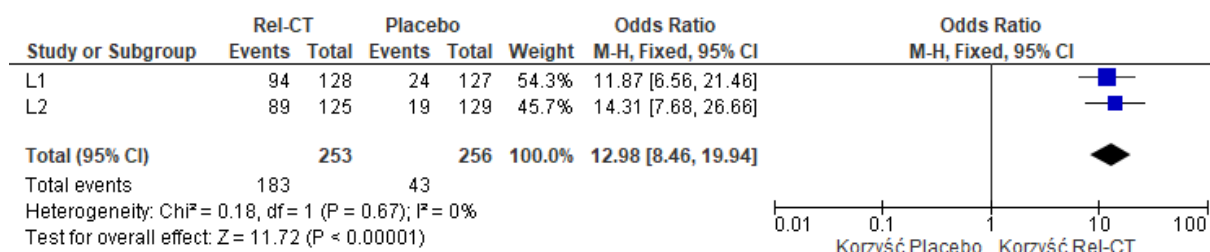
Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		Iloraz szans (OR) (95% CI)
		Rel-CT	PLC/Rel-CT	
Odpowiedź na leczenie w 52. tygodniu	LIBERTY LTE	143/163 (87,7)	124/164 (75,6)	2,31 (1,28; 4,15)
Odsetek pacjentek, które osiągnęły zmianę stężenia hemoglobiny we krwi w 52. tygodniu		23/39 (59,0)	16/38 (42,1)	1,98 (0,80; 4,89)

Tabela 16. Wyniki dla ciągłych punktów końcowych. Rel-CT vs PLC/Rel-CT

Punkt końcowy	Badanie	Średnia zmiana % (95% CI)		Różnica efektu (MD) (95% CI)
		Rel-CT	PLC/Rel-CT	
Zmiana objętości utraconej krwi miesięczkowej – od punktu wyjściowego do 52. tygodnia	LIBERTY LTE	-89,9 (-100,5; -79,0)	-91,9 (-101,9; -82,4)	2,0 (-12,51; 16,51)
Zmiana objętości mięśniaka/mięśniaków macicy od wartości wyjściowej do 52. tygodnia		-18,3 (-29,9; -6,7)	-18,4 (-28,3; -8,5)	0,1 (-15,15; 15,35)
Zmiana objętości macicy od punktu wyjściowego do 52. tygodnia		-14,1 (-19,7; -8,5)	-6,6 (-13,1; -0,1)	-7,5 (-11,13; -3,87)

Odpowiedź na leczenie w 24. tygodniu terapii

Odpowiedź na leczenie (definiowaną jako osiągnięcie utraty krwi miesięczkowej poniżej <80 ml oraz ≥50% redukcję objętości utraconej krwi miesięczkowej) w 24. tygodniu terapii stwierdzono łącznie u 183 z 253 (72,3%) pacjentów w grupach Rel-CT badań L1 i L2 oraz 43 z 256 (16,8%) pacjentów w grupach placebo. Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej terapię skojarzoną relugolixu w porównaniu do placebo - iloraz szans wyniósł 12,98 (95%CI 8,46; 19,94).

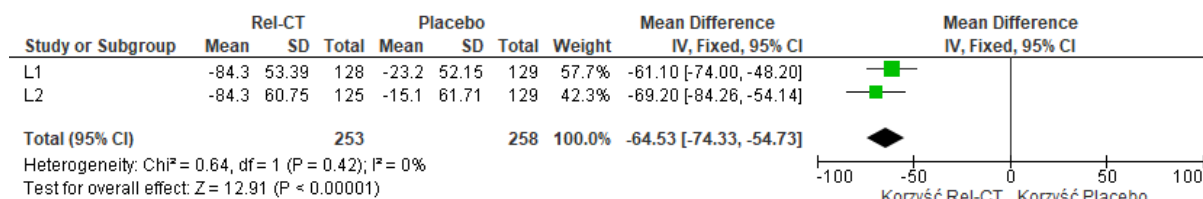
**Rysunek 3. Odpowiedź na leczenie w 24. tygodniu. Źródło: AKL Wnioskodawcy**

W badaniu LIBERTY LTE odpowiedź na leczenie w 52. tygodniu terapii stwierdzono u 143 z 163 (87,7%) pacjentów w grupie Rel-CT oraz 124 z 164 (75,6%) pacjentów w grupie uprzednio stosującej placebo. Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej terapię skojarzoną relugolixu w porównaniu do placebo - iloraz szans wyniósł 2,31 (95%CI 1,28; 4,15).

W badaniu LIBERTY RWS odsetek pacjentów, u których utrzymywała się objętość MBL <80 ml w 76. tygodniu leczenia w grupie terapii skojarzonej relugolixem wyniósł 78,4% oraz 15,1% w grupie placebo. W 104. tygodniu odsetki wynosiły 69,8% i 11,8% odpowiednio dla terapii skojarzonej relugolixem i placebo.

Zmiana objętości utraconej krwi miesięczkowej

W zakresie zmiany objętości utraconej krwi miesięczkowej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej terapię skojarzoną relugolixu w porównaniu do placebo - różnica efektu (MD) wyniosła -64,53 (95%CI -74,33; -54,73).

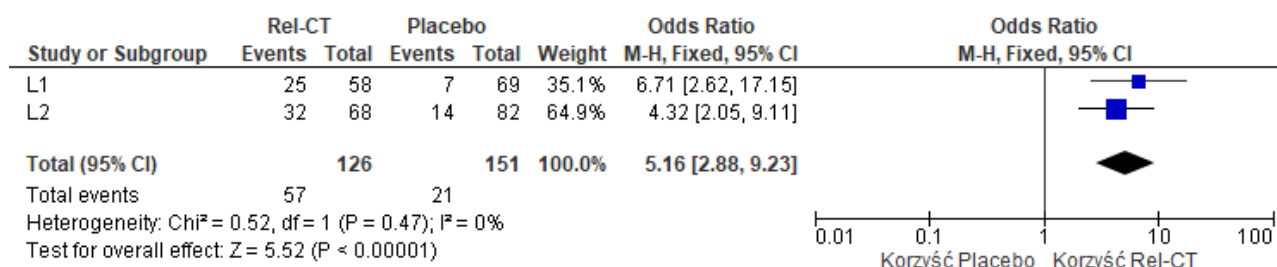


Rysunek 4. Zmiana objętości utraconej krwi miesięczkowej w 24. tygodniu. Źródło: AKL wnioskodawcy

W badaniu LIBERTY LTE nie odnotowano istotnych statystycznie różnic po rozpoczęciu terapii skojarzonej relugoliksem w badanych grupach w zakresie zmiany objętości utraconej krwi miesięczkowej.

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

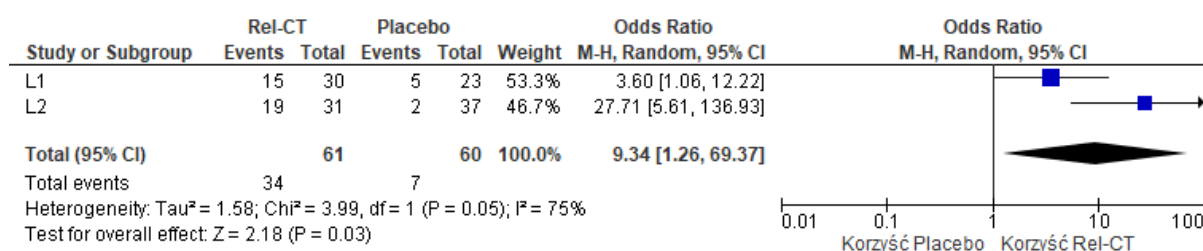
Osiągnięcie wartości NRS<1 dla oceny bólu związanego z mięśniakami macicy w 24. tygodniu terapii stwierdzono łącznie u 57 z 126 (45,2%) pacjentów w grupach Rel-CT badań L1 i L2 oraz 21 z 151 (13,9%) pacjentów w grupach placebo. Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej terapię skojarzoną relugolixu w porównaniu do placebo - iloraz szans wyniósł 5,16 (95%CI 2,88; 9,23).



Rysunek 5. Odsetek pacjentek, które osiągnęły wartości NRS<1 dla oceny bólu związanego z mięśniakami macicy – ostatnie 35 dni leczenia trwającego 24. tygodnie. Źródło: AKL Wnioskodawcy

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

Wzrost wartości hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (u pacjentów z wyjściowym poziomem hemoglobiny ≤10,5 g/dl) w 24. tygodniu terapii stwierdzono łącznie u 34 z 61 (55,7%) pacjentów w grupach Rel-CT badań L1 i L2 oraz 7 z 60 (11,7%) pacjentów w grupach placebo. Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej terapię skojarzoną relugolixu w porównaniu do placebo - iloraz szans wyniósł 9,34 (95%CI 1,26; 69,37).

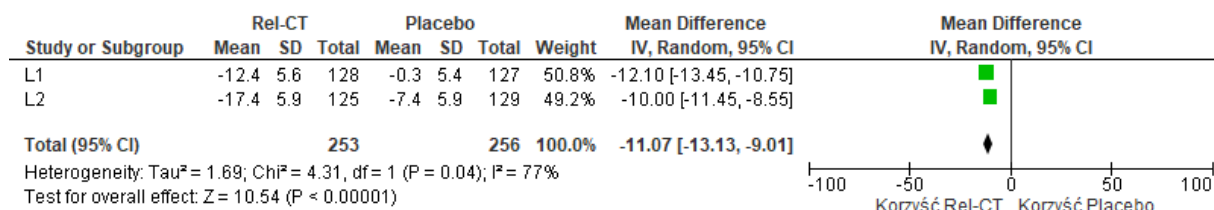


Rysunek 6. Zmiana stężenia hemoglobiny we krwi w 24. tygodniu. Źródło: AKL Wnioskodawcy

W badaniu LIBERTY LTE wzrost wartości hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (u pacjentów z wyjściowym poziomem hemoglobiny ≤10,5 g/dl) w 52. tygodniu terapii stwierdzono u 23 z 39 (59,0%) pacjentów w grupie Rel-CT oraz 16 z 38 (42,0%) pacjentów w grupie uprzednio stosującej placebo. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami: iloraz szans wyniósł 1,98 (95% CI 0,80; 4,89).

Zmiana objętości mięśniaka/mięśniaków macicy

W zakresie zmiany objętości mięśniaka/mięśniaków macicy do 24. tygodnia terapii odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej terapię skojarzoną relugolixu w porównaniu do placebo - różnica efektu (MD) wyniosła -11,07 (95%CI -13,13; -9,01).

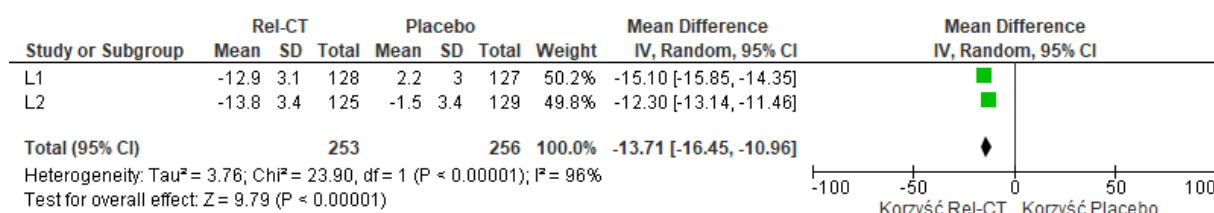


Rysunek 7. Zmiana objętości mięśniaka/mięśniaków macicy od wartości wyjściowej do 24. tygodnia. Źródło: AKL Wnioskodawcy

W badaniu LIBERTY LTE nie odnotowano istotnych statystycznie różnic po rozpoczęciu terapii skojarzonej relugolixem w badanych grupach w zakresie zmiany objętości mięśniaka/mięśniaków macicy.

Zmiana objętości macicy

W zakresie zmiany objętości macicy do 24. tygodnia terapii odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej terapię skojarzoną relugolixu w porównaniu do placebo- różnica efektu (MD) wyniosła -13,71 (95%CI -16,45; -10,96).



Rysunek 8. Zmiana objętości macicy od punktu wyjściowego do 24. tygodnia. Źródło: AKL Wnioskodawcy

W badaniu LIBERTY LTE w zakresie zmiany objętości macicy do 53. tygodnia terapii odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej terapię skojarzoną relugolixu w porównaniu do placebo - różnica efektu (MD) wyniosła -7,5 (95%CI -11,13; -3,87).

Jakość życia

Tabela 17. Wyniki jakości życia. Rel-CT vs PLC

Punkt końcowy	Badanie	Różnica (95% CI)		Różnica efektu (MD) (95% CI)
		Rel-CT	PLC	
BPD Różnica od 0. do 24. tyg.	LIBERTY 1/2	-48,4 [-52,4; -44,4]	-17,4 [-21,3; -13,4]	-31,00 (-36,62; -25,38)
UFS-QoL-SS Różnica od 0. do 24. tyg.		-33,5 [-37,1; -29,9]	-12,1 [-15,6; -8,5]	-21,40 (-26,46; -16,34)
HR-QoL Różnica od 0. do 24. tyg.		37,6 [33,9; 41,3]	13,1 [9,4; 16,7]	24,50 (19,30; 29,70)

Tabela 18. Wyniki jakości życia. Rel-CT vs PLC/Rel-CT

Punkt końcowy	Badanie	Różnica (95% CI)	
		Rel-CT	PLC/Rel-CT
BPD Różnica od 0. do 24. tyg.	LIBERTY LTE	-50,9	-15,9
BPD Różnica od 0. do 52. tyg.		-51,3	-48,6
UFS-QoL-SS Różnica od 0. do 24. tyg.		-36,9	-10,8
UFS-QoL-SS Różnica od 0. do 52. tyg.		-37,3	-35,0
HR-QoL Różnica od 0. do 24. tyg.		40,8	11,4

Punkt końcowy	Badanie	Różnica (95% CI)	
		Rel-CT	PLC/Rel-CT
HR-QoL Różnica od 0. do 52. tyg.		40,4	39,0

Stwierdzono istotnie większe zmniejszenie nasilenia związanego z kluczowymi objawami mięśniaków macicy (w skali BPD) do 24. tygodnia w grupie przyjmującej terapię skojarzoną relugoliksem w porównaniu do grupy placebo, różnica efektu wyniosła -31,00 (95%CI -36,62; -25,38).

Stwierdzono istotnie większe zmniejszenie nasilenia związanego z kluczowymi objawami mięśniaków macicy (w skali nasilenia objawów UFS-QOL) do 24. tygodnia w grupie przyjmującej terapię skojarzoną relugoliksem w porównaniu do grupy placebo, różnica efektu wyniosła -21,40 (95%CI -26,46; -16,34).

Stwierdzono istotną statystycznie poprawę ogólnej jakości życia związanej ze zdrowiem (w skali HR QoL) do 24. tygodnia w grupie przyjmującej terapię skojarzoną relugoliksem w porównaniu do grupy placebo, różnica efektu wyniosła 24,50 (95%CI 19,30; 29,70).

W badaniu 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; średnia redukcja w skali UFS-QoL-SS od wartości początkowej do 24. i 52. tygodnia wyniosła kolejno -36,9 i -37,3. U pacjentek początkowo otrzymujących placebo w 24. tygodniu zaobserwowano redukcję o -10,8 oraz -35,0 w 52. tygodniu.

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 poprawę wyniku HR-QoL o 11,4 oraz o 39,0 w 52. tygodniu.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane. Rel-CT vs PLC

Zdarzenia niepożądane	LIBERTY 1		LIBERTY 2		Metaanaliza
	n/N (%)				OR (95% CI)
	Rel-CT	PLC	Rel-CT	PLC	
Jakiegokolwiek AE	79/128 (62)	84/127 (66)	76/126 (60)	76/129 (59)	0,94 (0,66; 1,34)
AE prowadzące do przerwania leczenia	7/128 (5)	5/127 (4)	3/126 (2)	6/129 (5)	0,91 (0,33; 2,48)
Poważne AE	7/128 (5)	2/127 (2)	1/126 (1)	4/129 (3)	1,06 (0,08; 14,52)
Uderzenia gorąca	14/128 (11)	10/127 (8)	7/126 (6)	5/129 (4)	1,44 (0,72; 2,88)
Bóle głowy	14/128 (11)	19/127 (15)	11/126 (9)	15/129 (12)	0,71 (0,41; 1,23)
Nadciśnienie	7/128 (5)	0	5/126 (4)	4/129 (3)	3,36 (0,26; 42,77)
Ból stawów	4/128 (3)	4/127 (3)	1/126 (1)	4/129 (3)	0,65 (0,19; 2,28)
Kaszel	1/128 (1)	7/127 (6)	0	4/129 (3)	0,13 (0,02; 0,70)
Mdłości	4/128 (3)	6/127 (5)	6/126 (5)	10/129 (8)	0,62 (0,27; 1,39)
Infekcje górnych dróg oddechowych	1/128 (1)	3/127 (2)	6/126 (5)	7/129 (5)	0,72 (0,26; 1,96)
Anemia	4/128 (3)	6/127 (5)	2/126 (2)	8/129 (6)	0,44 (0,16; 1,19)
Zmęczenie	4/128 (3)	5/127 (4)	1/126 (1)	2/129 (2)	0,71 (0,22; 2,29)

Raportowano zdarzenia niepożądane pochodzące od wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść grup relugolixu w występowaniu kaszlu w porównaniu do placebo. Dla pozostałych kategorii nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych między grupami.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane. Rel-CT vs PLC/Rel-CT

Zdarzenia niepożądane	n/N (%)			
	PLC/Rel-CT		Rel-CT	
	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)

W badaniu LIBERTY LTE zaobserwowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych między grupami w ciągu 52. tygodni.

Zmiana gęstości mineralnej kości (BMD)

Tabela 21. Zmiana gęstości mineralnej kości. Rel-CT vs PLC

Procentowa zmiana BMD	Badanie	Zmiana LS (95% CI)		Różnica % (95% CI)
		Rel-CT	PLC	
Odcinek lędźwiowy kręgosłupa				
w 12. tygodniu	LIBERTY 1	-0,47 (-1,04; 0,10)	0,20 (-0,36; 0,76)	-0,7 (-1,4; 0,1)
w 24. tygodniu		-0,36 (-0,93; 0,22)	0,05 (-0,52; 0,62)	-0,4 (-1,2; 0,3)
w 12. tygodniu	LIBERTY 2	-0,82 (-1,35; -0,29)	0,51 (-0,01; 1,03)	-1,3 (-2,0; -0,6)
w 24. tygodniu		-0,13 (-0,71; 0,46)	0,32 (-0,26; 0,89)	-0,4 (-1,2; 0,3)
Biodro				
w 12. tygodniu	LIBERTY 1	0,01 (-0,45; 0,46)	0,41 (-0,03; 0,85)	-0,4 (-1,0; 0,2)
w 24. tygodniu		0,02 (-0,46; 0,51)	0,55 (0,08; 1,02)	-0,5 (-1,2; 0,1)
w 12. tygodniu	LIBERTY 2	0,05 (-0,35; 0,45)	-0,16 (-0,56; 0,24)	0,2 (-0,3; 0,7)
w 24. tygodniu		-0,17 (-0,61; 0,26)	-0,04 (-0,48; 0,39)	-0,1 (0,7; 0,5)

Procentowe zmiany od wartości wyjściowej do tygodni 12. i 24. w gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lędźwiowego (od L1 do L4) i całkowitego biodra były podobne w grupie leczenia skojarzonego relugoliksem i placebo w obu badaniach (LIBERTY 1 oraz LIBERTY 2)

Tabela 22. Zmiana gęstości mineralnej kości. Rel-CT vs PLC/Rel-CT

Procentowa zmiana BMD	Badanie	Zmiana LS (95% CI)		Różnica efektu (MD) (95% CI)
		Rel-CT	PLC/Rel-CT	
Odcinek lędźwiowy kręgosłupa				
w 12. tygodniu	LIBERTY LTE	-0,37 (-0,81; 0,08)	0,40 (-0,08; 0,89)	-0,77 (-1,43; -0,11)
w 24. tygodniu		-0,23 (-0,69; 0,24)	0,24 (-0,23; 0,72)	-0,47 (-1,13; 0,19)
w 52. tygodniu		-0,80 (-1,36; -0,25)	-0,78 (-1,33; -0,23)	-0,02 (-0,80; 0,76)
Biodro				
w 12. tygodniu	LIBERTY LTE	-0,37 (-0,81; 0,08)	0,40 (-0,08; 0,89)	-0,77 (-1,43; -0,11)
w 24. tygodniu		-0,23 (-0,69; 0,24)	0,24 (-0,23; 0,72)	-0,47 (-1,13; 0,19)
w 52. tygodniu		-0,80 (-1,36; -0,25)	-0,78 (-1,33; -0,23)	-0,02 (-0,80; 0,76)

W badaniu LIBERTY LTE ocena mineralnej gęstości kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa wykazała minimalny spadek o -0,37% w 12. tygodniu w grupie stosującej terapię skojarzoną relugoliksem, który oznaczał początek plateau w 24. tygodniu plateau w 24. tygodniu na poziomie -0,23%, z niewielkimi zmianami w stosunku do kluczowego poziomu wyjściowego w 36. i 52. tygodniu odpowiednio -0,73% i -0,80%. W grupie terapii skojarzonej placebo/relugoliks średnie procentowe zmiany najmniejszych kwadratów w BMD w odcinku kręgosłupa lędźwiowego w tygodniach 12., 24., 36. i 52. wynosiły odpowiednio 0,40%, 0,24%, -0,25% i -0,78%.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa wnioskowanej terapii.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ryeqo najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi wynikającymi ze stosowania produktu były uderzenia gorąca (8,3%) i krwawienie z macicy (4,7%).

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy 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.

Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki: randomizowanych badań LIBERTY 1 / LIBERTY 2 (opisanych w publikacjach Al-Hendy 2021a, Stewart 2022); ich fazy przedłużonej LIBERTY LTE (Al-Hendy 2022) oraz badania oceniającego skutki odstawienia terapii LIBERTY RWS (Al-Hendy 2021b) w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej relugoliksem w porównaniu z placebo. Wnioskodawca przeprowadził syntezę ilościową wyników z badań LIBERTY 1 oraz LIBERTY 2.

Skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu wiązało się z istotną statystycznie poprawą w zakresie:

- odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentek osiągających utratę krwi miesięczkowej <80 ml i jednoczesna $\geq 50\%$ redukcja objętości utraconej krwi miesięczkowej) - OR=0,56 (95%CI: 0,48; 0,63);
- procentowej zmiany objętości utraconej krwi miesięczkowej - WMD= -64,53 ml (95%CI: -74,33; -54,73);
- odsetka pacjentów, którzy osiągnęły wartości NRS<1 dla oceny bólu związanego z mięśniakami macicy - OR=5,16 (95%CI: 2,88; 9,23);
- odsetka pacjentów 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);
- procentowej zmiany objętości mięśniaka/mięśniaków macicy - WMD= -11,07 (95%CI: -13,13; -9,01);
- procentowej zmiany objętości macicy - WMD= -13,71 (95%CI: -16,45; -10,96);

W zakresie jakości życia stwierdzono istotną poprawę w skalach: krwawienia i dyskomfortu w obrębie miednicy (BPD), nasilenia objawów (UFS-QoL) oraz ogólnej jakości życia (HR-QoL).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Ryego finansowaniem w ramach listy leków refundowanych w leczeniu od umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

Technika analityczna

Użyteczności kosztów (CUA)

Interwencja

Produkt leczniczy Ryego

Komparator

Standardowe postępowanie lecznicze (SoC), zawierające niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz suplementację żelaza.

Perspektywa

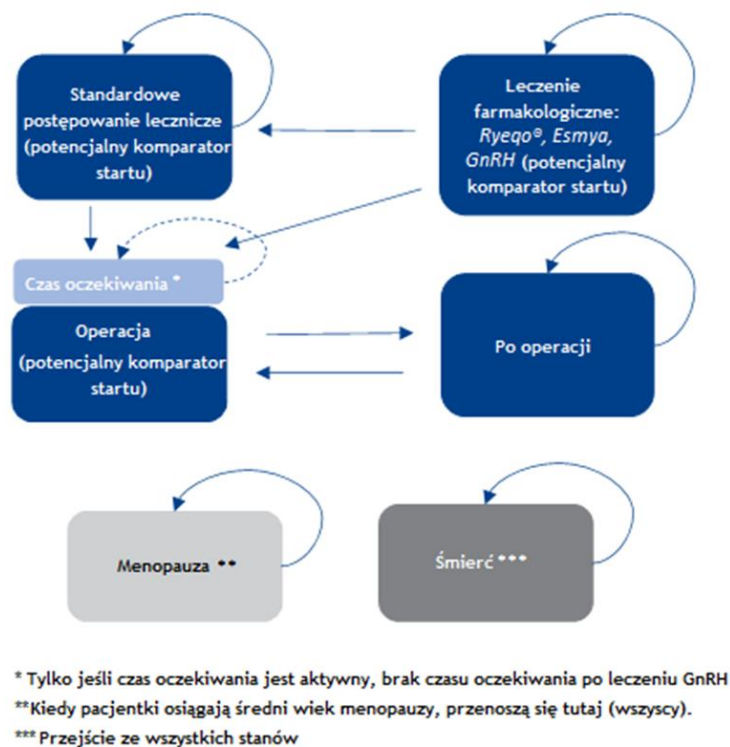
Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ i pacjent)

Horyzont czasowy

Dożywni – przyjęto, że pacjentki żyją maksymalnie 100 lat (liczone od wyjściowego wieku w modelu)

Model

W analizie wykorzystano globalny model Markowa, który zaadaptowano do warunków polskich. Dostosowanie modelu polegało na uwzględnieniu odpowiednich danych kosztowych, prawdopodobieństw zgonu oraz wartości użyteczności.



Rysunek 9. Schemat modelu wnioskodawcy.

Stanem początkowym w modelu jest terapia z zastosowaniem Ryeqo lub standardowe leczenie (SoC).

Pacjenci, którzy zaprzestają leczenie preparatem Ryeqo przechodzą do stanu 'SoC' lub 'operacja'. Z kolei chorzy, którzy rozpoczynają od 'SoC' mogą przejść do stanu 'operacja'.

Przejście do stanu 'operacja' odbywa się poprzez stan 'oczekiwanie na operację', który jest stanem tunelowym. W praktyce stan 'oczekiwanie' jest przedłużeniem stanu 'SoC', w ramach którego naliczane są analogiczne wartości kosztów i użyteczności. Na podstawie danych NFZ założono, że czas oczekiwania wynosi 2 miesiące. Pacjenci pozostają w stanie 'operacja' przez jeden cykl.

Po przeprowadzeniu operacji chorzy przechodzą do stanu 'po operacji'. Stan po pierwszej operacji podzielono na dwie kategorie: po histerektomii lub po zabiegu innym niż histerektomia. Pacjentki, które zostały poddane histerektomii pozostają w stanie 'po operacji' aż do osiągnięcia menopauzy. Z kolei osoby, u których przeprowadzono zabieg inny niż histerektomia mogą zostać poddane drugiemu zabiegowi. Użyteczności dla 'operacji' oraz stanu 'po operacji' są tożsame dla pierwszego i drugiego zabiegu. Model zakłada możliwość dwukrotnego wykonania zabiegu inwazyjnego, tzn. osoby po drugiej operacji pozostają w stanie 'po drugiej operacji' do osiągnięcia menopauzy.

Stan 'śmierć' jest stanem pochłaniającym. Do stanu 'menopauza' można przejść z każdego stanu, z wyjątkiem 'zgon'. Przyjęto, że po osiągnięciu menopauzy objawy mięśniaków macicy ustępują. W ramach stanu 'menopauza' nie są naliczane żadne koszty, zaś użyteczność odpowiada wartościom dla populacji polskiej. Ze stanu 'menopauza' można przejść jedynie do stanu 'zgon'.

Długość cyklu w modelu wynosi jeden miesiąc.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Miesięczne prawdopodobieństwo przejścia z terapii Ryeqo do stanu 'SoC' lub 'operacja' oszacowano na podstawie danych dotyczących przerwania leczenia z badań LIBERTY 1 i 2 (cykle 1-6), LIBERTY LTE (cykle 7-12) oraz LIBERTY RWS (cykle 13-24).

Z kolei prawdopodobieństwo przejścia ze stanu 'SoC' do stanu 'operacja' wyznaczono w oparciu o dane z badania obserwacyjnego PREMYA, określające odsetek pacjentek poddanych operacji po rozpoznaniu mięśniaków macicy. Przyjęto jednakową wartość w każdym cyklu.

W modelu uwzględniono następujące rodzaje zabiegów chirurgicznych: histerektomia przezbrzuszną, histerektomia laparoskopowa, histerektomia przezpochwowa, miomektomia przezbrzuszną, miomektomia laparoskopowa, miomektomia przezpochwowa i embolizacja tętnicy macicznej (UAE).

Rozkład zabiegów chirurgicznych w pierwszym i drugim rzucie określono w oparciu o Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów NFZ za 2020 rok (dla histerektomii i miomektomii) oraz na podstawie opracowania AOTMiT na temat zabiegów endowaskularnych w 2014 roku (dla UAE).

Prawdopodobieństwo poddania się kolejnej operacji przyjęto za autorami modelu oryginalnego, tj. na podstawie publikacji Gupta 2014.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią Ryego lub SoC oszacowano na podstawie danych z badania LIBERTY 1 i 2 (uwzględniono zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w jakiegokolwiek z grup). Natomiast założenia na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z operacją zaczerpnięto z modelu oryginalnego.

Szczegółowe informacje są przedstawione w rozdz. 2.3. analizy Wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

Koszt wnioskowanej terapii określono na podstawie wnioskowanych warunków refundacji.

W skład kosztu leczenia standardowego wchodził koszt leczenia bólu z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz suplementacja żelaza. Koszt NLPZ wyznaczono w oparciu o Obwieszczenie MZ z dnia 20 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków i komunikatu DGL za okres styczeń-grudzień 2022. Udział poszczególnych produktów określono na podstawie danych sprzedażowych, zaś dawkowanie na podstawie odpowiednich ChPL. Przyjęto, że terapia NLPZ trwa 7 dni.

Natomiast koszt nierefundowanego preparatu żelaza określono na podstawie dostępnych danych internetowych i ChPL Tardyferon. Założono odsetek pacjentów stosujących suplementację żelaza na poziomie średniej z badań LIBERTY 1 i 2. Jednocześnie uwzględniono współczynnik korygujący udział suplementacji żelaza oraz stosowania NLPZ w modelowanej kohorcie po zastosowaniu Ryego w porównaniu do SoC – parametr ten obliczono na podstawie wyników analizy klinicznej.

Koszt monitorowania leczenia określono na podstawie wyceny wybranych świadczeń z Zarządzeń Prezesa NFZ. Odsetek wizyt ginekologicznych i ich częstość przyjęto w oparciu o założenia AE Esmya.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz zabiegów inwazyjnych i występujących po nich powikłań wyznaczono w oparciu o dane z systemu Jednorodnych Grup Pacjentów.

Zestawienie wybranych parametrów kosztowych przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowo opisano w Aneksie 3 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 23. Założenia modelu wnioskodawcy dotyczące kosztów.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Zużycie zasobów i koszty		
Koszt wnioskowanego leku		Założenie wnioskodawcy
Koszt leczenia towarzyszącego – suplementacja żelaza	Koszt z perspektywy NFZ/ tabletkę: 0,00 zł Koszt z perspektywy wspólnej/ tabletkę: 0,63 zł	AEK Ryego; Dębski 2012; Drows 2013; ChPL Tardyferon; Medycyna Praktyczna

Koszt leczenia towarzyszącego – leczenie bólu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi		AEK Ryeqo; Obwieszczenie MZ; DGL styczeń-grudzień 2022;
Koszt zasobów opieki zdrowotnej		Zał. nr 2 do zarz. Nr 12/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dn. 20.01.2022 r.; AOTMiT Esmya; ChPL Ryeqo; Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 lipca 2022 r.
Koszt związany z operacjami		Obliczone na podstawie Jednorodnych Grup Pacjentów na rok 2020

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu Wnioskodawcy efekt kliniczny leczenia Ryeqo został oszacowany przy użyciu algorytmu, który przelicza objętość utraconej krwi MBL (ml) w badaniach LIBERTY 1 i LIBERTY 2 na wagi użyteczności.

Pacjenci poddawani zabiegom chirurgicznym mają wyjściową użyteczność populacji skorygowaną o redukcję użyteczności specyficzną dla danego zabiegu chirurgicznego oraz dekrement użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi. Wartości użyteczności dla populacji generalnej wyznaczono na podstawie publikacji Golicki 2019, zaś dekrementy użyteczności związane z zabiegami i występującymi w ich wyniku zdarzeniami niepożądanymi określono na podstawie szeregu danych literaturowych.

Model uwzględnia dekrementy użyteczności dotyczące zdarzeń niepożądanych, związanych z zastosowanym leczeniem (Ryeqo lub SoC). Wartości dekrementów oszacowano na podstawie publikacji z przeprowadzonego przeglądu systematycznego. W modelu nie uwzględniono redukcji użyteczności związanej z usunięciem macicy.

Tabela 24. Założenia modelu wnioskodawcy dotyczące użyteczności.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Wartości użyteczności		
Algorytm szacowania użyteczności związanej z leczeniem	Funkcje użyteczności (objętość MBL): Punkt przegięcia: 0,70350 β MBL: -0,00059 β Wiek: 0,00296	Założenia modelu
Użyteczności dla populacji ogólnej	Wartości użyteczności zależne od wieku: 18-24: 0,981 24-34: 0,973 35-44: 0,966 45-54: 0,924 55-64: 0,908 65-74: 0,845 75-101: 0,749	Golicki 2019
Dekrementy użyteczności związane z operacjami	Histeroskopia brzuszna: -0,005 Histeroskopia laparoskopowa: -0,003 Histeroskopia przezpochwowa: -0,002 Miomektomia brzuszna: -0,005 Miomektomia laparoskopowa: -0,003 Miomektomia przezpochwowa: -0,002 UAE: -0,002	Sculpher 2004, założenie wnioskodawcy

Dekreenty użyteczności związane z krótkotrwałymi zdarzeniami niepożądanymi	Uderzenia gorąca: -0,005 Bóle głowy: 0,000 Nadciśnienie: 0,000 Ból stawów: -0,001 Kaszel: 0,000 Mdłości: -0,011 Infekcje górnych dróg oddechowych: -0,011 Anemia: -0,009 Zmęczenie: -0,010	Hux 2015, Xu 2011, Tsiplova 2016, Hagiwara 2018, Doyle 2008, Hollmann 2013, Er ksson 2016 (patrz rozdz. 2.4.5. AE wnioskodawcy)
Dekreenty użyteczności związane z powikłaniami po operacjach	Niedrożność jelit (mechaniczna): -0,017 Gorączka: 0,000 Wydalenie mięśniaków: -0,001 Krwiak pachwiny: 0,000 Krwotok (z dróg rodnych): -0,017 Niedrożność porażenna jelit: -0,017 Infekcja miednicy mniejszej, krwiak lub ropień: -0,016 Zapalenie płuc: -0,008 Zespół poembolizacyjny: -0,012 Zator płucny: -0,002 Sepsa: -0,010 Infekcja dróg moczowych: -0,006 Pokrzywka: 0,000 Infekcja rany: -0,016 Obrzęk brzucha (wodobrzusze): -0,005 Ból: -0,001	Earnshaw 2010, Anderson 1985, Freeman 2011, Tolley 2013, Jit 2010, Lloyd 2006, Blondon 2010, Karlsson 2009, Hux 2015, Del Rio 2006 (patrz rozdz. 2.4.2. AE wnioskodawcy)

Dyskontowanie

Dyskontowanie kosztów 5%, dyskontowanie efektów zdrowotnych 3,5%.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ, ██████████

██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna, ██████████

██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego wykazującego przewagę wnioskowanej technologii nad wybranym komparatorem, w opinii analityków Agencji **zachodzą nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

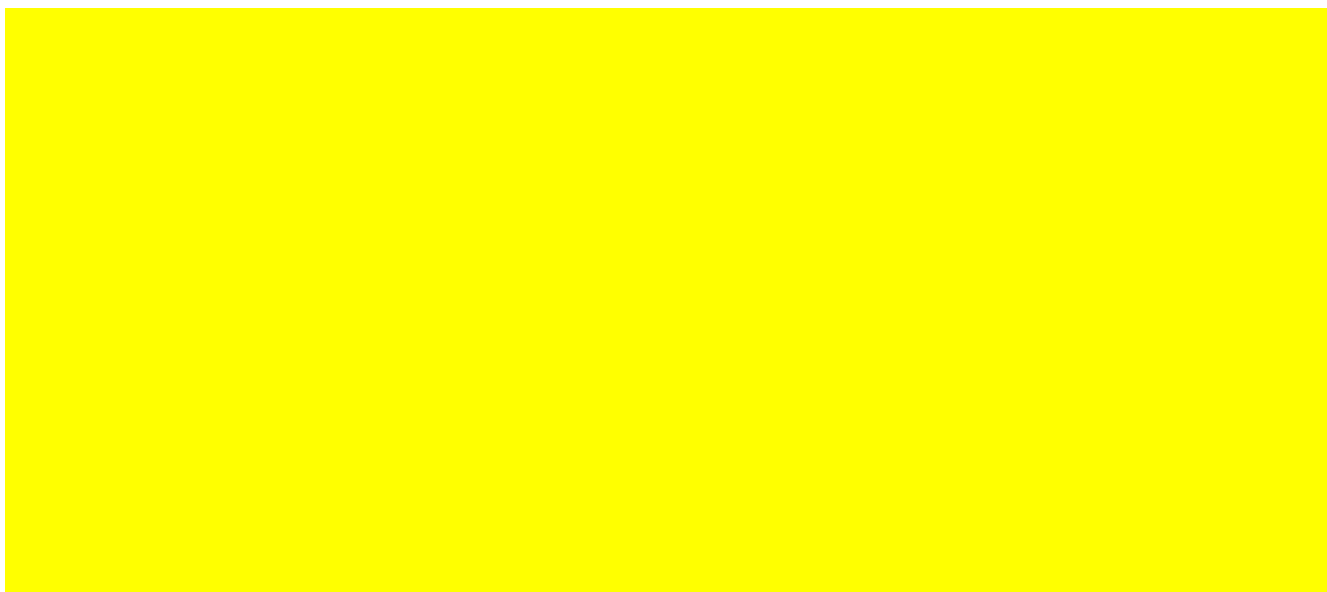
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Scenariuszowa analiza wrażliwości

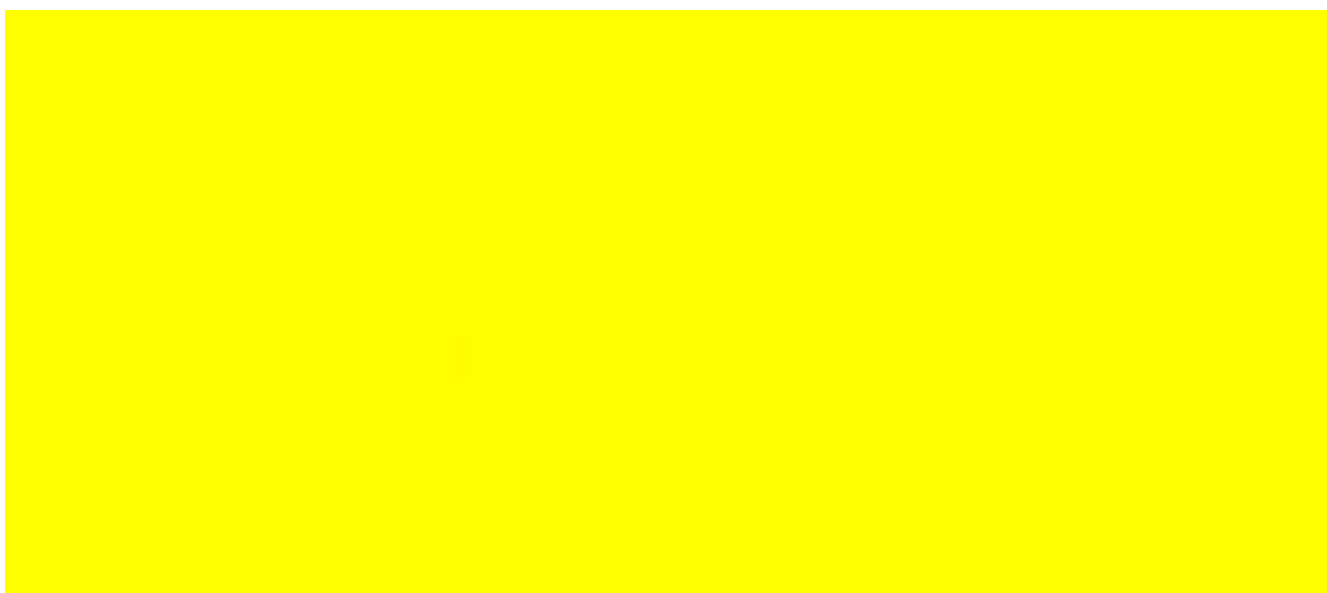
W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano 27 scenariuszy. Opis testowanych wariantów znajduje się w rozdz. 2.7.1. AE wnioskodawcy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

² Aktualny próg to 175 926 zł/QALY,



Rysunek 10. Wyniki PSA dla perspektywy NFZ



Rysunek 11. Wyniki PSA dla perspektywy wspólnej

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Nie	Patrz rozdz. 3.6. niniejszej analizy.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	Tak	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	Tak	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	Tak	Horyzont dożywności, co jest zasadne ze względu na możliwość długotrwałego przyjmowania wnioskowanej technologii.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	Tak	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Tak	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie w analizie wykorzystano niepublikowany algorytm mapowania wyników w zakresie MBL na użyteczność.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Tak/?	Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie dotyczące wyboru metodyki szacowania użyteczności w oparciu o wyniki związane z utratą krwi. Niemniej jednak, zdaniem Agencji zaprezentowane argumenty nie są wystarczające. W przypadku wyboru źródła danych dla dekrementu użyteczności po operacji, wnioskodawca wyjaśnił, że przyjęto założenia za autorami modelu oryginalnego. Niemniej jednak nadal nie jest jasne, dlaczego spośród odnalezionych w ramach przeglądu publikacji, jedna została uwzględniona w analizie podstawowej a druga w analizie wrażliwości.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	Tak	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (rozdz. 4 AE wnioskodawcy):

- *Brak bezpośrednich danych dotyczących wpływu MBL na użyteczność stanu zdrowia. Ten podstawowy dla modelu parametr oszacowany był przy użyciu algorytmu opartego na objawach, który przelicza objętość MBL (ml) na wagi użyteczności EQ-5D. Ograniczenie to było testowane w jednoczynnikowej i probabilistycznej analizie wrażliwości.*
- *Brak danych do sparametryzowania niektórych zmiennych modelu (np. dekrementu użyteczności związanego z usunięciem macicy lub długoterminowych powikłań histerektomii). W modelu odstąpiono od modelowania tych parametrów, co jest podejściem konserwatywnym, ponieważ częstość operacji jest niższa w grupie leczonych Ryeqo (przyjęcie dekrementu użyteczności związanego z usunięciem macicy lub długoterminowych powikłań histerektomii powoduje niższy uzysk QALY oraz wyższe koszty terapii po stronie SoC).*
- *Brak możliwości walidacji zewnętrznej i walidacji konwergencji modelu co wynika z braku opublikowanych badań obserwacyjnych dla dłuższego niż 2 lata horyzontu obserwacji oraz braku opublikowanych analiz ekonomicznych dla Ryeqo.*
- *Niepewność dotyczącą parametryzowania kosztów związanych z działaniami niepożądanymi. W modelu nie doprecyzowano stopnia nasilenia działań niepożądanych. W analizie podstawowej przyjęto, że raportowane działania niepożądane mają charakter ciężki i wymagają hospitalizacji. Prowadzi to do potencjalnego przeszacowania kosztów leczenia działań niepożądanych. Z tego powodu, w analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym koszty działań niepożądanych są wyzerowane.*
- *Cykl przyjęty w analizie na poziomie 28 dni, który traktowany jest jednoznacznie z miesiącem aktywnego leczenia. W modelu uwzględniono, że rok analizy obejmuje 12 cykli (co odpowiadałoby miesięcznej długości cyklu), zaś długość cyklu określona jest jako 4 tygodnie (28 dni).*
- *Brak możliwości przeprowadzenia precyzyjnej analizy progowej. Wnioskowana jest refundacja w ramach nowej grupy limitowej, w której podstawą limitu będzie wnioskowany preparat Ryeqo, w celu obliczenia cen progowych podjęto zatem próbę oparcia obliczeń o makro umożliwiające przeprowadzenie analizy warunkowej. Jednakże, ze względu na fakt, że makro bazujące na poleceniu szukaj wyniku nie dostarcza w tym przypadku możliwości precyzyjnego wskazania szukanego wyniku, analizę progową oparto o obliczenia oparte na relacji wartości progów, inkrementu QALY, inkrementu kosztów oraz kosztu relugolixu.*

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za prawidłowy.

Agencja nie zgłasza zastrzeżeń odnośnie wyboru techniki analitycznej.

W modelu uwzględniono dożywni horyzont czasowy, który przy założeniu podstawowego wieku wejściowego pacjentki do modelu wynosi ok. 60 lat. Model wskazuje, że odsetek żyjących pacjentek w ostatnim cyklu stanowi modelowanej kohorty. W związku z tym wybraną długość horyzontu można uznać za wystarczającą.

Autorzy analizy wnioskodawcy założyli, że pacjentki mogą być leczone farmakologicznie bądź inwazyjnie do czasu osiągnięcia wieku menopauzalnego. W ocenianym modelu okres aktywnego leczenia wynosi ok. 8 lat, przy wieku wejściowym 41 lat.

Warto jednak zaznaczyć, iż chorobowość wzrasta wraz z wiekiem (patrz rozdz. 3.2. Problem zdrowotny). W związku z tym, scenariusz zakładający początkowy wiek rozpoczęcia leczenia na poziomie ok. 24 lat wydaje się mało prawdopodobny.

Ponadto, najdłuższy okres obserwacji, dla którego dostępne są dane z badań LIBERTY wynosi 24 miesiące. Może to stanowić ograniczenie, gdyż zaimplementowane do modelu dane kliniczne pochodzą ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji i konieczna jest ich ekstrapolacja. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano wpływ horyzontu odpowiadającego okresowi obserwacji w badaniu klinicznym (2 lata) na wyniki analizy

Agencja NICE zwróciła uwagę na budowę modelu w kontekście analizowanych stanów. Model wnioskodawcy opierał się na rodzajach stosowanej terapii (tj. Ryego, SoC lub operacja), a nie na stanach zdrowia. Zdaniem NICE oparcie modelowania na stanach zdrowia (np.: łagodne, umiarkowane i ciężkie krwawienie) albo kontroli objawów (kontrolowane, niekontrolowane) byłoby bardziej odpowiednie do uchwycenia korzyści zdrowotnych i jakości życia. Takie podejście umożliwiłoby bezpośrednie powiązanie danych dotyczących objętości utraty krwi menstruacyjnej z badań LIBERTY z zastosowanym leczeniem. Ponadto w praktyce klinicznej postępowanie w przypadku mięśniaków macicy opiera się prawdopodobnie na potrzebach klinicznych, określonych na podstawie kontroli objawów, a niekoniecznie na statusie leczenia. Komitet NICE uznał, że wykorzystanie przez firmę w modelu ekonomicznym stanów leczenia, a nie stanów zdrowia, mogło nie odzwierciedlać odpowiednio wszystkich wyników zdrowotnych związanych z różnymi opcjami leczenia³.

Założono brak możliwości ponownego leczenia z zastosowaniem Ryego po jego przerwaniu. Nie zidentyfikowano jednak, by zapisy ChPL Ryego odnosiły się do czasu trwania terapii oraz niemożności powrotu do stosowania leku. Dodatkowo, zdaniem ankietowanego przez Agencję eksperta - prof. Bidzińskiego, istnieje możliwość wznowienia terapii po jej czasowym przerwaniu.

Ocenę wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6. niniejszej analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane kliniczne, takie jak prawdopodobieństwo zmiany terapii czy ilość utraconej krwi zaczerpnięto z badań klinicznych pod akronimem LIBERTY. W związku z powyższym, wszelkie ograniczenia wskazane w analizie klinicznej mają odzwierciedlenie także w analizie ekonomicznej.

Prawdopodobieństwa przejść ze stanu SoC do stanu operacja oparto na wynikach badania obserwacyjnego PREMYA dotyczącego pacjentów, którzy nie otrzymywali żadnego leczenia, suplementów żelaza ani NLPZ przed rozpoczęciem badania. Populacja ta nie jest zgodna z przyjętą w ramach niniejszych analiz. Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy, badanie PREMYA było jedynym, które umożliwiałoby oszacowanie tego parametru.

W modelu wnioskodawcy wartość użyteczności związana z leczeniem Ryego albo SoC szacowana była na podstawie złożonego algorytmu przeliczającego objętość utraconej krwi MBL w poszczególnych punktach czasowych w badaniach LIBERTY. Jednakże w badaniach tych oceniania była bezpośrednio jakość życia chorych, m.in. na podstawie kwestionariusza UFS-QoL (Skala Objawów Mięśniaków Macicy i Jakości Życia

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta832> (dostęp: 15.06.2023)

Związanej ze Zdrowiem) i BPD (krwawienie i dyskomfort w miednicy, ang. *Bleeding and Pelvic Discomfort Scale*). Zdaniem wnioskodawcy uwzględnienie mapowania zamiast wyników odnoszących się do jakości życia było podejściem najbardziej wiarygodnym. Warto jednak zauważyć, że przyjęte przez autorów podejście opiera się wyłącznie na ocenie nasilenia krwawienia i nie uwzględnia innego kluczowego objawu związanego z obecnością mięśniaków macicy jakim jest ból.

Wartości użyteczności związane z zabiegami inwazyjnymi były takie same zarówno dla pierwszej, jak i kolejnej operacji. W opinii Agencji założenie to jest mało prawdopodobne, z uwagi na obciążenie, jakim jest leczenie inwazyjne dla pacjenta.

Dekrementy użyteczności związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych oraz powikłań pooperacyjnych wyznaczone były na podstawie wielu różnych danych literaturowych, co obniża wiarygodność przyjętych w tym zakresie założeń.

Dane kosztowe były aktualne na dzień złożenia wniosku.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną. Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez zastosowanie wartości zerowych w ramach danych kosztowych oraz zrównanie parametrów wejściowych pomiędzy porównywanymi ramionami. Następnie obserwowano, czy ww. działania powodują oczekiwane efekty.

Według wnioskodawcy wykonanie walidacji zewnętrznej i walidacji konwergencji nie było możliwe ze względu na brak odpowiednich badań obserwacyjnych i analiz ekonomicznych.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za niewystarczający. W opinii analityków do oceny konwergencji można było wykorzystać rekomendacje refundacyjne NICE 2022 i SMC 2022, w których oceniano założenia części ekonomicznej.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Ryego finansowaniem w ramach listy leków refundowanych w leczeniu od umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

Analizę przeprowadzono za pomocą techniki kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym, który przy założeniu podstawowego wieku wejściowego pacjentki do modelu wynosi ok. 60 lat.

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego wykazującego przewagę wnioskowanej technologii nad wybranym komparatorem, w opinii analityków Agencji **zachodzą nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**



6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Ryego (skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tj. płatnik publiczny).

Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Grupa limitowa

Poziom odpłatności

Scenariusze porównywane

W analizie rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z Wykazem leków refundowanych nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono analizę skrajnych wartości oszacowań populacji.

Model

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel.

W analizie wpływu na budżet wykorzystano obliczenia i założenia analizy ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa

Następnie oszacowano liczebność kobiet z mięśniakami macicy, które wymagają leczenia. Opierając się na danych z publikacji *Fuldeore 2017* i *Zimmermann 2012* wyznaczono odsetek pacjentek z intensywnymi krwawieniami związanymi z mięśniakami macicy oraz danych z publikacji *Al-Hendy 2021a (LIBERTY 1/2)*, która zawiera informację o odsetku pacjentek odczuwających ból od umiarkowanego do silnego, który jest związany z występowaniem mięśniaków macicy.

Następnym krokiem było oszacowanie odsetka kobiet u których występowały przeciwwskazania do leczenia m.in.: zaburzenia krzepnięcia, ciąża, choroby nowotworowe. Źródłami tych danych były: KRN, publikacja *MacCallum 2014* czy GUS. Dane o przeciwwskazaniach i źródłach nie są ograniczone do wyżej wymienionych.

Udziały w rynku

Wykorzystano dane dot. sprzedaży produktu Ryego na rynku szwedzkim, które zostały przekazane przez Wnioskodawcę. Na podstawie liczby sprzedanych opakowań w Szwecji wykonano prognozę liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w Polsce w analizowanym horyzoncie czasowym.

Koszty

Dane kosztowe wykorzystane w analizie wpływu na budżet pochodzą bezpośrednio z modelu analizy ekonomicznej. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt związane z zakupem leków,
- koszt monitorowania terapii,
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszt operacji,
- koszt obserwacji pacjenta (po histerektomii i po innych operacjach).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w wariantach podstawowym [zł]

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane przedstawiono w rozdziale 3.3. AWA
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Poruszono w rozdziale 3.1.2.1. AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Poruszono w rozdziale 3.1.2.1. AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę skrajnych wartości oszacowań populacji.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (rozdział 4. BIA Wnioskodawcy):



Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Perspektywę wspólną płatnika i świadczeniobiorcy pominięto, przedstawiono jedynie oszacowania dopłat do terapii w perspektywie pojedynczego pacjenta. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016: "Analizę wpływu na budżet

należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz – w przypadku współpłacenia – z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów." Wobec tego nie zachowano także spójności z analizą ekonomiczną, którą przeprowadzono z perspektywy wspólnej.

- Pojawiają się nieścisłości w źródłach danych. Dane z GUS zostały podane z Rocznika Demograficznego opublikowanego na rok 2022, zawierającego dane demograficzne do roku 2021. Natomiast w źródłach podano Rocznik Demograficzny z roku 2021 zawierający dane z roku 2020.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę skrajnych wartości oszacowań populacji.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w wariantach skrajnych.

	Wariant skrajny 1		Wariant skrajny 2	
	Wariant skrajny 1	Wariant skrajny 2	Wariant skrajny 1	Wariant skrajny 2
Wariant skrajny 1				
Wariant skrajny 2				
Wariant skrajny 1				
Wariant skrajny 2				
Wariant skrajny 1				
Wariant skrajny 1				
Wariant skrajny 2				
Wariant skrajny 1				
Wariant skrajny 2				
Wariant skrajny 1				
Wariant skrajny 2				
Wariant skrajny 1				
Wariant skrajny 2				
Wariant skrajny 1				
Wariant skrajny 2				
Wariant skrajny 1				
Wariant skrajny 2				
Wariant skrajny 1				
Wariant skrajny 2				
Wariant skrajny 1				
Wariant skrajny 2				

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Ryeqo (skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku *Ryego, relugolix / estradiol / octan norethisteronu*, we wskazaniu leczenia umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u pacjentów w wieku rozrodczym przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.06.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *Ryego, relugolix / estradiol / octan norethisteronu*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne, w tym 2 warunkowo. Rekomendacje warunkowe zakładały uprzednie wykorzystanie konwencjonalnych metod leczenia. Negatywna rekomendacja NCPE wiązała się z przedstawioną ceną leku. Niemiecka agencja wskazała niewielką korzyść z zastosowania leku, bez jednoznacznej rekomendacji dotyczącej finansowania. Walijska AWMSG odstąpiła od oceny ze względu na stanowisko NICE. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na większą skuteczność octanu relugolixu-estradiolu-noretysteronu w porównaniu do placebo. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla Ryego (relugolix / estradiol / octan norethisteronu)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022	Leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych w wieku rozrodczym	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wyniki badań klinicznych wskazują, że octan relugolixu-estradiolu-noretysteronu jest skuteczniejszy niż placebo w zmniejszaniu obfitych krwawień miesięczkowych. Został on jedynie pośrednio porównany z agonistami GnRH, co sugeruje, że jest podobnie skuteczny jak oni, ale wyniki są niepewne.</p> <p>Oszacowania efektywności kosztowej dla octanu relugolixu-estradiolu-noretysteronu mieszczą się w większości w zakresie zwykle uznawanym przez NICE za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. Istnieją również prawdopodobne dodatkowe korzyści z leczenia, które nie zostały uwzględnione w modelu ekonomicznym, w tym to, że: jest to skuteczne leczenie niechirurgiczne, jest przyjmowane doustnie, nie ma ograniczeń dotyczących czasu trwania leczenia w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (w przeciwieństwie do agonistów GnRH), jest dobrze tolerowany, zachowuje macicę (w przeciwieństwie do opcji chirurgicznych).</p> <p>Tak więc, pomimo niepewności w dowodach klinicznych, biorąc pod uwagę te korzyści, wszystkie szacunki efektywności kosztowej dla octanu relugolixu-estradiolu-noretysteronu prawdopodobnie mieszczą się w tym, co NICE zwykle uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. W związku z tym zaleca się.</p>
SMC 2022	Leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Zaleca się stosowanie u pacjentów, u których nie powiodły się lub są nieodpowiednie terapie konwencjonalne (terapię pierwszego rzutu), takie jak kwas traneksamowy, hormonalne środki antykoncepcyjne i wkładki wewnątrzmaciczne.</p> <p>Relugolix, estradiol, tabletki octanu noretysteronu (Ryego®), w porównaniu z placebo, znacząco zmniejszyły objętość krwawień miesięczkowych u pacjentek z mięśniakami macicy i obfitymi krwawieniami miesięczkowymi.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2022	Wskazanie w przypadku umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Po przeprowadzeniu przyspieszonej oceny nie rekomenduje się pełnej oceny technologii. NCPE zaleca, aby relugolix CT nie był rozważany do refundacji po przedłożonej cenie.</p>
HAS 2022	Leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>RYEQO (relugolix / estradiol / octan norethisteronu) jest alternatywą terapią w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym. RYEQO (relugolix / estradiol / octan noretysteronu) wykazywał wyższą skuteczność niż placebo pod względem zmniejszania krwawienia związanego z mięśniakami macicy.</p> <p>Ze względu na brak badań w porównaniu z klinicznie istotnym komparatorem, nie jest możliwe uszeregowanie RYEQO (relugolix / estradiol / octan norethisteronu) w porównaniu z innymi terapiami leczniczymi wskazanymi w krwotokach miesięczkowych i krwotokach macicznych związanych z mięśniakami.</p>
GVS 2022	Leczenie objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Rekomendowane użycie obejmuje tylko dorosłe ubezpieczone osoby w wieku rozrodczym z poważną utratą krwawienia miesięczkowego z powodu mięśniaków macicy u których menopauza rozpoczęła się w ciągu 2 do 3 i u których leki zachowawcze pierwszego rzutu zawiodły a leczenie chirurgiczne/ inwazyjny zabieg nie jest możliwy i/lub preferowany przez pacjenta.</p>
G-Ba 2022	Wskazanie w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym	<p>Wykazaną niewielką dodatkową korzyść</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Korzyści ze stosowania Relugolix / Estradiolu / octanu noretysteronu w porównaniu do terapii porównawczej polegającej na obserwacji i czekaniu, wykazano dodatkową korzyść.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Nie podano	Nie
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	100%	Nie podano	Nie
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	40%	Nie podano	Nie
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	100%	Nie podano	Tak
Holandia	100%	Nie podano	Nie
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	100%	Nie podano	Nie
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	100%	Nie podano	Nie
Norwegia	100%	Nie podano	Nie
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	434,00 zł	Nie podano	Nie
Słowenia	100%	Nie podano	Nie
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	100%	Nie podano	Nie
Węgry	90%	Nie podano	Nie
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ryeqo jest finansowany w 12 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Jedynie w Hiszpani stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19.04.2023 r., znak PLR.4500.541.2023.2.MKO (data wpływu do AOTMiT: 19.04.2023 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ryego, Relugolixum + Estradiolum + Norethisterone acetate, Tabletki powlekane, 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, 28, tabl., GTIN: 05997001370742

Problem zdrowotny

Klasyfikacja: ICD-10: D25

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

Alternatywne technologie medyczne

Za technologię alternatywną wnioskodawca uznał postępowanie standardowe.

Według wytycznych klinicznych NICE, PTGP, SOGC oraz ACOG leczenie inwazyjne (tj. histerektomia, miomektomia, embolizacja tętnic macicznych) stanowi opcję terapeutyczną dla części wnioskowanej populacji.

Ankietowany przez analityków Agencji ekspert (prof. Bidziński) wskazał, że leczenie chirurgiczne jest we wnioskowanej populacji najpopularniejszym (aktualnie stosuje je 80% pacjentów) oraz najskuteczniejszym leczeniem.

Wnioskodawca w uzasadnieniu doboru komparatora wskazał, że aktualnie brak jest refundowanych terapii skierowanych do pacjentek z umiarkowanymi do ciężkich objawami mięśniaków macicy, które chcą zachować funkcje rozrodcze. Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym nie jest jednak ograniczone do takiej grupy chorych. Ponadto, stosowane są metody chirurgiczne zachowujące funkcje rozrodcze, aktualnie refundowane w Polsce.

Terapie farmakologiczne wskazane w wytycznych oraz w opinii eksperta nie są aktualnie refundowane w ocenianym wskazaniu (tj. analogi GnRH, kwas traneksamowy, danazol) lub nie są dostępne w obrocie (Esmya).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki: randomizowanych badań LIBERTY 1 / LIBERTY 2 (opisanych w publikacjach Al-Hendy 2021a, Stewart 2022); ich fazy przedłużonej LIBERTY LTE (Al-Hendy 2022) oraz badania oceniającego skutki odstawienia terapii LIBERTY RWS (Al-Hendy 2021b) w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej relugoliksem w porównaniu z placebo. Wnioskodawca przeprowadził syntezę ilościową wyników z badań LIBERTY 1 oraz LIBERTY 2.

Skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu wiązało się z istotną statystycznie poprawą w zakresie:

- odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentek osiągających utratę krwi miesięczkowej <80 ml i jednoczesna $\geq 50\%$ redukcja objętości utraconej krwi miesięczkowej) - OR=0,56 (95%CI: 0,48; 0,63);
- procentowej zmiany objętości utraconej krwi miesięczkowej - WMD= -64,53 ml (95%CI: -74,33; -54,73);
- odsetka pacjentów, którzy osiągnęły wartości NRS<1 dla oceny bólu związanego z mięśniakami macicy - OR=5,16 (95%CI: 2,88; 9,23);
- odsetka pacjentów 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);
- procentowej zmiany objętości mięśniaka/mięśniaków macicy - WMD= -11,07 (95%CI: -13,13; -9,01);

- procentowej zmiany objętości macicy - WMD= -13,71 (95%CI: -16,45; -10,96);

W zakresie jakości życia stwierdzono istotną poprawę w skalach: krwawienia i dyskomfortu w obrębie miednicy (BPD), nasilenia objawów (UFS-QoL) oraz ogólnej jakości życia (HR-QoL).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniach LIBERTY 1 oraz LIBERTY 2 stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść grup relugolixu w występowaniu kaszlu w porównaniu do placebo. Dla pozostałych kategorii nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych między grupami.

Procentowe zmiany od wartości wyjściowej do tygodni 12. i 24. w gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lędźwiowego (od L1 do L4) i całkowitego biodra były podobne w grupie leczenia skojarzonego relugolixem i placebo w obu badaniach (LIBERTY 1 oraz LIBERTY 2)

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę przeprowadzono za pomocą techniki kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym, który przy założeniu podstawowego wieku wejściowego pacjentki do modelu wynosi ok. 60 lat.

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego wykazującego przewagę wnioskowanej technologii nad wybranym komparatorem, w opinii analityków Agencji **zachodzą nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne, w tym 2 warunkowo. Rekomendacje warunkowe zakładały uprzednie wykorzystanie konwencjonalnych metod leczenia. Negatywna rekomendacja NCPE wiązała się z przedstawioną

ceną leku. Niemiecka agencja wskazała niewielką korzyść z zastosowania leku, bez jednoznacznej rekomendacji dotyczącej finansowania. Walijska AWMSG odstąpiła od oceny ze względu na stanowisko NICE. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na większą skuteczność octanu relugolixu-estradiolu-noretysteronu w porównaniu do placebo.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przeгляд nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).	NIE	Poruszono w rozdziale 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
LIBERTY 1/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
Stewart 2022	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.
LIBERTY LTE	
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.
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</i> (2021) 116:3 Supplement (e13)
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
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ACOG 2021	'Management of symptomatic uterine leiomyomas' (2021) <i>Obstetrics & Gynecology</i> , 137(6). doi:10.1097/aog.0000000000004401.
AOTMiT 2022	Agencja Oceny technologii Medycznych i Taryf Kacji. Available at: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Ryeqo_22_2022_BIP.pdf (Accessed: 26 June 2023).
Fuldeore 2016	Fuldeore MJ, Soliman AM. Patient-reported prevalence and symptomatic burden of uterine fibroids among women in the United States: findings from a cross-sectional survey analysis. <i>Int J Womens Health.</i> 2017 Jun 7;9:403-411. doi: 10.2147/IJWH.S133212. PMID: 28652819; PMCID: PMC5476627
G-Ba 2022	Suche (no date) Suche - Gemeinsamer Bundesausschuss. Available at: https://www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff=ryeqo (Accessed: 15 June 2023).
GUS	Główny Urząd Statystyczny. Dostęp online: https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2021,3,15.html
GVS 2022	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (2023) Home, National Health Care Institute. Available at: https://english.zorginstituutnederland.nl/ (Accessed: 15 June 2023).
Hartmann KE <i>et al.</i> 2019	Hartmann KE, Fannesbeck C, Surawicz T, Krishnaswami S, Andrews JC, Wilson JE, Velez-Edwards D, Kugley S, Sathe NA. Management of Uterine Fibroids. Comparative Effectiveness Review No. 195. (Prepared by the Vanderbilt Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00003-1.) AHRQ Publication No. 17(18)-EHC028-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; December 2017. doi: https://doi.org/10.23970/AHRQEPCCER195
HAS 2022	Ryeqo (rélugolix/noréthistérone/estradiol) (no date) Haute Autorité de Santé. Available at: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3341327/en/ryeqo-relugolix-norethisterone-estradiol (Accessed: 15 June 2023).
KRN 1999-2019	https://onkologia.org.pl/pl/raporty
MacCallum 2014	MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. <i>BMJ.</i> 2014 Jul 17;349:g4387
NCPE 2022	Relugolix with estradiol and norethisterone acetate (Ryeqo®). Hta ID: 21055: National Centre for Pharmacoeconomics (2023) National Centre for Pharmacoeconomics NCPE Ireland. Available at: https://www.ncpe.ie/relugolix-with-estradiol-and-norethisterone-acetate-ryeqo-hta-id-21055/ (Accessed: 15 June 2023).
NICE 2021	Overview: Heavy menstrual bleeding: Assessment and management: Guidance NICE. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/ng88 (Accessed: 15 June 2023)
NICE 2022	Overview: Relugolix–estradiol–norethisterone acetate for treating moderate to severe symptoms of uterine fibroids: Guidance (no date) NICE. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/ta832 (Accessed: 15 June 2023).

SNC 2022	Relugolix/estradiol/norethisterone acetate (Ryego) (no date) Scottish Medicines Consortium. Available at: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/relugolixestradiolnorethisterone-acetate-ryego-full-smc2442/ (Accessed: 15 June 2023).
Vilos G.A. <i>et al.</i> 2015	Vilos, G.A. et al. (2015) 'The management of uterine leiomyomas', <i>Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada</i> , 37(2), pp. 157–178. doi:10.1016/s1701-2163(15)30338-8.
Woźniak <i>et al.</i> 2017	Woźniak, S. et al. (2017) Farmakoterapia Mięśniaków macicy, <i>Ginekologia i Perinatologia Praktyczna</i> . Available at: https://journals.viamedica.pl/ginekologia_perinatologia_prakt/article/view/50747 (Accessed: 15 June 2023).
Zimmermann <i>et al.</i> 2021	Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefer M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. <i>BMC Womens Health</i> . 2012 Mar 26;12:6. doi: 10.1186/1472-6874-12-6. PMID: 22448610; PMCID: PMC3342149
Pozostałe publikacje	
ChPL Ryego	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ryego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ryego-epar-product-information_pl.pdf
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.

14. Załączniki

Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ryego stosowanego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, [REDACTED], Warszawa, 2023;

Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Ryego stosowanego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, [REDACTED], Warszawa, 2023;

Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Ryego stosowanego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, [REDACTED], Warszawa, 2023;

Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet i analiza racjonalizacyjna dla leku Ryego stosowanego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, [REDACTED], Warszawa, 2023;

Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla Ryego zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia znak OT.423.0.10.2023.2.IT.