

Skojarzenie relugoliksu, estradiolu
i octanu noretysteronu (Ryeqo[®])
w objawowym leczeniu endometriozy
u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym

Analiza ekonomiczna

Warszawa, luty 2025

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konsultacje

[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

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

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
1 Wprowadzenie	8
1.1 Cel analizy.....	8
1.2 Komparatory	8
1.3 Populacja	8
1.4 Typ analizy ekonomicznej.....	9
1.5 Perspektywa.....	9
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	10
1.7 Cena przedmiotowej technologii.....	10
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	11
1.9 Ustalanie ceny progowej	11
2 Metodyka analizy	12
2.1 Ogólna charakterystyka.....	12
2.2 Opis modelu.....	12
2.3 Parametry kliniczne.....	15
2.3.1 Odpowiedź na leczenie	16
2.3.2 Postępowanie w przypadku braku odpowiedzi/przerwania leczenia.....	17
2.3.3 Leki przeciwbólowe	19
2.3.4 Terapia uzupełniająca (<i>add-back</i>)	20
2.3.5 Przerwanie leczenia	21
2.3.6 Nawrót bólu po operacji	22
2.3.7 Śmiertelność	23
2.3.8 Zdarzenia niepożądane	24
2.3.9 Zdarzenia sercowo-naczyniowe	26
2.3.10 Zmiana gęstości mineralnej kości i ryzyko złamania	28
2.3.11 Powikłania związane z operacją	29
2.4 Użyteczności	30
2.4.1 Wartości użyteczności dla stanów w modelu	30
2.4.2 Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	35
2.4.3 Dekrement użyteczności związany z zabiegiem operacyjnym	36
2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty.....	39
2.6 Zestawienie parametrów.....	54
2.7 Zakres analizy wrażliwości.....	54
2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości	54
2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	56

2.8	Walidacja modelu	58
2.8.1	Walidacja wewnętrzna	58
2.8.2	Walidacja zewnętrzna	58
2.8.3	Walidacja konwergencji	58
3	Wyniki	60
3.1	Wyniki analizy podstawowej	60
3.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	64
3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	72
4	Ograniczenia	76
5	Dyskusja.....	78
6	Wnioski końcowe	79
Aneks 1. Przegląd użyteczności		80
Użyteczności dla pacjentek z endometriozą		80
Metodyka przeglądu		80
Wyniki przeglądu		80
Omówienie włączonych badań		82
Dekrement użyteczności związany z operacją		84
Metodyka przeglądu		84
Wyniki przeglądu		85
Omówienie włączonych badań		87
Dekrement użyteczności związany z uderzeniami gorąca		88
Metodyka przeglądu		88
Wyniki przeglądu		89
Omówienie włączonych badań		91
Dekrement użyteczności związany z bólem głowy		91
Metodyka przeglądu		91
Wyniki przeglądu		92
Omówienie włączonych badań		94
Dekrement użyteczności związany z depresją		95
Metodyka przeglądu		95
Wyniki przeglądu		95
Omówienie włączonych badań		98
Dekrement użyteczności związany z nadciśnieniem		99
Metodyka przeglądu		99
Wyniki przeglądu		99
Omówienie włączonych badań		101
Dekrement użyteczności związany z powikłaniami po zabiegu chirurgicznym		103
Metodyka przeglądu		103

Wyniki przeglądu	103
Omówienie włączonych badań	105
Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych.....	106
Metodyka przeglądu	106
Wyniki przeglądu	107
Omówienie włączonych badań i wnioski	109
Aneks 3. Zestawienie parametrów.....	111
Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel.....	117
Aneks 5. Metodyka i wyniki badania ankietowego.....	119
Cel i zakres badania	119
Metodyka	119
Wyniki.....	119
Informacja dotycząca konfliktu interesów ankietowanych.....	126
Spis rysunków	127
Spis tabel	128
Bibliografia	132

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
BMD	gęstość mineralna kości (ang. <i>bone mineral density</i>)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
CT	terapia skojarzona (ang. <i>combination therapy</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>daily defined dose</i>)
DEXA	absorpcjometria podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (ang. <i>dual energy x-ray absorptiometry</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
GnRH	hormon uwalniający gonadotropiny (ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i>)
HDL	lipoproteina o dużej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i>).
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
mITT	zmodyfikowana populacja zgodnie z intencją leczenia (ang. <i>modified intention-to-treat</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMPP	ból miednicy niezwiązany z miesiączką (ang. <i>non-menstrual pelvic pain</i>)
NRS	numeryczna skala oceny (ang. <i>numeric rating scale</i>)
OLE	<i>open label extension</i>
PLN	polski złoty
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SBP	ciśnienie skurczowe (ang. <i>systolic blood pressure</i>).
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Ryeqo® [relugoliks/estradiol/octan noretysteronu, terapia określana w dokumencie jako relugoliks CT (ang. *combination therapy*)], tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zlecniodawcę analizy obejmuje jedną prezentację preparatu Ryeqo®:

- 28 tabletek; 40 mg + 1 mg + 0,5 mg.

Metoda

W analizie założono finansowanie preparatu Ryeqo® w katalogu A1 – leki refundowane dostępne w aptece na receptę, przy wysokości limitu finansowania: [REDAKTOWANE] Preparat wydawany ma być z odpłatnością 30%. Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS).

W niniejszej analizie ekonomicznej porównano koszty i efekty terapii z wykorzystaniem preparatu Ryeqo® z kosztami i efektami leczenia agonistami GnRH, które są obecnie stosowane w II linii leczenia objawowej endometriozy w Polsce.

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości preparatu Ryeqo® nad terapią agonistami GnRH w populacji dorosłych kobiet z objawową endometriozą), przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR). Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2023] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Do wykonania analizy wykorzystano model (zaimplementowany w programie MS Excel), stworzony na zlecenie wnioskodawcy. Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych, tablic śmiertelności, zużycia zasobów wskazanego przez ekspertów klinicznych. Zastosowano model Markowa. Model symuluje wyniki uzyskiwane w populacji pacjentek z objawową endometriozą. W modelu uwzględniono 12 unikalnych stanów zdrowia. W celu odzwierciedlenia klinicznych i ekonomicznych aspektów dotyczących decyzji terapeutycznych podejmowanych w stosunku do pacjentek z endometriozą, model oparto na stanach odpowiadających odpowiedzi na leczenie, tj. odpowiedzi na zastosowaną farmakoterapię/leczenie chirurgiczne. Głównym źródłem danych klinicznych wykorzystanych w analizowanym modelu są wyniki badań SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w połączeniu z danymi z recenzowanych publikacji, opinii ekspertów i innych publicznie dostępnych danych. Głównym źródłem wartości użyteczności były dane zaimplementowane przez autorów modelu, tj. użyteczności oszacowane w oparciu o wyniki badań SPIRIT 1 i 2 oraz dekrementy użyteczności oblikowane w danych literaturowych. Wykonano również własny przegląd opublikowanych wartości użyteczności/dekrementów użyteczności – dane testowane w ramach analizy wrażliwości. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, dane sprzedażowe NFZ) i dane z obwieszczenia MZ. Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych. Niepewność parametrów testowano zarówno za pomocą jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości (DSA), w której wpływ na ICUR ocenia się poprzez zmianę jednego parametru w danym czasie, jak i probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA), w której niepewność wszystkich parametrów zmienia się jednocześnie.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanych umów podziału ryzyka. W niniejszym streszczeniu ograniczono opis wyników do wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka, ze względu na fakt, że dla płatnika publicznego są to najistotniejsze i najbardziej informatywne wyniki.

Wyniki

Terapia preparatem Ryeqo® okazała się **droższa** od terapii agonistami GnRH [REDACTED]. Oszacowany ICUR znajdował się **poniżej** progu opłacalności i wynosił 31 349 PLN/QALY. Jednokierunkowa oraz probabilistyczna analiza wrażliwości, nie zmieniły wnioskowania analizy podstawowej. W przypadku wszystkich testowanych scenariuszy, uzyskano wartości współczynnika ICUR poniżej progu opłacalności. Prawdopodobieństwo, że leczenie preparatem Ryeqo® w porównaniu z agonistami GnRH jest kosztowo efektywne w przypadku perspektywy NFZ (dla progu 217 641 PLN/QALY) wynosi 100%.

Tab. 1. Podsumowanie wyników z perspektywy NFZ.

Kategoria	Ryeqo®	Agonista GnRH	Różnica
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa NFZ			
Całkowite koszty [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	31 349

ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); LY – lata życia (ang. *Life Years*); n.d. – nie dotyczy; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*).

Terapia preparatem Ryeqo® okazała się **droższa** od terapii agonistami GnRH [REDACTED]. Oszacowany ICUR znajdował się **poniżej** progu opłacalności i wynosił 41 138 PLN/QALY. Jednokierunkowa oraz probabilistyczna analiza wrażliwości, nie zmieniły wnioskowania analizy podstawowej. W przypadku wszystkich testowanych scenariuszy, uzyskano wartości współczynnika ICUR poniżej progu opłacalności. Prawdopodobieństwo, że leczenie preparatem Ryeqo® w porównaniu z agonistami GnRH jest kosztowo efektywne w przypadku perspektywy wspólnej (dla progu 217 641 PLN/QALY) wynosi 100%.

Tab. 2. Podsumowanie wyników z perspektywy wspólnej.

Kategoria	Ryeqo®	Agonista GnRH	Różnica
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa NFZ			
Całkowite koszty [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	41 138

ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); LY – lata życia (ang. *Life Years*); n.d. – nie dotyczy; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*).

Podsumowanie

Analiza wykazała, że leczenie preparatem Ryeqo® jest droższe od leczenia agonistami GnRH, ale w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY dla wnioskowanej interwencji, co zostało potwierdzone zarówno w wynikach analizy podstawowej, scenariuszowej oraz probabilistycznej. Wyniki analizy wykazały, że terapia preparatem Ryeqo® jest technologią kosztowo-efektywną. Współczynnik użyteczności kosztów znajduje się znacznie poniżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności zarówno dla analizy podstawowej jak i dla wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Ryeqo® [relugoliks/estradiol/octan noretysteronu, terapia określana w dokumencie jako relugoliks CT (ang. *combination therapy*)], tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje jedną prezentację preparatu Ryeqo®:

- 28 tabletek; 40 mg + 1 mg + 0,5 mg.

1.2 Komparatory

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące komparatory dla leczenia preparatem Ryeqo®:

- agonistów GnRH;
- BSC, najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*);
- leczenie chirurgiczne.

W niniejszej analizie ekonomicznej, jako technologię opcjonalną dla wnioskowanej interwencji uwzględniono agonistów GnRH. Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentek z objawową endometriozą, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczących postępowania u kobiet z endometriozą [Kedzia 2024], agoniści GnRH wymieniani są jako terapia drugiego rzutu, stosowana w przypadku leczenia objawowej endometriozy (tj. bólu związanego z endometriozą). Taką samą rekomendację, tj. leczenie drugiego rzutu posiadają również antagoniści GnRH, tj. wnioskowane leczenie skojarzone relugoliks/estradiol/octan noretysteronu. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, jako technologię opcjonalną dla wnioskowanej interwencji uwzględniono agonistów GnRH. Wybór komparatora wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Ryeqo®].

Wybór powyższych komparatorów jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

1.3 Populacja

Populacja uwzględniona w modelu odpowiada dorosłym kobietom w wieku rozrodczym z objawową endometriozą, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie. Wyjściowe dane demograficzne w modelu ekonomicznym przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badań SPIRIT 1 i SPIRIT 2 [Giudice 2022] – badania rejestracyjne

dla wnioskowanej terapii skojarzonej. Na podstawie wyników wyżej wymienionych badań, preparat Ryeqo® uzyskał rejestrację we wnioskowanym wskazaniu. Dane dotyczące cholesterolu całkowitego, HDL, skurczowego ciśnienia krwi, odsetka osób palących oraz odsetka osób z cukrzycą, wykorzystywane są w celu oszacowania ryzyka wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego. Część parametrów przyjęto na podstawie danych z CSR (*Clinical Study Report*), część raportowana była w głównej publikacji do badań SPIRIT 1 i 2 oraz w suplemencie do głównej publikacji. W Tab. 3 podsumowano wyjściowe dane demograficzne uwzględnione w analizowanym modelu ekonomicznym.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym założono, że wnioskowana populacja rozpoczyna modelowanie w wieku 18 lat – scenariusz dodany w związku z uzupełnieniem wymagań minimalnych.

Tab. 3. Wyjściowe dane demograficzne.

Kategoria	Wartość
Wiek [lata]	33,88
Powierzchnia ciała [m ²]*	1,71
Masa ciała [kg]*	70,4
Cholesterol całkowity [mg/dL]	182,36
HDL [mg/dL]	62,58
Skurczowe ciśnienie krwi [mmHg]*	115,72
Odsetek osób palących [%]*	17,1%
Odsetek osób z cukrzycą [%]*	7,1%

HDL – lipoproteina o dużej gęstości (ang. *high density lipoprotein*).

* Dane z CSR.

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości preparatu Ryeqo® nad terapią agonistami GnRH w populacji dorosłych kobiet z objawową endometriozą), przeprowadzono analizę kosztów - użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR).

Wybrany typ analizy ekonomicznej wynika również z populacji, w której przedmiotowy lek jest wnioskowany. Objawy związane z samą endometriozą, niektórymi stosowanymi schematami leczenia, a w niektórych przypadkach koniecznością leczenia operacyjnego, negatywnie wpływają na jakość życia [Warzecha 2020]. Pacjentki z objawowym przebiegiem choroby charakteryzują się wyższym poziomem stresu i zmęczenia w życiu codziennym [Lagana 2015].

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2023] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy

Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Za autorami modelu, w ramach analizy podstawowej uwzględniono horyzont czasowy do wystąpienia menopauzy. Wnioskowaną populację stanowią dorosłe kobiety w wieku rozrodczym. Endometrioza, dotyczy przede wszystkim kobiet w wieku reprodukcyjnym. W wieku pomenopauzalnym jest diagnozowana rzadko (częstość zachorowań u kobiet w wieku pomenopauzalnym szacuje się na 2-5% wszystkich przypadków, z czego większość zanotowano u kobiet stosujących estrogenową hormonalną terapię zastępczą) [Spaczyński 2011]. Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie GUS, średni wiek pojawiania się menopauzy u Polek to ok. 49 lat (górna granica wieku rozrodczego w Polsce). Przy uwzględnieniu wejściowego wieku pacjentek na poziomie 34 lat, horyzont analizy zamyka się w 15 latach. W ramach analizy wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy, tj. 2 lata (horyzont zgodny z czasem trwania badań SPIRIT 1/2, faza zaślepienia 24 tygodnie + faza wydłużona 80 tygodni, co łącznie daje 104 tygodnie [Becker 2024]).

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy [AOTMiT 2016]:

- 0,0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych.

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany $t = 0$) wartość (PV , ang. *present value*) kosztu c_T poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania r (np. $r = 5\%$) przyjęto:

$$PV = c_T \times (1 + r)^{(-T)}$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów i do innych stóp dyskontowych. Dyskontowanie obowiązuje od 2. roku analizy.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy jednej prezentacji produktu leczniczego Ryeqo®:

- 28 tabletek; 40 mg + 1 mg + 0,5 mg.

Produkt leczniczy Ryeqo® jest obecnie refundowany w leczeniu ciężkich objawów mięśniaków macicy.

Wnioskowane jest rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Ryeqo® o objawowe leczenie endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie. Wnioskowana jest refundacja ze środków publicznych w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) przy odpłatności 30%. Wnioskowana jest refundacja w ramach grupy limitowej: 78.3, Hormony podwzgórza i przysadki – antygonadotropiny w skojarzeniu z analogami hormonów. W ramach powyżej wymienionej grupy finansowany jest jedynie preparat Ryeqo®.

Zestawienie cen wnioskowanego preparatu Ryeqo® przedstawiono w poniższej tabeli (patrz Tab. 4).

Tab. 4. Ceny Ryeqo®.

Kategoria	Ryeqo® (28 tabletek; 40 mg + 1 mg + 0,5 mg).
Cena zbytu netto (PLN)	
Urzędowa cena zbytu (PLN)	
Cena hurtowa brutto (PLN)	
Cena detaliczna (PLN)*	
Wysokość limitu finansowania (PLN)	
Odpłatność (%)	
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	
Koszt NFZ (PLN)	
Liczba DDD w opakowaniu	
Koszt DDD z perspektywy NFZ (PLN)	
Koszt DDD z perspektywy wspólnej (PLN)	

DDD – zdefiniowana dawka dobową; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

* Cena detaliczna wyznaczona przy wykorzystaniu zasad naliczania marży detalicznej, które obowiązują od 01.01.2025.

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (Ryeqo®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 217 641 PLN/QALY.

Ceny progowe szacowano w oparciu o wartości ICUR. Szczegółowy mechanizm wyznaczania cen progowych przedstawiono w arkuszu „Results” w załączonym modelu ekonomicznym (arkusz MS Excel). Ze względu na fakt, że wnioskowana jest refundacja Ryeqo® w ramach grupy limitowej, w której podstawą limitu jest wnioskowany preparat Ryeqo® 40 mg + 1 mg + 0,5 mg tabletki powlekane, 28 szt., w celu obliczenia cen progowych wykorzystano makro umożliwiające przeprowadzenie analizy warunkowej bazujące na poleceniu szukaj wyniku.

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

Do wykonania analizy wykorzystano model (zaimplementowany w programie MS Excel), stworzony na zlecenie wnioskodawcy. Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych, tablic śmiertelności, zużycia zasobów wskazanego przez ekspertów klinicznych.

Zastosowano model Markowa. Wybór tego modelu jest zgodny z poprzednimi modelami, które oceniały różne interwencje stosowane w leczeniu endometriozy [Bohn 2021, Arakawa 2018, Grand 2019, Dai 2021, Leonardi 2019, Sanghera 2016, Wang 2019]. Model symuluje wyniki uzyskiwane w populacji pacjentek z objawową endometriozą. W modelu uwzględniono 12 unikalnych stanów zdrowia. W celu odzwierciedlenia klinicznych i ekonomicznych aspektów dotyczących decyzji terapeutycznych podejmowanych w stosunku do pacjentek z endometriozą, model oparto na stanach odpowiadających odpowiedzi na leczenie, tj. odpowiedzi na zastosowaną farmakoterapię/leczenie chirurgiczne. Model umożliwia m.in. porównanie leczenia preparatem Ryeqo® z leczeniem agonistami GnRH, które są obecnie stosowane w II linii leczenia objawowej endometriozy w Polsce. Głównym źródłem danych klinicznych wykorzystanych w analizowanym modelu są wyniki badań SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w połączeniu z danymi z recenzowanych publikacji, opinii ekspertów i innych publicznie dostępnych danych. Głównym źródłem wartości użyteczności były dane zaimplementowane przez autorów modelu, tj. użyteczności oszacowane w oparciu o wyniki badań SPIRIT 1 i 2 oraz dekrementy użyteczności obliczone w danych literaturowych. Wykonano również własny przegląd opublikowanych wartości użyteczności/dekrementów użyteczności – dane testowane w ramach analizy wrażliwości. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, dane sprzedażowe NFZ) i dane z obwieszczenia MZ. Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych.

Wyniki przedstawione w modelu to koszty całkowite (sumaryczne i podzielone na kategorie kosztów) i lata życia skorygowane o jakość (QALY), na podstawie których obliczany jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) oraz lata życia (LY). Niepewność parametrów testowano zarówno za pomocą jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości (DSA), w której wpływ na ICUR ocenia się poprzez zmianę jednego parametru w danym czasie, jak i probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA), w której niepewność wszystkich parametrów zmienia się jednocześnie.

2.2 Opis modelu

W analizie wykorzystano model Markowa. Modele łańcucha Markowa (MCM) są dobrze dostosowane do schorzeń, które wiążą się z ciągłym „ryzykiem” w postaci nawracających zdarzeń zdrowotnych, takich jak endometrioza. W MCM zakłada się, że pacjent znajduje się w określonym stanie zdrowia, a zdarzenia modeluje się jako przejścia między stanami, którym przypisuje się daną wartość użyteczności i koszty leczenia. MCM zastosowano ze względu na stosunkowo długi horyzont czasowy wymagany do uchwycenia wpływu ocenianego leczenia na ostateczne wyniki i koszty oraz potrzebę modelowania stosunkowo

złożonego zestawu wzajemnie powiązanych stanów zdrowia, aby dokładnie odzwierciedlić leczenie objawowej endometriozy. MCM zastosowano również ze względu na krótki horyzont czasowy badań SPIRIT w stosunku do horyzontu czasowego uwzględnionego w ramach niniejszej analizy ekonomicznej oraz potrzebę oszacowania długoterminowych wyników dla kolejnych stanów zdrowia (tj. takich, do których przechodzą pacjenci po rozpoczęciu leczenia).

Strukturę modelu opracowano na podstawie: projektu badań SPIRIT, w których oceniano leczenie skojarzone relugoliksi/estradiolu/octanu noretysteronu; wcześniejszych modeli ekonomicznych, w których oceniano leczenie objawowej endometriozy zidentyfikowanych na podstawie ukierunkowanego przeglądu literatury [Bohn 2021, Arakawa 2018, Grand 2019, Dai 2021, Leonardi 2019, Sanghera 2016, Wang 2019] oraz wytycznych dotyczących postępowania z pacjentkami z endometriozą [Becker 2022]. Struktura modelu została również zatwierdzona przez ekspertów klinicznych podczas globalnej rady doradczej.

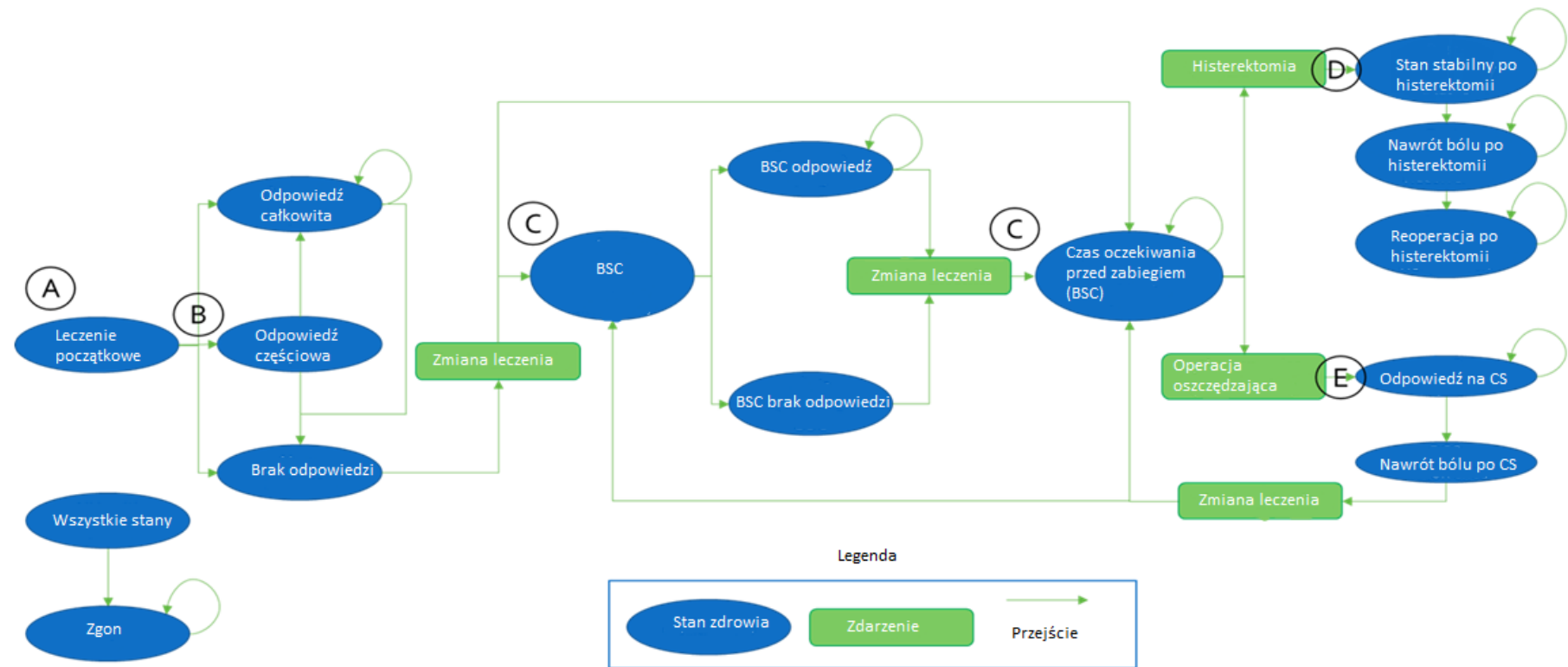
Stany uwzględnione w modelu zdefiniowano na podstawie następujących danych:

- Odpowiedzi na leczenie;
- Sposobów leczenia farmakologicznego endometriozy;
- Rodzaju zastosowanej operacji (tj. oszczędzająca, histerektomia);
- Nawrotu bólu po wykonanym zabiegu operacyjnym;
- Statusu życiowego (tj. żywy lub martwy).

W modelu uwzględniono następujące stany zdrowia (patrz Rys. 1):

- Leczenie początkowe (relugoliks CT lub agoniści GnRH):
 - Całkowita odpowiedź na leczenie;
 - Częściowa odpowiedź na leczenie;
 - Brak odpowiedzi na leczenie;
- BSC:
 - Odpowiedź na leczenie BSC;
 - Brak odpowiedzi na leczenie BSC;
- Czas oczekiwania przed zabiegiem;
- Stan stabilny po wykonanym zabiegu histerektomii;
- Nawrót bólu po wykonanym zabiegu histerektomii;
- Reoperacja po uprzednio wykonanym zabiegu histerektomii;
- Odpowiedź na leczenie po wykonanym zabiegu oszczędzającym;
- Nawrót bólu po wykonanym zabiegu oszczędzającym;
- Zgon.

Rys. 1. Schemat modelu Markova.



Skróty: BSC = najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); CS = operacja oszczędzająca (ang. *conservative surgery*)

Długość cyklu w analizowanym modelu ekonomicznym wynosi 3 miesiące. Wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie w stanie zdrowia „Leczenie początkowe” (A). Odpowiedź na leczenie można ocenić po trzech lub sześciu miesiącach (B). W analizie podstawowej uwzględniono ocenę odpowiedzi po 6 miesiącach leczenia (moment odpowiadający dwóm cyklom modelu) – główne punkty końcowe w badaniach SPIRIT oceniane były po 24 tygodniach leczenia. Po 6 miesiącach odpowiedź na leczenie oceniana jest u wszystkich pacjentów. Osoby, u których wystąpiła całkowita odpowiedź, przechodzą w stan zdrowia „Całkowita odpowiedź na leczenie” i kontynuują leczenie do końca horyzontu modelu, jeśli odpowiedź się utrzyma. Pacjenci, którzy nie spełniają kryteriów całkowitej odpowiedzi, przechodzą do kategorii „Brak odpowiedzi na leczenie”. Model uwzględnia także stan zdrowia związany z częściową odpowiedzią, jednakże jest on aktywny tylko wtedy, gdy odpowiedź ocenia się po 3 miesiącach i dlatego nie jest uwzględniany w analizie podstawowej.

Tylko pacjenci, u których uzyskano całkowitą odpowiedź, kontynuują aktywne leczenie. Pacjenci bez odpowiedzi kończą leczenie i przez jeden cykl pozostają w stanie zdrowia „Brak odpowiedzi na leczenie”, co odzwierciedla czas, jaki lekarz potrzebuje na ocenę, jakie dalsze leczenie otrzymają, a następnie na zmianę leczenia (C) na BSC lub poddanie się operacji w celu opanowania występujących objawów endometriozy. BSC obejmuje terapię hormonalną z lekami przeciwbólowymi lub bez nich. Opcje chirurgiczne obejmują chirurgię oszczędzającą (laparoskopię) lub histerektomię. Niektórzy pacjenci mogą preferować lub zalecić usunięcie jednego lub obu jajników w ramach histerektomii (mogą mieć wykonany zabieg owariektomii). Odsetek pacjentów poddawanych zabiegowi owariektomii jest definiowany przez użytkownika modelu. W przypadku operacji jako kolejnego leczenia, w modelu uwzględniono parametr dotyczący czasu oczekiwania na zabieg, który również jest definiowany przez użytkownika. W modelu uwzględniono, że w czasie oczekiwania na operację pacjenci otrzymują BSC.

Jeśli pacjentka zostanie poddana histerektomii, przechodzi do (D) stanu „Stan stabilny po wykonanym zabiegu histerektomii” i pozostaje w nim do czasu nawrotu bólu (nawrót po histerektomii), kiedy to decyduje się na leczenie hormonalne (np. BSC) lub dodatkową operację („Reoperacja po uprzednio wykonanym zabiegu histerektomii”), która we wszystkich przypadkach jest wycięciem jajników. Jeśli pacjentka zostanie poddana operacji oszczędzającej, przechodzi do (E) stanu „Odpowiedź na leczenie po wykonanym zabiegu oszczędzającym” i pozostaje w nim do czasu nawrotu bólu. W przypadku nawrotu bólu pacjentki mogą poddać się dodatkowej operacji lub zastosować BSC. Pacjentki mogą przejść do stanu „Zgonu” ze wszystkich stanów modelu.

W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.3 Parametry kliniczne

Głównymi źródłami danych wykorzystywanych do określenia skuteczności terapii relugoliks CT są badania fazy 3 SPIRIT 1 i SPIRIT 2. Obydwa badania były międzynarodowymi, 24-tygodniowymi, randomizowanymi, podwójnie zaślepienymi badaniami kontrolowanymi placebo, z udziałem kobiet w wieku 18-50 lat (kobiety przed menopauzą) z umiarkowanym do ciężkiego bólem związanym z endometriozą.

2.3.1 Odpowiedź na leczenie

W modelu uwzględniono trzy różne odpowiedzi na leczenie: odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową i brak odpowiedzi. Model pozwala na wybór dwóch możliwych definicji całkowitej odpowiedzi na leczenie:

- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych: zmniejszenie wyniku w numerycznej skali oceny (NRS) w porównaniu z wartością wyjściową zarówno o co najmniej 2,8 punktu dla bolesnego miesiączkowania, jak i o co najmniej 2,1 punktu dla NMPP [ból miednicy niezwiązany z miesiączką (ang. *non-menstrual pelvic pain*)] oraz brak zwiększenia częstotliwości stosowania określonych w badaniu leków przeciwbólowych;
- Próg: osiągnięcie lub utrzymanie progu poniżej 4 punktów w skali NRS (łagodny ból) zarówno w przypadku NMPP, jak i bolesnego miesiączkowania oraz brak zwiększenia częstotliwości stosowania określonych w badaniu leków przeciwbólowych.

Pierwsza definicja odpowiedzi (zwana „zmianą w stosunku do wartości wyjściowych”) opiera się na wynikach pierwszorzędowych punktów końcowych badań SPIRIT 1 i 2 i została uwzględniona w ramach analizy podstawowej. Progi (2,8 i 2,1) ustalono w oparciu o miarę Globalnej Oceny Pacjenta (PGA) w celu ustalenia korelacji ze zmianami w NRS. PGA zbierano na początku badania i co czwarty tydzień podczas wizyt badawczych podczas badań SPIRIT 1 i 2. Druga definicja odpowiedzi (zwana „progiem”) została zasugerowana przez ekspertów klinicznych. Leczenie ma na celu zminimalizowanie poziomu bólu odczuwanego przez pacjentów, a pomiar odpowiedzi poprzez osiągnięcie określonego progu może być bardziej wykonalny w praktyce klinicznej. Wariant ten testowano w ramach analizy wrażliwości.

Częściową odpowiedź definiuje się w oparciu o te same definicje, co odpowiedź całkowitą (zmiana w stosunku do wartości wyjściowej i próg), ale odnosi się do sytuacji, gdy po 3 miesiącach leczenia u pacjentek wystąpiła odpowiedź w postaci bolesnego miesiączkowania lub NMPP. Po 6 miesiącach pacjentki mogą uzyskać jedynie całkowitą odpowiedź (tj. odpowiedź zarówno w przypadku bolesnego miesiączkowania, jak i NMPP). Częściowej odpowiedzi nie uwzględnia się zatem w modelu podstawowym, w którym odpowiedź na leczenie ocenia się po 6 miesiącach, zgodnie z definicją pierwszorzędowych punktów końcowych z badania SPIRIT 1 i 2 (ocena po 24 tygodniach leczenia). W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym odpowiedź na leczenie oceniana jest po 3 miesiącach leczenia.

Zarówno w przypadku terapii relugoliks CT jak i agonistów GnRH w modelu uwzględniono takie same wartości dotyczące częstości występowania całkowitej/częściowej odpowiedzi na leczenie jak i braku odpowiedzi na leczenie, tj. w przypadku obu porównywanych ramion przyjęto dane z badań SPIRIT 1/2 raportowane dla ramienia relugoliku CT. W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania dla agonistów GnRH, które zawierałoby wyniki dla tak zdefiniowanych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie [AEK Ryeqo®]. W związku z powyższym, za autorami modelu przyjęto taką samą skuteczność w zakresie uzyskiwania odpowiedzi na leczenia dla obu porównywanych terapii.

W Tab. 5 podsumowano dane uwzględnione w modelu ekonomicznym. Dane dotyczące odpowiedzi oszacowano na podstawie danych raportowanych w CSR. W głównej publikacji

do badań SPIRIT 1 i 2 oraz w suplemencie do głównej publikacji, nie raportowano wyników dla tak zdefiniowanych punktów końcowych. W głównej publikacji do badań SPIRIT 1 i 2 przedstawiono oddzielne wyniki dla odpowiedzi na leczenie związanej z bolesnym miesiączkowaniem i oddzielny wynik dla odpowiedzi na leczenie związanej z NMPP [Giudice 2022].

Tab. 5. Odpowiedź na leczenie.

Kategoria	Relugoliks CT	Agoniści GnRH
Analiza podstawowa, definicja odpowiedzi: zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, ocena po 6 miesiącach leczenia		
Odpowiedź całkowita	59%	59%
Źródło	Badania SPIRIT 1 i 2, dane z CSR	Założenie
Analiza wrażliwości, definicja odpowiedzi: zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, ocena po 3 miesiącach leczenia		
Odpowiedź całkowita	40%	40%
Odpowiedź częściowa	31%	31%
Źródło	Badania SPIRIT 1 i 2, dane z CSR	Założenie
Analiza wrażliwości, definicja odpowiedzi: próg, ocena po 6 miesiącach leczenia		
Odpowiedź całkowita	63%	63%
Źródło	Badania SPIRIT 1 i 2, dane z CSR	Założenie
Analiza wrażliwości, definicja odpowiedzi: próg, ocena po 3 miesiącach leczenia		
Odpowiedź całkowita	47%	47%
Odpowiedź częściowa	26%	26%
Źródło	Badania SPIRIT 1 i 2, dane z CSR	Założenie

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); CSR – *clinical study report*; GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*); CT – terapia skojarzona (ang. *combination therapy*).

2.3.2 Postępowanie w przypadku braku odpowiedzi/przerwania leczenia

Po przerwaniu leczenia (C na Rys. 1) wnioskowaną terapią/uwzględnionym komparatorem (przerwanie z powodu braku odpowiedzi na leczenie, utraty skuteczności lub nietolerancji leczenia), objawy endometriozy u pacjentek można opanować poprzez kolejne leczenie (BSC) lub zabieg chirurgiczny (chirurgia oszczędzająca lub histerektomia). Sposób postępowania z pacjentką po przerwaniu leczenia przyjęto zgodnie z danymi przekazanymi przez ekspertów klinicznych – patrz Tab. 6. Autorzy w oryginalnym modelu przyjęli takie same dane w ramieniu relugoliku CT jak i w ramieniu agonistów GnRH. W ramach przeprowadzonej ankiety również nie wyszczególniano stosowanych terapii i przyjęto takie same dane w obu porównywanych ramionach.

Pacjentki, które mają mieć wykonany zabieg chirurgiczny w pierwszym kroku trafiają do stanu oczekiwania na wykonany zabieg chirurgiczny. W tym stanie pacjentki otrzymują BSC. Czas oczekiwania na wykonany zabieg chirurgiczny przyjęto na poziomie 3 miesięcy, tj. 1 cykl. Czas oczekiwania na wykonany zabieg chirurgiczny przyjęto zgodnie z danymi NFZ,

raportowanymi w sprawozdaniu z działalności NFZ za II kwartał 2024 roku [NFZ 2024]. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w sprawozdaniu, czas oczekiwania za zabieg wycięcia macicy wynosi w Polsce średnio 2,7 miesiąca. W modelu uwzględniono 3 miesięczne cykle, w związku z powyższym, przyjęto średni czas oczekiwania na wykonany zabieg na poziomie 3 miesięcy.

Tab. 6. Postępowanie z pacjentkami w przypadku przerwania leczenia.

Kategoria	Relugoliks CT [%]	Agoniści GnRH [%]	Źródło
BSC			
Leczenie oszczędzające			
Histerektomia			

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*); CT – terapia skojarzona (ang. *combination therapy*).

Zgodnie z informacjami opisanymi w rozdziale 2.2 część pacjentek w ramach histerektomii może mieć wykonane usunięcie jednego lub obu jajników. Odsetek pacjentek, które zostaną poddane owariektomii przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi przez ekspertów klinicznych, tj. 45% pacjentek ma wykonywany w ramach histerektomii zabieg owariektomii.

W Tab. 7 podsumowano dane dotyczące typów operacji stosowanych w przypadku przerwania leczenia BSC.

Tab. 7. Rozkład typów operacji stosowanych po przerwaniu leczenia BSC* – dane przekazane przez ekspertów klinicznych.

Typ operacji	Udział [%]	Źródło
Leczenie oszczędzające		
Histerektomia		

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

* BSC stosowane jako kolejna linia leczenia, po przerwaniu leczenia relugoliksem CT/agonistami GnRH.

Po histerektomii (D na Rys. 1), pacjentki u których wystąpi nawrót bólu, mogą zostać poddane reoperacji. Prawdopodobieństwo reoperacji po uprzednio wykonanym zabiegu histerektomii ustalono na poziomie 7% – dane przekazane przez ekspertów klinicznych. Reoperacja wykonywana po uprzednio wykonanym zabiegu histerektomii została przyjęta w modelu jako operacja usunięcia jajników.

Tab. 8. Rozkład typów leczenia stosowanych w nawrocie bólu po uprzednio wykonanym zabiegu oszczędzającym.

Typ leczenia	Udział [%]	Źródło
Leczenie oszczędzające		
BSC		
Histerektomia		

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

2.3.3 Leki przeciwbólowe

Relugoliks CT oraz agonistów GnRH można stosować z lekami przeciwbólowymi lub bez nich. W Tab. 9 i Tab. 10 przedstawiono odsetek pacjentek stosujących leki przeciwbólowe przed i po odpowiedzi na leczenie dla każdej analizowanej opcji leczenia. Ze względu na brak adekwatnych danych w modelu założono, że udział leków przeciwbólowych w przypadku ramienia GnRH, będzie taki sam jak dane uwzględnione dla ramienia relugoliku CT. Dane dotyczące odsetka pacjentek stosujących leki przeciwbólowe przyjęto zgodnie z danymi z badań SPIRIT 1 i 2. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w demograficznych danych wejściowych, 54% pacjentów z ramienia relugoliku CT stosowało nieopiodowe leki przeciwbólowe, a 39% opioidy [Giudice 2022].

Tab. 9. Odsetek pacjentek stosujących leki przeciwbólowe. Punkt końcowy dotyczący odpowiedzi na leczenie: zmiana odpowiedzi w stosunku do wartości wyjściowych – analiza podstawowa.

Opcja leczenia	Przed odpowiedzią na leczenie [%]	Po odpowiedzi na leczenie [%]	Źródło
Relugoliks CT	93,1%	28,9%	Badania SPIRIT 1 i 2, dane z CSR
Agoniści GnRH	93,1%	28,9%	Założenie

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); CSR – *clinical study report*; GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*); CT – terapia skojarzona (ang. *combination therapy*).

Tab. 10. Odsetek pacjentek stosujących leki przeciwbólowe. Punkt końcowy dotyczący odpowiedzi na leczenie: próg – analiza wrażliwości.

Opcja leczenia	Przed odpowiedzią na leczenie [%]	Przed odpowiedzi na leczenie [%]	Źródło
Relugoliks CT	93,1%	28,3%	Badania SPIRIT 1 i 2, dane z CSR
Agoniści GnRH	93,1%	28,3%	Założenie

Opcja leczenia	Przed odpowiedzią na leczenie [%]	Przed odpowiedzi na leczenie [%]	Źródło
----------------	-----------------------------------	----------------------------------	--------

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); CSR – *clinical study report*; GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*); CT – terapia skojarzona (ang. *combination therapy*).

2.3.4 Terapia uzupełniająca (*add-back*)

Terapia uzupełniająca (*add-back*) jest przepisywana jako dodatek do leczenia agonistami GnRH w przypadku ich długotrwałego stosowania. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez ekspertów klinicznych, terapia *add-back* stosowana jest przez 51% pacjentek przyjmujących agonistów GnRH. W ramach analizy wrażliwości testowano skrajne wartości przekazane przez ekspertów klinicznych, tj. wartość minimalną i wartość maksymalną – patrz .

Tab. 11. Odsetek pacjentek stosujących terapię *add-back*, jako dodatek do leczenia agonistami GnRH.

Wariant analizy	Odsetek pacjentek [%]	Źródło
Analiza podstawowa		
Analiza wrażliwości (wariant minimalny)		
Analiza wrażliwości (wariant maksymalny)		

W zakresie czasu rozpoczęcia terapii *add-back*, w modelu dostępne są trzy opcje:

- w momencie rozpoczęcia leczenia agonistami GnRH;
- 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia agonistami GnRH;
- 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia agonistami GnRH.

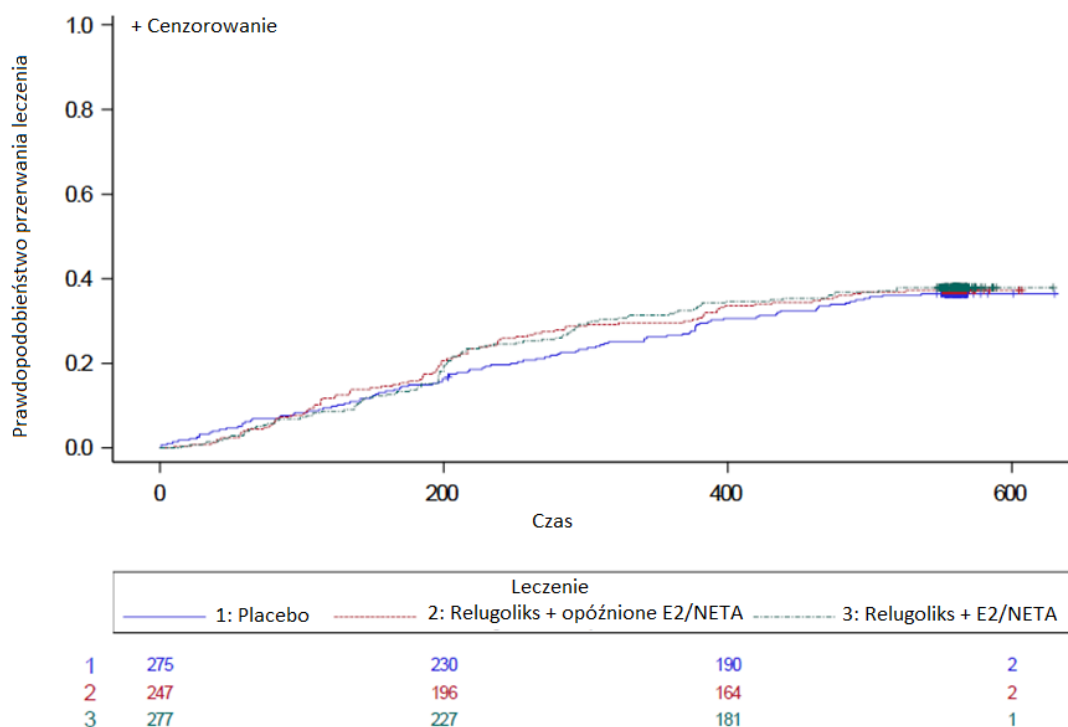
W modelu terapia *add-back* uwzględniana jest również w przypadku pacjentek, które miały wykonany zabieg ovariectomii. Jednym ze skutków usunięcia jajników podczas zabiegu histerektomii u pacjentek przed menopauzą są pojawiające się po zabiegu objawy wynikające z nagłego niedoboru hormonów jajnikowych, tj. menopauza chirurgiczna. W związku z powyższym, u pacjentek po zabiegu ovariectomii, do 51. roku życia zaleca się stosowanie leczenia hormonalnego [Śliwa 2017]. W modelu uwzględniono, że 100% pacjentek

po wykonanym zabiegu owariektomii otrzymuje terapię *add-back*. Terapia włączana jest od razu po wykonanym zabiegu.

2.3.5 Przerwanie leczenia

Podczas każdego cyklu, w którym pacjenci są leczeni terapią skojarzoną relugoliks/estradiol/octan noretysteronu lub agonistami GnRH, istnieje prawdopodobieństwo, że przerwą leczenie. Przerwanie leczenia może wynikać z utraty skuteczności lub nietolerancji stosowanej metody leczenia. Odsetek pacjentek przerywających leczenie w przypadku ramienia relugoliku CT, przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w fazie wydłużonej badań SPIRIT 1 i 2 (SPIRIT OLE, ang. *open label extension*). Czas do przerwania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*) w badaniu SPIRIT OLE oszacowano na podstawie analizy Kaplana-Meiera (K-M), przy czym pacjenci, którzy nie przegrali leczenia, zostali ocenzeni podczas ostatniej wizyty – patrz Rys. 2. Częstość przerywania leczenia w czasie oszacowano na podstawie współczynnika ryzyka dla TTD w odstępach 3-miesięcznych (zgodnie z długością cyklu w modelu). Tak oszacowane wartości dotyczyły zaprzestania stosowania relugoliku CT z dowolnej przyczyny. W związku z powyższym, w kolejnym kroku oszacowane wartości z zakresu częstości przerywania leczenia skorygowano o takie zdarzenia jak: odstępstwo od protokołu, które nie prowadziło do zaprzestania leczenia w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Częstość przerywania leczenia skorygowano również o przypadki dotyczące powodów przerywania leczenia związanych z zajściem w ciążę lub chęcią zajścia w ciążę. Pacjentki, które przerywają leczenie, w kolejnym kroku leczone są BSC lub mają wykonywany zabieg chirurgiczny, co nie jest postępowaniem, które można zastosować u pacjentek w ciąży/pacjentek planujących zajście w ciążę.

Rys. 2. Czas do przerwania leczenia w SPIRIT OLE.



W Tab. 12 podsumowano dane dotyczące odsetka pacjentek przerywających leczenie. Ze względu na brak adekwatnych danych, założono, że częstość przerywania leczenia w przypadku ramienia GnRH będzie taka sama jak w przypadku ramienia relugoliku CT. Dane dotyczące częstości przerywania leczenia oszacowano w kwartalnych odstępach, zgodnie z długością cyklu w modelu. W związku z faktem, że czas trwania leczenia agonistami GnRH jest ograniczony, tj. zgodnie z danymi przekazanymi przez ekspertów klinicznych przyjęto, że czas trwania leczenia agonistami GnRH w ramach analizy podstawowej jest ograniczony do 6 miesięcy, stąd przedstawione poniżej dane w przypadku agonistów GnRH są wykorzystywane jedynie częściowo. W modelu, założono że odsetek osób przerywających leczenie po 24 miesiącach jest taki sam jak odsetek osób przerywających leczenie w 24 miesiącu.

Tab. 12. Odsetek pacjentek przerywających leczenie.

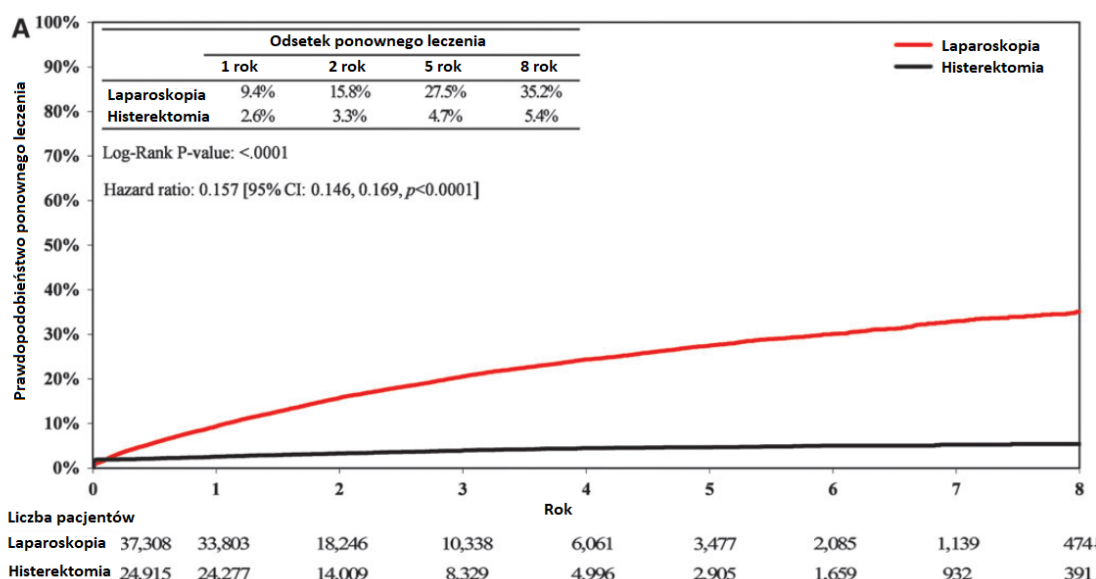
Opcja leczenia	Liczba miesięcy od uzyskania odpowiedzi na leczenie								Źródło
	3	6	9	12	15	18	21	24	
Relugoliks CT	0,017	0,017	0,033	0,021	0,012	0,012	0,012	0,012	SPIRIT OLE, dane z CSR
Agoniści GnRH	0,017	0,017	0,033	0,021	0,012	0,012	0,012	0,012	Założenie

CSR – *clinical study report*; GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*); CT – terapia skojarzona (ang. *combination therapy*); OLE – *open label extension*.

2.3.6 Nawrót bólu po operacji

Pacjenci poddawani operacji narażeni są na ryzyko nawrotu bólu. Nawrót bólu prowadzi do rozpoczęcia kolejnego leczenia – BSC lub dodatkowych zabiegów chirurgicznych. Prawdopodobieństwo nawrotu bólu u pacjentek, które przeszły operację oszczędzającą lub histerektomię, oszacowano na podstawie wyników badania Soliman 2017. W badaniu oceniano ryzyko ponownego leczenia wśród pacjentek z endometriozą, które przeszły zabieg histerektomii lub laparoskopii. W badaniu wykorzystano dane raportowane w bazie obejmującej pacjentów leczonych w Stanach Zjednoczonych w latach 2004-2013. W badaniu Soliman 2017, raportowano, że skumulowany odsetek ponownego leczenia przypadku laparoskopii wynosi 9,4% dla 1-go roku i 15,8% dla 2-go roku, natomiast w przypadku histerektomii 2,6% dla 1-go roku i 3,3% dla 2-go roku. Przy uwzględnieniu powyżej wymienionych danych oraz danych odczytanych z wykresu przedstawionego na Rys. 3 (dane odczytane za pomocą programu (WebPlotDigitizer) oszacowano częstość nawrotów bólu w ujęciu kwartalnym.

Rys. 3. Częstość ponownego leczenia raportowana w badaniu Soliman 2017, zdefiniowana jako liczba reoperacji związanych z endometriozą.



W Tab. 13 podsumowano dane z zakresu częstości nawrotów bólu w ujęciu kwartalnym według rodzaju wykonanego zabiegu chirurgicznego. W modelu, założono że częstość nawrotów bólu po 24 miesiącach jest taka sama jak w 24 miesiącu.

Tab. 13. Odsetek pacjentek z nawrotem bólu po wykonanym zabiegu chirurgicznym.

Rodzaj operacji	Liczba miesięcy od uzyskania odpowiedzi na leczenie								Źródło
	3	6	9	12	15	18	21	24	
Operacja oszczędzająca	0,038	0,021	0,019	0,016	0,018	0,015	0,015	0,016	Soliman 2017
Histerektomia	0,021	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	

CSR – *clinical study report*; GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*); CT – terapia skojarzona (ang. *combination therapy*); OLE – *open label extension*.

2.3.7 Śmiertelność

Endometrioza nie jest chorobą śmiertelną i nie wpływa na zwiększenie ryzyka zgonu. W badaniu Saavalainen 2018, ogólna śmiertelność nie wzrosła w kohorcie chorych na endometriozę względem grupy referencyjnej [Saavalainen 2018]. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, do wszystkich stanów uwzględnionych w modelu przypisano śmiertelność dla ogólnej populacji – dane GUS za 2023 rok [GUS 2023].

Dodatkowo w przypadku zabiegów chirurgicznych uwzględnionych w modelu (operacja oszczędzająca, histerektomia, owariektomia), uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu wynikające z przeprowadzonej operacji. Dane przyjęto na podstawie statystyk JGP [Dane NFZ]. Prawdopodobieństwo zgonu naliczane jest do cyklu, w którym wykonano daną operację – patrz Tab. 14.

Tab. 14. Prawdopodobieństwo zgonu po przeprowadzonym zabiegu chirurgicznym.

Typ operacji	Prawdopodobieństwo zgonu	Źródło
Operacja oszczędzająca*	0,023%	Dane NFZ – statystyki JGP
Histerektomia**	0,059%	
Owariektomia**	0,059%	

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów.

* Operacje oszczędzające (laparoskopie) rozliczane są w ramach grupy JGP: M14 średnie zabiegi górnej części układu rozrodczego; ** Histerektomia i owariektomii rozliczane są w ramach grupy JGP: M13 duże zabiegi górnej części układu rozrodczego.

2.3.8 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane o spodziewanym istotnym wpływie na jakość życia i/lub koszty, tj. zdarzenia niepożądane 3+ stopnia według klasyfikacji NCI-CTCAE (*National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wersja 5, które w badaniach SPIRIT 1 i 2 dotyczyły powyżej 1% populacji pacjentów w co najmniej jednym z porównywanych ramion leczenia. W badaniach SPIRIT 1 i 2, w zakresie zdarzeń niepożądanych 3+ stopnia, występujących u >1% pacjentów, odnotowano jedynie ból głowy. Oprócz bólu głowy, w modelu uwzględniono dodatkowo inne zdarzenia: uderzenia gorąca, depresja, nadciśnienie – zdarzenia na które zwrócili uwagę eksperci kliniczni w trakcie globalnej rady doradczej.

W przypadku wszystkich zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu można wybrać dwa różne rodzaje ryzyka (ostre lub stałe). Rodzaj ryzyka określa, czy prawdopodobieństwo wystąpienia danego zdarzenia jest stosowane przez cały czas trwania leczenia (stałe, 3-miesięczne prawdopodobieństwo) – patrz Tab. 17, czy tylko na początku leczenia, tj. podczas pierwszego cyklu modelu (ostre, prawdopodobieństwo całkowite) – patrz Tab. 16. W ramach analizy podstawowej, uwzględniono, że wszystkie zdarzenia mają charakter ostry. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym uwzględniono, że wszystkie zdarzenia mają stały charakter.

W przypadku ramienia relugoliku CT, jak wspomniano powyżej, dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w badaniach SPIRIT 1 i 2. W przypadku ramienia agonistów GnRH, profil zdarzeń niepożądanych różni się w przypadku samej terapii agonistą względem terapii w skojarzeniu z *add-back*. Profil zdarzeń niepożądanych w przypadku ramienia agonistów GnRH uzyskano poprzez zastosowanie współczynników ryzyka do prawdopodobieństwa wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w ramieniu BSC. Współczynniki ryzyka oszacowano na podstawie danych raportowanych w przeglądzie systematycznym Cochrane dotyczącym analogów GnRH stosowanych w leczeniu endometriozы [Veth 2023] – patrz Tab. 15. W pierwszym kroku wyznaczono współczynniki ryzyka dla terapii samym agonistą GnRH vs placebo (tj. BSC), a następnie odniesiono je do danych dotyczących ramienia placebo z badań SPIRIT 1 i 2. W kolejnym kroku, wyznaczono współczynniki ryzyka dla porównania terapii GnRH bez *add-back* vs terapia GnRH z *add-back* i następnie odniesiono je do prawdopodobieństwa wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego oszacowanego dla terapii GnRH bez *add-back*. W przypadku nadciśnienia, dla terapii agonistą GnRH założono takie same prawdopodobieństwo wystąpienia danego zdarzenia jak dla ramienia relugoliku CT,

ponieważ prawdopodobieństwo wystąpienia powyżej wymienionego zdarzenia wynosiło 0% w ramieniu BSC.

W przypadku wybrania „ostrego” typu ryzyka, zdarzenia niepożądane wystąpią na początku leczenia i dlatego są powiązane z samym agonistą GnRH (ponieważ leczenie *add-back* uwzględnione w ramach analizy podstawowej rozpoczyna się później). W przypadku wybrania typu ryzyka „stałego” współczynniki ryzyka dla agonisty GnRH vs agonista GnRH + terapia *add-back* wykorzystywane są w momencie rozpoczęcia leczenia terapią *add-back* i przez cały czas trwania leczenia. Dodatkowo, zdarzenia niepożądane są ważone w zależności od odsetka pacjentów otrzymujących terapię uzupełniającą (*add-back*).

Tab. 15. Współczynniki ryzyka wystąpienia danych zdarzeń niepożądanych w przypadku leczenia agonistą GnRH*.

Zdarzenie niepożądane	Współczynnik ryzyka (BSC vs. agonista GnRH)**	Współczynnik ryzyka (agonista GnRH vs. agonista GnRH w połączeniu z terapią <i>add back</i>)
Uderzenia gorąca	3,08	1,59
Ból głowy	3,55	1,00***
Depresja [^]	5,21 ^{^^}	3,13

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*).

* Współczynniki ryzyka uwzględniają wszystkie stopnie ciężkości zdarzeń niepożądanych, ale zakłada się, że mają zastosowanie tylko do zdarzeń 3+stopnia; ** Współczynniki ryzyka dla BSC i agonistów GnRH oparto na porównaniu agonistów GnRH z placebo, zgodnie z badaniami SPIRIT 1 i 2. Jedynym wyjątkiem był współczynnik ryzyka depresji (patrz poniżej); *** Współczynnik ryzyka bólu głowy zgłaszany dla agonisty GnRH w porównaniu z agonistą GnRH w skojarzeniu z terapią *add-back* nie był istotny statystycznie, dlatego zastosowano współczynnik ryzyka równy jeden (tj. brak różnicy);

[^] W analizie Cochrane nie były dostępne żadne wartości dotyczące depresji. Zamiast tego jako wskaźnik zastępczy wykorzystano zmiany emocjonalne. ^{^^} Dane dotyczące depresji nie były dostępne dla placebo. Zamiast tego wykorzystano względne ryzyko stosowania agonisty GnRH w porównaniu z progestagenami doustnymi lub wstrzykiwanymi.

Tab. 16. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych – dane uwzględnione w analizie podstawowej, typ zdarzeń ostry*.

Rodzaj zdarzenia	Relugoliks CT	Agoniści GnRH (monoterapia)	Agoniści GnRH + terapia <i>add back</i>	Źródło
Uderzenia gorąca	0,24%	0,74%	0,47%	Badania SPIRIT 1 i 2, dane z CSR, Veth 2023
Ból głowy	1,67%	1,71%	1,71%	Badania SPIRIT 1 i 2, dane z CSR, Veth 2023
Depresja	0,00%	1,25%	0,40%	Badania SPIRIT 1 i 2, dane z CSR, Veth 2023
Nadciśnienie	0,24%	0,24%	0,24%	Badania SPIRIT 1 i 2, dane z CSR

Rodzaj zdarzenia	Relugoliks CT	Agoniści GnRH (monoterapia)	Agoniści GnRH + terapia add back	Źródło
------------------	---------------	-----------------------------	----------------------------------	--------

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*); CT – terapia skojarzona (ang. *combination therapy*); CSR – *clinical study report*.

* W modelu uwzględniono również takie zdarzenia jak: spadek libido i wypadanie włosów, jednak w przypadku każdego ramienia leczenia, miały one przypisane 0% wystąpienia, w związku z powyższym pominięto je w dokumencie.

Tab. 17. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych – dane uwzględnione w analizie wrażliwości, typ zdarzeń stały*.

Rodzaj zdarzenia	Relugoliks CT	Agoniści GnRH (monoterapia)	Agoniści GnRH + terapia add back	Źródło
Uderzenia gorąca	0,11%	0,34%	0,22%	Badania SPIRIT 1 i 2, dane z CSR, Veth 2023
Ból głowy	0,78%	0,79%	0,79%	Badania SPIRIT 1 i 2, dane z CSR, Veth 2023
Depresja	0,00%	0,58%	0,18%	Badania SPIRIT 1 i 2, dane z CSR, Veth 2023
Nadciśnienie	0,11%	0,11%	0,11%	Badania SPIRIT 1 i 2, dane z CSR

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*); CT – terapia skojarzona (ang. *combination therapy*); CSR – *clinical study report*.

* W modelu uwzględniono również takie zdarzenia jak: spadek libido i wypadanie włosów, jednak w przypadku każdego ramienia leczenia, miały one przypisane 0% wystąpienia, w związku z powyższym pominięto je w dokumencie.

2.3.9 Zdarzenia sercowo-naczyniowe

W przypadku antagonistów GnRH zaobserwowano statystycznie istotne zmiany w profilach lipidowych, a podwyższony poziom cholesterolu LDL (lipoproteiny o niskiej gęstości) jest znanym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [Taylor 2017]. W związku z powyższym, w przypadku wszystkich metod leczenia uwzględnionych w modelu, autorzy modelu uwzględnili nadmierne ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, wykorzystując w tym celu funkcje ryzyka z badania *Framingham Heart Study* (FHS) w oparciu o specyficzne dla danej metody leczenia zmiany poziomu lipidów po 6 miesiącach leczenia vs wartość wyjściowa [D'Agostino 2008]. Funkcję ryzyka FHS przedstawiono na poniższym równaniu.

10 – letnie bezwzględne ryzyko CVD

$$= 0,95012 + 2,32888 * \log \text{wiek} + 1,20904 * \log \text{całkowity cholesterol} \\ - 0,70833 * \log \text{HDL} + 2,76157 * \log \text{SBP, nieleczone} + 2,82263 \\ * \log \text{SBP, leczone} + 0,52873 * \text{osoby palące} + 0,69154 * \text{cukrzyca}$$

Wyjściowe 3-miesięczne prawdopodobieństwo zdarzenia CV u pacjentek z objawową endometriozą obliczono na podstawie wyjściowych danych demograficznych pacjentek

włączonych do badań SPIRIT 1 i 2 (średniego wieku, średniego cholesterolu całkowitego, średniego cholesterolu HDL, średniego skurczowego ciśnienia krwi, odsetka pacjentek z cukrzycą i odsetka palaczy – patrz Tab. 3), stosując równanie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych z badania FHS. 3-miesięczne ryzyko CV skorygowano w zależności od wieku populacji modelowej w okresie objętym horyzontem analizy (np. w roku 1, 3-miesięczne ryzyko obliczono na podstawie wieku 34 lat, w roku 2 - 35 lat itd.).

Następnie oszacowano specyficzne dla danego leczenia ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, stosując funkcję ryzyka Framingham (przedstawioną w Tab. 18 i na zamieszczonym równaniu) i specyficzną dla danego leczenia zmianę w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie poziomu cholesterolu całkowitego i cholesterolu HDL obserwowaną w grupie relugoliku CT w badaniach SPIRIT 1 i 2 i w grupie agonistów GnRH – badanie Długi 1990 - badanie dla agonistów GnRH stosowanych w monoterapii (Tab. 19). Potencjalne ryzyko związane z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych naliczane jest podczas leczenia pacjentów danym lekiem i jest usuwane po przerwaniu stosowanego leczenia. W przypadku agonistów GnRH stosowanych w skojarzeniu z *add-back*, ze względu na brak adekwatnych danych, zmianę poziomu cholesterolu całkowitego i HDL przyjęto tak samo jak w przypadku ramienia relugoliku CT.

Tab. 18. Funkcja ryzyka Framinghama dla zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Parametr	Współczynnik	Źródło
Logarytm wieku	2,329	D'Agostino 2008
Logarytm całkowitego cholesterolu	1,209	
Logarytm HDL	-0,708	
Logarytm SBP	2,762	
Odsetek leczonego SPB (terapia statynami)	2,823	
Osoby palące	0,529	
Cukrzyca	0,692	

HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości; SBP – ciśnienie skurczowe (ang. *systolic blood pressure*).

Tab. 19. Specyficzne dla danego leczenia zmiany w stężeniu cholesterolu całkowitego i HDL w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dL].

Zdarzenie niepożądane	Całkowity cholesterol	HDL	Źródło
Relugoliks CT	1,44	-1,28	Badania SPIRIT 1 i 2, dane z publikacji Giudice 2022
Agoniści GnRH	9,04	-1,28	Założono taki sam poziom jak w ramieniu relugoliku CT w przypadku terapii GnRH + <i>add-back</i> , w przypadku monoterapii agonistą GnRH uwzględniono dane raportowane w publikacji Długi

Zdarzenie niepożądane	Całkowity cholesterol	HDL	Źródło
			1990 (dane jedynie dla parametru dotyczącego całkowitego cholesterolu, w przypadku HDL uwzględniono dane dla ramienia relugoliku CT).

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); CT – *combination therapy*; CSR – *clinical study report*; GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*).

2.3.10 Zmiana gęstości mineralnej kości i ryzyko złamań

Kobiety chore na endometriozę mogą mieć mniejszą gęstość kości [NICE 2006]. Stosowanie agonistów GnRH może również powodować natychmiastowe zmniejszenie BMD (gęstość mineralna kości, ang. *bone mineral density*), które po długotrwałym leczeniu nie zawsze może powrócić do normy [Sauerbrun-Cutler 2019]. Badanie Crosignani 2006 wykazało, że stosowanie agonisty GnRH wiąże się ze zmniejszeniem BMD w stawie biodrowym (-1,1% w ciągu 12 miesięcy) [Crosignani 2006]. Przyjmuje się, że terapia *add back* zmniejsza lub nawet eliminuje ryzyko zmniejszenia BMD podczas leczenia agonistami GnRH.

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, autorzy modelu uwzględnili w modelu parametry umożliwiające modelowanie nadmiernego ryzyka złamań związanego z leczeniem endometriozy w oparciu o procentową zmianę BMD zmierzoną w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Modelowanie ryzyka przyjęto zgodnie z poniższym równaniem.

Ryzyko poważnych złamań osteoporotycznych

$$= (\% \Delta BMD_{tx} \frac{BMD_{\text{średnia}}}{SD_{BMD}} * RR_{MOF} * \text{Ryzyko złamania}_{\text{roczne}}$$

gdzie: BMD – gęstość mineralna kości; SD – odchylenie standardowe, RR – ryzyko względne

W modelu istnieje możliwość uwzględnienia dodatkowego ryzyka pojawienia się złamań związanego z leczeniem. Aby obliczyć roczne ryzyko złamań u kobiet w wieku 34 lat (wiek wyjściowy), model opiera się na badaniu prospektywnym z udziałem 15 000 dorosłych osób. W badaniu tym obserwowano występowanie złamań, biorąc pod uwagę wiek i płeć jako istotne czynniki [Singer 1998]. Ryzyko złamania kręgosłupa, przedramienia, biodra lub kości ramiennej wynosiło 0,0018% rocznie (patrz Tab. 20). Dane wejściowe dotyczące średniej szczytowej masy kostnej (g/cm²) opierają się na badaniu kohortowym kanadyjskich kobiet [Berger 2010]. W Berger 2010 raportowano, że średnia szczytowa masa kostna w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (średnia=1,05 g/cm², SD=0,12 g/cm²) występowała w wieku od 33 do 40 lat. Zmianę gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w badaniach SPIRIT 1 i 2 (dane raportowane dla 12. tygodnia leczenia, zgodnie z długością cyklu w modelu). Wartość współczynnika ryzyka względnego (RR) poważnych złamań osteoporotycznych na jednostkę zmiany BMD, przyjęto zgodnie z informacjami raportowanymi w badaniu Crandall 2020, badanie w którym wykonywano

pomiary BMD i oceniano ryzyko wystąpienia złamań wśród kobiet po menopauzie [RR=1,12; 95% CI: 1,04; 1,21]), badanie przeprowadzone w ramach *Women's Health Initiative* [Crandall 2020].

Wszystkie badania zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego dotyczyły monoterapii agonistą GnRH. W ramach przeglądu systematycznego, nie zidentyfikowano żadnego badania, które dotyczyłoby terapii skojarzonej agonista GnRH + *add back* (w ocenianym modelu ekonomicznym, zgodnie z danymi przekazanymi przez ekspertów klinicznych 51% pacjentów stosuje *add-back*). W związku z powyższym, w modelu w przypadku ramienia agonistów GnRH przyjęto, że 51% pacjentek będzie miało zmianę gęstości mineralnej kości na poziomie danych raportowanych dla z ramienia relugoliku CT (pacjentki stosujące agonistów GnRH z *add-back*). W przypadku pozostałych 49% zmianę gęstości mineralnej kości przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi dla monoterapii agonistą GnRH – dane z badań Osuga 2021 i ACS 2015. W ramach analizy wrażliwości testowano 0% zmianę gęstości mineralnej kości w ramieniu relugoliku CT i ramieniu agonistów GnRH. Nadmierne ryzyko złamań naliczane jest jedynie aktywnie leczonym pacjentom i przestaje być uwzględniane po przerwaniu leczenia.

Tab. 20. Dane wejściowe wykorzystane w celu oszacowania ryzyka złamania kości.

Parametr	Wartość	Źródło
Roczne ryzyko złamania	0,0018%	Singer 1998
RR poważnych złamań osteoporotycznych na jednostkę zmiany BMD	1,12	Crandall 2020
Średnia szczytowa masa kostna (g/cm ²)	1,046	
SD dla średniej szczytowej masy kostnej	0,123	

BMD – gęstość mineralna kości; SD – odchylenie standardowe, RR – ryzyko względne.

Tab. 21. Zmiany BMD specyficzne dla danego leczenia w porównaniu z wartością wyjściową.

Parametr	Wartość	Źródło
Relugoliks CT*	-0,50%	SPIRIT 1 i 2
Agoniści GnRH**	-0,95%	SPIRIT 1 i 2 + wyniki badań Osuga 2021 i ACS 2015

GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*); CT – terapia skojarzona (ang. *combination therapy*).

* Zmiana gęstości mineralnej kości względem wartości wyjściowej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa po 12 tygodniach leczenia, średnia wartość z badań SPIRIT 1 i 2 (odpowiednio zmiana raportowana na poziomie -0,52% i -0,47%); ** Zmiana wyznaczona w oparciu o dane raportowane dla ramienia relugoliku CT (51% pacjentek) oraz dane raportowane w badaniach dla monoterapii agonistą GnRH (Osuga 2021: zmiana na poziomie -2,2% i ACS 2015: zmiana na poziomie -1,63%).

2.3.11 Powikłania związane z operacją

Autorzy modelu uwzględnili w modelu powikłania występujące po danym zabiegu chirurgicznym, tj. operacja oszczędzająca, histerektomia, owariektomia. Rodzaj oraz częstość występowania poszczególnych powikłań przyjęto zgodnie z danymi przekazanymi

przez ekspertów klinicznych. W modelu przyjęto, że powikłania związane z danym zabiegiem chirurgicznym mają ostry charakter i naliczane są w kolejnym cyklu po wykonanym zabiegu operacyjnym [Brummer 2011]. W Tab. 22 podsumowano rodzaj oraz częstość występowania danych powikłań – dane uwzględnione w modelu.

Tab. 22. Powikłania po zabiegu operacyjnym.

Powikłanie	Operacja oszczędzająca	Histerekтомia	Owariektomia	Źródło
Zakażenie dróg moczowych	5,9%	8,5%	4,4%	Dane przekazane przez ekspertów klinicznych
Przetoka	0,7%	1,5%	0,3%	
Zatrzymanie moczu	0,7%	3,7%	0,7%	

2.4 Użyteczności

Korzyści kliniczne ze stosowania leku relugoliku CT oceniono się na podstawie jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) i w ocenianym modelu ekonomicznym wyrażono w latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Każdemu stanowi zdrowia uwzględnionemu w modelu przypisano specyficzną dla danego stanu wartość użyteczności. Wartości użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu obliczono na podstawie danych raportowanych w badaniach SPIRIT 1 i 2. Dekreментy użyteczności związane z przeprowadzonym zabiegiem chirurgicznym, komplikacjami po zabiegu chirurgicznym oraz ze zdarzeniami niepożądanymi przyjęto na podstawie opublikowanej literatury.

2.4.1 Wartości użyteczności dla stanów w modelu

Wartości użyteczności w badaniach SPIRIT

W badaniach SPIRIT wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-5L. Pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-5L na początku badania i w 24. tygodniu w badaniach SPIRIT 1 i 2. Dane EQ-5D-5L zostały najpierw zmapowane do 3L przy użyciu mapowania opartego na wieku i płci NICE DSU [Hernández 2023, NICE 2022]. Następnie obliczono użyteczności, korzystając z brytyjskiego zestawu wartości opublikowanego przez Dolana dla EQ-5D-3L [Dolan 1997].

W Tab. 23 podsumowano wartości użyteczności oszacowane dla każdego pacjenta na początku badania i w 24. tygodniu – dane ze wszystkich ramion leczenia w badaniach SPIRIT 1 i 2.

Tab. 23. Podsumowanie wartości użyteczności EQ-5D-3L na początku badania i w 24. tygodniu dla zbiorczej populacji mITT.

Punkt czasowy	N	Średnia wartość użyteczności (95% CI)	SD
Początek badania	821	0,58 (0,57; 0,60)	0,24
24 tydzień	684	0,80 (0,78; 0,81)	0,20

CI – przedział ufności; mITT – zmodyfikowana populacja zgodnie z intencją leczenia; SD – odchylenie standardowe.

Użyteczność w 24. tygodniu dla osób odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie oszacowano na podstawie danych z badań SPIRIT 1 i 2 za pomocą modeli regresji metodą najmniejszych kwadratów (OLS, ang. *Ordinary Least Squares*). W badaniach SPIRIT 1 i 2 kwestionariusze EQ-5D uzupełniano jedynie na początku badania i w 24. tygodniu, dlatego nie można było zastosować modelu powtarzanych pomiarów. Do analiz regresji włączono jedynie oceny, w których nie stwierdzono braków dla wizyty początkowej i wizyty w 24. tygodniu.

Mapowanie

Przeprowadzono trzy modele regresji na zbiorczej populacji mITT (połączone ramiona leczenia). Wszystkie modele obejmowały wartość stałą i współzmienną dla wyjściowej wartości użyteczności EQ-5D-5L oraz zmienną dla stanu odpowiedzi (oznaczoną jako „1” dla osoby odpowiadającej i „0” dla osób nieodpowiadających na leczenie) w 24. tygodniu. Ponieważ użyteczność wyjściowa została już uwzględniona jako zmienna towarzysząca, wyjściowy średni wynik w skali NRS i wiek nie zostały uznane za współzmienną, aby zapobiec jakiegokolwiek współliniowości. Poniżej opisano trzy wykorzystane modele regresji:

- a) Jeden model bez współzmienną dla ramienia terapeutycznego:

$$EQ - 5D_{24 \text{ tydzień}} = \text{Wartość stała} + \alpha \cdot EQ - 5D_{\text{wyjściowa wartość}} + \beta \cdot \text{Odpowiedź}$$

- b) Jeden model ze współzmienną binarną dla ramienia leczenia (oznaczona jako odniesienie „1” dla ramienia relugoliks CT i „0” dla ramienia placebo)

$$EQ - 5D_{24 \text{ tydzień}} = \text{Wartość stała} + \alpha \cdot EQ - 5D_{\text{wyjściowa wartość}} + \beta \cdot \text{Odpowiedź} + \gamma \cdot \text{Leczenie}$$

- c) Jeden model ze współzmienną binarną dla ramienia terapeutycznego (oznaczona jako odniesienie „1” dla ramienia relugoliks CT i „0” dla ramienia placebo) i terminem interakcji „ramię_leczenia * stan_odpowiedzi”

$$\begin{aligned} EQ - 5D_{24 \text{ tydzień}} \\ = \text{Wartość stała} + \alpha \cdot EQ - 5D_{\text{wyjściowa wartość}} + \beta \cdot \text{Odpowiedź} + \gamma \cdot \text{Leczenie} \\ + \delta \cdot \text{Leczenie} * \text{Odpowiedź} \end{aligned}$$

Modele regresji uruchomiono dla dwóch typów definicji odpowiedzi uwzględnionych w modelu – patrz 2.3.1.

Jako ostateczny model regresji, w analizie wybrano model a – najbardziej oszczędny model regresji. Współzmienna binarna dla ramienia leczenia i termin interakcji „leczenie x odpowiedź” nie były statystycznie istotne w modelach b) i c).

Wyniki modelu regresji podsumowano w Tab. 24 i Tab. 25. W tabelach przedstawiono dane w zależności od wybranej definicji odpowiedzi na leczenie.

Tab. 24. Wyniki mapowania wartości użyteczności EQ-5D-3L w 24. tygodniu uzyskane z modelu regresji metodą najmniejszych kwadratów (OLS), definicja odpowiedzi: zmiana względem wartości wyjściowej.

Wskaźnik	Wartość	SE	95% CI dolna granica	95% CI górna granica	Statystyka Z	Poziom ufności
Stała	0,5845	0,02547	0,5346	0,6344	22,95	<0,0001

Wskaźnik	Wartość	SE	95% CI dolna granica	95% CI górna granica	Statystyka Z	Poziom ufności
Bazowa wartość użyteczności	0,2292	0,03374	0,1631	0,2953	6,79	<0,0001
Osoby z odpowiedzią na leczenie	0,1650	0,01299	0,1396	0,1905	12,71	<0,0001
Osoby bez odpowiedzi na leczenie*	-	-	-	-	-	-

CI – przedział ufności, 95% CI obliczono na podstawie rozkładu normalnego; SE – błąd standardowy. Do analizy włączono wyłącznie pacjentów, u których nie brakowało odpowiedzi w żadnej z 5 domen kwestionariusza EQ-5D-5L zarówno na początku badania, jak i w 24. tygodniu.

* Grupa referencyjna.

Tab. 25. Wyniki mapowania wartości użyteczności EQ-5D-3L w 24. tygodniu uzyskane z modelu regresji metodą najmniejszych kwadratów (OLS), definicja odpowiedzi: próg.

Wskaźnik	Wartość	SE	95% CI dolna granica	95% CI górna granica	Statystyka Z	Poziom ufności
Stała	0,5928	0,02422	0,5454	0,6403	24,48	<0,0001
Bazowa wartość użyteczności	0,2002	0,03272	0,1360	0,2643	6,12	<0,0001
Osoby z odpowiedzią na leczenie	0,1714	0,01304	0,1459	0,1970	13,15	<0,0001
Osoby bez odpowiedzi na leczenie*	-	-	-	-	-	-

CI – przedział ufności, 95% CI obliczono na podstawie rozkładu normalnego; SE – błąd standardowy. Do analizy włączono wyłącznie pacjentów, u których nie brakowało odpowiedzi w żadnej z 5 domen kwestionariusza EQ-5D-5L zarówno na początku badania, jak i w 24. tygodniu.

* Grupa referencyjna.

Ostateczne wartości użyteczności dla stanów zdrowia z modelu

Wartości użyteczności oszacowano na podstawie wyników uzyskanych z modelu regresji z uwzględnieniem średniej wyjściowej wartości użyteczności na poziomie 0,5838. Poniżej podano przykład wyznaczenia wartości użyteczności dla stanu odpowiedzi na leczenie, przy uwzględnieniu definicji odpowiedzi: zmiana względem wartości wyjściowej:

$$EQ - 5D_{24 \text{ tydzień}}(\text{odpowiedź na leczenie}) = \text{Wartość stała} + \alpha \cdot EQ - 5D_{\text{wyjściowa wartość}} + \beta \cdot \text{Odpowiedź}$$

$$EQ - 5D_{24 \text{ tydzień}}(\text{odpowiedź na leczenie}) = 0,5845 + 0,2292 * 0,5838 + 0,1650 * 1 = 0,8839$$

Wartość użyteczności dla stanu początkowego leczenia (moment rozpoczęcia leczenia) przyjęto na takim samym poziomie jak wyjściowa wartość użyteczności dla pacjentów uwzględnionych w badaniach SPIRIT. Wartość użyteczności dla stanu częściowej odpowiedzi stanowi średnią z wartości użyteczności dla stanu braku odpowiedzi i całkowitej odpowiedzi. Wartości użyteczności uwzględnione w modelu podsumowano w Tab. 26.

Tab. 26. Wartości użyteczności dla stanów zdrowia z modelu.

Stan	Wartość użyteczności	95% CI dolna granica	95% CI górna granica	Poziom ufności	Źródło
Leczenie początkowe	0,5838	0,5676	0,5999	-	Badanie SPIRIT 1 i 2, CSR
Odpowiedź na leczenie: zmiana względem wartości wyjściowej – analiza podstawowa					
Odpowiedź całkowita	0,8839	0,8697	0,8981	<0,0001	Badanie SPIRIT 1 i 2, CSR
Odpowiedź częściowa	0,8014	0,7761	0,8267	-	Średnia z wartości dla stanu odpowiedź całkowita i odpowiedź częściowa
Brak odpowiedzi	0,7189	0,6979	0,7399	<0,0001	Badanie SPIRIT 1 i 2, CSR
Odpowiedź na leczenie: próg – analiza wrażliwości					
Odpowiedź całkowita	0,8816	0,8672	0,8960	<0,0001	Badanie SPIRIT 1 i 2, CSR
Odpowiedź częściowa	0,7959	0,7703	0,8215	-	Średnia z wartości dla stanu odpowiedź całkowita i odpowiedź częściowa
Brak odpowiedzi	0,7102	0,6891	0,7313	<0,0001	Badanie SPIRIT 1 i 2, CSR

CI – przedział ufności.

W Tab. 27 podsumowano wartości użyteczności zastosowane do konkretnych stanów w modelu. Istotna różnica w użyteczności pomiędzy osobami nie odpowiadającymi na leczenie (0,7189 lub 0,7102 w zależności od definicji odpowiedzi) a użytecznością wyjściową (0,5838) w badaniach SPIRIT sugeruje, że objawy u tych pacjentów ulegają poprawie, ale nie na tyle, aby spełnić kryteria odpowiedzi na leczenie. Jest prawdopodobne, że użyteczność u pacjentów, u których występują powtarzające się epizody braku odpowiedzi,

może powrócić do poziomu wartości użyteczności obserwowanej na początku badań SPIRIT. Model nie uwzględnia liczby przypadków braku odpowiedzi na różne opcje leczenia, dlatego też użyteczność braku odpowiedzi na leczenie jest wykorzystywana w równym stopniu w przypadku obu stanów zdrowia: „Brak odpowiedzi na leczenie” po wstępnym leczeniu czy też „Brak odpowiedzi na leczenie BSC”. Brak redukcji wartości użyteczności po niepowodzeniu kolejnej linii leczenia jest podejściem konserwatywnym.

Tab. 27. Wartości użyteczności stosowane do poszczególnych stanów zdrowia.

Wartość użyteczności	Stan zdrowia
Wartości użyteczności dla leczenia początkowego	• Leczenie początkowe
Wartości użyteczności dla odpowiedzi	• Całkowita odpowiedź na leczenie • Odpowiedź na leczenie BSC • Stan stabilny po wykonanym zabiegu histerektomii • Odpowiedź na leczenie po wykonanym zabiegu oszczędzającym • Reoperacja po uprzednio wykonanym zabiegu histerektomii
Wartości użyteczności dla odpowiedzi częściowej	• Częściowa odpowiedź na leczenie
Wartości użyteczności dla braku odpowiedzi	• Brak odpowiedzi na leczenie • Brak odpowiedzi na leczenie BSC • Czas oczekiwania przed zabiegiem • Nawrót bólu po wykonanym zabiegu histerektomii • Nawrót bólu po wykonanym zabiegu oszczędzającym

W toku przeszukiwania baz danych (aneks 1), nie zidentyfikowano żadnej pracy w której raportowano wartości użyteczności dla wszystkich stanów uwzględnionych w modelu, tj. wartość wyjściowa, odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie. Zidentyfikowano 6 badań, w których raportowano dane dotyczące wyjściowej wartości użyteczności dla pacjentek z objawowym bólem macicy. 3 badania (Abbott 2004, Aubry 2017 i Ford 2004) zostały przeprowadzone w krajach europejskich i wyjściowa wartości użyteczność, dla pacjentek uwzględnionych w tych badaniach wynosiła od 0,50 (Aubry 2017) do 0,68 (Ford 2004) – wartości zbliżone do danych uzyskanych z badań SPIRIT. Niewielkie rozbieżności w wartościach wynikają z definicji uwzględnionych populacji. W badaniach SPIRIT uwzględniono pacjentki z endometriozą, objawiającą się jako umiarkowany do ciężkiego ból miesięczkowy i umiarkowany do ciężkiego ból miednicy. W zidentyfikowanych badaniach, w kryteriach włączenia nie sprecyzowano ciężkości objawów endometriozy, jak również pacjentki nie musiały mieć zarówno bolesnego miesiączkowania jak i bólu macicy, wystarczyło, że miały jeden z tych objawów, co może wpłynąć na nieco wyższe wartości użyteczności w badaniu Ford 2004. Natomiast wartość użyteczności z badania Aubry 2017 na poziomie 0,50, dotyczy jedynie pacjentek z ciężkimi objawami. Wartość użyteczności dla pacjentek z łagodnym/umiarkowanym bólem w badaniu Aubry 2017 wynosiła 0,67. W związku z faktem, że nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym raportowano dane dotyczące

wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym podano wartości użyteczności dla stanu odpowiedzi czy też braku odpowiedzi na leczenie), a zidentyfikowane wyjściowe wartości użyteczności dla objawowej endometriozy dotyczą nieco inaczej zdefiniowanych populacji niż w badaniach SPIRIT (badania stanowiące główne źródło danych w omawianym modelu ekonomicznym, badania rejestracyjne dla wnioskowanej terapii), w ramach analizy wrażliwości nie testowano danych zidentyfikowanych w trakcie wykonanego przeglądu. W ramach analizy wrażliwości testowano za autorami modelu zestaw użyteczności wyznaczony w oparciu o alternatywną definicję odpowiedzi na leczenie: próg.

2.4.2 Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem AE jest naliczany w cyklu, w którym występuje dane zdarzenie. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.3.8 w przypadku wszystkich zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu można wybrać dwa różne rodzaje ryzyka (ostre lub stałe). Rodzaj ryzyka określa, czy prawdopodobieństwo wystąpienia danego zdarzenia jest stosowane przez cały czas trwania leczenia (stałe, 3-miesięczne prawdopodobieństwo, dekrement użyteczności jest naliczany przez cały czas trwania zdarzenia), czy tylko na początku leczenia, tj. podczas pierwszego cyklu modelu (ostre, prawdopodobieństwo całkowite, dekrement użyteczności naliczany w pierwszym cyklu modelu). W ramach analizy podstawowej uwzględniono opcję, że wszystkie zdarzenia niepożądane mają charakter ostry. W ramach analizy podstawowej, dekrementy użyteczności dla poszczególnych zdarzeń przyjęto za autorami modelu. W ramach analizy wrażliwości testowano wartości zidentyfikowane trakcie samodzielnie wykonanego przeglądu systematycznego. Do analizy wrażliwości wybrano badania przeprowadzone w populacji europejskiej.

Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem uderzeń gorąca przyjęto na podstawie danych z kanadyjskiego badania przeprowadzonego z udziałem kobiet przed menopauzą z mięśniakami macicy i założono, że ma on zastosowanie także u kobiet chorych na endometriozę [Hux 2015]. W toku przeszukiwania baz danych (Aneks 1), nie zidentyfikowano żadnego alternatywnego dekrementu użyteczności dla uderzeń gorąca.

W modelu ekonomicznym uwzględniono zdarzenia niepożądane 3+ stopnia nasilenia, w związku z powyższym, autorzy modelu przyjęli, że dekrement użyteczności raportowany dla migreny, jest porównywalny z dekrementem użyteczności dla bólu głowy o 3+ stopniu nasilenia. Dekrement użyteczności dla bólu głowy określono na podstawie danych raportowanych w analizie kosztów-efektywności przeprowadzonej dla pacjentów z migreną [Xu 2011]. W analizie uwzględniono średni dekrement użyteczności raportowany dla migreny o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. W ramach analizy wrażliwości testowano najniższy zidentyfikowany dekrement użyteczności dla bólu głowy – dane raportowane w badaniu Hvidberg 2023a. Najwyższe dekrementy raportowano w pracy Xu 2011, pracę, którą autorzy modelu uwzględnili w modelu jako główne źródło danych w zakresie dekrementu związanego z bólem głowy.

Dekrement użyteczności związany z depresją przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w badaniu Wang 2019, analiza kosztów-efektywności stosowania elagoliksu w porównaniu

z octanem leuprolidu w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego bólu związanego z endometriozą w USA. W ramach analizy wrażliwości testowano najniższy zidentyfikowany dekrement dla depresji, tj. dane raportowane w badaniu Hvidberg 2023 dla UK oraz najwyższy zidentyfikowany dekrement użyteczność dla depresji, tj. dane raportowane w badaniu Roberts 2014.

W przypadku nadciśnienia, autorzy modelu założyli, że nadciśnienie nie przyczynia się do spadku użyteczności. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 6 prac, w których raportowano dekrement użyteczności związany z wystąpieniem nadciśnienia, z czego 2 prace dotyczyły populacji europejskiej. W ramach analizy wrażliwości testowano dane raportowane w obu tych pracach: Hvidberg 2023 i Hvidberg 2023a.

W Tab. 28 podsumowano dane dotyczące przyjętych wartości dekrementów użyteczności.

Tab. 28. Dekreментy użyteczności dla zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	Wartość	Źródło	Wartość	Źródło
Uderzenia gorąca	-0,060	Hux 2015	Nie zidentyfikowano alternatywnych danych	-
Ból głowy	-0,340	Xu 2011	-0,0243	Hvidberg 2023a
Depresja	-0,120	Wang 2019	-0,0716	Hvidberg 2023
			-0,159	Roberts 2014
Nadciśnienie	0	Założenie	-0,0294	Hvidberg 2023
			-0,0172	Hvidberg 2023a

2.4.3 Dekrement użyteczności związany z zabiegiem operacyjnym

Model uwzględnia także dolegliwości związane z zabiegiem chirurgicznym. W modelu uwzględniono dekrement użyteczności związany z zabiegiem chirurgicznym o charakterze ostrym i długoterminowym.

Dekrement użyteczności o charakterze ostrym

Dekrement użyteczności o ostrym charakterze ma na celu uchwycenie szkodliwych skutków (stresu, bólu itp.) związanych z poddaniem się każdej odpowiedniej operacji. Dekrement użyteczności o ostrym charakterze odnosi się tylko do cyklu, w którym odbywa się operacja. W przypadku zabiegu histerektomii, dekrement użyteczności o ostrym charakterze oszacowano na podstawie badania oceniającego efektywność kosztową histerektomii laparoskopowej w porównaniu ze standardową histerektomią (histerektomia pochwowa: -0,02; histerektomia brzuszna: -0,07; histerektomia laparoskopowa -0,04) [Sculpher 2004, Geale 2017]. Dekrement użyteczności dla histerektomii, oszacowano z uwzględnieniem udziału poszczególnego typu histerektomii. Udział poszczególnych typów histerektomii przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w ramach statystyk JGP [Dane NFZ] – patrz Tab. 29. Średnia ważona wartość dekrementu użyteczności dla zabiegu histerektomii przyjęta w analizie wynosi: -0,058. Taki sam dekrement użyteczności przyjęto również w przypadku

owarietomii. W przypadku operacji oszczędzającej dekrement użyteczności przyjęto na poziomie dekrementu raportowanego w badaniach Sculpher 2004 i Geale 2017 dla histerektomii laparoskopowej – patrz Tab. 30.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano alternatywnych źródeł umożliwiających oszacowanie dekrementu użyteczności związanego z wykonanymi zabiegami chirurgicznymi (zidentyfikowano jedynie pracę Sculpher 2004, która została uwzględniona przez autorów modelu).

Tab. 29. Rozkład poszczególnych typów histerektomii w Polsce – dane dla grupy JGP: M13 duże zabiegi górnej części układu rozrodczego.

Typ operacji	Procedury	Liczba hospitalizacji – dane za rok 2023	Udział
Histerektomia brzuszna	68.391 Nadszyjkowe wycięcie macicy, 68.41 Proste wycięcie macicy	16720	69%
Histerektomia laparoskopowa	68.312 Nadszyjkowe usunięcie macicy w asyście laparoskopowej [LASH]	4994	20%
Histerektomia przezpochwowa	68.51 Wycięcie macicy drogą pochwową w asyście laparoskopowej (LAVH), 68.59 Inne wycięcie macicy drogą pochwową	2688	11%

Tab. 30. Dekreментy użyteczności dla zabiegów chirurgicznych.

Typ operacji	Dekrement użyteczności	Źródło
Operacja oszczędzająca	-0,040	Sculpher 2004, Geale 2017, Dane NFZ
Histerektomia	-0,058	
Owarietomia	-0,058	

Dekrement użyteczności o charakterze długoterminowym

Dekrement użyteczności o charakterze długoterminowym, odzwierciedla trwałe konsekwencje dla HRQoL i dotyczy wszystkich kolejnych cykli modelu po wykonanym zabiegu chirurgicznym. Operacja oszczędzająca ogranicza się do usunięcia tkanki endometrium z zachowaniem macicy, w związku z powyższym autorzy modelu założyli, że nie będzie miała negatywnego wpływu na jakość życia w ujęciu długoterminowym. Dekrement użyteczności o charakterze długoterminowym w przypadku histerektomii odnosi się do czasu pozostawania w stanach zdrowia po wykonanym zabiegu histerektomii (stan stabilny po wykonanym zabiegu histerektomii, nawrót bólu po wykonanym zabiegu histerektomii, reoperacja po uprzednio wykonanym zabiegu histerektomii). Po histerektomii kobiety nie mogą już zająć w ciążę, co w dłuższej perspektywie będzie miało wpływ na jakość ich życia. Aby to uwzględnić, w modelu przyjęto dekrement użyteczności reprezentujący spadek użyteczności związany z niepłodnością – patrz Tab. 31 – dane oszacowane na podstawie globalnego raportu dotyczącego obciążenia chorobami opublikowanego przez Światową Organizację Zdrowia [WHO 2004].

Tab. 31. Dekrement o charakterze długoterminowym uwzględniony po wykonanym zabiegu chirurgicznym.

Typ operacji	Dekrement użyteczności	Źródło
Operacja oszczędzająca	0,00	Założenie
Histerektomia	-0,18*	WHO 2004

*Dekrement użyteczności dla niepłodności raportowany w danych WHO.

Dekrement użyteczności dla komplikacji po zabiegu chirurgicznym

Oprócz dekrementów użyteczności związanych z wykonanymi zabiegami chirurgicznymi, w modelu uwzględniono również dekrementy użyteczności związane z możliwymi powikłaniami, które mogą wystąpić po przeprowadzonym zabiegu. Zgodnie z danymi przekazanymi przez ekspertów klinicznych, w zakresie powikłań po zabiegu histerektomii/owariotomii/operacji oszczędzającej uwzględniono infekcję dróg moczowych, przetokę i zatrzymanie moczu. W toku przeszukiwania baz danych (aneks 1), zidentyfikowano tylko jedną pracę, w której raportowano dekrement użyteczności związany z jednym z wymienionych powyżej powikłań (dekrement użyteczności dla infekcji dróg moczowych) – badanie Looby 2023. W badaniu dekrement użyteczności oszacowano z wykorzystaniem bezpośredniej metody pomiaru jakości życia, tj. metody handlowania czasem. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych AOTMiT, w pierwszej kolejności należy poszukiwać wartości użyteczności oszacowanych za pomocą metod pośrednich. W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnych badań, w których wartości użyteczności mierzono za pomocą EQ-5D czy też przy wykorzystaniu innego kwestionariusza. W zawiązku z powyższym, w ramach analizy podstawowej, ze względu na brak innych danych wykorzystano dane raportowane w publikacji Lobby 2023. Dane z badania Lobby 2023 uwzględniono zarówno do zakażenia dróg moczowych jak i do zatrzymania moczu. W przypadku przetoki, za autorami modelu wykorzystano dane z publikacji Boyd 2015. Badanie Boyd 2015 dotyczy mężczyzn. Dekrement użyteczności dla przetoki raportowany w publikacji oszacowano na podstawie danych przekazanych przez eksperta klinicznego. Autorzy modelu, jak i w toku własnego przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano lepszych danych, w związku z powyższym założono, że dane raportowane dla mężczyzn będą reprezentatywne również dla kobiet.

W Tab. 32 podsumowano dane dotyczące przyjętych wartości dekrementów użyteczności.

Tab. 32. Dekrementy użyteczności dla komplikacji po zabiegu chirurgicznym.

Zdarzenie niepożądane	Analiza podstawowa	
	Wartość	Źródło
Zakażenie dróg moczowych	-0,019	Looby 2023
Przetoka	-0,150	Boyd 2015
Zatrzymanie moczu	-0,019	Looby 2023

2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty

2.5.1 Koszt wnioskowanego leku - skojarzenie relugoliku, estradiolu i octanu noretysteronu

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Ryeqo®:

- 28 tabletek; 40 mg + 1 mg + 0,5 mg.

Koszty preparatu Ryeqo® wyznaczono w oparciu o dane przekazane przez Wnioskodawcę.

Zużycie relugoliku szacowano w oparciu o schemat podawania opisany w charakterystyce produktu leczniczego [ChPL Ryeqo]. Zgodnie z zapisem ChPL, jedną tabletkę produktu leczniczego Ryeqo® należy przyjmować raz na dobę. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL preparat Ryeqo® nie ma żadnego ograniczenia czasowego co do czasu jego stosowania. Relugoliks CT utrzymuje stężenie estradiolu i progestagenu w zakresie zapewniającym utrzymanie gęstości mineralnej kości, zatem można go stosować w sposób ciągły tak długo, jak to konieczne. W związku z powyższym w modelu nie wprowadzono żadnego maksymalnego czasu trwania leczenia preparatem Ryeqo® innego niż zaprzestanie leczenia w okresie menopauzy.

Oszacowanie cen i odpłatności produktu Ryeqo® w przypadku nieuwzględnienia RSS przedstawiono w Tab. 33.

Tab. 33. Koszt preparatu Ryeqo® (bez RSS).

Kategoria	Ryeqo® (28 tabletek; 40 mg + 1 mg + 0,5 mg).
Cena zbytu netto [PLN]	
Urzędowa cena zbytu [PLN]	
Cena hurtowa brutto [PLN]	
Cena detaliczna [PLN]*	
Wysokość limitu finansowania [PLN]	
Odpłatność	
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	
Koszt za opakowanie, perspektywa NFZ [PLN]	
Koszt za opakowanie, perspektywa wspólna [PLN]	
Całkowity koszt leczenia na cykl z perspektywy NFZ [PLN]*	
Całkowity koszt leczenia na cykl z perspektywy wspólnej [PLN]*	

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

* Cena detaliczna wyznaczona przy wykorzystaniu zasad naliczania marży detalicznej, które obowiązują od 01.01.2025.

Instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS)

Tab. 34. Koszt preparatu Ryeqo® (z RSS).

Kategoria	Ryeqo® (28 tabletek; 40 mg + 1 mg + 0,5 mg).
Cena zbytu netto [PLN]	
Urzędowa cena zbytu [PLN]	
Cena hurtowa brutto [PLN]	
Cena detaliczna [PLN]*	
Wysokość limitu finansowania [PLN]	
Odpłatność	
Payback [PLN]	
Koszt za opakowanie, perspektywa NFZ [PLN]	
Koszt za opakowanie, perspektywa wspólna [PLN]	
Całkowity koszt leczenia na cykl z perspektywy NFZ [PLN]*	
Całkowity koszt leczenia na cykl z perspektywy wspólnej [PLN]*	

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

* Cena detaliczna wyznaczona przy wykorzystaniu zasad naliczania marży detalicznej, które obowiązują od 01.01.2025.

2.5.2 Koszt agonistów GnRH

Zgodnie z informacjami dostarczonymi przez IQVIA, odnośnie leków stosowanych przez pacjentki z endometriozą w Polsce, w zakresie agonistów GnRH pacjentki stosują następujące preparaty: Reseligo®, Zoladex® i Xanderla®. Wszystkie powyżej wymienione preparaty zawierają w swoim składzie goserelinę. W związku z powyższym, w ramach kosztu uwzględnionej technologii opcjonalnej, w modelu uwzględniono koszt preparatów zawierających goserelinę. Udział poszczególnych preparatów przyjęto na podstawie danych przekazanych przez IQVIA. Zgodnie z informacjami z aktualnego obwieszczenia MZ, żaden z wyżej wymienionych preparatów nie jest aktualnie refundowany w leczeniu endometriozy, w związku z powyższym ich koszt stosowania z perspektywy NFZ wynosi 0 PLN. Koszt poszczególnych preparatów z zawierających goserelinę, w przypadku perspektywy wspólnej przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w obwieszczeniu MZ – patrz Tab. 35.

Tab. 35. Koszt terapii agonistą GnRH.

Preparat	Cena detaliczna* [PLN]	Udział** [%]	Średni koszt opakowania z perspektywy wspólnej [PLN]	Średni koszt opakowania z perspektywy NFZ [PLN]
Reseligo, implant w amp.-strz., 3,6 mg	176,05		194,832	0,00

[illegible]

W przypadku leków refundowanych, ich koszt oszacowano w oparciu o dane raportowane w aktualnym obwieszczeniu, komunikacie DGL. Koszt leków nierefundowanych, przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi na portalu: Medycyna Praktyczna [mp.pl]. Konserwatywnie, z danych przedstawionych na portalu mp.pl, uwzględniono ceny preparatów, które dawały niższy koszt za tabletkę. Szczegółowe dane, odnośnie kosztu poszczególnych preparatów uwzględnionych w obliczeniach przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe Polska”, w załączonym modelu ekonomicznym.

Tab. 37. Koszt leczenia BSC.

Rodzaj terapii	Koszt za opakowanie z perspektywy NFZ [PLN]	Koszt za opakowanie z perspektywy wspólnej [PLN]
Dienogest, 2 mg, 28 tabletek	33,28	43,87
Doustna antykoncepcja (tabletki jednoskładnikowe i dwuskładnikowe), 21 tabletek	0,00	30,50
Wewnątrzmaciczny system uwalniający lewonorgestrel, 1 system	0,00	667,66
Całkowity koszt leczenia na cykl [PLN]*		

* Koszt obliczony z uwzględnieniem udziału poszczególnych terapii przedstawionego w Tab. 36.

2.5.4 Koszt terapii towarzyszącej

2.5.4.1 Leki przeciwbólowe

Pacjenci przyjmują oceniane terapie, m.in. w połączeniu z leczeniem przeciwbólowym. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w demograficznych danych wejściowych, pacjenci włączeni do badań SPIRIT 1 i 2 stosowali nieopiodowe leki przeciwbólowe oraz opioidy [Giudice 2022]. W związku z powyższym w ramach leków przeciwbólowych w modelu

uwzględniono stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz słabych opioidów. Z grupy słabych opioidów w Polsce refundowany jest tramadol i dihydrokodeina. Częstotliwość stosowania leków przeciwbólowych w analizowanym modelu ekonomicznym opiera się na wynikach badań SPIRIT i jest uzależniona od stanu odpowiedzi pacjentów – patrz rozdział 2.3.3.

Koszt preparatów NLPZ oszacowano na podstawie danych raportowanych w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (obwieszczenie z dnia 18.12.2024) oraz najnowszych danych DGL (dane za listopad 2024). W przypadku słabych opioidów ich koszt oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ (zarówno tramadol i dihydrokodeina refundowane są z uwzględnieniem dwóch różnych odpłatności, tj. 30% we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach i bezpłatny do limitu w nowotworach złośliwych, w danych DGL uwzględnione są obie odpłatności, natomiast w ramach wnioskowanego wskazania uwzględniono jedynie odpłatność 30%). Średni koszt poszczególnych substancji obliczono w oparciu o średnią ważoną sprzedażą DDD.

W obliczeniach wzięto pod uwagę preparaty z niżej wymienionych grup limitowych. W przypadku grupy NLPZ z obwieszczenia, wybrano tylko te preparaty, które posiadały rejestrację w leczeniu bolesnego miesiączkowania:

- NLPZ:
 - 141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne;
 - 141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego;
 - 141.3, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego
 - 141.4, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.
- Słabe opioidy:
 - 150.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - dihydrokodeina;
 - 153.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania pozajelitowego;
 - 153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne;
 - 153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne.

Koszty obliczone dla preparatów uwzględnionych w ramach NLPZ i słabych opioidów przedstawiono w poniższej tabeli (patrz Tab. 38). Udział poszczególnych substancji w ramach terapii oszacowano jako średni udział poszczególnych substancji w sprzedaży DDD dla wszystkich uwzględnionych preparatów. Dawkowanie poszczególnych substancji zdefiniowano w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych i dane raportowane na stronie WHO [WHO DDD]. Udział leków nieopiodowych względem leków opioidowych przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w badaniach SPIRIT 1 i 2. Zgodnie z informacjami

przedstawionymi w demograficznych danych wejściowych, 54% pacjentów z ramienia relugolixu CT stosowało nieopiodowe leki przeciwbólowe, a 39% opioidy [Giudice 2022].

Długość terapii przeciwbólowej przyjęto jako 3 dni. Dane dotyczące długości terapii oszacowano na podstawie informacji raportowanych w badaniach Osuga 2021 oraz badaniu ACS 2015 (badania zidentyfikowane dla uwzględnionej technologii opcjonalnej w ramach analizy klinicznej). W obu powyżej wymienionych badaniach podano przez jaki odsetek dni pacjentki z endometriozą stosują leki przeciwbólowe, tj. średnia wartość z obu badań na poziomie 11%, co przy uwzględnieniu liczby dni w miesiącu na poziomie 30 dni dało średnio 3 dni terapii przeciwbólowej w miesiącu.

Podsumowanie dawkowania oraz udziału w terapii przeciwbólowej poszczególnych preparatów NLPZ i słabych opiodów przedstawiono w Tab. 39 i Tab. 40.

Tab. 38. Koszt za DDD poszczególnych preparatów NLPZ i słabych opiodów.

Substancje czynne	Średni koszt za DDD ważony sprzedażą DDD [PLN]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
NLPZ		
Diklofenak	0,3686	0,5192
Ibuprofen	0,5055	0,9290
Ketoprofen	0,4984	0,7484
Naproksen	0,4538	0,6849
Nimesulid	0,8546	1,2127
Słabe opioidy		
Dihydrokodeina	1,2874	1,8392
Tramadol	1,3692	2,0560

DDD – Dawka Dobowa Definiowana (ang. *Daily Defined Dose*); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

Tab. 39. Dawkowanie oraz udział w terapii poszczególnych preparatów NLPZ – perspektywa NFZ.

Substancje czynne	Liczba dni terapii / miesiąc	Udział poszczególnych substancji w sprzedaży DDD	Koszt terapii / miesiąc [PLN]	Koszt na cykl [PLN]
NLPZ				
Diklofenak	3	32%	1,2551	5,13
Ibuprofen	3	4%	1,7211	
Ketoprofen	3	11%	1,6970	
Naproxen	3	37%	1,5452	
Nimesulid	3	17%	2,9097	
Słabe opioidy				
Dihydrokodeina	3	0%	4,3834	13,98
Tramadol	3	100%	4,6621	

Substancje czynne	Liczba dni terapii / miesiąc	Udział poszczególnych substancji w sprzedaży DDD	Koszt terapii / miesiąc [PLN]	Koszt na cykl [PLN]
NLPZ + słabe opioidy				
NLPZ		58%*		8,88**
Słabe opioidy		42%*		

DDD – Dawka Dobowa Definiowana (ang. *Daily Defined Dose*); NLPZ - Niesteroidowe leki przeciwzapalne.

* Dane wyznaczone w oparciu o badania SPIRIT 1 i 2; **Koszt za cykl.

Tab. 40 Dawkowanie oraz udział w terapii poszczególnych preparatów NLPZ – perspektywa wspólna.

Substancje czynne	Liczba dni terapii / miesiąc	Udział poszczególnych substancji w sprzedaży DDD	Koszt terapii / miesiąc [PLN]	Koszt na cykl [PLN]
NLPZ				
Diklofenak	3	32%	1,7678	7,55
Ibuprofen	3	4%	3,1631	
Ketoprofen	3	11%	2,5482	
Naproksen	3	37%	2,3320	
Nimesulid	3	17%	4,1290	
Słabe opioidy				
Dihydrokodeina	3	0%	6,2623	21,00
Tramadol	3	100%	7,0005	
NLPZ + słabe opioidy				
NLPZ		58%*		13,24**
Słabe opioidy		42%*		

DDD – Dawka Dobowa Definiowana (ang. *Daily Defined Dose*); NLPZ - Niesteroidowe leki przeciwzapalne.

* Dane wyznaczone w oparciu o badania SPIRIT 1 i 2; **Koszt za cykl.

2.5.4.2 Terapia *add-back*

Jak szczegółowo opisano powyżej (patrz rozdział 2.3.4), terapia *add-back* jest przepisywana jako dodatek do agonistów GnRH. Dodatkowo po wycięciu jajników również stosuje się terapię *add-back*. W przypadku agonistów GnRH leczenie uzupełniające rozpoczyna się zazwyczaj po trzech miesiącach (dane przekazane przez ekspertów), natomiast po wycięciu jajników leczenie uzupełniające rozpoczyna się bezpośrednio po operacji. Za autorami modelu uwzględniono taką samą definicję terapii *add-back* zarówno w przypadku leczenia w skojarzeniu z agonistami GnRH jak i w przypadku leczenia po wykonanym zabiegu owariektomii. Substancje stosowane w ramach *add-back* przyjęto zgodnie z danymi podanymi przez ekspertów klinicznych – patrz Tab. 41.

Tab. 41. Substancje stosowane w ramach *add-back* – dane przekazane przez ekspertów klinicznych.

Substancja	Udział
Estradiol	■
Preparaty skojarzone estrogenowo-progesteronowe	■
Tibolon	■

Tibolon nie jest refundowany w Polsce. Koszt leków nierefundowanych, przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi na portalu: Medycyna Praktyczna [mp.pl].

Zgodnie z danymi przedstawionymi w rejestrze produktów leczniczych, w Polsce dostępne są 4 preparaty zawierające tibolon [URPL]. Zgodnie z danymi preparat Tibelia nie jest aktualnie dostępny w żadnej aptek w Polsce, w związku z czym został pominięty w obliczeniach.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu, preparaty zawierające estradiol oraz preparaty skojarzone estrogenowo-progesteronowe, są refundowane w Polsce (grupy limitowe: 68.1, Leki hormonalne do podawania przezskórnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami oraz 68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami). Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, część preparatów posiadała rejestrację w leczeniu sztucznej menopauzy/menopauzy wywołanej przeprowadzonym zabiegiem chirurgicznym, a więc posiada refundację w przypadku terapii uzupełniającej stosowanej po zabiegu owariektomii. W przypadku terapii uzupełniającej stosowanej w połączeniu z agonistami GnRH, żaden preparat zawierający estradiol/ skojarzenie estrogenowo-progesteronowe nie jest refundowany (wszystkie zidentyfikowane na obwieszczeniu preparaty, posiadały rejestrację w przypadku kobiet po menopauzie lub kobiet ze sztucznie wywołaną menopauzą, natomiast wnioskowana populacja to kobiety w wieku przedmenopauzalnym). W analizowanym modelu ekonomicznym, koszt terapii *add-back*, zarówno w przypadku stosowania w skojarzeniu z agonistami GnRH jak i stosowania po zabiegu owariektomii jest taki sam (brak możliwości zróżnicowania). W związku z powyższym w przypadku estradiolu oraz preparatów estrogenowo-progesteronowych w ramach niniejszej analizy wyznaczono średni koszt terapii *add-back*, z uwzględnieniem odsetka kobiet stosujących terapię uzupełniającą po zabiegu owariektomii oraz odsetka kobiet stosujących *add-back*, wraz z agonistami GnRH (100% stosuje po zabiegu owariektomii oraz 51% stosuje z agonistami GnRH – dane przeskalowano do 100%, tak aby oszacować średni ważony koszt terapii *add-back*).

W Tab. 42 podsumowano koszt za cykl terapii poszczególnymi substancjami.

Tab. 42. Substancje stosowane w ramach *add-back* – koszt za cykl terapii.

Substancja	Koszt za cykl terapii – perspektywa NFZ [PLN]	Koszt za cykl terapii – perspektywa wspólna [PLN]
Estradiol	53,57	80,87
Preparaty skojarzone estrogenowo-progesteronowe	20,70	60,73
Tibolon	0,00	157,56

Substancja	Koszt za cykl terapii – perspektywa NFZ [PLN]	Koszt za cykl terapii – perspektywa wspólna [PLN]
Całkowity koszt [PLN]		

2.5.5 Koszt podania leczenia

Relugoliks jest lekiem podawanym doustnie, w związku z czym przyjmowanie leczenia nie generuje żadnych kosztów podania.

W zakresie agonistów GnRH w modelu uwzględniono preparaty zawierające goserelinę, które występują w postaci podskórnie wstrzykiwanego implantu. Preparaty zawierające goserelinę, mogą zostać podane przez lekarza lub pielęgniarkę w przychodni. Świadczenia udzielane w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, rozliczane są w formie stawki kpitacyjnej przypadającej na jednego pacjenta, w związku z czym podanie preparatów zawierających goserelinę nie generuje dodatkowych kosztów.

Substancje uwzględnione w ramach BSC w większości przypadków podawane są doustnie, z wyjątkiem wewnątrzmacicznego systemu uwalniającego lewonorgestrel, który musi zostać założony przez lekarza specjalistę – ginekologa. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, założenie wkładki domacicznej jest zabiegiem refundowanym [Rozporządzenie MZ 2013]. W ramach kosztu podania wewnątrzmacicznego systemu uwalniającego lewonorgestrel uwzględniono koszt wizyty u lekarza specjalisty – ginekologa – patrz Tab. 43. Koszt wizyty u lekarza ginekologa oszacowano w oparciu o dane raportowane w zarządzeniu NR 64/2024/DSOZ.

Tab. 43. Koszt wizyty u lekarza ginekologa.

Świadczenie	Kod produktu	Wartość punktowa	Koszt punktu* [PLN]	Ostateczny koszt procedury [PLN]
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	44	1,81	79,42

* Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2025 r.) dla świadczenia: "Świadczenia w zakresie położnictwa i ginekologii", w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw.

W przypadku preparatów stosowanych w ramach leczenia bólu (NLPZ), większość uwzględnionych preparatów jest podawana doustnie, kilka preparatów podawanych jest w formie zastrzyków domięśniowych, które mogą zostać zrealizowane przez lekarza lub pielęgniarkę w przychodni. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, preparaty stosowane w ramach leczenia bólu nie generują kosztów podania.

Substancje uwzględnione w ramach terapii *add-back*, stosowane są doustnie/miejscowo (żel/plastry transdermalne), w związku z czym nie generują kosztów podania.

2.5.6 Koszt zabiegu chirurgicznego

W modelu w zakresie zabiegów chirurgicznych uwzględniono następujące typy operacji:

- leczenie oszczędzające (laparoscopia);
- histerektomia;
- owariektomia.

Koszty operacji wyznaczono w oparciu o informacje raportowane w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów na rok 2023 oraz w zarządzeniu NR 06/2025/DSO – patrz Tab. 44.

Tab. 44. Koszt leczenia chirurgicznego.

Typ operacji	Grupa JGP	Wartość punktowa	Koszt punktu* [PLN]	Ostateczny koszt procedury [PLN]
Operacja oszczędzająca (Laparoscopia)	M14 średnie zabiegi górnej części układu rozrodczego	2 618	1,84	4 817,12
Histerektomia	M13 duże zabiegi górnej części układu rozrodczego	3 787		6 968,08
Owariektomia	M13 duże zabiegi górnej części układu rozrodczego	3 787		6 968,08

* Ogólna wycena punktu dla hospitalizacji – wycena dla szpitalnych jednostek rozliczeniowych, na podstawie danych raportowanych w Obwieszczeniu Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2024].

2.5.7 Koszt monitorowania leczenia

2.5.7.1 Koszt monitorowania leczenia – wizyty u lekarzy specjalistów

W modelu monitorowanie leczenia podzielono na monitorowanie dotyczące pierwszych 6 miesięcy leczenia – mające na celu ocenę odpowiedzi na leczenie oraz monitorowanie długoterminowe, tj. >6 miesięcy leczenia. W modelu uwzględniono, że w ramach monitorowania, pacjenci odbywają wizyty (wizyty u lekarzy specjalistów¹).

W przypadku pierwszych 6 miesięcy leczenia, pacjentki odbywają po 1 wizycie u lekarza ginekologa mającej na celu ocenę odpowiedzi na leczenie: wizyta w momencie rozpoczęcia leczenia, w 3 miesiącu leczenia oraz w 6 miesiącu leczenia – dane potwierdzone przez ekspertów klinicznych. Taka sama częstotliwość i rodzaj wizyt zarówno w ramieniu preparatu Ryeqo® jak i w ramieniu agonistów GnRH.

Po pierwszych 6 miesiącach leczenia (leczenie od 7 miesiąca, 3 cyklu w modelu), pacjentki również odbywają wizyty u lekarza ginekologa. Częstotliwość wizyt przyjęto zgodnie z danymi przekazanymi przez ekspertów klinicznych – patrz Tab. 46.

¹ W modelu uwzględniono również wizyty u lekarza POZ i pielęgniarki. Ze względu na fakt, że takie wizyty nie generują żadnych kosztów (świadczenia udzielane w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, rozliczane są w formie stawki kpitacyjnej przypadające na jednego pacjenta), nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Tab. 45. Częstotliwość wizyt u lekarza ginekologa po 6 miesiącach leczenia.

Rodzaj leczenia	Częstotliwość wizyt na cykl
Preparat Ryeqo®	■
Agoniści GnRH	■
Leczenie BSC	■
Leczenie chirurgiczne	■

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*).

Zgodnie z załącznikiem nr 5a do zarządzenia nr 64/2024/DSOZ Prezesa NFZ, wizyty specjalistyczne rozliczane są w ramach grupy W-11 (świadczenia specjalistyczne 1-go typu) – patrz Tab. 46.

Tab. 46. Koszt ambulatoryjnej opieki specjalistycznej – wycena wizyt u lekarza ginekologa.

Kod i nazwa grupy	Kod produktu	Wartość punktowa	Wycena punktu [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
W11 Świadczenia specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	44	1,81*	79,42

* Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2025 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw. Wycena punktowa dla "Świadczenia w zakresie położnictwa i ginekologii".

2.5.7.2 Koszt monitorowania leczenia – badania specjalistyczne

W zakresie kosztów monitorowania leczenia w modelu uwzględniono również, że oprócz wizyt u lekarzy specjalistów, pacjenci mają wykonywane badania specjalistyczne. Częstość i rodzaj wykonywanych badań specjalistycznych, przyjęto zgodnie z danymi przekazanymi przez ekspertów klinicznych – patrz Tab. 47.

Tab. 47. Częstość i rodzaj badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia.

Rodzaj leczenia	Częstotliwość na cykl, Ryeqo®	Częstotliwość na cykl, Agoniści GnRH
USG	■	■
Badanie krwi	■	■
Rezonans magnetyczny	■	■
Skan gęstości kości (skan DEXA)	■	■

DEXA – absorpcjometria podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (ang. *dual energy x-ray absorptiometry*); GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*).

Koszt USG jamy brzusznej i koszt skanu kości przyjęto zgodnie z informacjami przedstawionymi w załączniku nr 5a do zarządzenia nr 64/2024/DSOZ Prezesa NFZ – wszystkie powyżej wymienione badania rozliczane są w ramach grupy W-12 (świadczenia

specjalistyczne 2-go typu) – patrz Tab. 46. Koszt badań krwi jest uwzględniony w ramach kosztu USG jamy brzusznej (zgodnie z danymi przekazanymi przez ekspertów klinicznych badania krwi wykonywane są rzadziej niż USG jamy brzusznej i również są rozliczane w ramach grupy W12 i mogą być wykonywane w tym samym czasie co USG).

Tab. 48. Koszt badań wykonywanych w ramach monitorowania.

Rodzaj badań	Kod i nazwa grupy	Kod produktu	Wartość punktowa	Wycena punktu [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
USG jamy brzusznej, DEXA	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000012	75,00	1,81*	135,375

DEXA – absorpcjometria podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (ang. *dual energy x-ray absorptiometry*).

* Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2025 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw. Wycena punktowa dla "Świadczenia w zakresie położnictwa i ginekologii".

Koszt rezonansu magnetycznego oszacowano zgodnie z danymi z załącznika 1b do zarządzenia 64/2024/DSOZ – patrz Tab. 49.

Tab. 49. Koszt rezonansu magnetycznego.

Rodzaj badań	Kod i nazwa grupy	Kod produktu	Wartość punktowa	Wycena punktu [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
Rezonans magnetyczny	MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż kręgosłup bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000076	463	1,48*	1 154,40
	MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000079	746		
	MR badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000102	685		

Rodzaj badań	Kod i nazwa grupy	Kod produktu	Wartość punktowa	Wycena punktu [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
	MR badanie trzech okolic anatomicznych innych niż trzy odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000122	767		
	MR badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000103	969		
	MR badanie trzech okolic anatomicznych innych niż trzy odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000123	1050		

DEXA – absorpcjometria podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (ang. *dual energy x-ray absorptiometry*).

* Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2025 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw. Wycena punktowa dla "Badania rezonansu magnetycznego (RM)".

2.5.7.3 Koszt monitorowania leczenia – badania przed zabiegiem chirurgicznym

W modelu uwzględniono, że przed danym typem zabiegu chirurgicznego, pacjentki mają wykonywane badania specjalistyczne. Częstość i rodzaj wykonywanych badań specjalistycznych, przyjęto zgodnie z danymi przekazanymi przez ekspertów klinicznych – patrz Tab. 50. Jeden z ekspertów wskazał, że przed danym zabiegiem chirurgicznym, pacjentki mają również wykonywaną biochemię krwi. Ze względu na fakt, że to badanie będzie wykonywane na podstawie skierowania otrzymanego od lekarza POZ, w związku z czym nie generuje żadnych dodatkowych kosztów leczenia (świadczenia udzielane w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, rozliczane są w formie stawki kpitacyjnej przypadające na jednego pacjenta).

Tab. 50. Częstotliwość i rodzaj badań wykonywanych przed danym zabiegiem chirurgicznym (częstość na jeden zabieg chirurgiczny).

Rodzaj leczenia	Liczba badań wykonywanych przed zabiegiem oszczędzającym	Liczba badań wykonywanych przed zabiegiem histerektomii	Liczba badań wykonywanych przed zabiegiem owariektomii
USG			
Rezonans magnetyczny			

Koszt danego badania przyjęto zgodnie z informacjami raportowanymi w rozdziale 2.5.7.2.

2.5.8 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty zużycia opieki zdrowotnej dla zdarzeń niepożądanych 3+ stopnia nasilenia – patrz szczegółowy opis w rozdziale 2.3.8. Oprócz zdarzeń niepożądanych 3+ stopnia nasilenia, w modelu uwzględniono również możliwość wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego w grupie pacjentów leczonych preparatem Ryeqo® lub agonistą GnRH – patrz 2.3.9, jak i możliwość złamania kości (za autorami modelu, uwzględniono koszt leczenia złamania kości biodrowej) – patrz 2.3.10.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zostały wyznaczone w oparciu o informacje raportowane w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów na rok 2023. Wyjątek stanowi depresja, w przypadku której koszty oszacowano zgodnie z danymi przedstawionymi w raporcie NFZ dotyczącym depresji [NFZ Depresja]. W raporcie zidentyfikowano dane dotyczące wartości refundacji świadczeń udzielonych z rozpoznaniem głównym depresji (F31.3-F31.6, F32, F33, F34.1, F34.8, F34.9, F38, F39 wg ICD-10) w przeliczeniu na pacjenta w 2023 roku – dane uwzględniono w analizie w zakresie kosztów leczenia depresji.

Szczegółowe informacje z zakresu szacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe Polska”, w załączonym modelu analizy ekonomicznej.

W poniższej tabeli (patrz Tab. 51) podsumowano koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu, w tym zdarzeń sercowo-naczyniowych i złamania kości biodrowej. Każdemu ze zdarzeń niepożądanych leczonych w ramach hospitalizacji przypisano odpowiednią grupę JGP. Koszty dla poszczególnych grup JGP pochodzą z załącznika nr 1a z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 6/2025/DSO.

Tab. 51. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość punktu	Koszt punktu [PLN]*	Koszty całkowite [PLN]
Uderzenia gorąca	K53F nadczynność gruczołów dokrewnych poza hiperprolaktynemią, nadczynnością tarczycy i guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego i układu oddechowego < 66 r.ż.	19 778	4 066	1,84	7 481,44
Bóle głowy	A59 bóle głowy	7 173	1 712	1,84	3 150,08
Nadciśnienie	E86 nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne	773	5 612	1,84	5 430,35
	E87 ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	1 019	3 786		

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość punktu	Koszt punktu [PLN]*	Koszty całkowite [PLN]
	E88 nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	34 496	2 867		
Depresja	Wartość refundacji świadczeń udzielonych z rozpoznaniem głównym depresji (F31.3-F31.6, F32, F33, F34.1, F34.8, F34.9, F38, F39 wg ICD-10) w przeliczeniu na pacjenta w 2023 roku				1 658,34
Zdarzenie sercowo-naczyniowe	E04 pomostowanie naczyń wieńcowych z plastyką	431	42 057	1,84	18 457
	E05G pomostowanie naczyń wieńcowych z pw >=2	1 621	34 570		
	E06G pomostowanie naczyń wieńcowych bez pw	7 145	29 504		
	E10 OZW - diagnostyka inwazyjna	9 459	4 161		
	E11 OZW - leczenie inwazyjne dwuetapowe > 3 dni	13 175	15 735		
	E12G OZW - leczenie inwazyjne	39 457	9 898		
	E15 OZW - leczenie inwazyjne > 7 dni z pw	3 346	13 742		
	E17G OZW - leczenie zachowawcze	3 364	2 941		
	A48 kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	65 493	9 080		
	A49 udar mózgu - leczenie > 3 dni	9 517	4 546		
	A50 udar mózgu - leczenie	10 348	2 185		
Złamanie biodra	T07 leczenie zachowawcze urazów	49 966	1 650	1,84	3 070
	T08 leczenie zachowawcze obrażeń mnogich z pw	13	6 672		
	T09 leczenie zachowawcze obrażeń mnogich	201	5 904		

* Ogólna wycena punktu dla hospitalizacji – wycena dla szpitalnych jednostek rozliczeniowych, na podstawie danych raportowanych w Obwieszczeniu Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2024].

2.5.9 Koszt leczenia powikłań po zabiegu operacyjnym

Koszt leczenia powikłań po zabiegu operacyjnym wyznaczono w oparciu o informacje raportowane w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów na rok 2023.

Szczegółowe informacje z zakresu szacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe Polska”, w załączonym modelu analizy ekonomicznej.

W poniższej tabeli (patrz Tab. 52) podsumowano koszty leczenia powikłań po zabiegu operacyjnym. Każdemu z powikłań leczonych w ramach hospitalizacji przypisano odpowiednią grupę JGP. Koszty dla poszczególnych grup JGP pochodzą z załącznika nr 1a z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 6/2025/DSO.

Tab. 52. Koszt leczenia powikłań po zabiegu operacyjnym.

Rodzaj powikłania	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość punktu	Koszt punktu [PLN]*	Koszty całkowite [PLN]
Zakażenie dróg moczowych	L07 Zakażenia nerek lub dróg moczowych	13 335	1 417	1,84	2 607,28
Przetoka	L24 Zabiegi w zakresie przetok odprowadzających moc	1 303	5 137		9 452,08

Rodzaj powikłania	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość punktu	Koszt punktu [PLN]*	Koszty całkowite [PLN]
Zatrzymanie moczu	L27 Zaburzenia odpływu moczu	2 042	1 003		1 845,52

* Ogólna wycena punktu dla hospitalizacji – wycena dla szpitalnych jednostek rozliczeniowych, na podstawie danych raportowanych w Obwieszczeniu Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2024].

2.6 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów analizy przedstawiono w Aneksie 3.

2.7 Zakres analizy wrażliwości

2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością:

- dyskontowanie;
- horyzont czasowy analizy;
- definicja odpowiedzi na leczenie oraz moment oceny odpowiedzi na leczenie;
- typ uwzględnionych zdarzeń niepożądanych;
- zmiana gęstości mineralnej kości;
- wartość dekrementu użyteczności uwzględnionego dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych;
- odsetek pacjentek stosujących terapię *add-back* razem z leczeniem agonistami GnRH;
- moment rozpoczęcia terapii *add-back* w przypadku leczenia agonistami GnRH;
- czas trwania leczenia agonistami GnRH;
- wiek.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w Tab. 53 pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Tab. 53. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Dyskontowanie	5,0% dla kosztów 3,5% dla efektów zdrowotnych	Koszty i efekty: 0%	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, rozdział 1.6
B	Horyzont analizy	Horyzont do czasu wystąpienia menopauzy (15 lat)	2 lata	Horyzont odpowiadający obserwacji w badaniach klinicznych SPIRIT, rozdział 1.6
C1	Odpowiedź na leczenie	Definicja odpowiedzi: zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, ocena po 6 miesiącach leczenia	Definicja odpowiedzi: zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, ocena po 3 miesiącach leczenia	W modelu uwzględniono dwie definicje odpowiedzi oraz dwa momenty oceny odpowiedzi. W ramach analizy podstawowej uwzględniono definicję odpowiedzi na leczenie przyjętą w badaniach SPIRIT jako pierwszorzędowy punkt końcowy. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywną definicję odpowiedzi, wskazaną przez ekspertów oraz alternatywny moment oceny odpowiedzi, tj. 3 miesiąc, rozdział 2.3.1 W przypadku testowania różnych definicji odpowiedzi na leczenie zmianie ulegają wartości użyteczności dla głównych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. wstępne leczenie, odpowiedź na leczenie, odpowiedź częściowa, brak odpowiedzi.
C2			Definicja odpowiedzi: próg, ocena po 6 miesiącach leczenia	
C3			Definicja odpowiedzi: próg, ocena po 3 miesiącach leczenia	
D	Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane o ostrym charakterze	Zdarzenia niepożądane o stałym charakterze	Rodzaj ryzyka określa, czy prawdopodobieństwo wystąpienia danego zdarzenia jest stosowane przez cały czas trwania leczenia (stałe, 3-miesięczne prawdopodobieństwo), czy tylko na początku leczenia, tj. podczas pierwszego cyklu modelu (ostre, prawdopodobieństwo całkowite). W ramach analizy podstawowej, uwzględniono, że wszystkie zdarzenia mają charakter ostry. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym uwzględniono, że wszystkie zdarzenia mają stały charakter, rozdział 2.3.8
E	Zmiana gęstości mineralnej kości	Relugoliks CT: -0,50% Agonści GnRH: -0,95%	Zmiana gęstości mineralnej kości w ramieniu relugoliku i w ramieniu agonistów GnRH: 0%	W ramach analizy podstawowej uwzględniono dane oszacowane w oparciu o wyniki badań SPIRIT i badań zidentyfikowanych

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
				dla agonistów GnRH w ramach analizy klinicznej [Osuga 2021, ACS 2015]. W ramach analizy wrażliwości testowano 0% zmianę gęstości mineralnej kości w ramieniu relugolixu CT i ramieniu agonistów GnRH, rozdział 2.3.10
F1	Dekrement użyteczności dla bólu głowy	-0,340	-0,0243	Alternatywne wartości dekrementu użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych/kompliakcji po zabiegu chirurgicznym, zidentyfikowane w trakcie przeprowadzonego przeglądu.
F2	Dekrement użyteczności dla depresji	-0,120	-0,0716	
F3			-0,159	
F4	Dekrement użyteczności dla nadciśnienia	0	-0,0294	
F5			-0,0172	
G1	Odsetek pacjentek stosujących terapię <i>add-back</i> razem z leczeniem agonistami GnRH	51%	5%	W ramach analizy wrażliwości testowano skrajne odpowiedzi wskazane przez ekspertów klinicznych, rozdział 2.3.4
G2			100%	
H	Moment rozpoczęcia terapii <i>add-back</i> w przypadku leczenia agonistami GnRH	3 miesiące po rozpoczęciu leczenia agonistami GnRH	W momencie rozpoczęcia leczenia agonistami GnRH	Wyniki ankiety eksperckiej, rozdział 2.3.4
I	Czas trwania leczenia agonistami GnRH	6 miesięcy	12 miesięcy	Wyniki ankiety eksperckiej, rozdział 2.5.2
J	Wiek	34 lata	18 lat	Scenariusz został dodany w związku z uzupełnieniem wymagań minimalnych, rozdział 1.3

GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*).

2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo (1000 powtórzeń, ilość powtórzeń można modyfikować): wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty zdrowotne). W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją, a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICUR – 217 641 PLN/QALY).

W Tab. 54 zestawiono informacje o parametrach i rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości. W przypadku braku danych dotyczących zmienności parametrów, założono SE na poziomie 10% wartości wyjściowej. Dobór rozkładów do poszczególnych parametrów przyjęto za autorami modelu. Dobór parametrów jest zgodny informacjami przedstawionymi w publikacji Briggs 2006, tj., żeby rozkład gamma stosować do kosztów, rozkład beta do parametrów których wartość mieści się w przedziale od 0 do 1 [Briggs 2006].

Tab. 54. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.

Rozkład	Parametr
Normalny	Wyjściowe dane demograficzne pacjentów (wiek, powierzchnia ciała, masa ciała, poziom całkowitego cholesterolu, poziom HDL, SBP).
Beta	- Wyjściowe dane demograficzne pacjentów (odsetek palaczy, odsetek osób z cukrzycą); - Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi (całkowitej i częściowej); - Odsetek pacjentów stosujących środki przeciwbólowe przed i po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie; - Odsetek pacjentów stosujących terapię <i>add-back</i>; - Odsetek pacjentów przerywający leczenie relugoliksem CT/agonistami GnRH; - Odsetek pacjentów z nawrotem bólu po uprzednio wykonanej operacji oszczędzającej/histerekтомii; - Prawdopodobieństwo reoperacji po uprzednio wykonanym zabiegu histerekтомii; - Prawdopodobieństwo zgonu w wyniku wykonanego zabiegu chirurgicznego (operacja oszczędzająca/histerekтомia/owariektomia); - Prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych; - Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań po przeprowadzonym zabiegu chirurgicznym.
Dirichleta	- Odsetek pacjentów stosujących dany typ terapii po przerwaniu leczenia relugoliksem CT/agonistami GnRH; - Odsetek pacjentów stosujących dany typ leczenia w przypadku leczenia nawrotu bólu po uprzednio wykonanym zabiegu oszczędzającym.
Gamma	- Koszt leczenia preparatem Ryeqo®/cykl; - Koszt leczenia BSC/cykl; - Koszt opakowania środków przeciwbólowych; - Koszt <i>add-back therapy</i>/cykl; - Koszt podania leczenia; - Koszt badań monitorujących leczenie; - Koszt wizyt u lekarzy specjalistów mających na celu monitorowanie leczenia; - Koszt zabiegów chirurgicznych; - Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, w tym koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych i złamań biodra;

Rozkład	Parametr
	Koszt leczenia komplikacji występujących po zabiegu chirurgicznym.
Lognormalny	Wartości użyteczności dla głównych stanów zdrowia w modelu oraz dekrementy użyteczności dla zdarzeń niepożądanych, dekrementy użyteczności związane z przeprowadzonym zabiegiem chirurgicznym i dekrementy użyteczności dla komplikacji występujących po zabiegu chirurgicznym.

GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*); HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości; SBP – ciśnienie skurczowe (ang. *systolic blood pressure*).

2.8 Walidacja modelu

2.8.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii),
2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych,

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii.

W przypadku przypisania agonistom GnRH skuteczności preparatu Ryego® tj. uwzględnienia takiego samego czasu trwania terapii, uwzględnienia takiej samej częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych, uzyskano brak różnic w zakresie QALY.

2.8.2 Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, w których oceniano preparat Ryego® stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów, które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu.

2.8.3 Walidacja konwergencji

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną, w ramach której oceniano wnioskowaną interwencję – NICE 2024. Populację analizowaną w analizie NICE stanowiły dorosłe kobiety w wieku rozrodczym z objawową endometriozą, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie. W NICE 2024 autorzy porównali skojarzenie relugoliku, estradiolu i octanu noretysteronu vs agoniści GnRH. Analiza opłacalności wykazała, że leczenie interwencją będzie kosztowo efektywniejsze niż komparatorem. Leczenie skojarzeniem relugoliku, estradiolu i octanu noretysteronu będzie wiązać się z wyższymi kosztami i będzie generować więcej lat życia i QALY w ciągu całego życia pacjenta – wnioski tożsame jak w ramach niniejszej analizy.

Na stronie brytyjskiej agencji zamieszczono draft rekomendacji dla terapii relugoliks CT stosowanej w leczeniu kobiet z endometriozą. W ramach draftu zaprezentowano uwagi komisji EGR do złożonego modelu ekonomicznego. Wnioskodawca odniósł się do części uwag

wymienionych przez komisję EGR i w ramach niniejszego wniosku uwzględniono aktualny model po poprawkach wprowadzonych przez firmę na prośbę komisji EGR. Część uwag wymienionych przez komisję nie dotyczy niniejszego wniosku (tj. uwaga dotycząca długości stosowania agonistów GnRH - dane uwzględnione na podstawie wyników ankiety).

3 Wyniki

3.1 Wyniki analizy podstawowej

W Tab. 55 przedstawiono wyniki uzyskane dla analizy podstawowej z perspektywy NFZ. Analiza wykazała, że zarówno w przypadku nieuwzględnienia jak i uwzględnienia RSS leczenie preparatem Ryeqo® jest droższe od leczenia agonistami GnRH [REDACTED]

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie analizy oszacowano na poziomie 39 528 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS i [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS. ICUR uzyskany zarówno w przypadku nieuwzględnienia jak i uwzględnienia RSS znajduje się poniżej obowiązującego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Cena zbytu netto preparatu Ryeqo®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu opłacalności wynosi 2 082 PLN w przypadku nieuwzględnienia RSS [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS.

W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wyniki raportowane w poniższej tabeli uzupełniono o wartość CUR oraz o cenę progową dla wnioskowanej interwencji przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej. W obu przypadkach uzyskano ujemną cenę progową, co wynika z braku refundacji technologii opcjonalnych we wnioskowanym wskazaniu.

Tab. 55. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ.

Parametr	Ryeqo®	Agonista GnRH	Różnica
Efekt (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt (LY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bez RSS			
Koszty całkowite [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt interwencji [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia farmakologicznego (leki przeciwbólowe, BSC, <i>add-back therapy</i>) [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt monitorowania leczenia (koszt wizyt u lekarzy specjalistów)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt monitorowania leczenia (koszt badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia/badań wykonywanych przed operacją) [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Ryeqo®	Agonista GnRH	Różnica
Koszt leczenia złamań [PLN]	■	■	■
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	■	■	■
Koszt chirurgicznego leczenia - chirurgia zachowawcza	■	■	■
Koszt chirurgicznego leczenia - histerektomia	■	■	■
Koszty leczenia powikłań pooperacyjnych [PLN]	■	■	■
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	39 528
Progowa CZN dla ICUR [PLN]	■	■	■
Uzupełnienie minimalnych wymagań			
CUR [PLN]	3 792	1 658	2 135
■	■	■	■
Z RSS			
Koszty całkowite [PLN]	■	■	■
Koszt interwencji [PLN]	■	■	■
Koszt podania leczenia [PLN]	■	■	■
Koszt leczenia farmakologicznego (leki przeciwbólowe, BSC, <i>add-back therapy</i>) [PLN]	■	■	■
Koszt monitorowania leczenia (koszt wizyt u lekarzy specjalistów)	■	■	■
Koszt monitorowania leczenia (koszt badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia/badań wykonywanych przed operacją) [PLN]	■	■	■
Koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych [PLN]	■	■	■
Koszt leczenia złamań [PLN]	■	■	■
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	■	■	■
Koszt chirurgicznego leczenia - chirurgia zachowawcza	■	■	■
Koszt chirurgicznego leczenia - histerektomia	■	■	■
Koszty leczenia powikłań pooperacyjnych [PLN]	■	■	■
CUR [PLN/QALY]			
ICUR [PLN/QALY]	■	■	■
Progowa CZN dla ICUR [PLN]	■	■	■
Uzupełnienie minimalnych wymagań			
CUR [PLN]	■	■	■
Cena progowa dla CMA [PLN]	■	■	■

Parametr	Ryeqo®	Agonista GnRH	Różnica
BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>); GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i>); CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>); LY – lata życia (ang. <i>Life Years</i>); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>); RSS – mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>); CUR – współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost-utility ratio</i>); CMA – analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>).			

W Tab. 56 przedstawiono wyniki uzyskane dla analizy podstawowej z perspektywy wspólnej. Analiza wykazała, że zarówno w przypadku nieuwzględnienia jak i uwzględnienia RSS leczenie preparatem Ryeqo® jest droższe od leczenia agonistami GnRH

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie analizy oszacowano na poziomie 49 630 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS i w przypadku uwzględnienia RSS. ICUR uzyskany zarówno w przypadku nieuwzględnienia jak i uwzględnienia RSS znajduje się poniżej obowiązującego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

Cena zbytu netto preparatu Ryeqo®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu opłacalności wynosi 1 476 PLN w przypadku nieuwzględnienia RSS i w przypadku uwzględnienia RSS.

W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wyniki raportowane w poniższej tabeli uzupełniono o wartość CUR oraz o cenę progową dla wnioskowanej interwencji przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej. W przypadku braku RSS uzyskano ujemną cenę progową.

Tab. 56. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej.

Parametr	Ryeqo®	Agonista GnRH	Różnica
Efekt (QALY)			
Efekt (LY)			
Bez RSS			
Koszty całkowite [PLN]			
Koszt interwencji [PLN]			
Koszt podania leczenia [PLN]			
Koszt leczenia farmakologicznego (leki przeciwbólowe, BSC, <i>add-back therapy</i>) [PLN]			
Koszt monitorowania leczenia (koszt wizyt u lekarzy specjalistów)			
Koszt monitorowania leczenia (koszt badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia/badań wykonywanych przed operacją) [PLN]			

Parametr	Ryeqo®	Agonista GnRH	Różnica
Koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych [PLN]	■	■	■
Koszt leczenia złamań [PLN]	■	■	■
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	■	■	■
Koszt chirurgicznego leczenia - chirurgia zachowawcza	■	■	■
Koszt chirurgicznego leczenia - histerektomia	■	■	■
Koszty leczenia powikłań pooperacyjnych [PLN]	■	■	■
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	49 317
Progowa CZN dla ICUR [PLN]	1 476	n.d.	n.d.
Uzupełnienie minimalnych wymagań			
CUR [PLN]	4 549	1 874	2 675
Cena progowa dla CMA [PLN]	■	■	■
Z RSS			
Koszty całkowite [PLN]	■	■	■
Koszt interwencji [PLN]	■	■	■
Koszt podania leczenia [PLN]	■	■	■
Koszt leczenia farmakologicznego (leki przeciwbólowe, BSC, <i>add-back therapy</i>) [PLN]	■	■	■
Koszt monitorowania leczenia (koszt wizyt u lekarzy specjalistów)	■	■	■
Koszt monitorowania leczenia (koszt badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia/badań wykonywanych przed operacją) [PLN]	■	■	■
Koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych [PLN]	■	■	■
Koszt leczenia złamań [PLN]	■	■	■
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	■	■	■
Koszt chirurgicznego leczenia - chirurgia zachowawcza	■	■	■
Koszt chirurgicznego leczenia - histerektomia	■	■	■
Koszty leczenia powikłań pooperacyjnych [PLN]	■	■	■
ICUR [PLN/QALY]	■	■	■
Progowa CZN dla ICUR [PLN]	■	■	■
Uzupełnienie minimalnych wymagań			
CUR [PLN]	■	■	■
Cena progowa dla CMA [PLN]	■	■	■

Parametr	Ryeqo®	Agonista GnRH	Różnica
----------	--------	---------------	---------

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*); CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); LY – lata życia (ang. *Life Years*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); RSS – mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*).

3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie preparatem Ryeqo® pozostaje droższe od leczenia agonistami GnRH, ale zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 0,10 (scenariusz B, krótszy horyzont czasowy: 2 lata) do 0,74 (scenariusz A, brak dyskontowania kosztów i efektów).

Zarówno w przypadku nieuwzględnienia RSS jak i w przypadku uwzględnienia RSS, w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy z perspektywy NFZ wartość ICUR znajdowała się poniżej progu. Najniższą wartość współczynnika ICUR: 20 135 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS oraz ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS, otrzymano przy założeniach scenariusza B (krótszy horyzont czasowy: 2 lata) - wyniki z perspektywy NFZ. Najwyższą wartość współczynnika ICUR: 41 683 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS oraz ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS, otrzymano przy założeniach scenariusza D (charakter zdarzeń niepożądanych: stały) – wyniki z perspektywy NFZ. Cena progowa preparatu Ryeqo® wahała się od 1 617 PLN (scenariusz B) do 2 157 PLN (scenariusz A) w przypadku nieuwzględnienia RSS i od ██████████ (scenariusz B) do ██████████ (scenariusz A) w przypadku uwzględnienia RSS.

W przypadku 1 spośród 17 testowanych scenariuszy (scenariusz B) otrzymano wartość współczynnika ICUR różniącą się od wyniku otrzymanego przy założeniach scenariusza podstawowego o więcej niż 10%. W przypadku pozostałych scenariuszy zmiana najczęściej wynosiła poniżej 1%. Podsumowując do czynników najbardziej wpływających na wyniki analizy należy: horyzont analizy. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ przedstawiono w Tab. 57 i Tab. 58.

Tab. 57. Scenariuszowa analiza wrażliwości, perspektywa NFZ, brak RSS.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN [PLN]
	Ryeqo®	Agonista GnRH	Różnica	Ryeqo®	Agonista GnRH	Różnica			
Podstawowy	■	■	■	■	■	■	39 528	-	2 082
Scenariusz A (brak dyskontowania)	■	■	■	■	■	■	39 947	1,06%	2 157
Scenariusz B (krótszy horyzont czasowy: 2 lata)	■	■	■	■	■	■	20 135	-49,06%	1 617
Scenariusz C1 (odpowiedź na leczenie: zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, ocena po 3 miesiącach leczenia)	■	■	■	■	■	■	39 879	0,89%	2 073
Scenariusz C2 (odpowiedź na leczenie: próg, ocena po 6 miesiącach leczenia)	■	■	■	■	■	■	39 522	-0,01%	2 091
Scenariusz C3 (odpowiedź na leczenie: próg, ocena po 3 miesiącach leczenia)	■	■	■	■	■	■	39 447	-0,20%	2 111
Scenariusz D (charakter zdarzeń niepożądanych: stały)	■	■	■	■	■	■	41 683	5,45%	2 020
Scenariusz E (zmiana gęstości mineralnej kości w ramieniu agonistów GnRH: 0%)	■	■	■	■	■	■	39 528	0,00%	2 082
Scenariusz F1 (dekrement użyteczności dla bólu głowy na podstawie Hvidberg 2023a)	■	■	■	■	■	■	39 530	0,00%	2 082
Scenariusz F2 (dekrement użyteczności dla depresji na podstawie Hvidberg 2023)	■	■	■	■	■	■	39 539	0,03%	2 081
Scenariusz F3 (dekrement użyteczności dla depresji na podstawie Roberts 2014)	■	■	■	■	■	■	39 519	-0,02%	2 082
Scenariusz F4 (dekrement użyteczności dla nadciśnienia na podstawie Hvidberg 2023)	■	■	■	■	■	■	39 528	0,00%	2 082
Scenariusz F5 (dekrement użyteczności dla nadciśnienia na podstawie Hvidberg 2023a)	■	■	■	■	■	■	39 528	0,00%	2 082
Scenariusz G1 (odsetek pacjentek stosujących <i>add-back</i> z agonistami GnRH: 5%)	■	■	■	■	■	■	39 599	0,18%	2 081
Scenariusz G2 (odsetek pacjentek stosujących <i>add-back</i> z agonistami GnRH: 100%)	■	■	■	■	■	■	39 457	-0,18%	2 083

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN [PLN]
	Ryeqo®	Agonista GnRH	Różnica	Ryeqo®	Agonista GnRH	Różnica			
Scenariusz H (moment rozpoczęcia terapii <i>add-back</i> z agonistami GnRH: w momencie rozpoczęcia leczenia agonistami GnRH)	■	■	■	■	■	■	39 596	0,17%	2 080
Scenariusz I (czas trwania leczenia agonistami GnRH: 12 miesięcy)	■	■	■	■	■	■	40 374	2,14%	2 013
Scenariusz J (wiek 18 lat)	■	■	■	■	■	■	37 826	-4,31%	2 280

GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*); CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*).

■	■			■			■	■	■
	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*); CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*).

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie preparatem Ryeqo® pozostaje droższe od leczenia agonistami GnRH, ale zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 0,10 (scenariusz B, krótszy horyzont czasowy: 2 lata) do 0,74 (scenariusz A, brak dyskontowania kosztów i efektów).

Zarówno w przypadku nieuwzględnienia RSS jak i w przypadku uwzględnienia RSS, w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy z perspektywy wspólnej wartość ICUR znajdowała się poniżej progu. Najniższą wartość współczynnika ICUR: 23 414 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS oraz [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS, otrzymano przy założeniach scenariusza B (krótszy horyzont czasowy: 2 lata) - wyniki z perspektywy wspólnej. Najwyższą wartość współczynnika ICUR: 51 701 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS oraz [REDACTED] w przypadku uwzględnienia RSS, otrzymano przy założeniach scenariusza D (charakter zdarzeń niepożądanych: stały) - wyniki z perspektywy wspólnej. Cena progowa preparatu Ryeqo® wahała się od 1 204 PLN (scenariusz B) do 1 523 PLN (scenariusz A) w przypadku nieuwzględnienia RSS i od [REDACTED] (scenariusz B) do [REDACTED] (scenariusz A) w przypadku uwzględnienia RSS.

W przypadku 1 spośród 17 testowanych scenariuszy (scenariusz B) otrzymano wartość współczynnika ICUR różniącą się od wyniku otrzymanego przy założeniach scenariusza podstawowego o więcej niż 10%. W przypadku pozostałych scenariuszy zmiana najczęściej wynosiła poniżej 1%. Podsumowując do czynników najbardziej wpływających na wyniki analizy należy: horyzont analizy. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej przedstawiono w Tab. 59 i Tab. 60.

Tab. 59. Scenariuszowa analiza wrażliwości, perspektywa wspólna, brak RSS.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN [PLN]
	Ryeqo®	Agonista GnRH	Różnica	Ryeqo®	Agonista GnRH	Różnica			
Podstawowy	■	■	■	■	■	■	49 317	-	1 476
Scenariusz A (brak dyskontowania)	■	■	■	■	■	■	50 014	1,41%	1 523
Scenariusz B (krótszy horyzont czasowy: 2 lata)	■	■	■	■	■	■	23 414	-52,52%	1 204
Scenariusz C1 (odpowiedź na leczenie: zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, ocena po 3 miesiącach leczenia)	■	■	■	■	■	■	50 150	1,69%	1 466
Scenariusz C2 (odpowiedź na leczenie: próg, ocena po 6 miesiącach leczenia)	■	■	■	■	■	■	49 422	0,21%	1 481
Scenariusz C3 (odpowiedź na leczenie: próg, ocena po 3 miesiącach leczenia)	■	■	■	■	■	■	49 820	1,02%	1 490
Scenariusz D (charakter zdarzeń niepożądanych: stały)	■	■	■	■	■	■	51 701	4,84%	1 432
Scenariusz E (zmiana gęstości mineralnej kości w ramieniu agonistów GnRH: 0%)	■	■	■	■	■	■	49 317	0,00%	1 476
Scenariusz F1 (dekrement użyteczności dla bólu głowy na podstawie Hvidberg 2023a)	■	■	■	■	■	■	49 319	0,00%	1 475
Scenariusz F2 (dekrement użyteczności dla depresji na podstawie Hvidberg 2023)	■	■	■	■	■	■	49 331	0,03%	1 475
Scenariusz F3 (dekrement użyteczności dla depresji na podstawie Roberts 2014)	■	■	■	■	■	■	49 306	-0,02%	1 476
Scenariusz F4 (dekrement użyteczności dla nadciśnienia na podstawie Hvidberg 2023)	■	■	■	■	■	■	49 317	0,00%	1 476
Scenariusz F5 (dekrement użyteczności dla nadciśnienia na podstawie Hvidberg 2023a)	■	■	■	■	■	■	49 317	0,00%	1 476
Scenariusz G1 (odsetek pacjentek stosujących <i>add-back</i> z agonistami GnRH: 5%)	■	■	■	■	■	■	49 479	0,33%	1 474
Scenariusz G2 (odsetek pacjentek stosujących <i>add-back</i> z agonistami GnRH: 100%)	■	■	■	■	■	■	49 133	-0,37%	1 477
Scenariusz H (moment rozpoczęcia terapii <i>add-back</i> z agonistami GnRH: w momencie rozpoczęcia leczenia agonistami GnRH)	■	■	■	■	■	■	49 371	0,11%	1 475

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa CZN [PLN]
	Ryeqo®	Agonista GnRH	Różnica	Ryeqo®	Agonista GnRH	Różnica			
Scenariusz I (czas trwania leczenia agonistami GnRH: 12 miesięcy)	■	■	■	■	■	■	49 803	0,99%	1 432
Scenariusz J (wiek 18 lat)	■	■	■	■	■	■	47 216	-4,26%	1 610

GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*); CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*).

■

■	■			■			■	■	■
	■	■	■	■	■	■			
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

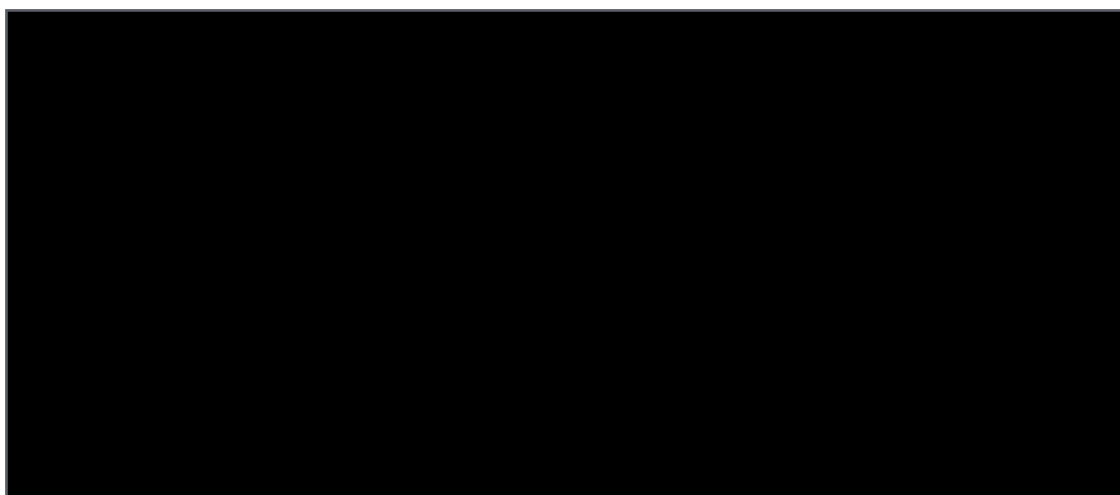
GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*); CZN – cena zbytu netto; ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*).

3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

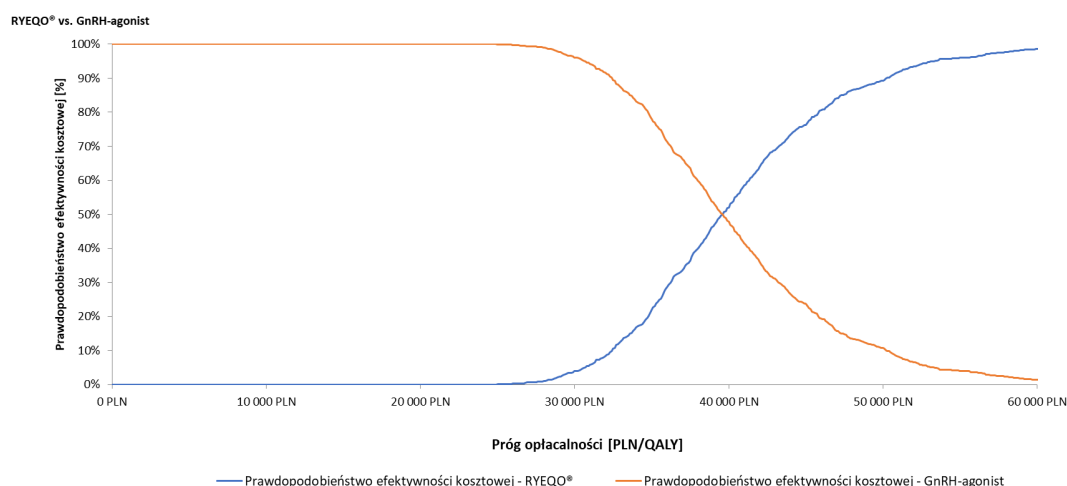
Wyniki PSA dla perspektywy NFZ zilustrowano na Rys. 4 i Rys. 5 dla analizy przeprowadzonej w przypadku nieuwzględnienia RSS oraz na Rys. 6 i Rys. 7 w przypadku uwzględnienia RSS. Analiza wykazała, że leczenie preparatem Ryeqo® jest zawsze droższe od leczenia agonistami GnRH, ale w każdym przypadku wiąże się również z przyrostem QALY.



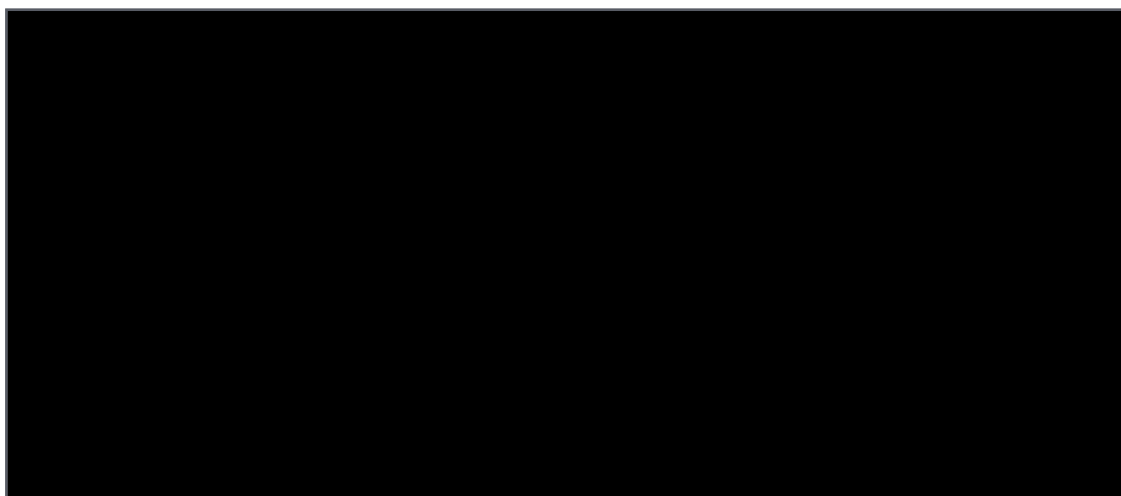
Rys. 4 Wykres rozrzutu dla porównania Ryeqo vs agonistów GnRH, perspektywa NFZ, bez RSS.



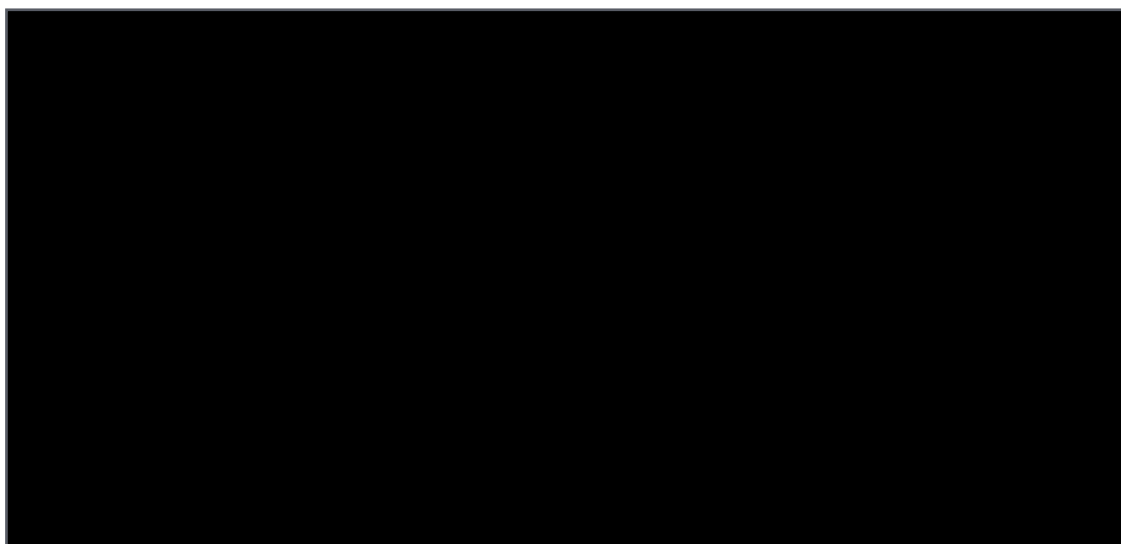
Rys. 5 Krzywa akceptowalności dla Ryeqo vs agonistów GnRH, perspektywa NFZ, bez RSS.



Rys. 6 Wykres rozrzutu dla porównania Ryeqo vs agoniści GnRH, perspektywa NFZ, z RSS.

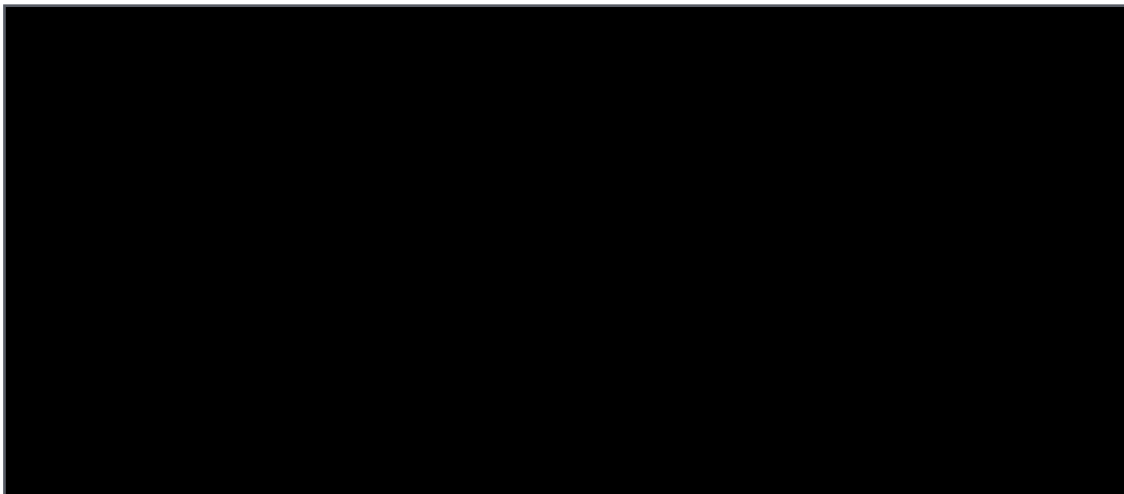


Rys. 7 Krzywa akceptowalności dla Ryeqo vs agoniści GnRH, perspektywa NFZ, z RSS.

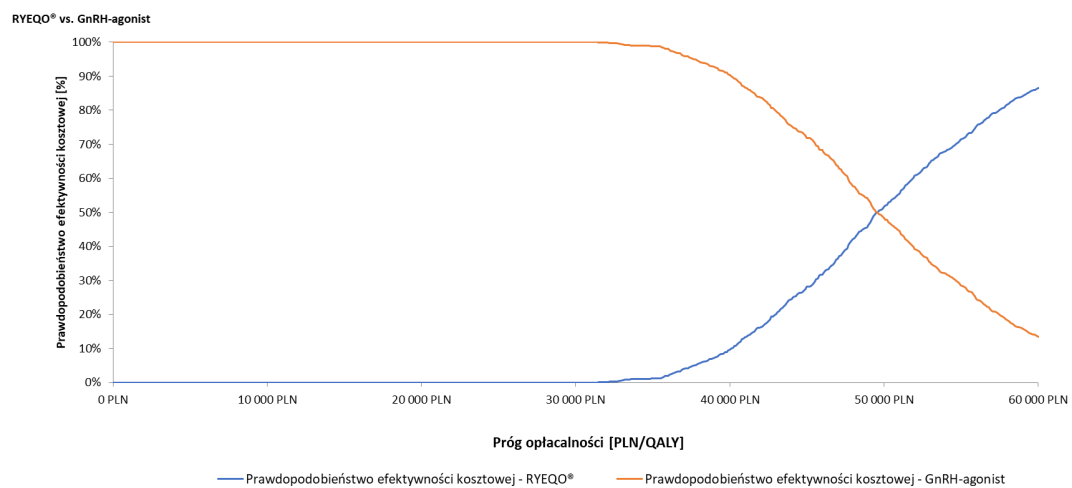


Wyniki PSA dla perspektywy wspólnej zilustrowano na Rys. 8 i Rys. 9 dla analizy przeprowadzonej w przypadku nieuwzględnienia RSS oraz na Rys. 10 i Rys. 11 w przypadku uwzględnienia RSS. Analiza wykazała, że leczenie preparatem Ryeqo® jest zawsze droższe od leczenia agonistami GnRH, ale w każdym przypadku wiąże się również z przyrostem QALY. Prawdopodobieństwo, że leczenie preparatem Ryeqo® w porównaniu z agonistami GnRH jest kosztowo efektywne w przypadku perspektywy wspólnej (dla progu 217 641 PLN/QALY) wynosi 100% zarówno w przypadku nieuwzględnienia RSS jak i w przypadku jego uwzględnienia.

Rys. 8 Wykres rozrzutu dla porównania Ryeqo vs agoniści GnRH, perspektywa wspólna, bez RSS.



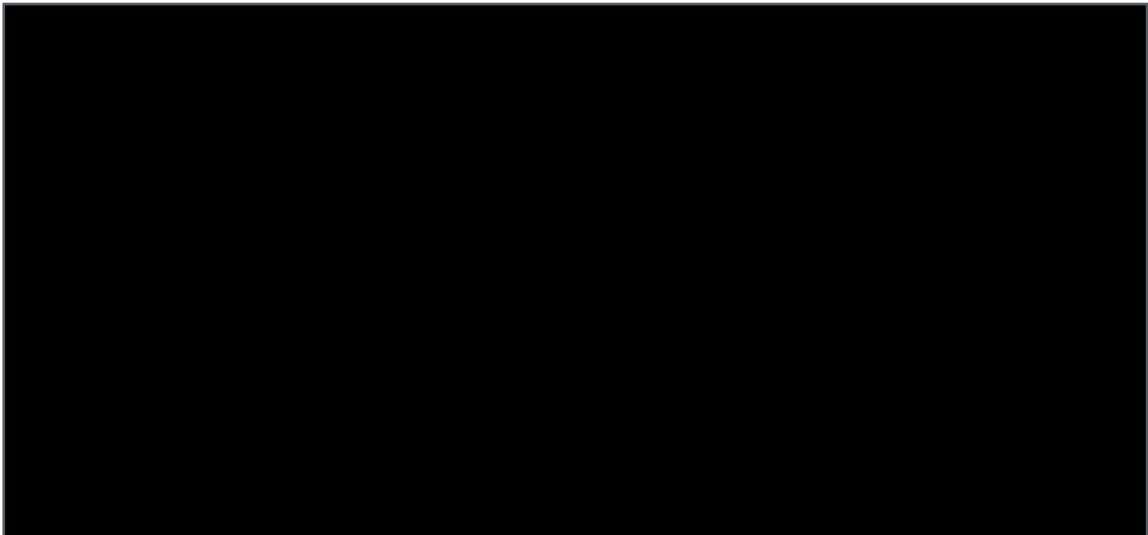
Rys. 9 Krzywa akceptowalności dla Ryeqo vs agoniści GnRH, perspektywa wspólna, bez RSS.



Rys. 10 Wykres rozrzutu dla porównania Ryeqo vs agoniści GnRH, perspektywa wspólna, z RSS.



Rys. 11 Krzywa akceptowalności dla Ryeqo vs agoniści GnRH, perspektywa wspólna, z RSS.



4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy można wymienić:

- Brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną terapię z uwzględnionym komparatorem, tj. agonistami GnRH. Brak badań przyczynił się do konieczności przyjęcia założeń po stronie agonistów GnRH, tj. w przypadku części parametrów uwzględnionych w modelu, ze względu na brak danych założono takie same dane w ramieniu relugoliku CT jak i w ramieniu agonistów GnRH, tj. dane dotyczące odpowiedzi na leczenie, dane dotyczące stosowania leków przeciwbólowych, dane dotyczące odsetka pacjentów przerywających leczenie. Przyjęcie takich samych danych w przypadku obu porównywanych grup należy uznać za konserwatywne podejście, ponieważ jak wykazano w ramach analizy klinicznej, dla części ocenianych punktów końcowych uzyskano wyniki wskazujące na przewagę terapii relugolikiem CT nad terapią agonistami GnRH.
- Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań SPIRIT 1 i 2, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja danych w czasie. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają przyjęcie długiego horyzontu, co z kolei zazwyczaj wiąże się z koniecznością ekstrapolacji danych pochodzących z badań klinicznych. Niepewność oszacowania parametrów uzyskanych w wyniku ekstrapolacji testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. testowano krótszy horyzont czasowy analizy.
- Brak możliwości zróżnicowania kosztu terapii *add-back* w przypadku agonistów GnRH i zabiegu owariektomii. W obu przypadkach, w analizowanym modelu ekonomicznym uwzględniany jest taki sam koszt terapii *add-back* (koszt wyznaczono jako średnią ważoną odsetkiem pacjentek, które stosują terapię uzupełniającą w przypadku agonistów GnRH i zabiegu owariektomii). Dane dotyczące terapii *add-back* testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. uwzględniono różny udział pacjentek stosujących *add-back* z agonistami GnRH.
- W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnych alternatywnych prac, które umożliwiłyby wykonanie analizy wrażliwości w zakresie wartości użyteczności uwzględnionych w modelu (wartości użyteczności raportowane dla głównych stanów zdrowia: wartość wyjściowa, odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie). W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 6 badań, w których raportowano dane dotyczące wyjściowej wartości użyteczności dla pacjentek z objawowym bólem macicy. We wszystkich zidentyfikowanych badaniach uwzględniono nieco inną definicję populacji względem definicji pacjentek z badań SPIRIT 1 i 2. W związku z faktem, że nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym raportowano dane dotyczące wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym podano wartości użyteczności dla stanu odpowiedzi czy też braku odpowiedzi na leczenie), a zidentyfikowane wyjściowe wartości użyteczności dla objawowej endometriozy dotyczą nieco inaczej zdefiniowanych populacji niż w badaniach SPIRIT (badania

stanowiące główne źródło danych w omawianym modelu ekonomicznym, badania rejestracyjne dla wnioskowanej terapii), w ramach analizy wrażliwości nie testowano danych zidentyfikowanych w trakcie wykonanego przeglądu. W ramach analizy wrażliwości testowano za autorami modelu zestaw użyteczności wyznaczony w oparciu o alternatywną definicję odpowiedzi na leczenie: próg.

- W zakresie dekrementu użyteczności związanego z powikłaniami po zabiegach chirurgicznych (dekrement dla infekcji dróg moczowych i zatrzymania moczu), uwzględniono dane raportowane w badaniu Looby 2023. W badaniu dekrement użyteczności oszacowano z wykorzystaniem bezpośredniej metody pomiaru jakości życia, tj. metody handlowania czasem. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych AOTMiT, w pierwszej kolejności należy poszukiwać wartości użyteczności oszacowanych za pomocą metod pośrednich. W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnych badań, w których wartości użyteczności mierzono za pomocą EQ-5D czy też przy wykorzystaniu innego kwestionariusza. W związku z powyższym, w ramach analizy podstawowej, ze względu na brak innych danych wykorzystano dane raportowane w publikacji Lobby 2023.
- Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem przetoki oszacowano w oparciu o dane raportowane w badaniu Boyd 2015 - badanie uwzględnione przez autorów modelu. Badanie Boyd 2015 dotyczy mężczyzn. W toku własnego przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano lepszych danych, w związku z powyższym założono, że dane raportowane dla mężczyzn będą reprezentatywne również dla kobiet.
- Ze względu na brak adekwatnych danych, niektóre parametry sparametryzowano w oparciu o wyniki badania ankietowego. W celu uzyskania jak najbardziej wiarygodnych wyników, badaniem ankietowym objęto 6 ekspertów klinicznych. W przypadku niektórych pytań, eksperci mieli trudności z podaniem adekwatnych danych, w związku z czym część odpowiedzi pominęto.
- Brak możliwości walidacji zewnętrznej modelu co wynika z braku opublikowanych badań obserwacyjnych dla dłuższego niż 2 lata horyzontu obserwacji dla preparatu Ryego® (w ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano żadnych badań obserwacyjnych).

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było rozszerzenia wskazania refundacyjnego preparatu Ryeqo® (relugoliks/estradiol/octan noretysteronu), tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zlecniodawcę analizy obejmuje jedną prezentację preparatu Ryeqo®:

- 28 tabletek; 40 mg + 1 mg + 0,5 mg.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej dla wariantu z nieuwzględnieniem oraz z uwzględnieniem RSS. Zarówno w przypadku perspektywy NFZ jak i w przypadku perspektywy wspólnej (dla wariantu bez RSS i dla wariantu z RSS), w analizie uzyskano wartości ICUR poniżej obowiązującego progu opłacalności (217 641 PLN/QALY).

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną, w ramach której oceniano wnioskowaną interwencję – NICE 2024. Populację analizowaną w analizie NICE stanowiły dorosłe kobiety w wieku rozrodczym z objawową endometriozą, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie - populacja tożsama z wnioskowaną. W NICE 2024 autorzy porównali skojarzenie relugoliku, estradiolu i octanu noretysteronu vs agonści GnRH. Analiza opłacalności wykazała, że leczenie interwencją będzie kosztowo efektywniejsze niż komparatorem. Leczenie skojarzeniem relugoliku, estradiolu i octanu noretysteronu będzie wiązać się z wyższymi kosztami i będzie generować więcej lat życia i QALY w ciągu całego życia pacjenta, co jest tożsame z wnioskami płynącymi z przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Scenariuszowa analiza wrażliwości potwierdziła wyniki analizy podstawowej (w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy z uwzględnieniem RSS jak i bez uwzględnienia RSS, zarówno w przypadku perspektywy NFZ jak i w przypadku perspektywy wspólnej, uzyskano wartości ICUR poniżej obowiązującego progu opłacalności) oraz wykazała stabilność uzyskiwanych wartości. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie preparatem Ryeqo® pozostaje droższe od leczenia agonistami GnRH, ale zawsze wiąże się z przyrostem QALY. Parametrem w największym stopniu wpływającym na wyniki analizy był krótszy horyzont analizy.

Analiza probabilistyczna potwierdziła wcześniejsze wnioski. Analiza PSA wykazała, że leczenie preparatem Ryeqo® jest zawsze droższe od leczenia agonistami GnRH (zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej oraz dla wariantu bez uwzględnienia RSS, jak i z uwzględnieniem RSS), ale zawsze wiąże się również z przyrostem QALY. Prawdopodobieństwo, że leczenie preparatem Ryeqo® w porównaniu z leczeniem agonistami GnRH jest kosztowo efektywne (dla progu 217 641 PLN/QALY) wynosi 100% w przypadku wszystkich analizowanych wariantów.

6 Wnioski końcowe

Analiza wykazała, że leczenie preparatem Ryeqo® jest droższe od leczenia agonistami GnRH, ale w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY dla wnioskowanej interwencji, co zostało potwierdzone zarówno w wynikach analizy podstawowej, scenariuszowej oraz probabilistycznej. Wyniki analizy wykazały, że terapia preparatem Ryeqo® jest technologią kosztowo-efektywną. Współczynnik użyteczności kosztów znajduje się znacznie poniżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności zarówno dla analizy podstawowej jak i dla wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości.

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Użyteczności dla pacjentek z endometriozą

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z objawową endometriozą;
- badania, w których raportowano użyteczności dla pacjentek z objawową endometriozą, użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu: bazowa wartość użyteczności, użyteczność dla stanu odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 61.

Tab. 61. Strategia wyszukiwania badań dt. użyteczności w populacji pacjentek z endometriozą (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 31.07.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Endometriosis"[Mesh]	26 690
#2	Endometriosis[Text Word]	35 183
#3	Endometrioses[Text Word]	59
#4	Endometrioma[Text Word]	2 489
#5	Endometriomas[Text Word]	1 514
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	35 602
#7	Euroqol[Text Word]	9 011
#8	EQ-5D[Text Word]	13 951
#9	#7 OR #8	17 934
#10	#6 AND #9	31

Wyniki przeglądu

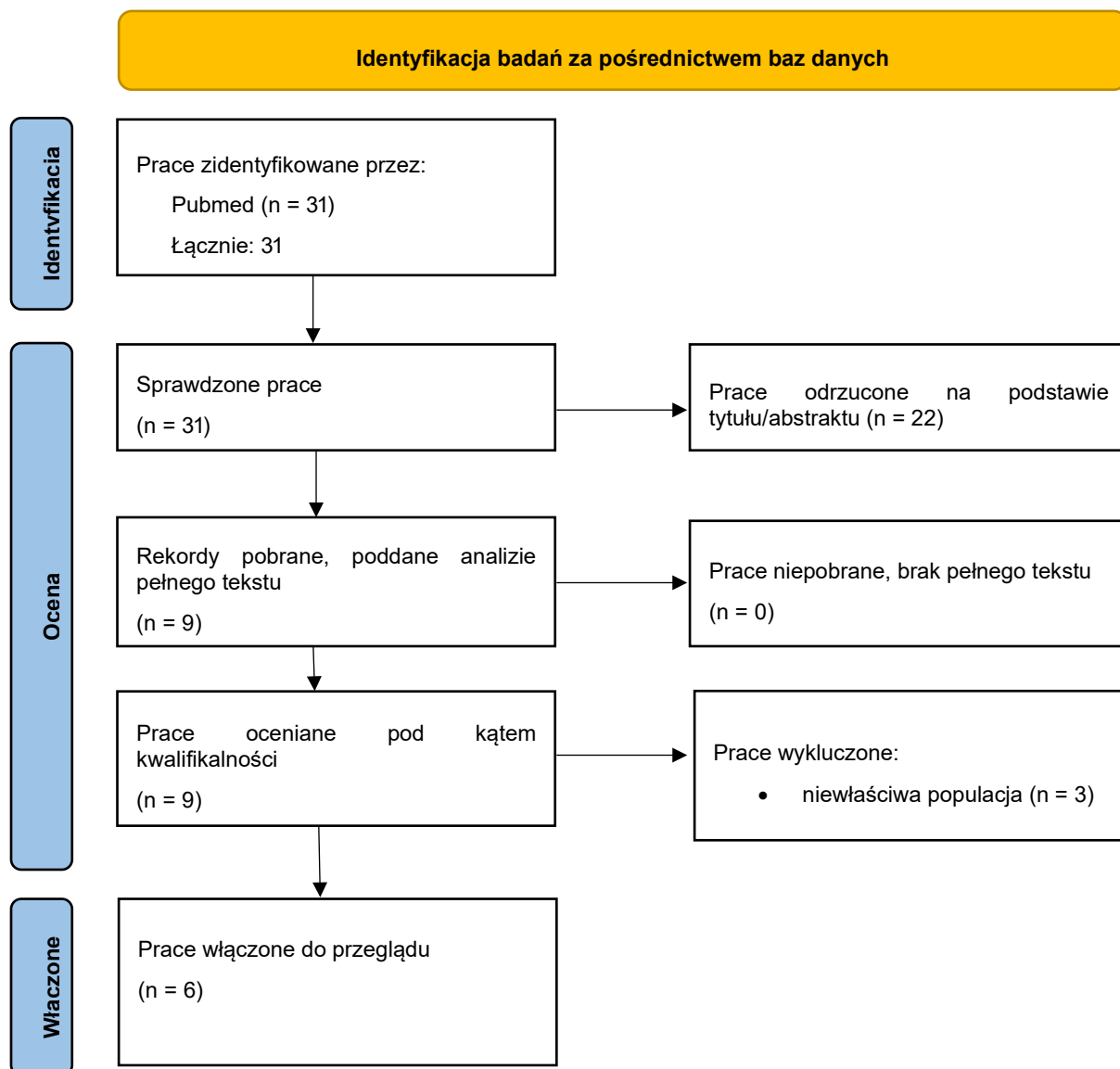
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 31 artykułów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności

z tematem opracowania. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 6 opracowań, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 12.

Rys. 12. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dt. użyteczności w populacji pacjentek z endometriozą.



W Tab. 62 zestawiono prace włączone do przeglądu użyteczności w populacji pacjentek z endometriozą.

Tab. 62. Prace włączone do przeglądu badań dt. użyteczności w populacji pacjentek z endometriozą.

Kod badania	Publikacja
Abbott 2004	Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. <i>Fertil Steril</i> . 2004;82(4):878-884.
Aubry 2017	Aubry G, Panel P, Thiollier G, Huchon C, Fauconnier A. Measuring health-related quality of life in women with endometriosis: comparing the clinimetric properties of the Endometriosis Health Profile-5 (EHP-5) and the EuroQol-5D (EQ-5D). <i>Hum Reprod</i> . 2017;32(6):1258-1269.
Ford 2004	Ford J, English J, Miles WA, Giannopoulos T. Pain, quality of life and complications following the radical resection of rectovaginal endometriosis. <i>BJOG</i> . 2004;111(4):353-356.
Lyons 2006	Lyons SD, Chew SS, Thomson AJ, et al. Clinical and quality-of-life outcomes after fertility-sparing laparoscopic surgery with bowel resection for severe endometriosis. <i>J Minim Invasive Gynecol</i> . 2006;13(5):436-441.
Van Niekerk 2024	Van Niekerk L, Pugh S, Mikocka-Walus A, et al. An evaluation of sexual function and health-related quality of life following laparoscopic surgery in individuals living with endometriosis. <i>Hum Reprod</i> . 2024;39(5):992-1002.
Yoshino 2022	Yoshino O, Suzukamo Y, Yoshihara K, Takahashi N. Quality of Life in Japanese Patients with Dysmenorrhea or Endometriosis-Associated Pelvic Pain Treated with Extended Regimen Ethinylestradiol/Drospirenone in a Real-World Setting: A Prospective Observational Study. <i>Adv Ther</i> . 2022;39(11):5087-5104.

Tab. 63. Prace wykluczone z przeglądu badań dt. użyteczności w populacji pacjentek z endometriozą.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Garry 2000	Garry R, Clayton R, Hawe J. The effect of endometriosis and its radical laparoscopic excision on quality of life indicators. <i>BJOG</i> . 2000;107(1):44-54.	Niewłaściwa populacja. Brak informacji o tym czy do badania włączano pacjentki z objawową endometriozą.
Oppenheimer 2021	Oppenheimer A, Verdun S, Perot M, Du Cheyron J, Panel P, Fauconnier A. Do high-dose progestins impair sexual function in women treated for endometriosis? A prospective observational longitudinal study. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> . 2021;100(5):850-859.	Niewłaściwa populacja. Nie wszystkie kobiety włączone do badania miały objawową endometriozę.
Roman 2010	Roman JD. Adolescent endometriosis in the Waikato region of New Zealand--a comparative cohort study with a mean follow-up time of 2.6 years. <i>Aust N Z J Obstet Gynaecol</i> . 2010;50(2):179-183.	Niewłaściwa populacja. Brak informacji o tym czy do badania włączano pacjentki z objawową endometriozą.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania baz danych 6 badań spełniło kryteria włączenia do analizy. Nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia dotyczących odpowiedzi lub braku odpowiedzi na zastosowane leczenie. Wszystkie

zidentyfikowane badania zawierały jedynie wyjściową wartość użyteczności dla pacjentek z objawową endometriozą. Szczegółowe dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tab. 64. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - użyteczności w populacji pacjentek z endometriozą.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności raportowane w zidentyfikowanych badaniach
Abbott 2004	Randomizowane, zaślepienie badanie typu <i>cross-over</i> . Badanie przeprowadzone w Anglii. Kryteriami włączenia były objawy kliniczne i objawy sugerujące endometriozę, takie jak bolesne miesiączkowanie, niemiesiączkowy ból miednicy, dyspareunia lub dyschezja oraz nieprawidłowości w obrębie miednicy w badaniu, w połączeniu z histologicznymi cechami endometriozy w czasie operacji. N=39 Kwestionariusz EQ-5D	Wyjściowa wartość użyteczności: 0,68 (SD=0,28)
Aubry 2017	Badanie prospektywne, obserwacyjne przeprowadzone w okresie od 1.01.2012 r. do 31.12.2013 w populacji kobiet ze stwierdzoną endometriozą, poddawanych leczeniu zachowawczemu lub chirurgicznemu, w 2 francuskich ośrodkach. Do badania włączano kobiety w wieku powyżej 18. roku życia, które zgłosiły się do ośrodków w związku z bolesnymi objawami trwającymi co najmniej 3 miesiące lub z powodu niepłodności. N=216 Kwestionariusz EQ-5D	Wyjściowe wartości użyteczności: • Pacjenci z bólem ≤ 7 punktów w skali VAS (brak bólu, ból łagodny, umiarkowany): 0,67 (SD=0,25) • Pacjenci z bólem > 7 punktów w skali VAS (ciężki ból): 0,50 (SD=0,30) • Pacjenci bez objawów niepłodności (pacjenci z objawami bólowymi): 0,56 (SD=0,30)
Ford 2004	Badanie kohortowe przeprowadzone w Anglii. Pacjentki z zaawansowaną endometriozą. Przewlekły ból miednicy utrzymujący się dłużej niż sześć miesięcy. N=60 Kwestionariusz EQ-5D	Wyjściowa wartość użyteczności: 0,65
Lyons 2006	Prospektywne obserwacyjne badanie kohortowe, przeprowadzone w populacji kobiet w Australii. W badaniu uwzględniono 7 kobiet z ciężką postacią endometriozy. Objawy bolesnego miesiączkowania, bólu macicy niezwiązanego z miesiączką oraz dyschezji występowały u wszystkich kobiet. N=262 Kwestionariusz EQ-5D	Wyjściowa wartość użyteczności: 0,62 (IQR: 0,26-0,80)
Van Niekerk 2024	Przekrojowe badanie przeprowadzone głównie w społeczności australijskich pacjentek ze	Wyjściowa wartość użyteczności: 0,76 (SD=0,22)

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności raportowane w zidentyfikowanych badaniach
	zdiagnozowaną objawową endometriozą. Kryteria włączenia do badania: samodzielne rozpoznanie endometriozy, wiek co najmniej 18 lat oraz występowanie co najmniej jednego objawu związanego z endometriozą w ciągu ostatnich 4 tygodni przed włączeniem do badania. N=210 Kwestionariusz EQ-5D-5L	
Yoshino 2022	2-letnie, nieinterwencyjne, wieloośrodkowe, jednokohortowe badanie przeprowadzone w populacji Japońskich kobiet z bólem miednicy związanym z endometriozą. N=262 Kwestionariusz EQ-5D-5L	Wyjściowa wartość użyteczności: 0,914 (SD=0,134) 46% pacjentów stosowało leczenie hormonalne

IQR - rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); VAS - *Visual Analogue Scale*.

Dekrement użyteczności związany z operacją

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- badania, w których raportowano dekrement użyteczności dla wykonanego zabiegu operacyjnego (histerektomii/operacji oszczędzającej):
 - dekrement odzwierciedlający długofalowe skutki przeprowadzonego zabiegu;
 - dekrement mający na celu uchwycenie szkodliwych czynników (stresu, bólu itp.) związanych z poddaniem się danej metodzie operacji;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 65.

Tab. 65. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z wykonanym zabiegiem operacyjnym (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 01.08.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Hysterectomy"[Mesh]	34 532
#2	Hysterectom*[Text Word]	56 468
#3	"Laparoscopy"[Mesh]	122 493
#4	Laparoscop*[Text Word]	180 108
#5	conservative surger*[Text Word]	5 335
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	234 042
#7	Euroqol[Text Word]	9 015
#8	EQ-5D[Text Word]	13 958
#9	#7 OR #8	17 943
#10	disutilit*[Text Word]	709
#11	decrement*[Text Word]	23 455
#12	#10 OR #11	24 135
#13	#6 AND #9 AND #12	1
Strategia bez uwzględnienia ograniczenia do dekrementu użyteczności (w strategii z ograniczeniem do dekrementu użyteczności wyszła 1 praca, która nie spełniła kryteriów włączenia do analizy)		
#14	#6 AND #9	163

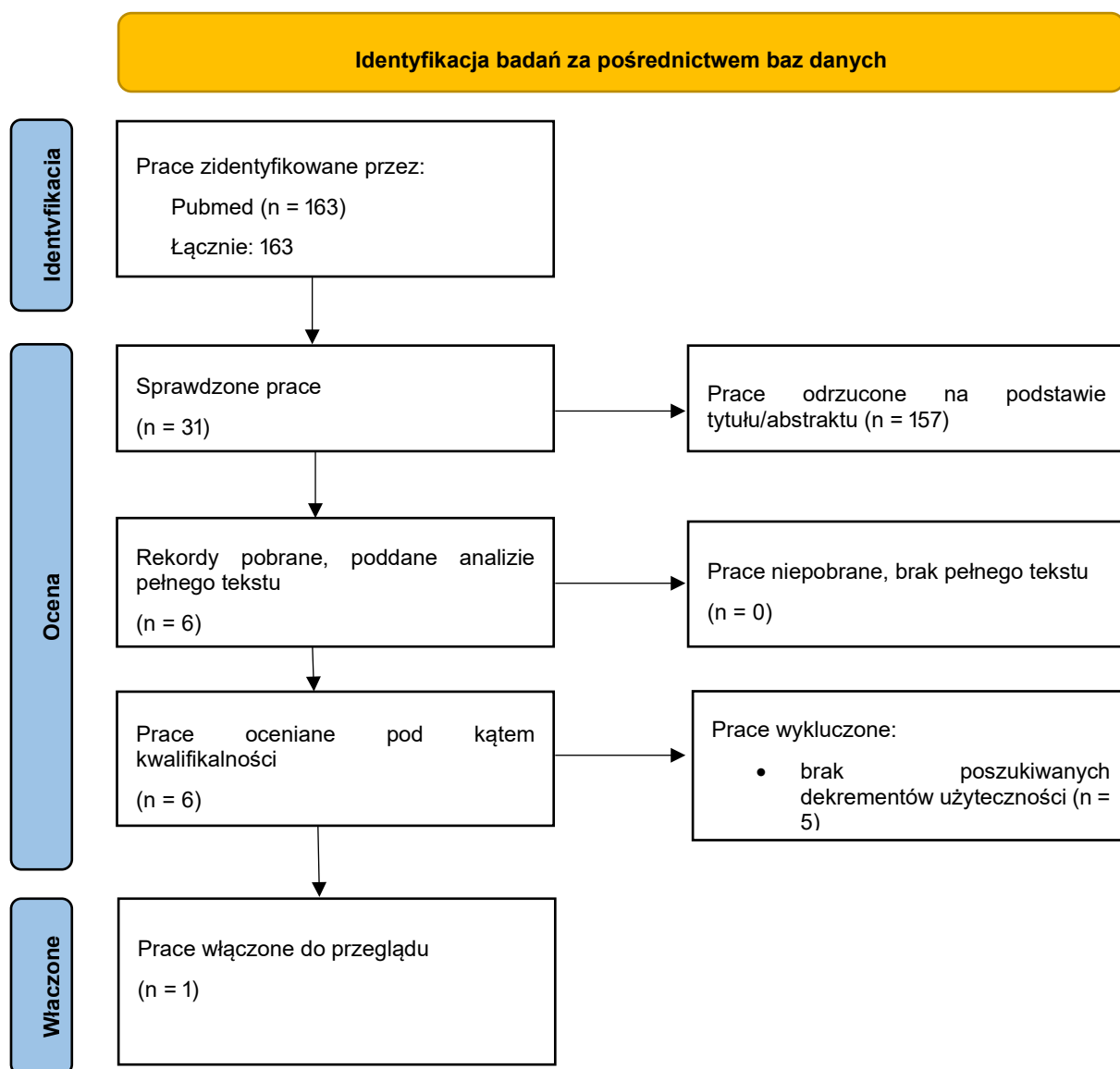
Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■). W ramach pierwotnie zbudowanej strategii wyszukano 1 pracę, która nie spełniła kryteriów włączenia do analizy na etapie przeglądu abstraktu. W kolejnym kroku, zmodyfikowano strategię, tak aby uzyskać większą liczbę prac do przejrzania (w strategii pominięto ograniczenie dotyczące dekrementu użyteczności). W ramach zmodyfikowanej strategii 163 artykuły zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 opracowanie, które spełniło kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 13.

Rys. 13. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z wykonanym zabiegiem operacyjnym.



W Tab. 66 i Tab. 67 zestawiono prace włączone i wykluczone z przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z zabiegiem operacyjnym.

Tab. 66. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z wykonanym zabiegiem operacyjnym.

Kod badania	Publikacja
Sculpher 2004	Sculpher M, Manca A, Abbott J, Fountain J, Mason S, Garry R. Cost effectiveness analysis of laparoscopic hysterectomy compared with standard hysterectomy: results from a randomised trial. BMJ. 2004;328(7432):134.

Tab. 67. Prace wykluczone z przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z wykonanym zabiegiem operacyjnym.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Lumsden 2020	Lumsden MA, Twaddle S, Hawthorn R, et al. A randomised comparison and economic evaluation of laparoscopic-assisted hysterectomy and abdominal hysterectomy. BJOG. 2000;107(11):1386-1391.	Brak poszukiwanych dekrementów użyteczności.
Niekerk 2024	Van Niekerk L, Pugh S, Mikocka-Walus A, et al. An evaluation of sexual function and health-related quality of life following laparoscopic surgery in individuals living with endometriosis. Hum Reprod. 2024;39(5):992-1002.	Brak poszukiwanych dekrementów użyteczności.
Radosa 2014	Radosa JC, Meyberg-Solomayer G, Kastl C, et al. Influences of different hysterectomy techniques on patients' postoperative sexual function and quality of life. J Sex Med. 2014;11(9):2342-2350.	Brak poszukiwanych dekrementów użyteczności.
Rajora 2023	Rajora P, Sharma D, Singh G, Kaur P, Galhotra A, Galhotra A. Assessment of Quality of Life after Hysterectomy using European Quality of Life Five Dimension Scale (EQ5D). J Pharm Bioallied Sci. 2023 Jul;15(Suppl 2):S1056-S1058.	Brak poszukiwanych dekrementów użyteczności.
Yıldız 2024	Yıldız P, Keles E, Yıldız G, Birol P, Temoçin R.B, Kaya C, Mat E. Health-related quality of life following hysterectomy by vNOTES versus conventional laparoscopy. Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies, 33(4), 2024, 232-236.	Brak poszukiwanych dekrementów użyteczności.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy danych zidentyfikowano jedną publikację, która spełniła kryteria włączenia do przeglądu – badanie Sculpher 2004. Na podstawie powyższego badania, autorzy publikacji Geale 2017 (praca uwzględniona przez autorów modelu jako źródło wartości użyteczności dla zabiegów chirurgicznych), oszacowali dekrementy użyteczności dla laparoskopii oraz histerektomii wykonanej przez pochwę i przez brzuch. Dane raportowane w pracy Sculpher 2004 podsumowano w Tab. 68.

Tab. 68. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach – dekrement użyteczności związany z wykonanym zabiegiem operacyjnym.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności raportowane w zidentyfikowanych badaniach
Sculpher 2004	Analiza ekonomiczna, w której porównano histerektomię wykonaną laparoskopowo z tradycyjną histerektomią (wykonaną przez pochwę lub przez brzuch). Kwestionariusz EQ-5D-5L	Laparoskopia (grupa wykorzystana do porównania z metodą przez pochwę, N=324) Wyjściowa: 0,746 6 tygodni po zabiegu: 0,875 4 miesiące po zabiegu: 0,911

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności raportowane w zidentyfikowanych badaniach
		Rok po zabiegu: 0,92 Powyżej roku po zabiegu: 0,899 Przez pochwę (N=163) Wyjściowa: 0,758 6 tygodni po zabiegu: 0,852 4 miesiące po zabiegu: 0,918 Rok po zabiegu: 0,917 Powyżej roku po zabiegu: 0,897 Laparoskopia (grupa wykorzystana do porównania z metodą przez brzuch, N=573) Wyjściowa: 0,716 6 tygodni po zabiegu: 0,832 4 miesiące po zabiegu: 0,886 Rok po zabiegu: 0,897 Powyżej roku po zabiegu: 0,87 Przez brzuch (N=286) Wyjściowa: 0,69 6 tygodni po zabiegu: 0,833 4 miesiące po zabiegu: 0,866 Rok po zabiegu: 0,892 Powyżej roku po zabiegu: 0,862

Dekrement użyteczności związany z uderzeniami gorąca

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- badania, w których raportowano dekrement użyteczność dla uderzeń gorąca;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 69.

Tab. 69. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z uderzeniami gorąca (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 01.08.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Hot Flashes"[Mesh]	3 747
#2	Hot Flash*[Text Word]	5 258
#3	#1 OR #2	5 258
#4	Euroqol[Text Word]	9 015
#5	EQ-5D[Text Word]	13 958
#6	#4 OR #5	17 943
#7	disutilit*[Text Word]	709
#8	decrement*[Text Word]	23 455
#9	#7 OR #8	24 135
#10	#3 AND #6 AND #9	1
Strategia bez uwzględnienia ograniczenia do EQ-5D (w strategii z ograniczeniem do EQ-5D wyszła 1 praca, która nie spełniła kryteriów włączenia do analizy)		
#11	#3 AND #9	8

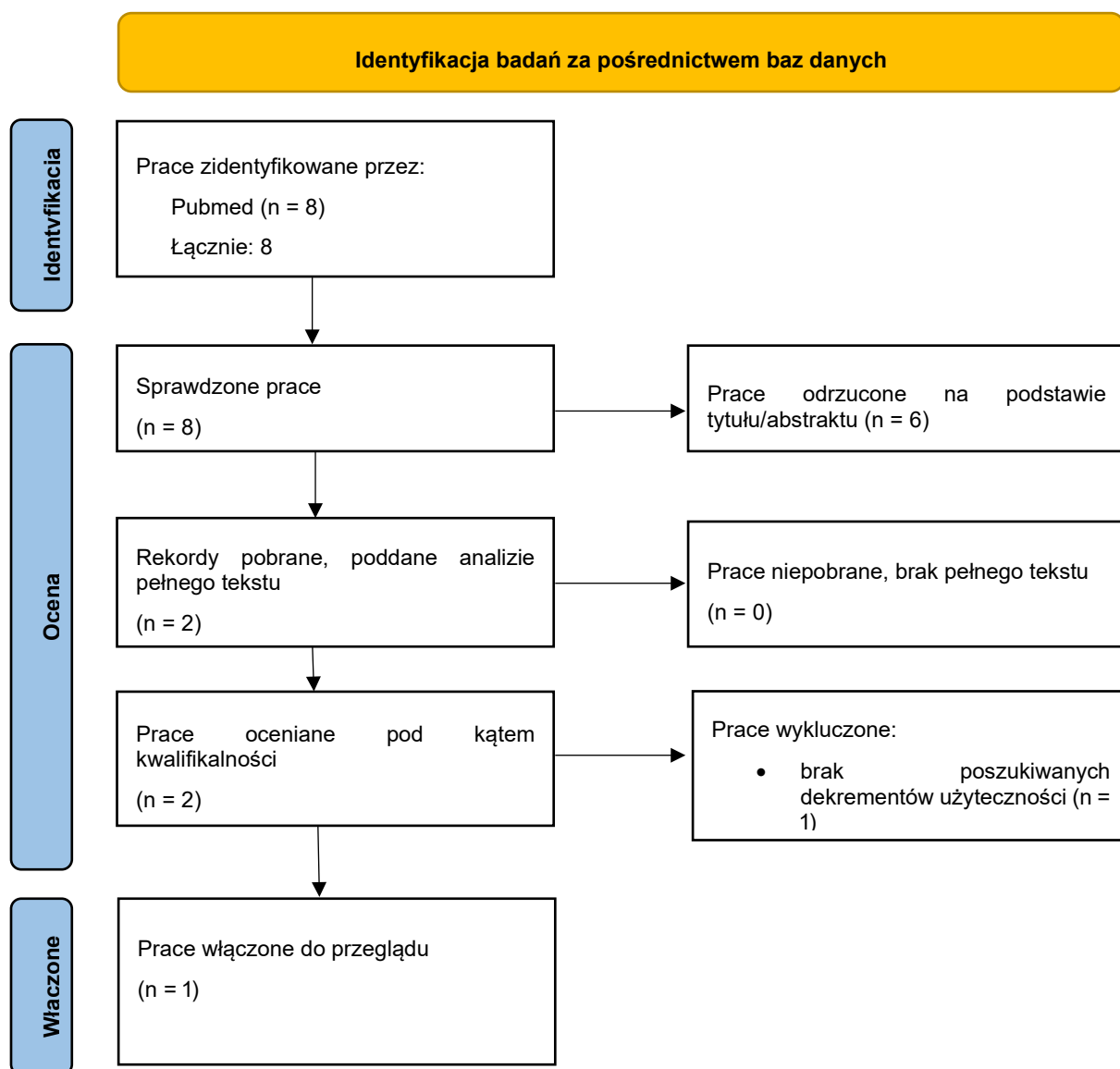
Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych w pierwszej kolejności przejrano 1 pracę (Bao 2014), która nie spełniła kryteriów włączenia do analizy. W kolejnym kroku, zmodyfikowano strategię, tak aby uzyskać większą liczbę prac do przejrzania (w strategii pominięto ograniczenie dotyczące zastosowanego kwestionariusza do oceny jakości życia, tj. zapytania dotyczące EQ-5D). W ramach zmodyfikowanej strategii 8 artykułów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 opracowanie, które spełniło kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 14.

Rys. 14. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z uderzeniami gorąca.



W Tab. 70 i Tab. 71 zestawiono prace włączone i wykluczone z przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z uderzeniami gorąca.

Tab. 70. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z uderzeniami gorąca.

Kod badania	Publikacja
Hux 2015	Hux M, Ng C, Ortega GL, Ferrazzi S, Goeree R. Utility values for pre-menopausal women suffering from symptomatic uterine fibroids. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2015;15(1):181-189.

Tab. 71. Prace wykluczone z przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z uderzeniami gorąca.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Bao 2014	Bao T, Cai L, Snyder C, et al. Patient-reported outcomes in women with breast cancer enrolled in a dual-center, double-blind, randomized controlled trial assessing the effect of acupuncture in reducing aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms. Cancer. 2014;120(3):381-389.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania baz danych, zidentyfikowano tylko 1 pracę, w której raportowano dane dotyczące dekrementu użyteczności związanego z wystąpieniem uderzeń gorąca. Szczegółowe dane ze zidentyfikowanej pracy podsumowano w Tab. 72.

Tab. 72. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - dekrement użyteczności związany z uderzeniami gorąca.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności raportowane w zidentyfikowanych badaniach
Hux 2015	Badanie, w którym oszacowano wartości użyteczności dla kobiet w wieku przedmenopauzalnym z objawami mięśniaków macicy. Badanie przeprowadzone w populacji kobiet z Kanady. N=909 Kwestionariusz EQ-5D-5L	Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem uderzeń gorąca: -0,06 (95% CI: -0,07; -0,04).

Dekrement użyteczności związany z bólem głowy

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- badania, w których raportowano dekrement użyteczność dla bólu głowy;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 73.

Tab. 73. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z bólem głowy (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 01.08.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Headache"[Mesh]	32 627
#2	Headache*[Text Word]	118 658
#3	#1 OR #2	118 689
#4	Euroqol[Text Word]	9 015
#5	EQ-5D[Text Word]	13 958
#6	#4 OR #5	17 943
#7	disutilit*[Text Word]	709
#8	decrement*[Text Word]	23 455
#9	#7 OR #8	24 135
#10	#3 AND #6 AND #9	2

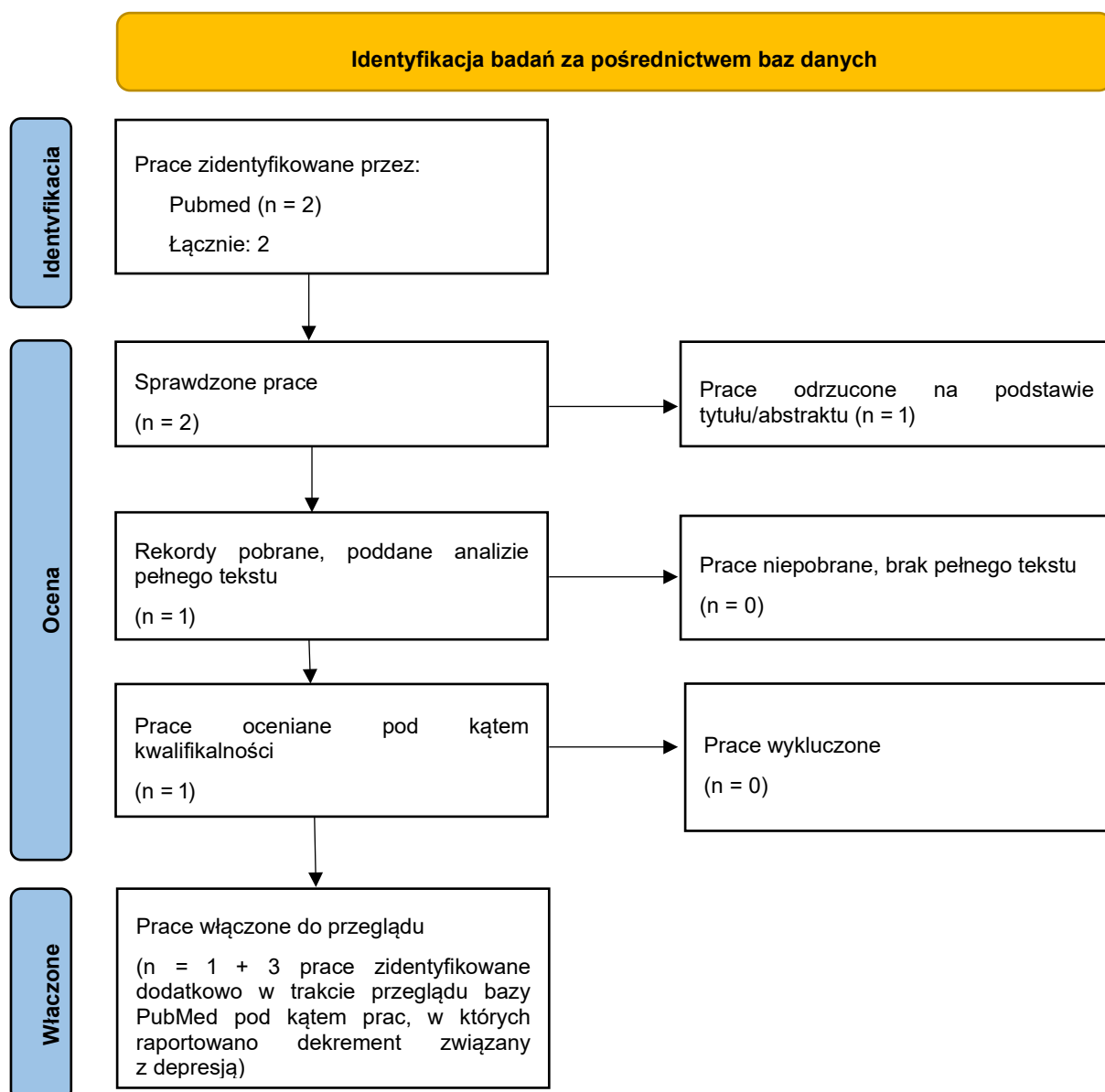
Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 2 artykuły zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 badanie, które spełniło kryteria włączenia do niniejszej analizy. W toku przeszukiwania baz danych dla dekrementu związanego z depresją, zidentyfikowano dodatkowo 3 prace, w których również raportowano dekrement związany wystąpieniem migreny – prace uwzględniono w analizie.

Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 15.

Rys. 15. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z bólem głowy.



W Tab. 74 zestawiono prace włączone do przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z bólem głowy.

Tab. 74. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z bólem głowy.

Kod badania	Publikacja
Hvidberg 2023	Hvidberg MF, Hernández Alava M. Catalogues of EQ-5D-3L Health-Related Quality of Life Scores for 199 Chronic Conditions and Health Risks for Use in the UK and the USA. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2023;41(10):1287-1388.
Hvidberg 2023a	Hvidberg MF, Petersen KD, Davidsen M, et al. Catalog of EQ-5D-3L Health-Related Quality-of-Life Scores for 199 Chronic Conditions and Health Risks in Denmark. <i>MDM Policy Pract</i> . 2023;8(1):23814683231159023. Published 2023 Apr 9.

Kod badania	Publikacja
Shiroiwa 2021	Shiroiwa T, Noto S, Fukuda T. Japanese Population Norms of EQ-5D-5L and Health Utilities Index Mark 3: Disutility Catalog by Disease and Symptom in Community Settings. <i>Value Health</i> . 2021;24(8):1193-1202.
Xu 2011	Xu R, Insinga RP, Golden W, Hu XH. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. <i>Qual Life Res</i> . 2011;20(4):601-608.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 4 prace, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy: 2 badania dotyczyły europejskiej populacji (Hvidberg 2023a i Hvidberg 2023), 1 badanie przeprowadzono w populacji azjatyckiej (Shiroiwa 2021) i 2 badania w populacji pacjentów ze Stanów Zjednoczonych (Xu 2011 i Hvidberg 2023). Dekrement użyteczności związany z bólem głowy wynosił od -0,493 do -0,0237. Szczegółowe dane podsumowano w Tab. 75.

Tab. 75. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - dekrement użyteczności związany z bólem głowy.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności raportowane w zidentyfikowanych badaniach
Hvidberg 2023	Do odpowiedzi EQ-5D-3L z duńskiego zbioru danych zastosowano brytyjskie i amerykańskie zestawy wartości użyteczności EQ-5D-3L (<i>value set</i>) i przy użyciu <i>adjusted limited dependent variable mixture models</i> (ALDVMM) opracowano katalog użyteczności dla 199 przewlekłych schorzeń.	Dekrement użyteczności związany z migreną u kobiet (UK): -0,0314 Dekrement użyteczności związany z migreną u kobiet (USA): -0,0237
Hvidberg 2023a	Duński katalog jakości życia oparty na EQ-5D-3L dla 199 przewlekłych schorzeń.	Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem depresji u kobiet: -0,0243
Shiroiwa 2021	Celem badania było ustalenie japońskich norm populacyjnych EQ-5D-5L i oszacowanie dekrementu użyteczności związanego z wystąpieniem wybranych chorób. N=10 183, w tym 50% stanowiły kobiety Kwestionariusz EQ-5D-5L	Dekrement użyteczności związany z migreną: -0,093
Xu 2011	Badanie przeprowadzane w grupie 330 dorosłych osób w wieku 20-65 lat, o dobrym zdrowiu fizycznym, którzy mieli od 1 do 6 umiarkowanych/ciężkich ataków migreny miesięcznie w ciągu 2 miesięcy poprzedzających włączenie do badania. Pacjenci ze Stanów Zjednoczonych. N=330, z czego 88,5% stanowiły kobiety Kwestionariusz EQ-5D	Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem bólu głowy o łagodnym nasileniu: - 0,140 (95% CI: -0,0848; - 0,1940) Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem bólu głowy o umiarkowanym nasileniu: -0,186 (95% CI: -0,1645; -0,2053) Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem bólu

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności raportowane w zidentyfikowanych badaniach
		głowy o ciężkim nasileniu: - 0,493 (95% CI: -0,4100; - 0,5654)

Dekrement użyteczności związany z depresją

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- badania, w których raportowano dekrement użyteczność dla depresji;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 76.

Tab. 76. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z depresją (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 01.08.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Depression"[Mesh]	159 874
#2	Depression[Text Word]	524 712
#3	#1 OR #2	524 712
#4	Euroqol[Text Word]	9 015
#5	EQ-5D[Text Word]	13 958
#6	#4 OR #5	17 943
#7	disutilit*[Text Word]	709
#8	decrement*[Text Word]	23 455
#9	#7 OR #8	24 135
#10	#3 AND #6 AND #9	51

Wyniki przeglądu

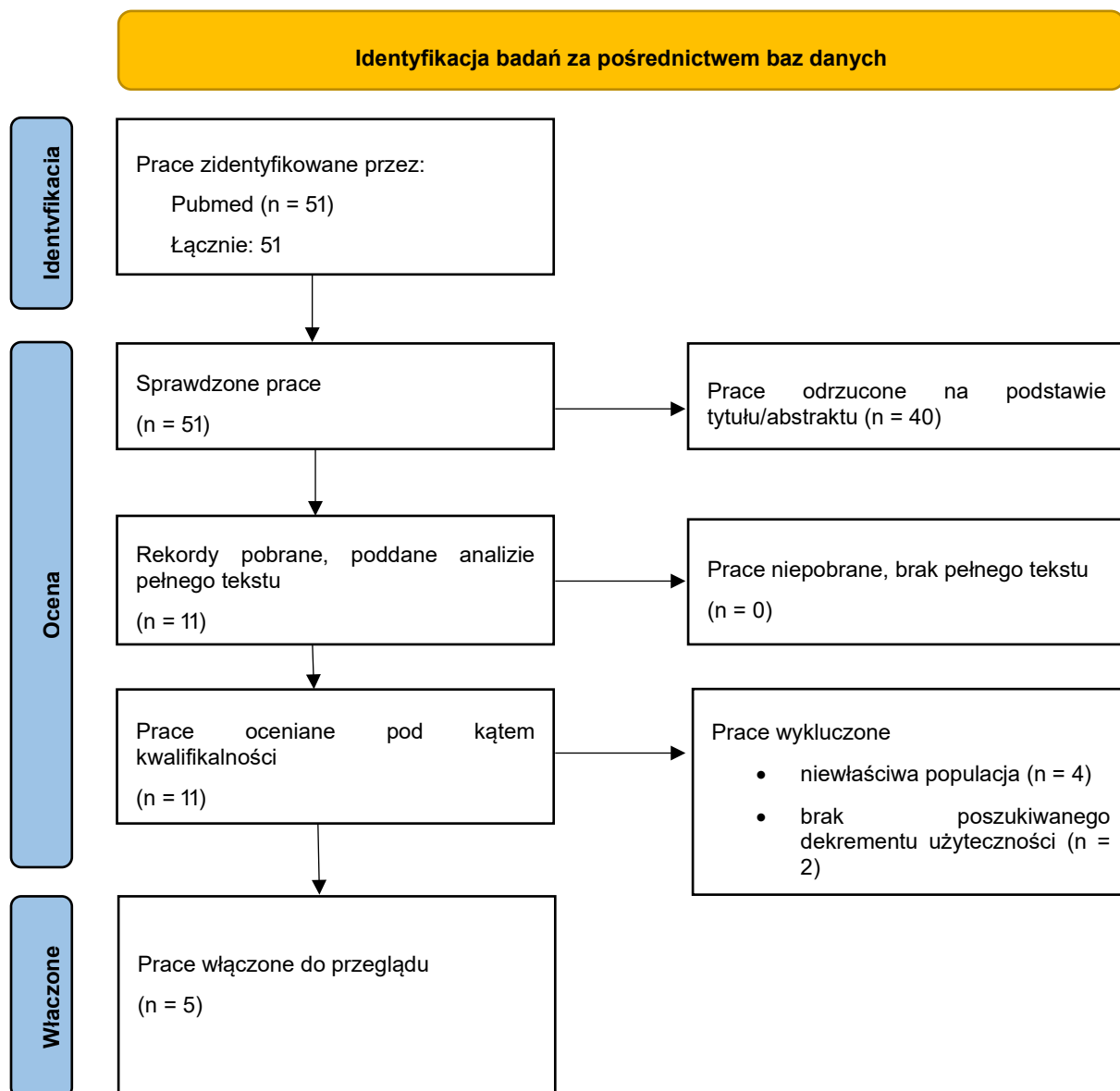
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 51 artykułów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności

z tematem opracowania. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 5 badań, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 16.

Rys. 16. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z depresją.



W Tab. 77 i Tab. 78 zestawiono prace włączone i wykluczone z przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z depresją.

Tab. 77. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z depresją.

Kod badania	Publikacja
Hvidberg 2023	Hvidberg MF, Hernández Alava M. Catalogues of EQ-5D-3L Health-Related Quality of Life Scores for 199 Chronic Conditions and Health Risks for Use in the UK and the USA. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2023;41(10):1287-1388.
Hvidberg 2023a	Hvidberg MF, Petersen KD, Davidsen M, et al. Catalog of EQ-5D-3L Health-Related Quality-of-Life Scores for 199 Chronic Conditions and Health Risks in Denmark. <i>MDM Policy Pract</i> . 2023;8(1):23814683231159023. Published 2023 Apr 9.
Ko 2006	Ko Y, Coons SJ. Self-reported chronic conditions and EQ-5D index scores in the US adult population. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2006;22(10):2065-2071.
Roberts 2014	Roberts J, Lenton P, Keetharuth AD, Brazier J. Quality of life impact of mental health conditions in England: results from the adult psychiatric morbidity surveys. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2014;12:6. Published 2014 Jan 14.
Shiroiwa 2021	Shiroiwa T, Noto S, Fukuda T. Japanese Population Norms of EQ-5D-5L and Health Utilities Index Mark 3: Disutility Catalog by Disease and Symptom in Community Settings. <i>Value Health</i> . 2021;24(8):1193-1202.

Tab. 78. Prace wykluczone z przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z depresją.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Fujisawa 2016	Fujisawa D, Inoguchi H, Shimoda H, et al. Impact of depression on health utility value in cancer patients. <i>Psychooncology</i> . 2016;25(5):491-495.	Niewłaściwa populacja, osoby z chorobami nowotworowymi.
George 2014	George PP, Heng BH, Wong LY, Ng CW. Determinants of health-related quality of life among community dwelling elderly. <i>Ann Acad Med Singap</i> . 2014;43(1):3-10.	Niewłaściwa populacja, w badaniu uwzględniono starsze osoby, w wieku powyżej 60 lat.
Mann 2009	Mann R, Gilbody S, Richards D. Putting the 'Q' in depression QALYs: a comparison of utility measurement using EQ-5D and SF-6D health related quality of life measures. <i>Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol</i> . 2009;44(7):569-578.	Brak raportowanego dekrementu użyteczności.
Pan 2018	Pan CW, Cong XL, Zhou HJ, et al. Evaluating health-related quality of life impact of chronic conditions among older adults from a rural town in Suzhou, China. <i>Arch Gerontol Geriatr</i> . 2018;76:6-11.	Niewłaściwa populacja, w badaniu uwzględniono starsze osoby, w wieku powyżej 60 lat.
Peasgood 2016	Peasgood T, Brennan A, Mansell P, Elliott J, Basarir H, Kruger J. The Impact of Diabetes-Related Complications on Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Adults with Type I Diabetes. <i>Med Decis Making</i> . 2016 Nov;36(8):1020-33.	Niewłaściwa populacja, osoby z cukrzycą typu 1.
Tsiplova 2016	Tsiplova K, Pullenayegum E, Cooke T, Xie F. EQ-5D-derived health utilities and minimally important differences for chronic health conditions: 2011 Commonwealth Fund Survey of Sicker Adults in Canada. <i>Qual Life Res</i> . 2016;25(12):3009-3016.	Brak dekrementu użyteczności dla stanu depresji. W badaniu raportowano dekrement dla stanu lęku lub depresji, brak oddzielnych danych dla samej depresji.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 5 prac, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy: 3 badania dotyczyły europejskiej populacji (Hvidberg 2023a, Hvidberg 2023 i Roberts 2014), 1 badanie przeprowadzono w populacji azjatyckiej (Shiroiwa 2021) i 2 badania w populacji pacjentów ze Stanów Zjednoczonych (Ko 2006 i Hvidberg 2023). Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem depresji wynosił od -0,184 do -0,0594. Szczegółowe dane podsumowano w Tab. 79.

Tab. 79. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - dekrement użyteczności związany z depresją.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności raportowane w zidentyfikowanych badaniach
Hvidberg 2023	Do odpowiedzi EQ-5D-3L z duńskiego zbioru danych zastosowano brytyjskie i amerykańskie zestawy wartości użyteczności EQ-5D-3L (<i>value set</i>) i przy użyciu <i>adjusted limited dependent variable mixture models</i> (ALDVMM) opracowano katalog użyteczności dla 199 przewlekłych schorzeń.	Dekrement użyteczności związany z depresją u kobiet (UK): -0,0716 Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem depresji u kobiet (USA): -0,0594
Hvidberg 2023a	Duński katalog jakości życia oparty na EQ-5D-3L dla 199 przewlekłych schorzeń.	Dekrement użyteczności związany z depresją u kobiet: -0,0821
Shiroiwa 2021	Celem badania było ustalenie japońskich norm populacyjnych EQ-5D-5L i oszacowanie dekrementu użyteczności związanego z wystąpieniem wybranych chorób. N=10 183, w tym 50% stanowiły kobiety Kwestionariusz EQ-5D-5L	Dekrement użyteczności związany z depresją: -0,184
Roberts 2014	W badaniu tym wykorzystano zbiorcze dane z badań dotyczących zachorowalności na choroby psychiczne i zaburzenia psychiczne wśród dorosłych pacjentów – badania przeprowadzone w latach 2000 i 2007 wśród pacjentów z Anglii – próba reprezentatywna dla populacji ogólnej. N=11 080, w tym 56% stanowiły kobiety Kwestionariusz EQ-5D	Dekrement użyteczności związany z depresją: -0,159 (SE=0,014)
Ko 2006	Celem badania była ocena spadku jakości życia związanego z występowaniem powszechnych chorób przewlekłych w ogólnej populacji osób ze Stanów Zjednoczonych. N= 4 048, w tym 58% stanowiły kobiety Kwestionariusz EQ-5D-3L	Dekrement użyteczności związany z depresją: -0,1050

Dekrement użyteczności związany z nadciśnieniem

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- badania, w których raportowano dekrement użyteczność dla nadciśnienia;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 80.

Tab. 80. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z nadciśnieniem (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 01.08.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Hypertension"[Mesh]	326 021
#2	Hypertension[Text Word]	589 279
#3	#1 OR #2	589 416
#4	Euroqol[Text Word]	9 015
#5	EQ-5D[Text Word]	13 958
#6	#4 OR #5	17 943
#7	disutilit*[Text Word]	709
#8	decrement*[Text Word]	23 455
#9	#7 OR #8	24 135
#10	#3 AND #6 AND #9	9

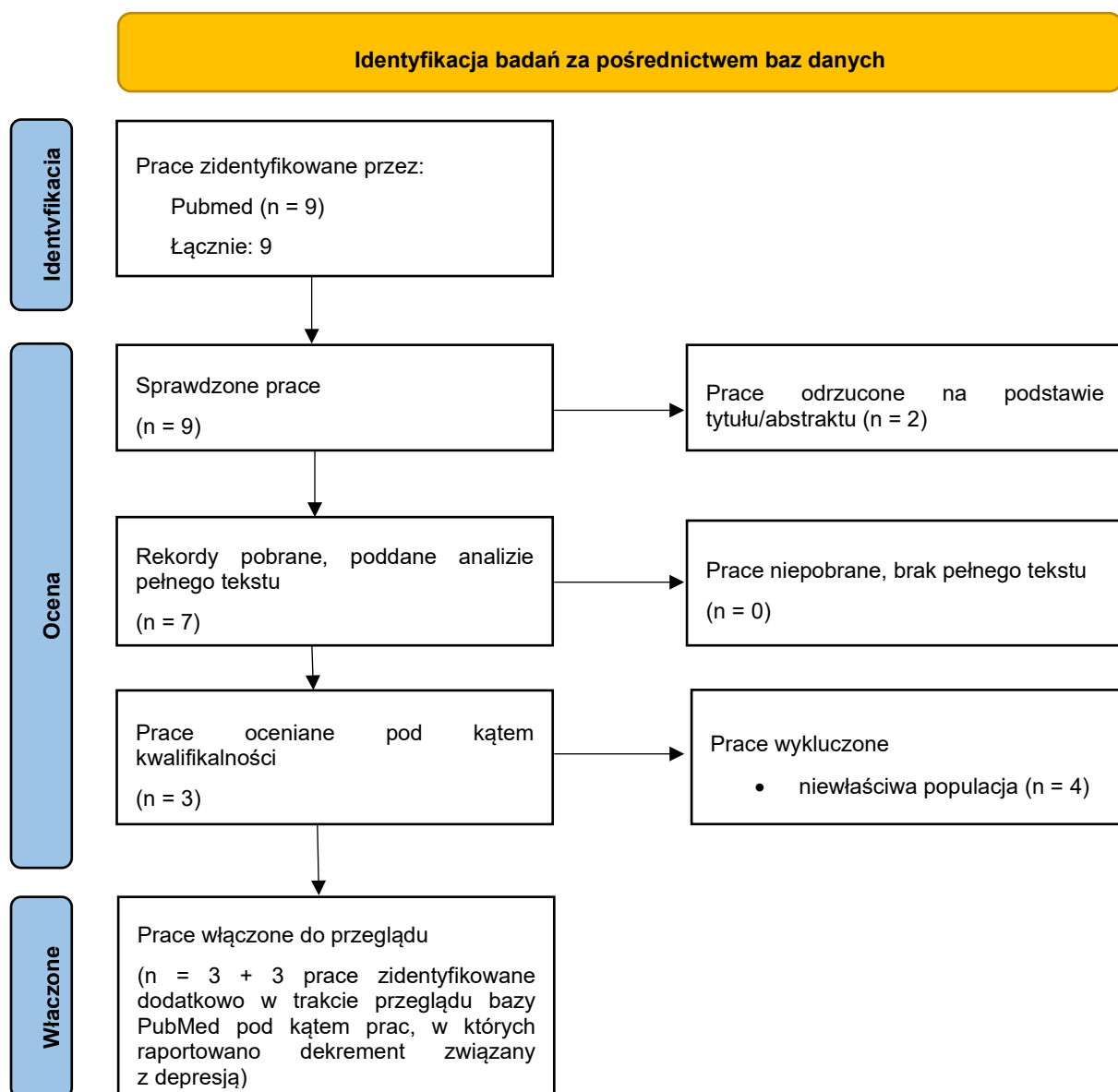
Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 9 artykułów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 3 opracowania, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy. W toku przeszukiwania baz danych dla dekrementu związanego z depresją, zidentyfikowano dodatkowo 3 prace, w których również raportowano dekrement związany z nadciśnieniem – prace uwzględniono w analizie.

Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 17.

Rys. 17. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z nadciśnieniem.



W Tab. 81 i Tab. 82 zestawiono prace włączone i wykluczone z przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z nadciśnieniem.

Tab. 81. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z nadciśnieniem.

Kod badania	Publikacja
Hvidberg 2023	Hvidberg MF, Hernández Alava M. Catalogues of EQ-5D-3L Health-Related Quality of Life Scores for 199 Chronic Conditions and Health Risks for Use in the UK and the USA. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2023;41(10):1287-1388.
Hvidberg 2023a	Hvidberg MF, Petersen KD, Davidsen M, et al. Catalog of EQ-5D-3L Health-Related Quality-of-Life Scores for 199 Chronic Conditions and Health Risks in Denmark. <i>MDM Policy Pract</i> . 2023;8(1):23814683231159023. Published 2023 Apr 9.

Kod badania	Publikacja
Ko 2006	Ko Y, Coons SJ. Self-reported chronic conditions and EQ-5D index scores in the US adult population. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2006;22(10):2065-2071.
Shiroiwa 2021	Shiroiwa T, Noto S, Fukuda T. Japanese Population Norms of EQ-5D-5L and Health Utilities Index Mark 3: Disutility Catalog by Disease and Symptom in Community Settings. <i>Value Health.</i> 2021;24(8):1193-1202.
Tsiplova 2016	Tsiplova K, Pullenayegum E, Cooke T, Xie F. EQ-5D-derived health utilities and minimally important differences for chronic health conditions: 2011 Commonwealth Fund Survey of Sicker Adults in Canada. <i>Qual Life Res.</i> 2016;25(12):3009-3016.
Wang 2014	Wang X, Lamoureux E, Zheng Y, Ang M, Wong TY, Luo N. Health burden associated with visual impairment in Singapore: the Singapore epidemiology of eye disease study. <i>Ophthalmology.</i> 2014;121(9):1837-1842.

Tab. 82. Prace wykluczone z przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z depresją.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Jia 2005	Jia H, Lubetkin EI. The impact of obesity on health-related quality-of-life in the general adult US population. <i>J Public Health (Oxf).</i> 2005;27(2):156-164.	Niewłaściwa populacja, pacjenci z nadwagą.
Pan 2018	Pan CW, Cong XL, Zhou HJ, et al. Evaluating health-related quality of life impact of chronic conditions among older adults from a rural town in Suzhou, China. <i>Arch Gerontol Geriatr.</i> 2018;76:6-11.	Niewłaściwa populacja, w badaniu uwzględniono starsze osoby, w wieku powyżej 60 lat.
Simpson 2015	Simpson AN, Simpson KN, Dubno JR. Health-related quality of life in older adults: Effects of hearing loss and common chronic conditions. <i>Healthy Aging Res.</i> 2015;4:4.	Niewłaściwa populacja, w badaniu uwzględniono starsze osoby, w wieku powyżej 60 lat.
Zhang 2020	Zhang Y, Wu J, Chen Y, Shi L. EQ-5D-3L Decrements by Diabetes Complications and Comorbidities in China. <i>Diabetes Ther.</i> 2020;11(4):939-950.	Niewłaściwa populacja, pacjenci z cukrzycą typu 2.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 6 prac, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy: 2 badanie dotyczyły europejskiej populacji (Hvidberg 2023a i Hvidberg 2023), 2 badania przeprowadzono w populacji azjatyckiej (Shiroiwa 2021, Wang 2014), 2 badania w populacji pacjentów ze Stanów Zjednoczonych (Hvidberg 2023, Ko 2006) i jedno badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z Kanady – Tsiplova 2016. Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem nadciśnienia wynosił od -0,0294 do -0,004. Szczegółowe dane podsumowano w Tab. 83.

Tab. 83. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - dekrement użyteczności związany z nadciśnieniem.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności raportowane w zidentyfikowanych badaniach
Hvidberg 2023	Do odpowiedzi EQ-5D-3L z duńskiego zbioru danych zastosowano brytyjskie i amerykańskie zestawy wartości użyteczności EQ-5D-3L (<i>value set</i>) i przy użyciu <i>adjusted limited dependent variable mixture models</i> (ALDVM) opracowano katalog użyteczności dla 199 przewlekłych schorzeń.	Dekrement użyteczności związany z nadciśnieniem u kobiet (UK): -0,0294 Dekrement użyteczności związany z nadciśnieniem u kobiet (USA): -0,0167
Hvidberg 2023a	Duński katalog jakości życia oparty na EQ-5D-3L dla 199 przewlekłych schorzeń.	Dekrement użyteczności związany z nadciśnieniem u kobiet: -0,0172
Ko 2006	Celem badania była ocena spadku jakości życia związanego z występowaniem powszechnych chorób przewlekłych w ogólnej populacji osób ze Stanów Zjednoczonych. N= 4 048, w tym 58% stanowiły kobiety Kwestionariusz EQ-5D-3L	Dekrement użyteczności związany z nadciśnieniem: -0,0090
Shiroiwa 2021	Celem badania było ustalenie japońskich norm populacyjnych EQ-5D-5L i oszacowanie dekrementu użyteczności związanego z wystąpieniem wybranych chorób. N=10 183, w tym 50% stanowiły kobiety Kwestionariusz EQ-5D-5L	Dekrement użyteczności związany z nadciśnieniem: - 0,005
Tsiplova 2016	Badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z Kanady. Do badania włączono dorosłe osoby (w wieku powyżej 18 lat), jeśli spełnili co najmniej jeden z poniższych warunków: ocenili swój stan zdrowia jako zadowalający lub zły; zgłosili objęcie opieką medyczną w związku z poważną chorobą przewlekłą, urazem lub niepełnosprawnością w roku poprzedzającym włączenie do badania; mieli wykonaną operację lub byli hospitalizowani w ciągu ostatnich 2 lat. N=3 765, w tym 65% stanowiły kobiety Kwestionariusz EQ-5D-3L	Dekrement użyteczności związany z nadciśnieniem: -0,004 (95% CI: -0,017; 0,009)
Wang 2014	Badanie przekrojowe, populacyjne, w którym uwzględniono dorosłych pacjentów, którzy przeszli kompleksową ocenę wzroku i wypełnili kwestionariusz EQ-5D w Singapurskim badaniu dotyczącym epidemiologii chorób oczu. N=10 009, w tym 51% stanowiły kobiety Kwestionariusz EQ-5D-3L	Dekrement użyteczności związany z nadciśnieniem (Chińczycy): -0,0090 Dekrement użyteczności związany z nadciśnieniem (Hindusi): -0,0105 Dekrement użyteczności związany z nadciśnieniem (Malaje): -0,0101

Dekrement użyteczności związany z powikłaniami po zabiegu chirurgicznym

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- badania, w których raportowano dekrement użyteczności dla powikłań po zabiegu chirurgicznym (infekcja dróg moczowych, przetoka, zatrzymanie moczu);
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 84.

Tab. 84. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z powikłaniami po zabiegu chirurgicznym (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 11.09.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Urinary Tract Infections"[Mesh]	52 132
#2	Urinary Tract Infection*[Text Word]	70 896
#3	"Fistula"[Mesh]	76 957
#4	Fistula*[Text Word]	137 129
#5	"Urinary Retention"[Mesh]	5 376
#6	Urinary Retention[Text Word]	13 434
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	226 127
#8	Euroqol[Text Word]	9 132
#9	EQ-5D[Text Word]	14 127
#10	#8 OR #9	18 157
#11	disutilit*[Text Word]	715
#12	decrement*[Text Word]	23 542
#13	#11 OR #12	24 228
#14	#7 AND #10 AND #13	1

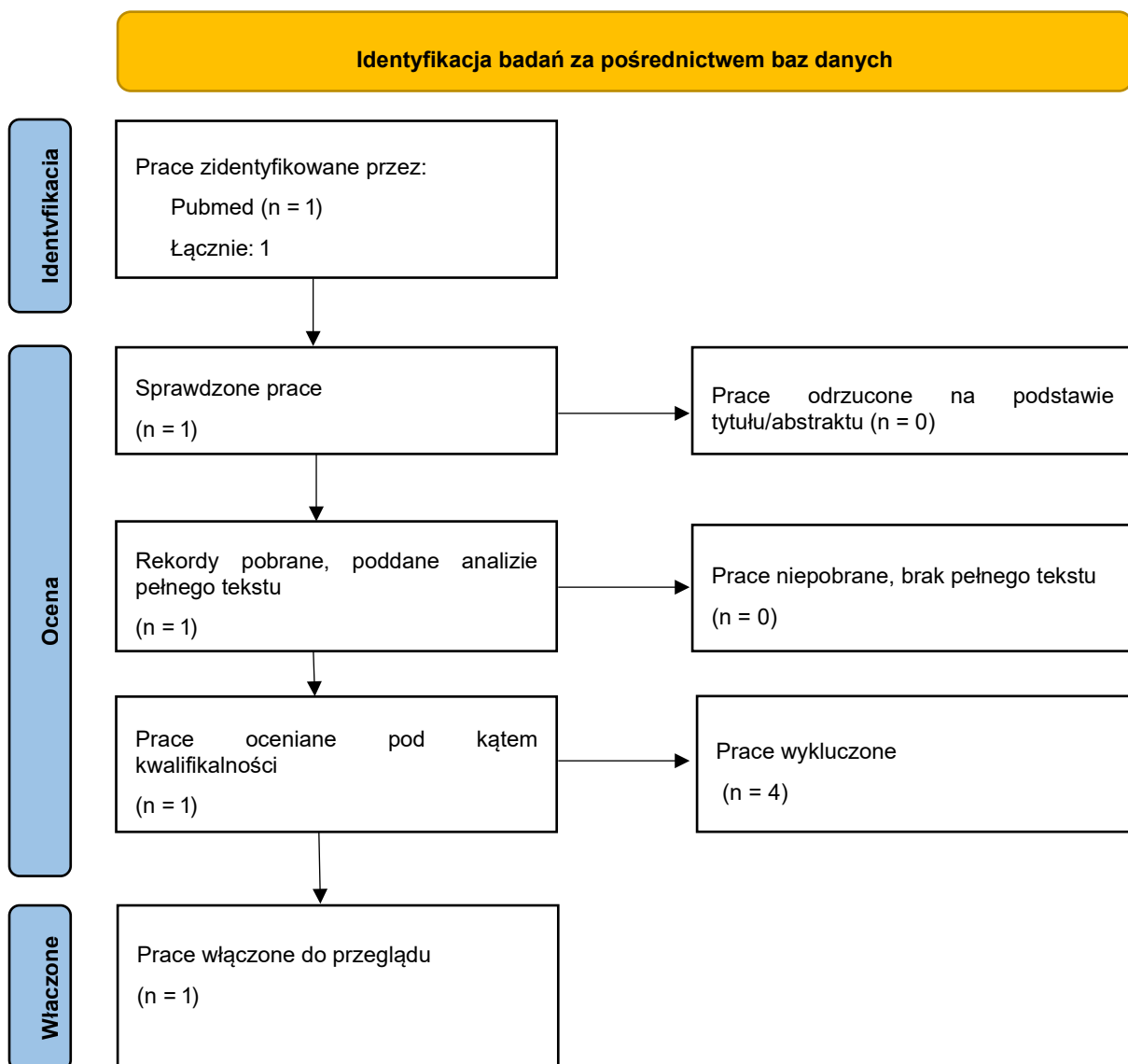
Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych zidentyfikowano 1 opracowanie, które spełniło kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 18.

Rys. 18. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z powikłaniami po zabiegu chirurgicznym.



W Tab. 85 zestawiono prace włączone do przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z powikłaniami po zabiegu chirurgicznym.

Tab. 85. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z powikłaniami po zabiegu chirurgicznym.

Kod badania	Publikacja
Looby 2023	Looby A, Davies H, Mealing S, et al. Time trade-off study to establish utility decrements in individuals with a spinal cord injury who perform intermittent catheterization. J Med Econ. 2023;26(1):430-440.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 pracę, w której raportowano dane dotyczące dekrementu użyteczności związanego z infekcją dróg moczowych. W powyższej pracy dekrement użyteczności oszacowano z wykorzystaniem metody handlowania czasem (ang. *time trade-off*). Szczegółowe dane podsumowano w Tab. 86.

Tab. 86. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - dekrement użyteczności związany z powikłaniami po zabiegu chirurgicznym.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności raportowane w zidentyfikowanych badaniach
Looby 2023	Badanie miało na celu oszacowanie dekrementów użyteczności dla stanów zdrowia zawiązanych z zabiegiem cewnikowania. W badaniu analizowano populację pacjentów z urazem rdzenia kręgowego. Dekrement użyteczności raportowano również dla ogólnej populacji z Wielkiej Brytanii. Dekreменты użyteczności oszacowano za pomocą metody handlowania czasem. N = 358 – ogólna populacja	Umiarkowany stan (infekcja dróg moczowych leczona w szpitalu – jeden dzień bez hospitalizacji): -0,007 Ciężki stan (infekcja dróg moczowych leczona w szpitalu – pobyt stacjonarny): -0,031 Wartość średnia: -0,019

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryego®) w leczeniu objawowej endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (np. w populacji kobiet z endometriozą nieobjawową);
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- poszukiwano jedynie publikacji pełnotekstowych, odrzucano abstrakty.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- uwzględnionych stanów zdrowia;
- źródeł danych klinicznych;
- interwencji i komparatora;
- horyzontu czasowego;
- długości cyklu;
- źródeł wartości użyteczności;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 87. i Tab. 88.

Tab. 87. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 29.07.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"relugolix" [Supplementary Concept]	84
#2	relugolix[Text Word]	147
#3	TAK 385[Text Word]	8
#4	TAK385[Text Word]	6
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	148
#6	Economics [MeSH]	677 142
#7	Economic* [Text Word]	832 527

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#8	Cost*[Text Word]	956 275
#9	#6 OR #7 OR #8	1 724 144
#10	#5 AND #9	7

Tab. 88. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 29.07.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	relugolix	علا
#2	TAK 385	علا
#3	TAK385	علا
#4	#1 OR #2 OR #3	علا
#5	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	20 109
#6	Economic*	43 417
#7	Cost*	108 647
#8	#5 OR #6 OR 7	126 494
#9	#4 AND #8	19

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (■■■■■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 26 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie odnaleziono żadnych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, która spełniłaby kryteria włączenia do niniejszej analizy. W związku z powyższym wykonano dodatkowy przegląd stron agencji HTA. Przeszukano strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia, tj.:

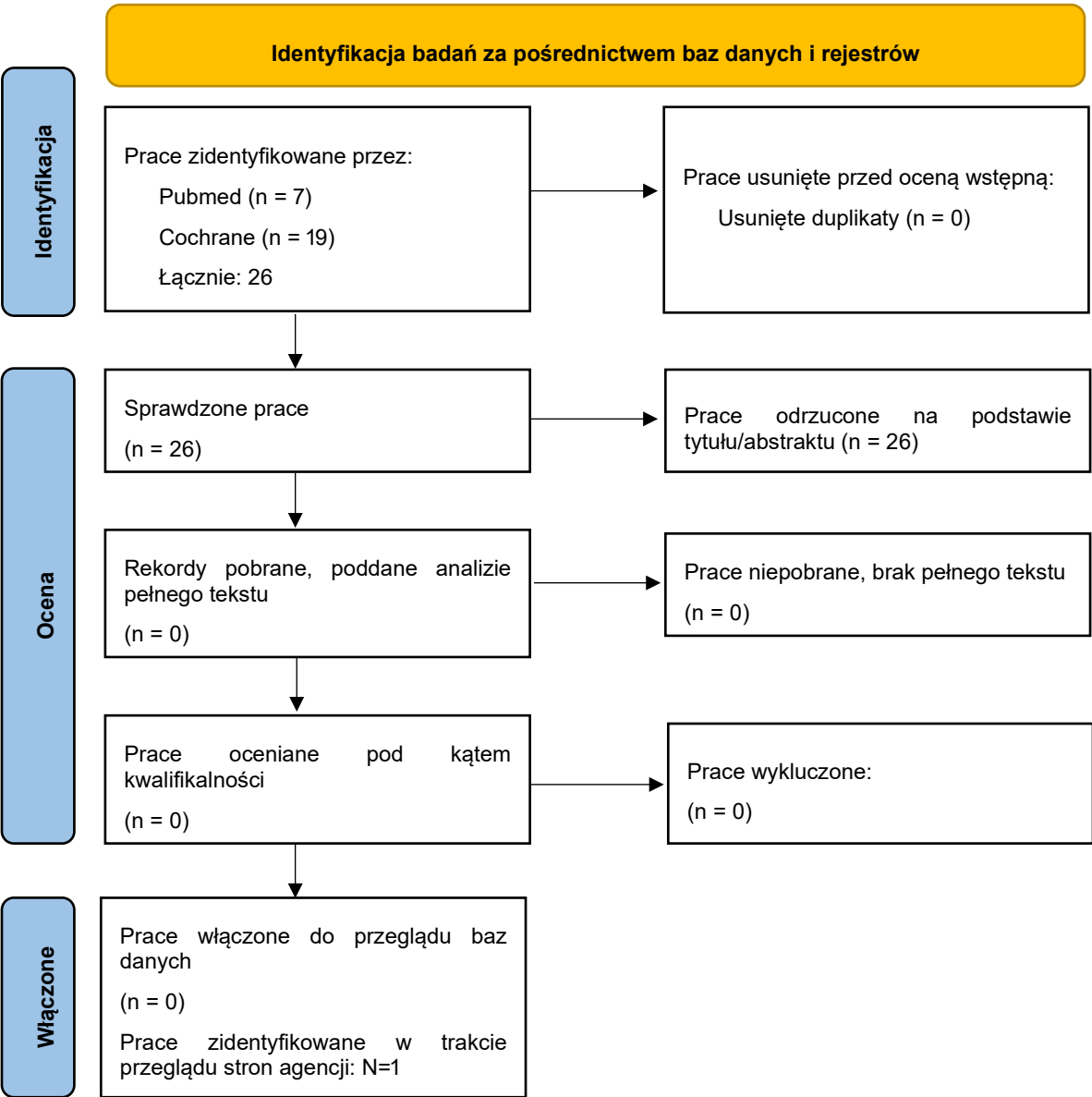
- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmsg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://www.nihr.ac.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

Poszukiwano raportów opublikowanych w języku angielskim. Na stronach internetowych 6 agencji HTA, zidentyfikowano dane dotyczące oceny wnioskowanej terapii skojarzonej, stosowanej w leczeniu endometriozy. Ze względu na niedawną rejestrację preparatu Ryeqo we wnioskowanym wskazaniu (14.09.2024 EMA), większość odnalezionych informacji dotyczyła przygotowywanej rekomendacji (4 agencje). Ponadto zidentyfikowano 2 pozytywne rekomendacje – francuska agencja HAS 2024 i niemiecka agencja G-BA 2024. Na stronach powyżej wymienionych agencji nie załączono opisu modelu ekonomicznego, wykorzystanego w celu przeprowadzenia oceny preparatu Ryeqo. Jedynie na stronie brytyjskiej agencji NICE 2024 (ocena w toku), znaleziono opis analizy ekonomicznej wykonanej przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanej przez brytyjską agencję NICE. Analizę brytyjskiej agencji NICE omówiono w poniżej.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 19.

Rys. 19. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



W Tab. 89 zestawiono prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 89. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja
NICE 2024	https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10873/documents/html-content-6 , dostęp online: 2024.07.29.

Omówienie włączonych badań i wnioski

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, która spełniłaby kryteria włączenia do niniejszej analizy. W związku z powyższym wykonano dodatkowy przegląd stron agencji HTA, w wyniku którego zidentyfikowano jedną analizę, tj. NICE 2024. Populację analizowaną w analizie stanowiły dorosłe kobiety w wieku rozrodczym

z objawową endometriozą, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie. W NICE 2024 autorzy porównali skojarzenie relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu vs agoniści GnRH. Analiza opłacalności wykazała, że leczenie interwencją będzie kosztowo efektywniejsze niż komparatorem. Leczenie skojarzeniem relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu będzie wiązać się z wyższymi kosztami i będzie generować więcej lat życia i QALY w ciągu całego życia pacjenta.

W poniższej tabeli podsumowano dane ze zidentyfikowanej analizy ekonomicznej.

Tab. 90. Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Parametr	NICE 2024
Wskazanie	Objawowa endometrioza u dorosłych kobiet przed menopauzą, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie
Kraj	Wielka Brytania
Porównanie	Skojarzenie relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu vs agoniści GnRH
Perspektywa	Płatnika publicznego i służb socjalnych w Anglii i Walii
Źródło danych klinicznych	Badania SPIRIT 1 i SPIRIT 2
Stany wyróżnione w modelu	Model Markova z 12 stanami zdrowia: - Leczenie początkowe - Odpowiedź - Częściowa odpowiedź - Brak odpowiedzi - BSC - Odpowiedź na BSC - Brak odpowiedzi na BSC - Czas oczekiwania przed operacją - Stabilny po histerektomii - Nawrót po histerektomii - Ponowna operacja po histerektomii - Odpowiedź po operacji zachowawczej - Nawrót po operacji zachowawczej - Zgon
Źródło wartości użyteczności	Badania SPIRIT 1 i SPIRIT 2, dane literaturowe
Horyzont obserwacji	16 lat, horyzont czasowy modelu obejmuje okres do wystąpienia menopauzy, który w Wielkiej Brytanii wynosi około 50 lat
Długość cyklu	3 miesiące
Wyniki (ICUR/ICER)	Próg opłacalności w UK: 20 000 - 30 000 £/QALY Analiza podstawowa ICER: 1 670 £/QALY

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*); ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *incremental cost effectiveness ratio*); ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*.

Aneks 3. Zestawienie parametrów

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna	Nie	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.5
Horyzont czasowy analizy	Horyzont do momentu wystąpienia menopauzy, tj. 15 lat	Tak, testowane w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości	Horyzont wynikający z charakteru choroby, rozdział 1.6
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 3,5%.	Tak, testowane w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.6
Populacja	Dorośle kobiety w wieku rozrodczym z objawową endometriozą, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie	Nie	Populacja zgodna z wnioskowanym i rejestracyjnym wskazaniem produktu Ryeqo®, rozdział 1.3
Interwencja	Ryeqo® (relugoliks/estradiol/octan noretysteronu)	Nie	Interwencja zgodna z założeniami analizy, rozdział 1.1
Komparator	Agoniści GnRH	Nie	Komparator zgodny z założeniami analizy, rozdział 1.2
Dane demograficzne pacjentów			
Wiek [lata]	33,88	Tak, testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości	Badania SPIRIT, rozdział 1.3
Powierzchnia ciała [m ²]*	1,71		
Masa ciała [kg]*	70,4		
Cholesterol całkowity [mg/dL]	182,36		
HDL [mg/dL]	62,58		
Skurczowe ciśnienie krwi [mmHg]*	115,72		
Odsetek osób palących [%]*	17,1%		
Odsetek osób z cukrzycą [%]*	7,1%		
Wiek menopauzy [lata]	49	Nie	Górna granicą wieku rozrodczego dla kobiet w Polsce [GUS], rozdział 1.6
Parametry dotyczące skuteczności leczenia			
Typ modelu	Model Markowa	Nie	Model przekazany przez Wnioskodawcę, rozdział 2.2
Odpowiedź na leczenie	Definicja odpowiedzi: Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, ocena po 6 miesiącach leczenia Relugoliks CI i agoniści GnRH – takie same dane: Odpowiedź całkowita: 59%	Tak, testowane w ramach scenariuszowej i probabilistycznej analizy wrażliwości	Badania SPIRIT, rozdział 2.3.1
Postępowanie z pacjentkami w przypadku przerwania leczenia	Relugoliks CT/agoniści GnRH: BSC: 36% Leczenie oszczędzające: 24%	Tak, testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości	Dane przekazane przez ekspertów klinicznych, rozdział 2.3.2

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych																											
	Histerektomia: 40%, w tym 45% pacjentek w ramach histerektomii ma wykonywaną owariektomię																													
Rozkład typów operacji stosowanych po przerwaniu leczenia BSC (BSC stosowane jako kolejna linia leczenia, po przerwaniu leczenia relugoliksem CT/agonistami GnRH)	Leczenie oszczędzające: 37,5% Histerektomia: 62,5%	Nie	Dane przekazane przez ekspertów klinicznych, rozdział 2.3.2																											
Prawdopodobieństwo reoperacji po uprzednio wykonanym zabiegu histerektomii	7%	Tak, testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości	Dane przekazane przez ekspertów klinicznych, rozdział 2.3.2																											
Rozkład typów leczenia stosowanych w nawrocie bólu po uprzednio wykonanym zabiegu oszczędzającym	Leczenie oszczędzające: 21,0% BSC: 58,0% Histerektomia: 21,0%	Tak, testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości	Dane przekazane przez ekspertów klinicznych, rozdział 2.3.2																											
Czas oczekiwania na zabieg operacyjny	3 miesiące	Nie	Dane NFZ, rozdział 2.3.2																											
Leczenie przeciwbólowe	Przed odpowiedzią na leczenie [%] Relugoliks CT: 93,1% Agoniści GnRH: 93,1% Przed odpowiedzią na leczenie [%] Relugoliks CT: 28,9% Agoniści GnRH: 28,9%	Tak, testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości	Badania SPIRIT, rozdział 2.3.3																											
Terapia uzupełniająca (add-back) w przypadku agonistów GnRH	Odsetek pacjentek stosujących terapię: 51% Moment rozpoczęcia terapii: 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia agonistami GnRH	Tak, testowane w ramach scenariuszowej i probabilistycznej analizy wrażliwości	Dane przekazane przez ekspertów klinicznych, rozdział 2.3.4																											
Terapia uzupełniająca (add-back) w przypadku owariektomii	Odsetek pacjentek stosujących terapię: 100% Moment rozpoczęcia terapii: po wykonanym zabiegu	Nie	Śliwa 2017, rozdział 2.3.4																											
Przerwanie leczenia	Krzywa Kapłana-Meiera czasu do przerwania leczenia w badaniu SPIRIT OLE <table><tr><th>Liczba miesięcy od uzyskania odpowiedzi na leczenie</th><th>Relugoliks CT</th><th>Agoniści GnRH</th></tr><tr><td>3</td><td>0,017</td><td>0,017</td></tr><tr><td>6</td><td>0,017</td><td>0,017</td></tr><tr><td>9</td><td>0,033</td><td>0,033</td></tr><tr><td>12</td><td>0,021</td><td>0,021</td></tr><tr><td>15</td><td>0,012</td><td>0,012</td></tr><tr><td>18</td><td>0,012</td><td>0,012</td></tr><tr><td>21</td><td>0,012</td><td>0,012</td></tr><tr><td>24</td><td>0,012</td><td>0,012</td></tr></table>	Liczba miesięcy od uzyskania odpowiedzi na leczenie	Relugoliks CT	Agoniści GnRH	3	0,017	0,017	6	0,017	0,017	9	0,033	0,033	12	0,021	0,021	15	0,012	0,012	18	0,012	0,012	21	0,012	0,012	24	0,012	0,012	Tak, testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości	Dane ze SPIRIT OLE, rozdział 2.3.5
Liczba miesięcy od uzyskania odpowiedzi na leczenie	Relugoliks CT	Agoniści GnRH																												
3	0,017	0,017																												
6	0,017	0,017																												
9	0,033	0,033																												
12	0,021	0,021																												
15	0,012	0,012																												
18	0,012	0,012																												
21	0,012	0,012																												
24	0,012	0,012																												

Parametr	Wartość w analizie podstawowej			Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Nawrót bólu po operacji (odsetek pacjentek z nawrotem bólu po wykonanym zabiegu chirurgicznym w ujęciu kwartalnym)	Liczba miesięcy od uzyskania odpowiedzi na leczenie	Operacja oszczędzająca	Histerektomia	Tak, testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości	Soliman 2017, rozdział 2.3.6
	3	0,038	0,021		
	6	0,021	0,002		
	9	0,019	0,002		
	12	0,016	0,002		
	15	0,018	0,002		
	18	0,015	0,002		
	21	0,015	0,002		
	24	0,016	0,002		
Śmiertelność	Śmiertelność dla ogólnej populacji – dane GUS za 2023 rok Prawdopodobieństwo zgonu po przeprowadzonym zabiegu chirurgicznym: Operacja oszczędzająca: 0,023% Histerektomia: 0,059% Owariektomia: 0,059%			Tak, testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (prawdopodobieństwo zgonu po przeprowadzonym zabiegu chirurgicznym)	Dane GUS, dane ze statystyk JGP, rozdział 2.3.7
Parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia					
AE 3 + stopnia nasilenia	Zdarzenia niepożądane 3+ stopnia według klasyfikacji NCI-CTCAE (<i>National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) wersja 5, które w badaniach SPIRIT 1 i 2 dotyczyły powyżej 1% populacji pacjentów w co najmniej jednym z porównywanych ramion leczenia Rodzaj ryzyka: ostry			Tak, testowane w ramach scenariuszowej i probabilistycznej analizy wrażliwości	Dane z badań SPIRIT oraz dane raportowane w przeglądzie Cochrane Veth 2023, rozdział 2.3.8
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	Nadmierne ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oszacowano z wykorzystaniem funkcji ryzyka z badania <i>Framingham Heart Study</i> (FHS) w oparciu o specyficzne dla danej metody leczenia zmiany poziomu lipidów po 6 miesiącach leczenia vs wartość wyjściowa			Nie	Dane z badań SPIRIT, publikacja D'Agostino 2008, rozdział 2.3.9
Zmiana gęstości mineralnej kości i ryzyko złamania	Nadmierne ryzyko złamań związane z leczeniem endometriozy w oparciu o procentową zmianę BMD zmierzoną w odcinku lędźwiowym kręgosłupa			Nie	Dane z badań SPIRIT oraz z publikacji Singer 1998 i Crandall 2020, rozdział 2.3.10
Powikłania związane z operacją	Operacja oszczędzająca Zakażenie dróg moczowych: 5,9% Przetoka: 0,7% Zatrzymanie moczu: 0,7% Histerektomia Zakażenie dróg moczowych: 8,5% Przetoka: 1,5% Zatrzymanie moczu: 3,7% Owariektomia Zakażenie dróg moczowych: 4,4% Przetoka: 0,3% Zatrzymanie moczu: 0,7%			Tak, testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości	Dane przekazane przez ekspertów klinicznych, rozdział 2.3.11

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Wartości użyteczności			
Wartości użyteczności dla stanów w modelu	Leczenie początkowe: 0,5838 Odpowiedź całkowita: 0,8839 Odpowiedź częściowa: 0,8014 Brak odpowiedzi: 0,7189	Tak, testowane w ramach scenariuszowej i probabilistycznej analizy wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie wyników badań SPIRIT, rozdział 2.4.1
Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	Uderzenia gorąca: -0,060 Ból głowy: -0,340 Depresja: -0,120 Nadciśnienie: 0	Tak, testowane w ramach scenariuszowej i probabilistycznej analizy wrażliwości	Dane przyjęte za autorami modelu oraz wyniki własnego przeglądu systematycznego, rozdział 2.4.2
Dekrement użyteczności związany z zabiegiem operacyjnym	Dekrement użyteczności o charakterze ostrym Operacja oszczędzająca: -0,040 Histerektomia: -0,058 Owariektomia: -0,058 Dekrement użyteczności o charakterze długoterminowym Operacja oszczędzająca: 0,00 Histerektomia: -0,18 Dekrement użyteczności dla komplikacji po zbiegu chirurgicznym Zakażenie dróg moczowych: -0,019 Przetoka: -0,150 Zatrzymanie moczu: -0,019	Tak, testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości	Dane przyjęte za autorami modelu oraz wyniki własnego przeglądu systematycznego, rozdział 2.4.3
Zużycie zasobów i koszty			
Koszt wnioskowanego leku	Bez RSS Koszt za cykl terapii, perspektywa NFZ [PLN]: 814,55 Koszt za cykl terapii, perspektywa wspólna [PLN]: 1163,64 Z RSS Koszt za cykl terapii, perspektywa NFZ [PLN]: ██████████ Koszt za cykl terapii, perspektywa wspólna [PLN]: ██████████ Czas trwania terapii: ██████████	Tak, testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości	Dane z aktualnego obwieszczenia oraz dane przekazane przez wnioskodawcę, ChPL Ryeqo®, rozdział 2.5.1
Koszt agonistów GnRH	Rodzaj uwzględnionych substancji: goserelina Koszt za cykl terapii, perspektywa NFZ [PLN]: ██████████ Koszt za cykl terapii, perspektywa wspólna [PLN]: ██████████ Czas trwania terapii: 6 miesięcy	Tak, testowane w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości (czas trwania terapii)	Dane IQVIA, dane z aktualnego obwieszczenia MZ, dane przekazane przez ekspertów klinicznych, rozdział 2.5.2
Koszt BSC	Koszt za cykl terapii, perspektywa NFZ [PLN]: 75,64 Koszt za cykl terapii, perspektywa wspólna [PLN]: 135,36	Tak, testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości	Dane IQVIA, dane z aktualnego obwieszczenia MZ, dane sprzedażowe DGL, dane z portalu Medycyna Praktyczna, rozdział 2.5.3
Leki przeciwbólowe	Koszt za cykl terapii, perspektywa NFZ [PLN]: 8,88 Koszt za cykl terapii, perspektywa wspólna [PLN]: 13,24	Tak, testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości	Dane z aktualnego obwieszczenia MZ, dane sprzedażowe DGL, rozdział 2.5.4.1

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Terapia <i>add-back</i>	Koszt za cykl terapii, perspektywa NFZ [PLN]: [REDACTED] Koszt za cykl terapii, perspektywa wspólna [PLN]: [REDACTED]	Tak, testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości	Dane z aktualnego obwieszczenia MZ, dane sprzedażowe DGL, dane przekazane przez ekspertów, dane z portalu Medycyna Praktyczna, rozdział 2.5.4.2
Koszt podania leczenia	Relugoliks CT [PLN]: 0,00 Agoniści GnRH [PLN]: 0,00 Leki przeciwbólowe [PLN]: 0,00 BSC (dienogest i doustna antykoncepcja hormonalna) [PLN]: 0,00 BSC (wewnątrzmaciczny system uwalniający lewonorgestrel) [PLN]: 79,42 Terapia <i>add-back</i> [PLN]: 0,00	Tak, testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości	Zarządzenie nr 64/2024/DSOZ, rozdział 2.5.5
Koszt zabiegu chirurgicznego	Operacja oszczędzająca (laparoscopia) [PLN]: 4 817,12 Histerektomia [PLN]: 6 968,08 Owariektomia [PLN]: 6 968,08	Tak, testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości	Statystyki JGP, zarządzenie nr 6/2025/DSO, rozdział 2.5.6
Monitorowanie leczenia (wizyty u lekarzy specjalistów)	W przypadku pierwszych 6 miesięcy leczenia, pacjentki odbywają po 1 wizycie u lekarza ginekologa mającej na celu ocenę odpowiedzi na leczenie: wizyta w momencie rozpoczęcia leczenia, w 3 miesiącu leczenia oraz w 6 miesiącu leczenia Częstotliwość wizyt u lekarza ginekologa po 6 miesiącach leczenia (na cykl): • Preparat Ryeqo®: 1,5 • Agoniści GnRH: 1,7 • Leczenie BSC: 2,2 • Leczenie chirurgiczne: 1,7 Koszt wizyty [PLN]: 79,42	Tak, testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (koszt wizyt)	Ankieta ekspercka, zarządzenie nr 64/2024/DSOZ, rozdział 2.5.7
Monitorowanie leczenia (badania specjalistyczne)	Częstotliwość wykonywania poszczególnych badań na cykl • Ryeqo: ○ USG: 1,6 ○ Badanie krwi: 0,8 ○ Rezonans magnetyczny: 0,3 ○ Skan gęstości kości (skan DEXA): 0,0 • Agonisci GnRH: ○ USG: 1,6 ○ Badanie krwi: 1,1 ○ Rezonans magnetyczny: 0,3 ○ Skan gęstości kości (skan DEXA): 0,5 Koszt badań USG jamy brzusznej, DEXA [PLN]: 135,38 Badania krwi: 0 PLN (koszt uwzględniony w ramach kosztu USG) Rezonans magnetyczny [PLN]: 1 154,40	Tak, testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (koszt badań)	Ankieta ekspercka, zarządzenie nr 64/2024/DSOZ, rozdział 2.5.7
Monitorowanie leczenia (badania przed zabiegiem chirurgicznym)	Częstotliwość wykonywania poszczególnych badań (częstość na jeden zabieg) • Liczba badań wykonywanych przed zabiegiem oszczędzającym: ○ USG: 1,75	Tak, testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (koszt badań)	Ankieta ekspercka, zarządzenie nr 64/2024/DSOZ, rozdział 2.5.7

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
	○ Rezonans magnetyczny: 0,60 • Liczba badań wykonywanych przed zabiegiem histerektomii: ○ USG: 2,00 ○ Rezonans magnetyczny: 0,80 • Liczba badań wykonywanych przed zabiegiem owariektomii: ○ USG: 1,92 ○ Rezonans magnetyczny: 0,80 Koszt badań USG jamy brzusznej [PLN]: 135,38 Rezonans magnetyczny [PLN]: 1 154,40		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Uderzenia gorąca [PLN]: 7 481,44 Bóle głowy [PLN]: 3 150,08 Nadciśnienie [PLN]: 5 430,35 Depresja [PLN]: 1 658,34 Zdarzenie sercowo-naczyniowe [PLN]: 18 456,87 Złamanie biodra [PLN]: 3 069,75	Tak, testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości	Statystyki JGP, zarządzenie nr 6/2025/DSO, raport NFZ o depresji [NFZ Depresja], rozdział 2.5.8
Koszt leczenia powikłań po zabiegu operacyjnym	Zakażenie dróg moczowych [PLN]: 2 607,28 Przetoka [PLN]: 9 452,08 Zatrzymanie moczu [PLN]: 1 845,52	Tak, testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości	Statystyki JGP, zarządzenie nr 6/2025/DSO, rozdział 2.5.9

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*); CT – terapia skojarzona (ang. *combination therapy*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*); JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów.

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez Wnioskodawcę. Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. W modelu możliwe jest porównanie preparatu Ryego® m.in. względem agonistów GnRH. Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Wszystkie składowe kosztów wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe Polska”, a następnie podpięto w arkuszu „Input sheet”.

Model zawiera arkusze podzielone na 3 główne grupy:

- arkusze wejściowe, zawierające dane wejściowe oraz opis modelu (oznaczone kolorem niebieskim):
 - *Introduction* – arkusz wejściowy, zawierający opis modelu, informacje dotyczące poruszania się po modelu;
 - *Dane kosztowe Polska* – kalkulacja danych kosztowych ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w Polsce;
 - *Dane NFZ_apтека* – dane sprzedażowe NFZ dotyczące leków refundowanych w katalogu aptecznym;
 - *Input sheet, Settings, Clinical, Healthcare resource use, Utilities, AEs and complications, Mortality* – arkusze, w których podsumowano główne dane wejściowe oraz parametry modelu;
- arkusze z wynikami (oznaczone kolorem zielonym):
 - *Results, SA, Results - Sensitivity* – arkusze wynikowe, podsumowujące wyniki deterministycznej, scenariuszowej oraz probabilistycznej analizy wrażliwości;
- arkusze obliczeniowe modelu i dodatkowe (oznaczone kolorem szarym):
 - *Variable bank* - arkusz zawierający wszystkie parametry uwzględnione w modelu;
 - *PSA_calcs, CV and fx calculation* - arkusze obliczeniowe dla analizy probabilistycznej oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych/złamania kości;
 - *Markov Comp, Result calculation* – arkusze zawierające obliczenia dla wszystkich interwencji uwzględnionych w modelu.

W modelu uwzględniono 2 rodzaje analiz wrażliwości: probabilistyczną analizę wrażliwości (uruchamianą w arkuszu *Results - Sensitivity*) oraz scenariuszową analizę wrażliwości (uruchamianą w arkuszu *SA*). Obliczenia modelu są wykonywane głównie przy użyciu procedur opracowanych w języku *Visual Basic for Applications* (VBA), z adnotacjami w kodzie ułatwiającymi przeglądanie.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości (oznaczony jako Run PSA) umieszczono w arkuszu *Results - Sensitivity*. Przed przystąpieniem do generowania wyników PSA w arkuszu *Results - Sensitivity* w wyskakującym okienku należy podać liczbę iteracji (domyślnie 1 000). Czas takiej analizy to kilkadziesiąt minut.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości (oznaczony jako Przelicz analizę scenariuszową) umieszczono w arkuszu SA. Czas trwania takiej analizy to około kilkunastu minut.

Aneks 5. Metodyka i wyniki badania ankietowego

Cel i zakres badania

Przeprowadzona ankieta miała na celu zebranie opinii i doświadczeń ekspertów klinicznych dotyczących objawowego leczenia endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie. Odpowiedzi posłużyły do parametryzacji modelu ekonomicznego i analizy wpływu na budżet.

Metodyka

Ankiety w formie pliku Word przestano do kilku ekspertów klinicznych.

Wyniki

1. Prosimy o podanie średniej liczby miesięcy czasu trwania leczenia agonistami GnRH.

Parametr	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6
Średni czas trwania leczenia agonistami GnRH [miesiące]						

2. Jaki odsetek pacjentek przyjmujących agonistów GnRH stosuje *add-back therapy*?

Parametr	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6
Odsetek pacjentek przyjmujących agonistów GnRH z <i>add-back therapy</i>						

3. Jakie substancje są stosowane w ramach *add-back therapy*? Prosimy o podanie jaki odsetek osób stosuje daną substancję.

Substancja	Odsetek pacjentek stosujących daną substancję					
	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3*	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6
Estradiol**						
Walerian estradiolu/norgestrel***						
Nie stosuje						

Substancja	Odsetek pacjentek stosujących daną substancję					
	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3*	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6
Antykoncepcja hormonalna***						
Dipherelina						
Goserelina						
Leuproleina						
System 50**						
Estrofem**						
Tibolon						
Preparaty skojarzone estrogenowo-progesteronowe***						
Miejskowe estrogeny dopochwowo**						

[REDACTED]

4. W jakim momencie włączana jest terapia add-back? W celu odpowiedzi na pytanie prosimy o uzupełnienie poniższej tabelki, tj. zaznaczenie odpowiedniej opcji dotyczącej momentu włączenia terapii add-back.

Opcja	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6
W momencie rozpoczęcia leczenia agonistami GnRH						
Po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia agonistami GnRH						
Po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia agonistami GnRH						

5. Jak wygląda kolejna linia leczenia pacjentek, które przerywają leczenie preparatem Ryeqo®/agonistami GnRH (przerwanie leczenia z powodu braku odpowiedzi na leczenie lub utraty odpowiedzi w miarę upływu czasu)?

Sposób postępowania	Odsetek pacjentek stosujących dane leczenie w przypadku przerywania leczenia preparatem Ryeqo®/ agonistami GnRH					
	Ekspert 1	Ekspert 2*	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6
Leczenie BSC (leczenie objawowe, ang. <i>best supportive care</i>)						
Leczenie chirurgiczne – operacja oszczędzająca						

Sposób postępowania	Odsetek pacjentek stosujących dane leczenie w przypadku przerwania leczenia preparatem Ryeqo®/ agonistami GnRH					
	Ekspert 1	Ekspert 2*	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6
Leczenie chirurgiczne – histerektomia bez owariektomii						
Leczenie chirurgiczne – histerektomia z owariektomią						

6. Jakie badania mają wykonywane pacjentki w ramach monitorowania leczenia preparatem Ryeqo®/agonistami GnRH? W celu odpowiedzi na pytanie prosimy o uzupełnienie poniższej tabelki. Prosimy wskazać jak często pacjentki mają wykonywane dane badanie, prosimy o podanie liczby wykonywanych badań w ciągu 3 miesięcy monitorowania.

Typ badania	Ekspert 1		Ekspert 2*		Ekspert 3**		Ekspert 4		Ekspert 5*		Ekspert 6	
	Liczba badań w przy padku Ryeqo®	Liczba badań w przy padku agonist ów GnRH	Liczba badań w przy padku Ryeqo®	Liczba badań w przy padku agonist ów GnRH	Liczba badań w przy padku Ryeqo®	Liczba badań w przy padku agonist ów GnRH	Liczba badań w przy padku Ryeqo®	Liczba badań w przy padku agonist ów GnRH	Liczba badań w przy padku Ryeqo®	Liczba badań w przy padku agonist ów GnRH	Liczba badań w przy padku Ryeqo®	Liczba badań w przy padku agonist ów GnRH
USG												
Badanie krwi												
Rezonans magnetyczny												
Skan gęstości kości (skan DEXA)												

7. U jakich lekarzy specjalistów pacjentki mają wizyty w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia preparatem Ryeqo®/agonistami GnRH? Wizyty mające na celu ocenę odpowiedzi na leczenie.

Moment wizyty	Wizyta u lekarza ginekologa						Wizyty u lekarzy innych specjalizacji					
	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6	Ekspert 1*	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6
Moment rozpoczęcia leczenia												
3 miesiąc leczenia												
6 miesiąc leczenia												

8. Ile wizyt u lekarzy specjalistów mają pacjentki po pierwszych 6 miesiącach leczenia preparatem Ryeqo®/agonistami GnRH (agoniści GnRH stosowani z terapią *add-back*)? Wizyty mające na celu długoterminowe monitorowanie leczenia. Częstość wizyt u danego lekarza prosimy określić w horyzoncie 3 miesięcy.

Typ badania	Ekspert 1		Ekspert 2*		Ekspert 3**		Ekspert 4		Ekspert 5*		Ekspert 6*	
	Liczba wizyt u lekarza ginekologa	Wizyty u lekarzy innych specjalizacji	Liczba wizyt u lekarza ginekologa	Wizyty u lekarzy innych specjalizacji	Liczba wizyt u lekarza ginekologa	Wizyty u lekarzy innych specjalizacji	Liczba wizyt u lekarza ginekologa	Wizyty u lekarzy innych specjalizacji	Liczba wizyt u lekarza ginekologa	Wizyty u lekarzy innych specjalizacji	Liczba wizyt u lekarza ginekologa	Wizyty u lekarzy innych specjalizacji
Preparat Ryeqo®	■		■		■		■		■		■	
Agoniści GnRH	■		■		■		■		■		■	
Leczenie BSC (leczenie objawowe, ang. <i>best supportive care</i>)	■		■		■		■		■		■	
Leczenie chirurgiczne	■		■		■		■		■		■	■

9. Prosimy określić jakie powikłania występują najczęściej po danym zabiegu operacyjnym? Prosimy o podanie prawdopodobieństwa wystąpienia danego powikłania. W celu odpowiedzi na pytanie prosimy o uzupełnienie poniższej tabelki. W tabelce podaliśmy przykładowe powikłania zidentyfikowane na podstawie literatury.

Typ powikłania	Ekspert 1*			Ekspert 2*			Ekspert 3			Ekspert 4			Ekspert 5			Ekspert 6		
	CS	Histerektomia	Owariotomia	CS	Histerektomia	Owariotomia	CS	Histerektomia	Owariotomia	CS	Histerektomia	Owariotomia	CS	Histerektomia	Owariotomia	CS	Histerektomia	Owariotomia
Zakażenie dróg moczowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Przetoka	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

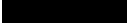
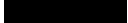
Typ powikłania	Ekspert 1*			Ekspert 2*			Ekspert 3			Ekspert 4			Ekspert 5			Ekspert 6		
	CS	Histerektomia	Owariektomia	CS	Histerektomia	Owariektomia	CS	Histerektomia	Owariektomia	CS	Histerektomia	Owariektomia	CS	Histerektomia	Owariektomia	CS	Histerektomia	Owariektomia
Zatrzymanie moczu																		
Krwawienie																		
Zakażenie rany																		
Reoperacja																		

CS – operacja oszczędzająca.

10. Prosimy określić jakie leczenie stosowane jest w przypadku nawrotu bólu po uprzednio wykonanym zabiegu oszczędzającym? W celu odpowiedzi na pytanie prosimy o uzupełnienie poniższej tabelki.

Sposób postępowania	Odsetek pacjentów stosujących dane leczenie					
	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3*	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6
Leczenie BSC (leczenie objawowe, ang. <i>best supportive care</i>)			      			
Leczenie chirurgiczne – operacja oszczędzająca						
Leczenie chirurgiczne – histerektomia						

11. Prosimy określić jaki odsetek pacjentek jest poddawanych reoperacji po uprzednim zabiegu histerektomii (reoperacja w wyniku nawrotu bólu po uprzednio wykonanym zabiegu histerektomii)?

Parametr	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6
Odsetek pacjentek jest poddawanych reoperacji po uprzednim zabiegu histerektomii					  	 

12. Jakie badania mają wykonywane pacjentki przed danym zabiegiem operacyjnym? W celu odpowiedzi na pytanie prosimy o uzupełnienie poniższej tabelki. Prosimy określić średnią liczbę badań wykonywanych na 1 zabieg operacyjny.

Typ badania	Ekspert 1 Liczba badań wykonywanych przed:			Ekspert 2 Liczba badań wykonywanych przed:			Ekspert 3 Liczba badań wykonywanych przed:			Ekspert 4 Liczba badań wykonywanych przed:			Ekspert 5 Liczba badań wykonywanych przed:			Ekspert 6 Liczba badań wykonywanych przed:		
	CS	Hister ektom ia	Owari ektom ia	CS	Hister ektom ia	Owari ektom ia	CS	Hister ektom ia	Owari ektom ia	CS	Hister ektom ia	Owari ektom ia	CS	Hister ektom ia	Owari ektom ia	CS	Hister ektom ia	Owari ektom ia
USG	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rezonans magnetycz ny		■	■	■			■	■	■	■	■	■				■	■	■
Biochemia krwi													■	■	■			

CS – leczenie oszczędzające.

13. U jakiego odsetka pacjentek z endometriozą leczonych obecnie preparatami progesteronowymi lub estrogenowo-progesteronowymi leczenie to jest nieskuteczne i potencjalnie pacjentki te powinny otrzymywać agonistów lub antagonistów GnRH.

Terapia	Ekspert 1		Ekspert 2		Ekspert 3		Ekspert 4		Ekspert 5		Ekspert 6	
	Odsetek pacjentek z nieskutec zną terapią	Potencjalny odsetek pacjentek kwalifikowan ych do terapii agonistami lub antagonistam i GnRH	Odsetek pacjentek z nieskutec zną terapią	Potencjalny odsetek pacjentek kwalifikowan ych do terapii agonistami lub antagonistam i GnRH	Odsetek pacjentek z nieskutec zną terapią	Potencjalny odsetek pacjentek kwalifikowan ych do terapii agonistami lub antagonistam i GnRH	Odsetek pacjentek z nieskutec zną terapią	Potencjalny odsetek pacjentek kwalifikowan ych do terapii agonistami lub antagonistam i GnRH	Odsetek pacjentek z nieskutec zną terapią	Potencjalny odsetek pacjentek kwalifikowan ych do terapii agonistami lub antagonistam i GnRH	Odsetek pacjentek z nieskutec zną terapią	Potencjalny odsetek pacjentek kwalifikowan ych do terapii agonistami lub antagonistam i GnRH
Preparaty progesteronu	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Preparaty estrogenowo - progesterono we	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

14. Jaki odsetek pacjentów leczonych obecnie agonistami GnRH otrzyma terapię Ryeqo w przypadku refundacji tej terapii?

Parametr	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5	Ekspert 6
Odsetek pacjentów leczonych obecnie agonistami GnRH, którzy otrzymają terapię Ryeqo® w przypadku refundacji tej terapii						

Informacja dotycząca konfliktu interesów ankietowanych

Ankieta miała na celu uzyskanie informacji odnośnie do sposobów objawowego leczenia endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie i nie zawierała pytań, na które odpowiedzi mogły być zmienione przez konflikt interesów osoby ankietowanej.

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat modelu Markova.....	14
Rys. 2. Czas do przerwania leczenia w SPIRIT OLE.	21
Rys. 3. Częstość ponownego leczenia raportowana w badaniu Soliman 2017, zdefiniowana jako liczba reoperacji związanych z endometriozą.	23
Rys. 4 Wykres rozrzutu dla porównania Ryeqo vs agoniści GnRH, perspektywa NFZ, bez RSS.	72
Rys. 5 Krzywa akceptowalności dla Ryeqo vs agoniści GnRH, perspektywa NFZ, bez RSS.	72
Rys. 6 Wykres rozrzutu dla porównania Ryeqo vs agoniści GnRH, perspektywa NFZ, z RSS.	73
Rys. 7 Krzywa akceptowalności dla Ryeqo vs agoniści GnRH, perspektywa NFZ, z RSS.	73
Rys. 8 Wykres rozrzutu dla porównania Ryeqo vs agoniści GnRH, perspektywa wspólna, bez RSS.	74
Rys. 9 Krzywa akceptowalności dla Ryeqo vs agoniści GnRH, perspektywa wspólna, bez RSS.	74
Rys. 10 Wykres rozrzutu dla porównania Ryeqo vs agoniści GnRH, perspektywa wspólna, z RSS.	75
Rys. 11 Krzywa akceptowalności dla Ryeqo vs agoniści GnRH, perspektywa wspólna, z RSS.	75
Rys. 12. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dt. użyteczności w populacji pacjentek z endometriozą.	81
Rys. 13. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z wykonanym zabiegiem operacyjnym.....	86
Rys. 14. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z uderzeniami gorąca.	90
Rys. 15. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z bólem głowy.	93
Rys. 16. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z depresją.....	96
Rys. 17. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z nadciśnieniem.	100
Rys. 18. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z powikłaniami po zabiegu chirurgicznym...	104
Rys. 19. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	109

Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyników z perspektywy NFZ.	7
Tab. 2. Podsumowanie wyników z perspektywy wspólnej.	7
Tab. 3. Wyjściowe dane demograficzne.	9
Tab. 4. Ceny Ryego®.	11
Tab. 5. Odpowiedź na leczenie.	17
Tab. 6. Postępowanie z pacjentkami w przypadku przerwania leczenia.	18
Tab. 7. Rozkład typów operacji stosowanych po przerwaniu leczenia BSC* – dane przekazane przez ekspertów klinicznych.	18
Tab. 8. Rozkład typów leczenia stosowanych w nawrocie bólu po uprzednio wykonanym zabiegu oszczędzającym.	19
Tab. 9. Odsetek pacjentek stosujących leki przeciwbólowe. Punkt końcowy dotyczący odpowiedzi na leczenie: zmiana odpowiedzi w stosunku do wartości wyjściowych – analiza podstawowa.	19
Tab. 10. Odsetek pacjentek stosujących leki przeciwbólowe. Punkt końcowy dotyczący odpowiedzi na leczenie: próg – analiza wrażliwości.	19
Tab. 11. Odsetek pacjentek stosujących terapię <i>add-back</i> , jako dodatek do leczenia agonistami GnRH.	20
Tab. 12. Odsetek pacjentek przerywających leczenie.	22
Tab. 13. Odsetek pacjentek z nawrotem bólu po wykonanym zabiegu chirurgicznym.	23
Tab. 14. Prawdopodobieństwo zgonu po przeprowadzonym zabiegu chirurgicznym.	24
Tab. 15. Współczynniki ryzyka wystąpienia danych zdarzeń niepożądanych w przypadku leczenia agonistą GnRH*.	25
Tab. 16. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych – dane uwzględnione w analizie podstawowej, typ zdarzeń ostry*.	25
Tab. 17. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych – dane uwzględnione w analizie wrażliwości, typ zdarzeń stały*.	26
Tab. 18. Funkcja ryzyka Framinghama dla zdarzeń sercowo-naczyniowych.	27
Tab. 19. Specyficzne dla danego leczenia zmiany w stężeniu cholesterolu całkowitego i HDL w stosunku do wartości wyjściowej [mg/dL].	27
Tab. 20. Dane wejściowe wykorzystane w celu oszacowania ryzyka złamania kości.	29
Tab. 21. Zmiany BMD specyficzne dla danego leczenia w porównaniu z wartością wyjściową.	29
Tab. 22. Powikłania po zabiegu operacyjnym.	30
Tab. 23. Podsumowanie wartości użyteczności EQ-5D-3L na początku badania i w 24. tygodniu dla zbiorczej populacji mITT.	30
Tab. 24. Wyniki mapowania wartości użyteczności EQ-5D-3L w 24. tygodniu uzyskane z modelu regresji metodą najmniejszych kwadratów (OLS), definicja odpowiedzi: zmiana względem wartości wyjściowej.	31

Tab. 25. Wyniki mapowania wartości użyteczności EQ-5D-3L w 24. tygodniu uzyskane z modelu regresji metodą najmniejszych kwadratów (OLS), definicja odpowiedzi: próg.	32
Tab. 26. Wartości użyteczności dla stanów zdrowia z modelu.	33
Tab. 27. Wartości użyteczności stosowane do poszczególnych stanów zdrowia.	34
Tab. 28. Dekreментy użyteczności dla zdarzeń niepożądanych.	36
Tab. 29. Rozkład poszczególnych typów histerektomii w Polsce – dane dla grupy JGP: M13 duże zabiegi górnej części układu rozrodczego.	37
Tab. 30. Dekreментy użyteczności dla zabiegów chirurgicznych.	37
Tab. 31. Dekrement o charakterze długoterminowym uwzględniony po wykonanym zabiegu chirurgicznym.....	38
Tab. 32. Dekreментy użyteczności dla komplikacji po zabiegu chirurgicznym.	38
Tab. 33. Koszt preparatu Ryeqo® (bez RSS).	39
Tab. 34. Koszt preparatu Ryeqo® (z RSS).	40
Tab. 35. Koszt terapii agonistą GnRH.	40
Tab. 36. Udział poszczególnych terapii w ramach kosztów leczenia BSC.....	41
Tab. 37. Koszt leczenia BSC.....	42
Tab. 38. Koszt za DDD poszczególnych preparatów NLPZ i słabych opioidów.	44
Tab. 39. Dawkowanie oraz udział w terapii poszczególnych preparatów NLPZ – perspektywa NFZ.	44
Tab. 40. Dawkowanie oraz udział w terapii poszczególnych preparatów NLPZ – perspektywa wspólna.....	45
Tab. 41. Substancje stosowane w ramach <i>add-back</i> – dane przekazane przez ekspertów klinicznych.	46
Tab. 42. Substancje stosowane w ramach <i>add-back</i> – koszt za cykl terapii.	46
Tab. 43. Koszt wizyty u lekarza ginekologa.	47
Tab. 44. Koszt leczenia chirurgicznego.	48
Tab. 45. Częstotliwość wizyt u lekarza ginekologa po 6 miesiącach leczenia.	49
Tab. 46. Koszt ambulatoryjnej opieki specjalistycznej – wycena wizyt u lekarza ginekologa.....	49
Tab. 47. Częstość i rodzaj badań wykonywanych w ramach monitorowania leczenia.	49
Tab. 48. Koszt badań wykonywanych w ramach monitorowania.	50
Tab. 49. Koszt rezonansu magnetycznego.....	50
Tab. 50. Częstotliwość i rodzaj badań wykonywanych przed danym zabiegiem chirurgicznym (częstość na jeden zabieg chirurgiczny).....	52
Tab. 51. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	52
Tab. 52. Koszt leczenia powikłań po zabiegu operacyjnym.....	53
Tab. 53. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.....	55

Tab. 54. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.	57
Tab. 55. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ.	60
Tab. 56. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej.	62
Tab. 57. Scenariuszowa analiza wrażliwości, perspektywa NFZ, brak RSS.	65
Tab. 58. Scenariuszowa analiza wrażliwości, perspektywa NFZ, z RSS.	66
Tab. 59. Scenariuszowa analiza wrażliwości, perspektywa wspólna, brak RSS.	69
Tab. 60. Scenariuszowa analiza wrażliwości, perspektywa wspólna, z RSS.	70
Tab. 61. Strategia wyszukiwania badań dt. użyteczności w populacji pacjentek z endometriozą (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 31.07.2024.	80
Tab. 62. Prace włączone do przeglądu badań dt. użyteczności w populacji pacjentek z endometriozą.	82
Tab. 63. Prace wykluczone z przeglądu badań dt. użyteczności w populacji pacjentek z endometriozą.	82
Tab. 64. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - użyteczności w populacji pacjentek z endometriozą.	83
Tab. 65. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z wykonanym zabiegiem operacyjnym (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 01.08.2024.	85
Tab. 66. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z wykonanym zabiegiem operacyjnym.	86
Tab. 67. Prace wykluczone z przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z wykonanym zabiegiem operacyjnym.	87
Tab. 68. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach – dekrement użyteczności związany z wykonanym zabiegiem operacyjnym.	87
Tab. 69. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z uderzeniami gorąca (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 01.08.2024.	89
Tab. 70. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z uderzeniami gorąca.	90
Tab. 71. Prace wykluczone z przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z uderzeniami gorąca.	91
Tab. 72. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - dekrement użyteczności związany z uderzeniami gorąca.	91
Tab. 73. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z bólem głowy (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 01.08.2024.	92
Tab. 74. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z bólem głowy.	93
Tab. 75. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - dekrement użyteczności związany z bólem głowy.	94

Tab. 76. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z depresją (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 01.08.2024.....	95
Tab. 77. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z depresją.	97
Tab. 78. Prace wykluczone z przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z depresją.	97
Tab. 79. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - dekrement użyteczności związany z depresją.	98
Tab. 80. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z nadciśnieniem (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 01.08.2024.....	99
Tab. 81. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z nadciśnieniem.	100
Tab. 82. Prace wykluczone z przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z depresją.	101
Tab. 83. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - dekrement użyteczności związany z nadciśnieniem.	102
Tab. 84. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z powikłaniami po zabiegu chirurgicznym (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 11.09.2024.....	103
Tab. 85. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z powikłaniami po zabiegu chirurgicznym.	104
Tab. 86. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - dekrement użyteczności związany z powikłaniami po zabiegu chirurgicznym.	105
Tab. 87. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 29.07.2024.	106
Tab. 88. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 29.07.2024.	107
Tab. 89. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.	109
Tab. 90. Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.....	110

Bibliografia

- ACS 2015** Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *N Engl J Med.* 2017;377(1):28-40.
- AEK Ryeqo®** Skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo®) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, 2024.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AOTMiT 2024** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej. <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8548-100-2024-zlc>, dostęp 2024.08.13.
- APD Ryeqo®** Skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo®) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024.
- Arakawa 2018** Arakawa I, Momoeda M, Osuga Y, Ota I, Koga K. Cost-effectiveness of the recommended medical intervention for the treatment of dysmenorrhea and endometriosis in Japan. *Cost Effectiveness and Resource Allocation.* 2018;16(1):1-10.
- Armstrong 2009** Armstrong N, Vale L, Deverill M, et al. Surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: cost effectiveness study. *BMJ.* 2009;338:b1288.
- Becker 2022** Becker C, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open.* 2022;1-26.
- Becker 2024** Becker CM, Johnson NP, As-Sanie S, et al. Two-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study. *Hum Reprod.* 2024;39(3):526-537.
- Berger 2010** Berger C, Goltzman D, Langsetmo L, Joseph L, Jackson S, Kreiger N, et al. Peak bone mass from longitudinal data: implications for the prevalence, pathophysiology, and diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2010;25(9):1948-57
- Bohn 2021** Bohn JA, Bullard KA, Rodriguez MI, Ecker AM. Stepwise Approach to the Management of Endometriosis-Related Dysmenorrhea: A Cost-Effectiveness Analysis. *Obstetrics and gynecology.* 2021;138(4).
- Boyd 2015** Boyd KA, Jones RJ, Paul J, Birrell F, Briggs AH, Leung HY. Decision analytic cost-effectiveness model to compare prostate cryotherapy to androgen deprivation therapy for treatment of radiation recurrent prostate cancer [published correction appears in *BMJ Open.* 2016 Aug 03;6(8):e007925corr1.
- Briggs 2006** Briggs AC K, Sculpher M, Decision modelling for health economic evaluation. Great Clarendon Street, Oxford, OX2 6DP: Oxford University Press; 2006.
- Brummer 2011** Brummer TH, Jalkanen J, Fraser J, Heikkinen AM, Kauko M, Mäkinen J, et al. FINHYST, a prospective study of 5279 hysterectomies: complications and their risk factors. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1741-51
- ChPL Ryeqo** Charakterystyka produktu leczniczego Ryeqo, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ryeqo>, dostęp 2024.08.12.
- ChPL Zoladex** <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, dostęp 2024.08.13.

Crandall 2020	Crandall CJ, Larson J, Wright NC, Laddu D, Stefanick ML, Kaunitz AM, et al. Serial Bone Density Measurement and Incident Fracture Risk Discrimination in Postmenopausal Women. <i>JAMA Intern Med.</i> 2020;180(9):1232-40.
Crosignani 2006	Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. <i>Hum Reprod.</i> 2006;21(1):248-56.
D'Agostino 2008	D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. <i>Circulation.</i> 2008;117(6):743-53.
Dai 2021	Dai Y, Shi B, Huang X, Duan J, Qiu Y, Ha C, et al. Cost-effectiveness Analysis of Dienogest Compared With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist After Conservative Surgery for Endometriosis in China. <i>Clinical Therapeutics.</i> 2021;43(8):1276-84.e1.
Dane NFZ	https://statystyki.nfz.gov.pl/ , dostęp online: 2024.08.08.
Dolan 1997	Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. <i>Med Care.</i> 1997;35(11):1095-108.
G-BA 2024	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1019/#english , dostęp online: 2024.07.29.
Geale 2017	Geale K, Saridogan E, Lehmann M, Arriagada P, Hultberg M, Henriksson M. Repeated intermittent ulipristal acetate in the treatment of uterine fibroids: a cost-effectiveness analysis. <i>Clinicoecon Outcomes Res.</i> 2017;9:669-76.
Giudice 2022	Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). <i>Lancet.</i> 2022;399(10343):2267-2279.
Grand 2019	Grand TS, Basarir H, Jackson LJ. The cost-effectiveness of oral contraceptives compared to 'no hormonal treatment' for endometriosis-related pain: An economic evaluation. <i>PloS one.</i> 2019;14(1).
GUS	https://stat.gov.pl/metainformacje/slownik-pojec/pojecia-stosowane-w-statystyce-publicznej/864,pojecie.html , dostęp online: 2024.09.06.
GUS 2023	Tablice trwania życia w 2023, https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html , dostęp online: 2024.10.03.
HAS 2024	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3530112/fr/ryeqo-relugolix/estradiol/acetate-de-norethisterone-endometrioise , dostęp online: 2024.07.29.
Hernández 2023	Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK Population Study. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2023;41(2):199-207.
IQWiG 2023	https://www.iqwig.de/projekte/a23-117.html , dostęp online: 2024.07.29.
Kedzia 2024	Kedzia M, Basta P, Czajkowski K i wsp. Revised guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians on the management of women with endometriosis, <i>Ginekol. Pol.</i> 2024
Laganà 2015	Laganà AS, Condemi I, Retto G, et al. Analysis of psychopathological comorbidity behind the common symptoms and signs of endometriosis. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.</i> 2015;194:30-33.
Leonardi 2019	Leonardi M, Martin E, Reid S, Blanchette G, Condous G. Deep endometriosis transvaginal ultrasound in the workup of patients with signs and symptoms of endometriosis: a cost analysis. <i>BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.</i> 2019;126(12).

mp.pl	https://www.mp.pl/ , dostęp 2024.08.13.
NFZ 2024	Uchwała Nr 29/2024/IV w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r.
NFZ Depresja	https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-depresja , dostęp 2024.09.11.
NICE 2006	National Institutes of Health Clinical Center. Effects of Endometriosis on Bone Mineral Density. 2006.
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence. NICE health technology evaluations: the manual. 2022.
NICE 2024	https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10873/documents/html-content-6 , dostęp online: 2024.07.29.
Osuga 2021	Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Fertil Steril.</i> 2021;115(2):397-405.
Rozporządzenie MZ 2013	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20130001413 , dostęp 2024.08.13.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Saavalainen 2018	Saavalainen L, But A, Gissler M, Tiitinen A, Haukka J, Härkki P. Surgically verified endometriosis is associated with lower short. A long-term risk of death. <i>Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique</i> 2018 Vol. 66 Pages S309-S310.
Sanghera 2016	Sanghera S, Barton P, Bhattacharya S, Horne AW, Roberts TE. Pharmaceutical treatments to prevent recurrence of endometriosis following surgery: a model-based economic evaluation. 2016.
Sauerbrun-Cutler 2019	Sauerbrun-Cutler M-T, Alvero R. Short- and long-term impact of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on bone loss and fracture. <i>Fertility and Sterility.</i> 2019;112:799-803.
Sculpher 2004	Sculpher M, Manca A, Abbott J, Fountain J, Mason S, Garry R. Cost effectiveness analysis of laparoscopic hysterectomy compared with standard hysterectomy: results from a randomised trial. <i>BMJ.</i> 2004;328(7432):134.
Singer 1998	Singer BR, McLauchlan GJ, Robinson CM, Christie J. Epidemiology of fractures in 15,000 adults: the influence of age and gender. <i>J Bone Joint Surg Br.</i> 1998;80(2):243-8.
Śliwa 2017	Śliwa J, Kryza-Ottou A.A, Goluda C, Zimmer M, Michniewicz J. Usunięcie jajników podczas zabiegu histerektomii z przyczyn nieonkologicznych – bilans korzyści i strat. <i>Ginekologia i Perinatologia Praktyczna</i> 2017, tom 2, nr 1, 9-15.
Soliman 2017	Soliman AM, Du EX, Yang H, Wu EQ, Haley JC. Retreatment Rates Among Endometriosis Patients Undergoing Hysterectomy or Laparoscopy. <i>J Womens Health (Larchmt).</i> 2017;26(6):644-654.
Spaczyński 2011	Spaczyński R.Z, Mitkowska A. Endometrioza w wieku przed- i okołomenopauzalnym - jak leczyć? <i>Przegląd Menopauzalny</i> 2011; 4: 302-308.

Taylor 2017	Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. <i>The New England journal of medicine</i> . 2017;377(1).
URPL	https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public , dostęp 2024.09.09.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696) po uwzględnieniu nowelizacji z dnia 17.08.2023.
Veth 2023	Veth VB, van de Kar MMA, Duffy JMN, van Wely M, Mijatovic V, Maas JWM. Gonadotropin-releasing hormone analogues for endometriosis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2023(6).
Wang 2019	Wang ST, Johnson SJ, Mitchell D, Soliman AM, Vora JB, Agarwal SK. Cost-effectiveness of elagolix versus leuprolide acetate for treating moderate-to-severe endometriosis pain in the USA. <i>Journal of comparative effectiveness research</i> . 2019;8(5).
Warzecha 2020	Warzecha D, Szymusik I, Wielgos M, Pietrzak B. The Impact of Endometriosis on the Quality of Life and the Incidence of Depression-A Cohort Study. <i>Int J Environ Res Public Health</i> . 2020;17(10):3641. Published 2020 May 21.
WHO 2004	World Health Organization (WHO). Global Burden of Disease 2004 update: Disability weights for diseases and conditions 2004.
WHO DDD	https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/ , dostęp online: 2024.09.13.