



Rekomendacja nr 78/2023

z dnia 12 lipca 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**w sprawie oceny leku Ryeqo (Relugolixum + Estradiolum +
Norethisterone acetate)**

**w leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków
macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ryeqo, Relugolixum + Estradiolum + Norethisterone acetate, Tabletki powlekane, 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, 28, tabl., GTIN: 05997001370742 we wskazaniu leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, [redacted], [redacted], na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

W ocenie klinicznej pod uwagę wzięto wyniki badań LIBERTY 1 i LIBERTY 2, fazy przedłużonej LIBERTY LTE oraz badania oceniającego skutki odstawienia terapii - LIBERTY RWS, porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii w porównaniu z placebo.

Wyniki metaanalizy badań LIBERTY 1 i LIBERTY 2 wykazały, że stosowanie skojarzenia relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu wiązało się z istotną statystycznie poprawą w 24. tygodniu leczenia w porównaniu do placebo. Jednak analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami, takimi jak: niepewność wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania terapii skojarzonej relugolixu dłużej niż 104 tygodnie, niepewność związana z istotnością kliniczną ocenianych punktów końcowych, średni wiek pacjentek włączonych do badań wynosił 42 lata, brak oceny punktów końcowych dotyczących uniknięcia hospitalizacji, operacji lub innej metody inwazyjnej, a także stosunkowo niewielka liczebność populacji w uwzględnionych badaniach. Ponadto nie odnaleziono publikacji dotyczących efektywności praktycznej dla skojarzenia relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu, co skutkuje brakiem możliwości odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej.

Istotną kwestią jest również fakt, że celem leczenia produktem Ryeqo nie jest wyleczenie, ale łagodzenie objawów.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje na efektywność kosztową terapii relugolixu względem standardowego postępowania terapeutycznego (niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz suplementacja żelaza). Niemniej jednak część założeń wykorzystanych przy modelowaniu nie odnajduje swojego odzwierciedlenia w wytycznych klinicznych i opiniach ekspertów klinicznych. W modelu jako komparator przyjęto SoC, nie uwzględniając leczenia chirurgicznego, w tym metod chirurgicznych zachowujących funkcje rozrodcze,

aktualnie refundowanych w Polsce. Założono także brak możliwości ponownego leczenia z zastosowaniem Ryeqo po jego przerwaniu. Nie zidentyfikowano jednak, by zapisy ChPL Ryeqo odnosiły się do czasu trwania terapii oraz niemożności powrotu do stosowania leku. Dodatkowo, zdaniem eksperta klinicznego, istnieje możliwość wznowienia terapii po jej czasowym przerwaniu.

Należy mieć również na uwadze, że analiza wpływu na budżet wskazuje na [redacted] budżetu płatnika. Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwościami dotyczącymi liczebności populacji włączanej do terapii wnioskowaną technologią co wynika z faktu, że populacja kobiet z rozpoznaniem mięśniaków macicy jest znacznie większa niż prognozowana do stosowania leku w analizie wpływu na budżet, a niepewność związana jest z brakiem dokładnych danych umożliwiających precyzyjną ocenę populacji docelowej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Ryeqo, Relugolixum + Estradiolum + Norethisterone acetate, Tabletki powlekane, 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, 28, tabl., GTIN: 05997001370742; proponowana cena zbytu leku: [redacted]

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

Proponowana kategoria dostępności to lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, [redacted] w ramach nowej grupy limitowej. [redacted]

Problem zdrowotny

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.

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.

Mięśniaki macicy zniekształcające jamę macicy (podśluzówkowe i śródścienne) 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 ciąży 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.

Według danych NFZ w pierwszej połowie 2022 roku liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL), u których wykonano procedury z grup JGP M11-M15 wyniosła 68 801.

Alternatywna technologia medyczna

Wśród zalecanych przez wytyczne kliniczne opcji leczenia mięśniaków macicy wymienia się: terapię niehormonalną (kwas transeksamowy, 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).

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego leczenie mięśniaków opiera się głównie na leczeniu chirurgicznym, a także stosowaniu analogów GnRH oraz octanu uliprystalu (GIF wydał decyzje o wstrzymaniu w obrocie na terenie całego kraju produktów leczniczych zawierających octan uliprystalu).

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 poz. 49) nie ma obecnie refundowanych w ocenianym wskazaniu produktów.

Wnioskodawca wskazał, że obecnie brak jest technologii opcjonalnych dla Ryeqo.

Mając na względzie, że leczenie inwazyjne (tj. histerektomia, miomektomia, embolizacja tętnic macicznych) stanowi opcję terapeutyczną dla części wnioskowanej populacji wybór komparatorów uznano za niezasadny. Metody inwazyjne są właściwymi technologiami opcjonalnymi dla technologii wnioskowanej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Ryeqo zawiera substancje czynne: relugoliks, estradiol i octan noretysteronu.

Relugoliks jest niepeptydowym antagonistą receptora GnRH, który wiąże i hamuje receptory GnRH w przednim płacie przysadki mózgowej. Estradiol odpowiada hormonowi wytwarzanemu endogennie i jest silnym agonistą podtypów jądrowego receptora estrogenowego (ER). Octan noretysteronu jest syntetycznym progestagenem.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ryeqo jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badania dotyczące stosowania relugolixu w populacji pacjentów z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi związanymi z mięśniakami macicy:

- LIBERTY 1 oraz LIBERTY 2 (AI-Hendy 2021a, Stewart 2022) – randomizowane kontrolowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badania 3 fazy, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania relugolixu w populacji pacjentów z obfitymi krwawieniami

miesiączkowymi związanymi z mięśniakami macicy w porównaniu do placebo. W badaniu oceniano dwa schematy podaży relugolixu: skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu (przez 24 tygodnie) oraz relugolix w monoterapii (przez 12 tygodni) a następnie skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu (przez 12 tygodni). Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Do badania włączono:

- LIBERTY 1 – 387 pacjentów (populacja ITT) – interwencja: 128, interwencja opóźniona: 132, placebo: 127;
 - LIBERTY 2 – 381 pacjentów (populacja ITT) – interwencja: 125, interwencja opóźniona: 127, placebo: 129.
- LIBERTY LTE (Al-Hendy 2022) – otwarte, jednoramienne przedłużenie badań LIBERTY 1 oraz LIBERTY 2. Do badania 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 relugolixu. Do badania włączono 477 pacjentów (ITT);
- LIBERTY RWS (Al-Hendy 2021b, McClung 2021) – randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepione, badanie fazy 3., badające skutki odstawienia leku. Do badania kwalifikowano pacjentów, którzy ukończyli badanie LIBERTY LTE. Pacjentów ponownie zrandomizowano do grup terapii skojarzonej relugolixem (115 pacjentów) oraz placebo (113 pacjentów). Okres obserwacji wynosił 52 tygodnie (104 tygodnie łącznie z poprzednimi badaniami).

Ocenę wiarygodności badań LIBERTY 1, LIBERTY 2 oraz LIBERTY RWS przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego we wszystkich domenach określono jako niskie.

Badanie LIBERTY LTE oceniono na 7/8 punktów w skali NICE.

Przeprowadzono metaanalizę wyników z badań LIBERTY 1 oraz LIBERTY 2. Stwierdzono wysoką heterogeniczność statystyczną wyników w punktach końcowych: zmiana stężenia hemoglobiny we krwi w 24. tygodniu, zmiana objętości mięśniaka/mięśniaków macicy od wartości wyjściowej do 24. tygodnia, zmiana objętości macicy od punktu wyjściowego do 24. tygodnia. Dla punktów końcowych o wysokiej heterogeniczności zastosowano model efektów losowych w miejsce modelu efektów stałych.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie

Wykazano istotnie statystycznie różnice w zakresie odpowiedzi na leczenie (definiowaną jako osiągnięcie utraty krwi miesięczkowej poniżej <80 ml oraz ≥50% redukcję objętości utraconej krwi miesięczkowej) na korzyść terapii skojarzonej relugolixu (Rel-CT) w porównaniu z placebo (PLC):

- w 24. tygodniu terapii – OR (95%CI: 8,46; 19,94) = 12,98 (metaanaliza wyników LIBERTY 1 i LIBERTY 2);
- w 52. tygodniu terapii - OR(95%CI: 1,28; 4,15) = 2,31 (LIBERTY LTE).

Odpowiedź na leczenie:

- w 24. tygodniu terapii stwierdzono łącznie u 183 z 253 (72,3%) pacjentów w grupach Rel-CT badań LIBERTY 1 i LIBERTY 2 oraz 43 z 256 (16,8%) pacjentów w grupach placebo (metaanaliza wyników LIBERTY 1 i LIBERTY 2);
- 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 (LIBERTY LTE).

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

Zmiana objętości utraconej krwi miesięczkowej

Metaanaliza wyników badań LIBERTY 1 i LIBERTY 2 wykazały istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii skojarzonej relugoliku w porównaniu do placebo w zakresie zmiany objętości utraconej krwi miesięczkowej (MD (95%CI: -74,33; -54,73) = -64,53).

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 LIBERTY 1 i LIBERTY 2 oraz 21 z 151 (13,9%) pacjentów w grupach placebo. Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej terapię skojarzoną relugoliku w porównaniu do placebo (OR (95%CI: 2,88; 9,23)= 5,16).

Odsetek pacjentek z wyjściowym poziomem hemoglobiny $\leq 10,5$ 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 $\leq 10,5$ g/dl) w 24. tygodniu terapii stwierdzono łącznie u 34 z 61 (55,7%) pacjentów w grupach Rel-CT badań LIBERTY 1 i LIBERTY 2 oraz 7 z 60 (11,7%) pacjentów w grupach placebo. Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej terapię skojarzoną relugoliku w porównaniu do placebo (OR (95%CI 1,26; 69,37) = 9,34).

W badaniu LIBERTY LTE wzrost wartości hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (u pacjentów z wyjściowym poziomem hemoglobiny $\leq 10,5$ 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.

Zmiana objętości mięśniaka/mięśniaków macicy

Wyniki metaanalizy badań LIBERTY 1 i LIBERTY 2 wykazały istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii skojarzonej relugoliku w porównaniu do placebo w zakresie zmiany objętości mięśniaka/mięśniaków macicy do 24. tygodnia terapii (MD (95%CI: -13,13; -9,01)= -11,07).

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

Zmiana objętości macicy

Wykazano istotnie statystycznie różnice w zakresie odpowiedzi na leczenie zmiany objętości macicy na korzyść terapii skojarzonej relugoliku (Rel-CT) w porównaniu z placebo (PLC):

- w 24. tygodniu terapii – MD (95%CI: -16,45; -10,96) = -13,71 (metaanaliza wyników LIBERTY 1 i LIBERTY 2);
- w 52. tygodniu terapii – MD (95%CI: -11,13; -3,87) = -7,5 (LIBERTY LTE).

Jakość życia

Metaanaliza wyników badań LIBERTY 1 i LIBERTY 2 wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść terapii skojarzonej relugoliku w porównaniu do placebo w zakresie oceny jakości życia ocenianą w skalach:

- BPD (ang. *Bleeding and Pelvic Discomfort scale*) – skala krwawienia i dyskomfortu w obrębie miednicy – MD (95%CI: -36,62; -25,38) = -31,00;
- UFS-QoL (ang. *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Symptom Severity Scale*) – skala nasilenia objawów mięśniaków macicy i jakości życia – MD (95%CI: -26,46; -16,34) = -21,40;
- HR-QoL (ang. *Health Related Quality of Life*) – skala jakości życia oparta na zdrowiu - MD (95%CI: 19,30; 29,70) = 24,50.

W badaniu LIBERTY LTE nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie jakości życia.

Bezpieczeństwo

Metaanaliza wyników badań LIBERTY 1 i LIBERTY 2 w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść relugoliku w występowaniu kaszlu w porównaniu do placebo (OR (95%CI: 0,02; 0,70) = 0,13). Dla pozostałych punktów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych między grupami.

W badaniu LIBERTY LTE zaobserwowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych między grupami w ciągu 52. tygodni. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

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) – brak IS.

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%. Wyniki nie były statystycznie znamienne.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Ryeqo najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi wynikającymi ze stosowania produktu były uderzenia gorąca (8,3%) i krwawienie z macicy (4,7%).

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- 28-tygodniowe długoterminowe, przedłużone badanie LIBERTY nie miało charakteru porównawczego. Analizy przeprowadzono w podgrupie pacjentek, które ukończyły badania LIBERTY i kwalifikowali się do badania uzupełniającego;
- niepewność wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania terapii skojarzonej relugoliku dłużej niż 104 tygodnie;
- stosunkowo niewielka liczebności populacji w uwzględnionych badaniach, biorąc pod uwagę duże rozpowszechnienie choroby;
- 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 relugoliku, niezależnie od przyjmowanego leku w badaniu macierzystym;

- we włączonych badaniach nie oceniano punktów końcowych dotyczących uniknięcia hospitalizacji czy uniknięcia operacji (czy innej metody inwazyjnej).
- nie odnaleziono publikacji dotyczących efektywności praktycznej dla skojarzenia relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu, przez co brak jest odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. *Cost-utility analysis*, CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent).

W analizie uwzględniono koszt leku, koszt leczenia towarzyszącego (suplementacja żelaza, leczenie bólu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi), koszt zasobów opieki zdrowotnej oraz koszt związany z operacjami.

Uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu Ryeqo w miejsce terapii standardowej (SoC) jest [redacted], zarówno w perspektywie NFZ jak i wspólnej oraz [redacted]

Oszacowany ICUR dla porównania Ryeqo vs SoC wyniósł:

- w perspektywie NFZ: [redacted]
- w perspektywie wspólnej: [redacted]

Wartość ICUR znajduje się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, niezależnie od perspektywy oraz wariantu [redacted].

Przy oszacowanej wartości ICUR wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu wynosi:

- [redacted] w perspektywie NFZ
- [redacted] w perspektywie wspólnej.

Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto w obu perspektywach [redacted].

Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że spośród testowanych parametrów największy wpływ na wyniki analizy miało:

[redacted]

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, [redacted]

Ograniczenia

Parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w analizie klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modelu zastosowanego w analizie użyteczności kosztów. Dodatkowa niepewność wiąże się z przyjętym modelem opartym na rodzajach stosowanej terapii, a nie stanów zdrowia.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie (RCT) wskazujące na wyższość terapii skojarzonej relugolixu (rozumianej jako istotnej statystycznej różnicy na korzyść ocenianej technologii) wobec komparatora.

W związku z powyższym nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I. oraz [redacted] pacjentów w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Ryego spowoduje z perspektywy [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted].

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest pewna niepewność związana z oszacowaniem populacji.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na wprowadzeniu na rynek tańszych odpowiedników dla: Tysabri (netalizumab) oraz Synagis (paliwizumab). Założone, że odpowiedniki

będą miały cenę niższą o 75% od produktów oryginalnych. Zaproponowane rozwiązanie pozwoli uwolnić środki w wysokości 49,7 mln rocznie.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021 (Wielka Brytania);
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2021 (USA);
- The Agency for Healthcare Research and Quality's / The American Academy of Family Physicians (AHRQ / AAFP) 2019 (USA);
- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGP) 2017 (Polska);
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) 2019 (Kanada).

Odnalezione wytyczne wskazują, 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 transeksamowy, 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 ścisłe monitorowanie ze względu na ryzyko uszkodzenia czynności wątroby.

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 USA (tj. w 2021 r.).

Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono rekomendacje:

- Haute Autorité de Santé - HAS 2023 (pozytywna);
- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2022 (pozytywna);
- Scottish Medicines Consortium - SMC 2022 (pozytywna warunkowa);
- Vergoeding van extramurale geneesmiddelen – GVS 2022 (pozytywna warunkowa);
- National Centre for Pharmacoeconomics – NCPE 2022 (negatywna).
- Der Gemeinsame Bundesausschuss - G-BA 2022 (nieznaczna dodatkowa korzyści w porównaniu z komparatorami);

W pozytywnych rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na większą skuteczność octanu relugolixu-estradiolu-noretysteronu w porównaniu do placebo w zmniejszaniu obfitych krwawień miesięczkowych. Pozytywne warunkowe rekomendacje wskazują na ewentualne stosowanie octanu relugolixu-estradiolu-noretysteronu po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu i braku możliwości leczenia chirurgicznego.

Negatywna rekomendacja NCPE wynikała z propozycji ceny leku.

W rekomendacji G-BA wykazano niewielką dodatkową korzyść ze stosowania Relugolix / Estradiolu / octanu noretysteronu w odniesieniu do terapii porównawczej (obserwacji).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ryeqo jest finansowany w [redacted] tj. w Austrii, Danii, Finlandii, Hiszpanii, Holandii, Luksemburgu, Niemczech, Norwegii, Słowacji, Słowenii, Szwecji oraz na Węgrzech. Najczęściej poziom refundacji ze środków

publicznych wynosi 100%, z wyjątkiem Finlandii (40%), Węgier (90%) oraz Słowacji (434,00 zł). Jedynie w Hiszpanii stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.04.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.541.2023.2.MKO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego: Ryeqo, Relugolixum + Estradiolum + Norethisterone acetate, Tabletki powlekane, 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, 28, tabl., GTIN: 05997001370742, w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2023 z dnia 10 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Ryeqo (relugolixum + estradiolum + norethisterone acetate) we wskazaniu: w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2023 z dnia 10 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Ryeqo (relugolixum + estradiolum + norethisterone acetate) we wskazaniu: w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym
2. Raport Nr: OT.423.0.10.2023. Wniosek o objęcie refundacją leku Ryeqo we wskazaniu: w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym". Data ukończenia: 28.06.2023.