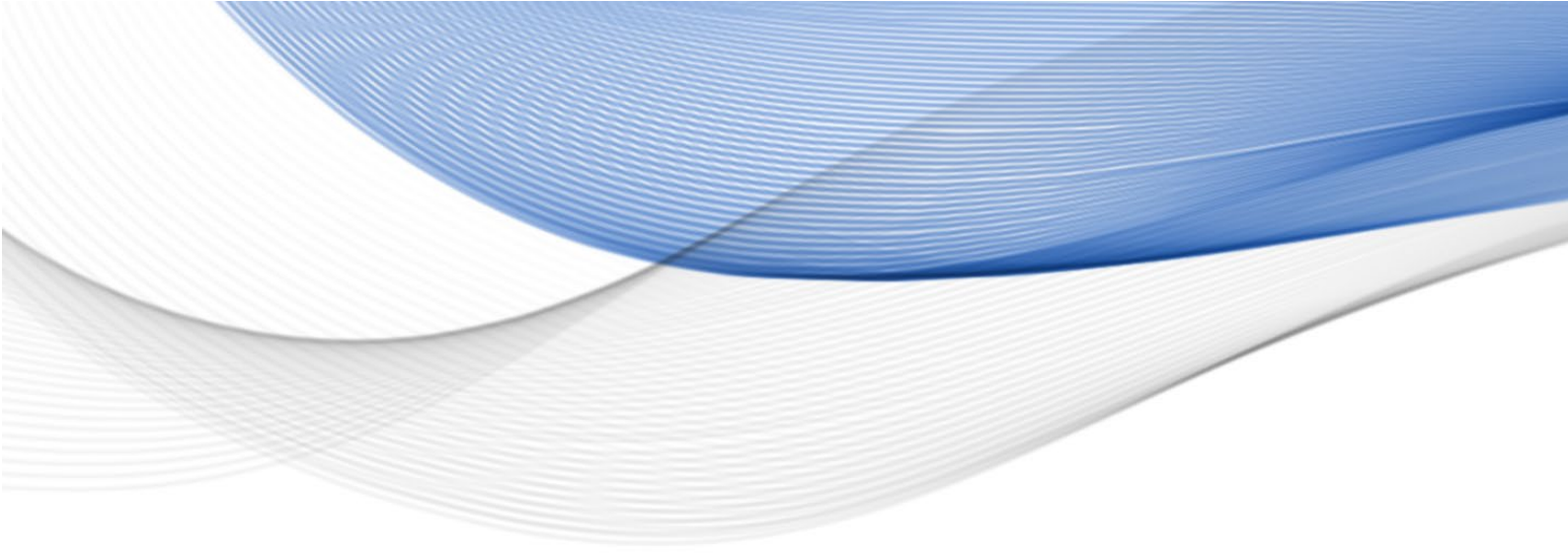




Skojarzenie relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo[®]) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, luty 2025

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. z o. o.
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	7
1 Cel pracy	10
2 Metodyka.....	11
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych	11
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	11
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	13
2.4 Ocena jakości informacji.....	14
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)	15
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	15
3 Wyniki przeglądu systematycznego.....	17
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych ...	17
3.1.1 Opracowania pierwotne	17
3.1.2 Badania efektywności praktycznej.....	20
3.1.3 Opracowania wtórne	21
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	23
3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	26
3.4 Ocena jakości informacji.....	34
3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	35
4 Analiza wyników badań pierwotnych.....	37
4.1 Skuteczność leczenia	37
4.1.1 Bolesne miesiączkowanie oceniane w skali NRS/VAS.....	37
4.1.2 Ogólny ból miednicy oceniany w skali NRS/VAS.....	37
4.1.3 Ocena poziomu bólu wg kwestionariusza EHP-30	38
4.1.4 Bolesne miesiączkowanie oceniane w skali Biberoglu and Behrman.	38
4.1.5 Ból miednicy niezwiązany z miesiączką oceniany w skali Biberoglu and Behrman.	39
4.2 Profil bezpieczeństwa	39
4.3 Gęstość mineralna kości.....	41
4.3.1 Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa.....	41
4.3.1 Gęstość mineralnej kości w stawie biodrowym	41
4.4 Inne parametry	42
4.4.1 Zmiana poziomu cholesterolu	42
5 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa.....	43
5.1 Relugoliks-CT vs placebo	43
5.2 Przedłużona obserwacja	45
5.3 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports	49

5.4	VigiAccess	50
6	Analiza wyników efektywności praktycznej	52
7	Dyskusja i ograniczenia	53
7.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	53
7.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	56
7.2.1	Ograniczenia analizy	56
7.2.1	Ograniczenia dostępnych danych	57
7.3	Wyniki innych analiz	58
7.4	Siła dowodów	58
8	Wnioski	60
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych		61
	Identyfikacja opracowań pierwotnych	61
	Identyfikacja badań efektywności praktycznej	64
	Identyfikacja opracowań wtórnych	65
Aneks 2. Prace włączone do opracowania		68
	Badania pierwotne	68
	Badania efektywności praktycznej	69
	Opracowania wtórne.....	69
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania		70
	Badania pierwotne	70
	Badania efektywności praktycznej	71
	Opracowania wtórne.....	72
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych		74
	clinicaltrials.gov.....	74
	clinicaltrialsregister.eu	75
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych		78
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych		83
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania		104
Aneks 8. Punkty końcowe w badaniach włączonych do opracowania.....		106
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań		112
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego		114
Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2		115
Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych		120
Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne		121
Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych		128
	Skuteczność leczenia	128

Skuteczność	129
Relugoliks-CT vs placebo	129
Leuprorelina vs placebo	133
Bezpieczeństwo	135
Relugoliks vs placebo	135
Leuprorelina vs placebo	140
Gęstość mineralna kości.....	143
Relugoliks vs placebo	143
Leuprorelina vs placebo	145
Aneks 15. Skale używane w celu oceny stanu pacjenta	147
Kwestionariusz EHP-30	147
Skala numeryczna (NRS - <i>Numerical Rating Scale</i>)	153
Skala Biberoglu and Behrman	154
Skala VAS	155
Spis rysunków.....	157
Spis tabel	160
Bibliografia	164

Wykaz skrótów i akronimów

AE	działania niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
B&B	skala Biberoglu i Behrmana (ang. <i>Biberoglu and Behrman score</i>)
b.d.	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DXA	absorpcjometria promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii (ang. <i>dual-energy X-ray absorptiometry</i>)
E2	niska dawka estradiolu (ang. <i>low-dose estradiol</i>)
EHP-30	30-punktowy kwestionariusz profilu zdrowotnego endometriozy (ang. <i>Endometriosis Health Profile 30-item Questionnaire</i>)
GGN	górna granica normy
GnRH	hormon uwalniający gonadotropinę (ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i>)
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
M-B&B	zmodyfikowana skala Biberoglu i Behrmana (ang. <i>modified Biberoglu and Behrman score</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NETA	octan noretindronu (ang. <i>norethindrone acetate</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA - <i>National Institute for health and Care Excellence</i>
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i>)
NMPP	niemiesiączkowy ból miednicy (ang. <i>non-menstrual pelvic pain</i>)
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
NRS	numeryczna skala oceny (ang. <i>numerical rating scale</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)
p	istotność statystyczna
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)

RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
Relugoliks-CT	skojarzenia relugoliksu, estradiolu i noretysteronu octanu
RR	wskaźnik częstości (ang. <i>rate ratio</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SEM	błąd standardowy średniej (ang. <i>standard error of mean</i>)
UK	Zjednoczone Królestwo, Wielka Brytania
VAS	Analogowo-wizualna skala oceny (ang. <i>visual analogue scale</i>)
WMD	ważona średnia różnica (ang. <i>weighted mean difference</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia relugoliksu, estradiolu i noretysteronu octanu (Ryeqo®) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie.

Metody

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

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali RoB2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. O ile było to możliwe, dane poddano syntezie ilościowej. Porównanie przeprowadzono poprzez porównanie pośrednie. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 2 badania RCT dla relugoliksu-CT - SPIRIT 1 i 2 [Giudice 2022], 4 badania RCT dla technologii opcjonalnej - leuproreliny [Osuga 2021a, Długi 1990, D'Hooghe 2019, Acs 2015]. Dodatkowo, do analizy włączono 2 badania opisujące odległe wyniki badań SPIRIT 1 i 2 (SPIRIT LTE) w celu poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa [Becker 2024 i As-Sanie 2024]. Ponieważ nie zidentyfikowano żadnego badania bezpośrednio porównującego relugoliks-CT z agonistami GnRH, konieczne było wykonanie porównania pośredniego z wykorzystaniem metody Buchera.

Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne katagoryczne.

- W zakresie **jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych**, odnotowano nieistotną statystycznie różnicę między ocenianymi terapiami tj.: 240 przypadków mniej jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych przy zastosowaniu relugoliksu-CT na 1000 leczonych (jakość dowodów: bardzo niska).
- W zakresie **poważnych zdarzeń niepożądanych**, odnotowano nieistotną statystycznie różnicę między ocenianymi terapiami tj.: 57 przypadków więcej poważnych zdarzeń niepożądanych przy zastosowaniu relugoliksu-CT na 1000 leczonych (jakość dowodów: bardzo niska).
- W zakresie **zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia**, odnotowano nieistotną statystycznie różnicę między ocenianymi terapiami tj.: 33 przypadki mniej ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia przy zastosowaniu relugoliksu-CT na 1000 leczonych (jakość dowodów: bardzo niska).

Tab. 1. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne kategoryczne.

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji	Względna różnica	Bezwzględna różnica efektów		Ocena jakości (GRADE)
		OR (95% CI)	Ryzyko w grupie kontrolnej	Różnica ryzyka RD	
Jakiegokolwiek AE	810 (4 RCT) 24. tyg.	0,13 (0,04; 0,38)	710/1000	Różnica nieistotna statystycznie: 240 przypadków mniej z jakiegokolwiek zdarzeniami niepożądanymi przy zastosowaniu relugoliku-CT (od 547 mniej do 67 więcej).	 Bardzo niska (z powodu braku spójności, pewnych braków precyzji i braku porównania head to head)
Poważne AE	26 (3 RCT) 24 tyg.	13,30 (0,83; 212,13)	30/1000	Różnica nieistotna statystycznie: 57 przypadków więcej z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi przy zastosowaniu relugoliku-CT (od 2 mniej do 116 więcej).	 Bardzo niska (z powodu braków precyzji i braku porównania head to head)
AE prowadzące do przerwania leczenia	46 (3 RCT) 24. tyg.	0,83 (0,23; 3,08)	40/1000	Różnica nieistotna statystycznie: 33 przypadki mniej ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia przy zastosowaniu relugoliku-CT (od 121 mniej do 54 więcej).	 Bardzo niska (z powodu poważnych braków precyzji i braku porównania head to head)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); RCT - randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*); relugoliku-CT - skojarzenia relugoliku, estradiolu i noretysteronu octanu.

Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne ciągłe

- W zakresie **bolesnego miesiączkowania** ocenianego w skali NRS w 24. tygodniu, definiowanego jako ból w okresie miesiączki, który oceniano za pomocą wyniku NRS (0 = brak bólu do 10 = najsilniejszy wyobrażalny ból) oraz wzrokowo-analogowej skali VAS (nasilenie bólu od 0 - zupełny brak bólu do 10 - najsilniejszy wyobrażalny ból), **odnotowano istotną statystycznie redukcję poziomu bólu** na korzyść relugoliku-CT: -0,80 (-1,22; -0,38) punktów w skali NRS (jakość dowodów: niska).
- W zakresie **ogólnego bólu miednicy** ocenianego w skali NRS w 24. tygodniu, definiowanego jako ból w najniższej części brzucha i miednicy, który oceniano za pomocą wyniku NRS (0 = brak bólu do 10 = najsilniejszy wyobrażalny ból) oraz wzrokowo-analogowej skali VAS (nasilenie bólu od 0 - zupełny brak bólu do 10 - najsilniejszy wyobrażalny ból), odnotowano nieistotną statystycznie różnicę między ocenianymi terapiami: -0,10 (-0,59; 0,39) punktów w skali NRS/VAS (jakość dowodów: niska).

- W zakresie **oceny poziomu bólu wg kwestionariusza EHP-30** w 24. tygodniu, oceniającej wpływ bólu na funkcjonowanie, która obejmuje 11 pytań i w których pyta się pacjentów o to, jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni nie byli w stanie wykonywać lub angażować się w określone czynności z powodu endometriozy, odnotowano nieistotną statystycznie różnicę między ocenianymi terapiami: 7,42 (-0,13; 14,97) punktów (jakość dowodów: bardzo niska).
- W zakresie **zmiany gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym** w 24. tygodniu, definiowanej jako średnia, procentowa zmiana i ocenianej za pomocą absorpcjometrii rentgenowskiej z podwójną energią (DXA), **odnotowano istotną statystycznie poprawę dla terapii relugoliks-CT**: 5,41 (4,63; 6,19) procent (jakość dowodów: niska).

Tab. 2. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne ciągłe.

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji	Bezwzględna różnica efektów		Ocena jakości (GRADE)
		Wynik w grupie kontrolnej	Różnica wyniku RD (95%CI)	
Bolesne miesiączkowanie oceniane w skali NRS/VAS w 24. tyg.	832 (3 RCT) 24 tyg.	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej: -2,40 (-2,60; -2,20) punktów w skali NRS/VAS*	Istotna statystycznie redukcja poziomu bólu związanego z bolesnym miesiączkowaniem na korzyść relugoliku-CT: -0,80 (-1,22; -0,38) punktów w skali NRS/VAS*	⊕⊕⊕⊕ Niska (z powodu pewnych braków precyzji i braku porównania head to head)
Ogólny ból miednicy oceniany w skali NRS/VAS w 24. tyg.	832 (3 RCT) 24 tyg.	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej: -9,50 (-13,52; -5,48) punktów w skali NRS/VAS*	Nieistotna statystycznie redukcja poziomu ogólnego bólu miednicy: -0,10 (-0,59; 0,39) punktów w skali NRS/VAS*	⊕⊕⊕⊕ Niska (z powodu pewnych braków precyzji i braku porównania head to head)
Ocena poziomu bólu wg kwestionariusza EHP-30 w 24. tyg.	756 (2 RCT) 24 tyg.	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej: -21,00 (-27,72; -14,28) punktów	Nieistotna statystycznie zmiana w ocenie poziomu bólu wg EHP-30: 7,42 (-0,13; 14,97) punktów.	⊕⊕⊕⊕ Bardzo niska (z powodu poważnych braków precyzji i braku porównania head to head)
Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym w 24. tyg.	669 (2 RCT) 24 tyg.	Procentowa zmiana względem wartości wyjściowej: -4,20 (-4,82; -3,58) punktów procentowych.	Istotna statystycznie zmiana gęstości mineralnej kości na korzyść relugoliku-CT: 5,41 (4,63; 6,19) punktów procentowych.	⊕⊕⊕⊕ Niska (z powodu pewnych braków precyzji i braku porównania head to head)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RCT - randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*); NRS - numeryczna skala oceny (ang. *numerical rating scale*); EHP-30 - 30-punktowy kwestionariusz profilu zdrowotnego endometriozy (ang. *Endometriosis Health Profile 30-item Questionnaire*); VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analog Scale*); *Osuga 2021 i Osuga 2021a prezentuje wyniki w skali VAS, które przeliczono na skalę NRS dzieląc wynik przez 10.

Wnioski

Mając na uwadze ograniczenia wiarygodności porównania pośredniego, można wnioskować o porównywalnej skuteczności relugoliku-CT względem agonistów GnRH w zakresie redukcji głównego objawu endometriozy tj. bólu oraz korzystniejszym profilu metabolicznym relugoliku-CT względem agonistów GnRH w kontekście wpływu na gęstość kostną. Analiza wyników wskazuje na porównywalny lub lepszy profil bezpieczeństwa terapii relugoliksem-CT względem agonistów GnRH.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania skojarzenia relugoliksu, estradiolu i noretysteronu octanu (Ryeqo®) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie.

Zamieszczony w Tab. 3 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Ryeqo®].

Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośle kobiety w wieku rozrodczym w objawowym leczeniu endometriozy, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie.
Interwencja (I)	Skojarzenie relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo®)
Komparator (C)	Agoniści GnRH
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność, w tym: • ocena dolegliwości bólowych, w tym szczególnie: ○ ocena bólu w okresie miesiączkowania; ○ ocena bólu miednicy w okresie nie miesiączkowym; • zmiana w stosowaniu leków przeciwbólowych; • parametry biochemiczne. Jakość życia oceniana miarami specyficznymi lub generycznymi Bezpieczeństwo terapii, w tym szczególnie: • zdarzenia niepożądane; • poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • parametry gęstości kości.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku badania niekontrolowane lub obserwacyjne. Opracowania wtórne: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: • jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

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

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

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

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 09.07.2024 - 14.08.2024 r.

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

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 4, Tab. 5 i Tab. 6, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 4. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośle kobiety w wieku rozrodczym w objawowym leczeniu endometriozy, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Skojarzenie relugoliku z estradiolem oraz octanem noretysteronu (Ryeqo®).	Preparat Ryeqo podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
Komparatory	Agonisty GnRH.	Agonisty GnRH stosowane w innym schemacie niż ten opisany w ChPL.
Punkty końcowe	Skuteczność: - ocena dolegliwości bólowych - zmiana w stosowaniu leków przeciwbólowych; Jakość życia. Bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane Inne: - parametry biochemiczne	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań. Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji. Niewłaściwa interwencja, relugoliks w monoterapii. Niewłaściwa populacja. Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Streszczenie publikacji.

Tab. 5. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania nie mające cech opracowania wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji. Przegląd niesystematyczny. Brak informacji dotyczących właściwej interwencji. Niewłaściwa interwencja (relugoliks w monoterapii).

Tab. 6. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczano przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i> , <i>real world evidence</i>): • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji. Publikacja mająca cechy przeglądu. Niewłaściwa interwencja (relugoliks w monoterapii).

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w

oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

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

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

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

2.4 Ocena jakości informacji

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

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

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

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

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

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

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*).

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.4.1 oraz arkusza Excel 365.

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera.

Wyniki różnicy ryzyka (RD) przedstawiano zawsze jako punkty procentowe (p.p.). W związku faktem, iż program RevMan przedstawia różnicę ryzyka w postaci ułamków, w przypadku metaanaliz wyniki takie zamieniono na punkty procentowe, przy czym uzyskane w ten sposób wartości, ze względu na dokładność programu RevMan, przedstawione są z dokładnością do liczb całkowitych (tj. nie ma ułamkowych części procentów). Wyróżnia to wyniki metaanaliz spośród innych wartości, przedstawionych z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku.

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH.

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*). Dane ciągle przedstawiano w formie średniej

i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.4.1 oraz arkusza Excel 365.

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z predefiniowanymi technologiami opcjonalnymi (brak badania typu head-to-head dla porównania relugoliks-CT vs leuprorelina), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

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

W toku przeszukiwań baz danych 1070 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 234 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 9 publikacji, z czego 1 opisywała 2 RCT dotyczące stosowania skojarzenia relugoliku, estradiolu i noretysteronu octanu w analizowanej populacji oraz 5 publikacji opisujących 4 RCT dotyczące stosowania octanu leuproreliny w analizowanej populacji oraz badanie NCT00797225, które zostało opisane w publikacji Acs 2015. W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano prac, które pozwoliłyby na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii Ryeqo z gosereliną i tryptoreliną (poruszono w rozdziale 7.2). Poza tym włączono 2 badania w celu przeprowadzenia poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono:

- **Badania dla relugoliku-CT:**
 - SPIRIT 1 i SPIRIT 2 (RCT III fazy):
 - Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, Brown E, Dynowski K, Wilk K, Li Y, Mathur V, Warsi QA, Wagman RB, Johnson NP. Once daily oral relugoliks combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet*. 2022 Jun 18;399(10343):2267-2279. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00622-5. Erratum in: *Lancet*. 2022 Aug 27;400(10353):660. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01581-1. PMID: 35717987.
- **Badania dla leuproreliny:**
 - Osuga 2021:
 - Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugoliks, an oral gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor antagonist, in women with endometriosis-associated pain: phase 2 safety and efficacy 24-week results. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):250. Published 2021 Jun 21.
 - Osuga 2021a:

- Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugoliks, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2021;115(2):397-405.
- Dlugi 1990:
 - Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lupron Study Group. Fertil Steril.* 1990 Sep;54(3):419-27. doi: 10.1016/s0015-0282(16)53755-8. PMID: 2118858.
- D'Hooghe 2019:
 - D'Hooghe T, Fukaya T, Osuga Y, et al. Efficacy and safety of ASP1707 for endometriosis-associated pelvic pain: the phase II randomized controlled TERRA study. *Hum Reprod.* 2019;34(5):813-823.
- Acs 2015
 - Ács N, O'Brien C, Jiang P, et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagoliks, an Oral GnRH Antagonist: Results from a Phase 2, Randomized Controlled Study. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders.* 2015;7(2):56-62.

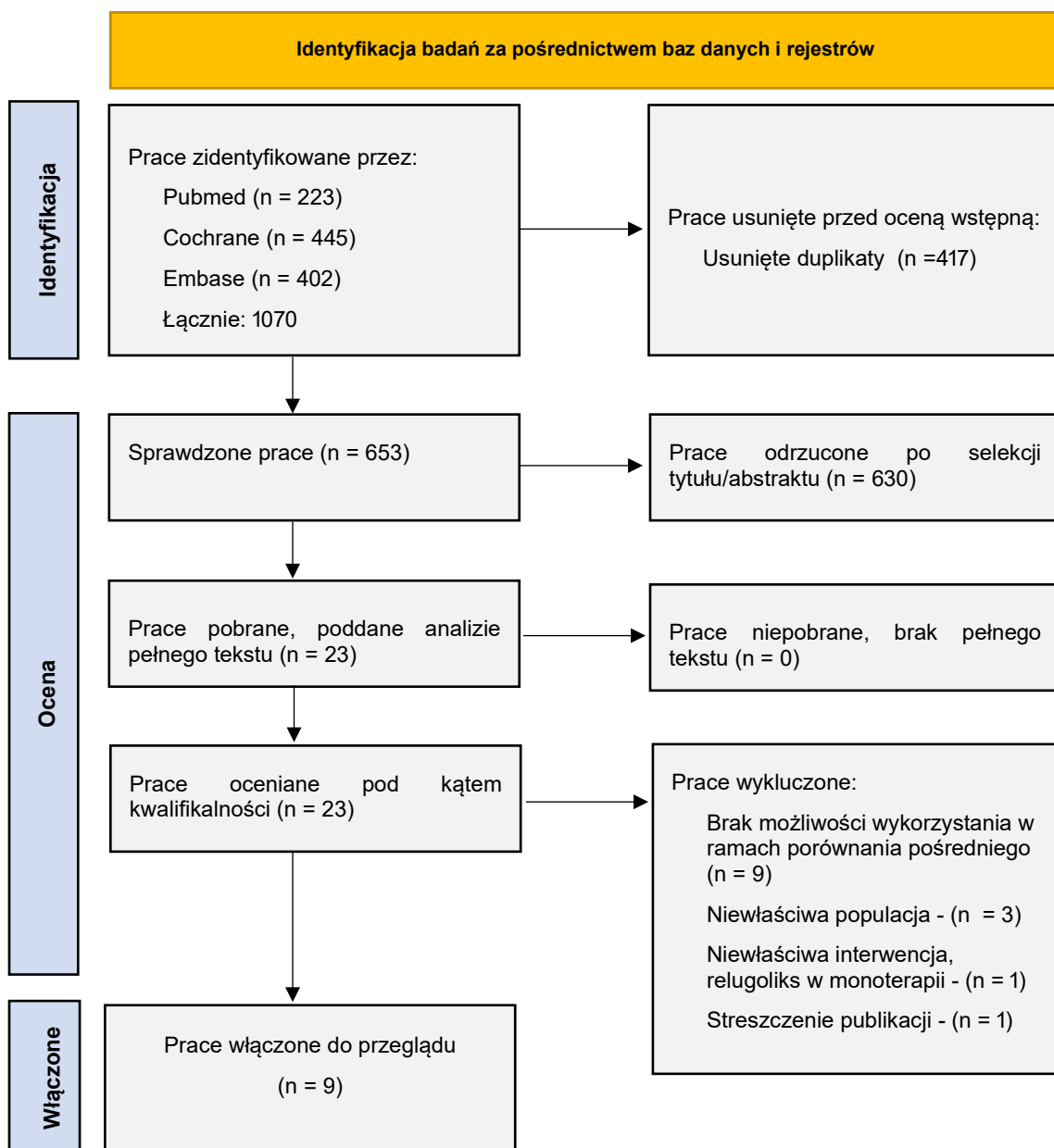
Badania mające na celu umożliwienie poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa:

- Badanie SPIRIT EXTENSION (LTE):
 - Publikacja główna:
 - Becker CM, Johnson NP, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Abrao MS, Wilk K, Imm SJ, Mathur V, Perry JS, Wagman RB, Giudice LC. Two-year efficacy and safety of relugoliks combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study. *Hum Reprod.* 2024 Mar 1;39(3):526-537. doi: 10.1093/humrep/dead263. PMID: 38243752; PMCID: PMC10905503.
 - Publikacja dotycząca jakości życia:
 - Sawsan As-Sanie, Mauricio S. Abrao, Galina Reznichenko, Krzysztof Wilk, Yi Zhong, Julie Perry, Elke Hunsche, Graziella Soulbán, Christian M. Becker, Impact of Relugoliks Combination Therapy on Functioning and Quality of Life in Women with Endometriosis-Associated Pain., *Fertility and Sterility*, 2024. ISSN 0015-0282, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.06.009>.

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

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

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA.



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

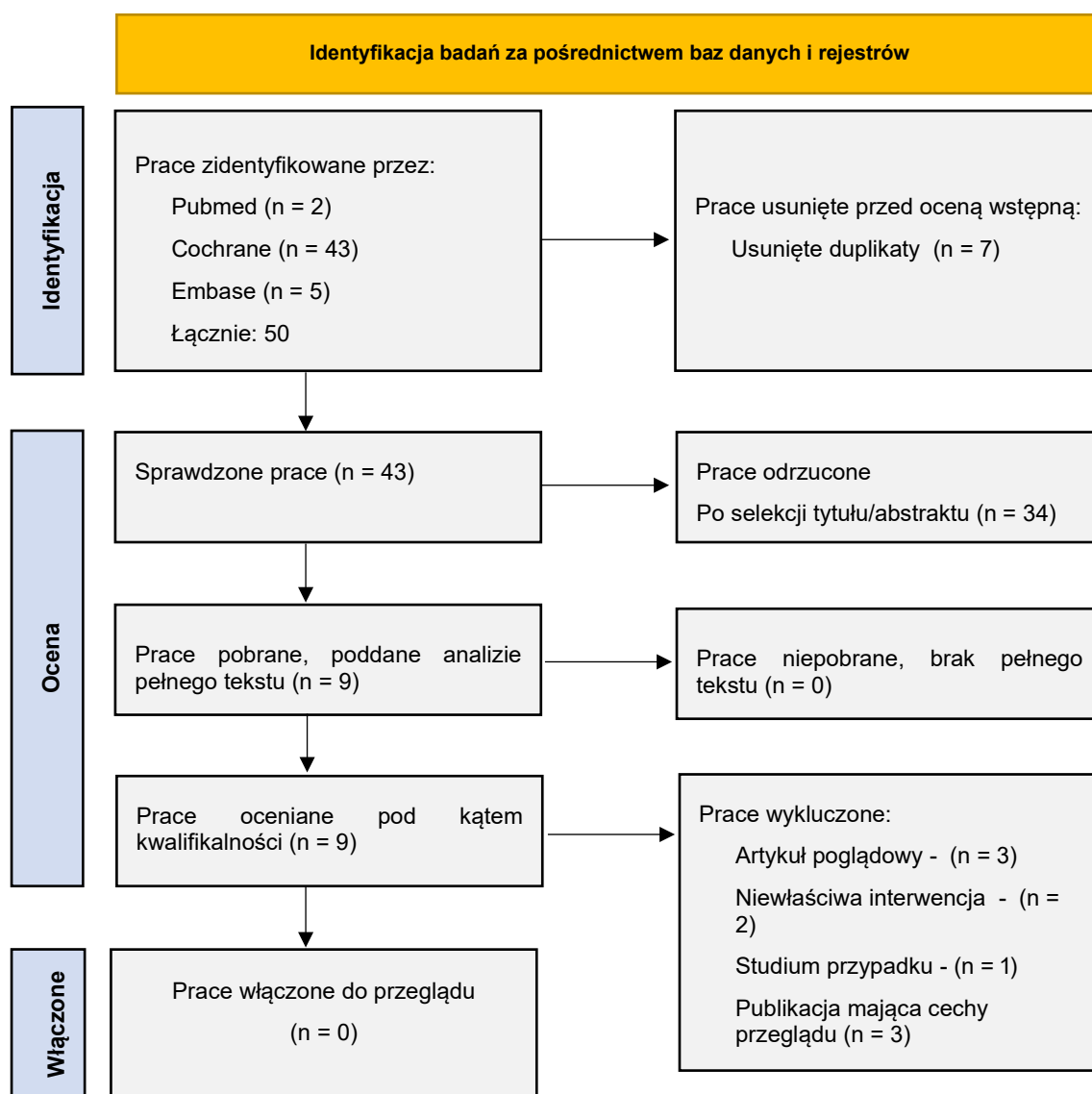
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 50 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA.



3.1.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 70 artykułów i abstraktów zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania.

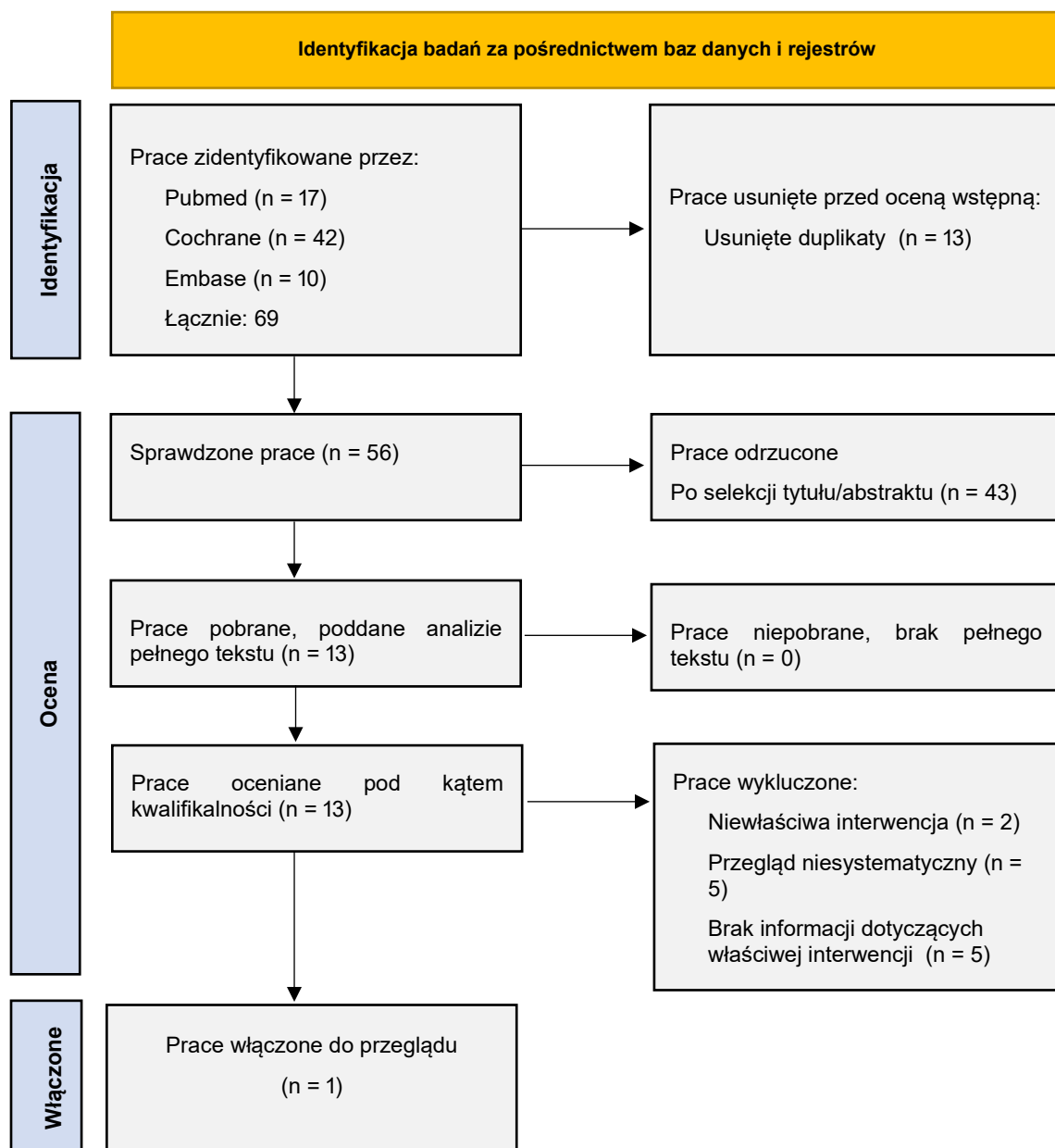
Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 15 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do analizy włączono 1 opracowanie wtórne Viviano 2024, które dotyczyło zastosowania skojarzenia relugolisku, estradiolu i noretysteronu octanu w analizowanej populacji.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA.



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne, w którym analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo skojarzenia relugoliku w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2 Tab. 5.

Tab. 7. Opracowania wtórne.

Badanie (źródło finansowania albo konflikt interesów)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Viviano 2024 (brak finansowania, brak konfliktu interesów)	Cel Przegląd został przeprowadzony w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności antagonistów GnRH, z lub bez dodatkowej hormonalnej terapii zastępczej. Metody Wstępne wyszukiwanie przyniosło 326 artykułów; spośród nich 7 wybrano do włączenia do systematycznego przeglądu. Nowe wyszukiwanie pozwoliło na sprawdzenie łącznie 345 artykułów. 18 dodatkowych artykułów zostało wykluczonych, ponieważ były to duplikaty (n = 5), literatura lub przeglądy systematyczne (n = 7), raporty przypadków (n = 1) lub nie dotyczyły endometriozy (n = 5). Zgodnie z przedstawionymi wcześniej kryteriami włączenia i wyłączenia, do niniejszego przeglądu wybrano siedem artykułów. Wszystkie włączone badania były badaniami RCT, w których porównywano różnych doustnych antagonistów GnRH w różnych dawkach, od minimum 50 mg do maksimum 200 mg raz na dobę. Systematyczne wyszukiwanie literatury zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) (MoherD 2009). Protokół został zarejestrowany w Międzynarodowym Rejestrze Przeglądów Systematycznych (PROSPERO) pod numerem identyfikacyjnym CRD42022370617. Proces selekcji obejmował tytuły i streszczenia opublikowanych artykułów. Raporty przypadków, artykuły redakcyjne, recenzje i krótkie komunikaty zostały wykluczone, ponieważ nie dostarczały wystarczających informacji do oceny głównego punktu końcowego. Przeszukane bazy MEDLINE, Web of Science, EMBASE. Nie zastosowano żadnych ograniczeń językowych. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Wstępne wyszukiwanie przeprowadzone w listopadzie 2022 r. Nowe wyszukiwanie przeprowadzono od 1 października 2023 r. Liczba badaczy	Populacja Kobiety z potwierdzoną chirurgicznie endometriozą, z wyjątkiem badania Harada 2021, w którym u 38,2% kobiet zdiagnozowano endometriozę klinicznie, a nie chirurgicznie. Interwencja Relugoliks, elagoliks, linzagoliks. Komparator Placebo Włączone badania Carr 2013, Diamond 2013, Taylor 2017, Donnez 2020, Osuga 2021, Harada 2022, Giudice 2022.	Wyniki Skuteczność Kobiety leczone najniższą dawką antagonistów GnRH miały istotnie większą średnią redukcję bólu w porównaniu z kobietami leczonymi placebo (OR=-13,12, 95% CI (-17,35 do -8,89) i OR=-3,08, 95% CI (-4,39 do -1,76)), odpowiednio dla bolesnego miesiączkowania i niemiesiāczkowego bólu miednicy). Bezpieczeństwo Zgodnie z efektem odpowiedzi na dawkę, stwierdzono dodatnią korelację między odpowiedziami a zdarzeniami niepożądanymi. Wnioski Ogólna tendencja wskazuje, że antagoniści GnRH są skuteczni w zmniejszaniu bólu związanego z endometriozą, niezależnie od tego, czy jest to bolesne miesiączkowanie, niecykliczny ból miednicy, czy dyspareunia. Antagoniści GnRH oferują przewagę w zakresie redukcji bólu związanego z endometriozą, nowsze piśmiennictwo sugeruje stosowanie antagonistów GnRH z ABT (add-back therapy), co przy jednoczesnym ograniczeniu skutków hipostrogenizmu antagonistów GnRH utrzymuje skuteczność, umożliwiając jednocześnie ich długotrwałe stosowanie.

Badanie (źródło finansowania albo konflikt interesów)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	Dwóch badaczy niezależnie przeprowadziło wyszukiwanie literatury i wybór badań.		
M-B&B - zmodyfikowana skala Biberoglu i Behrmana (ang. <i>modified Biberoglu and Behrman score</i>); NMA - metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i>); GnRH - hormon uwalniający gonadotropinę (ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i>); EAPP - ból miednicy związany z endometriozą (ang. <i>endometriosis-associated pelvic pain</i>); ABT - terapia uzupełniająca (ang. <i>add-back therapy</i>); RCT - randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>); EHP-30 - 30-punktowy kwestionariusz profilu zdrowotnego endometriozy (ang. <i>Endometriosis Health Profile 30-item Questionnaire</i>); CI – przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>); LDL - lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i>); HDL - lipoproteiny o dużej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein</i>); RR – wskaźnik częstości (ang. <i>rate ratio</i>);			

3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 8 kontrolowanych badań klinicznych, które szczegółowo opisano Aneksach 5-9. W Tab. 8 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 8. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania SPIRIT 1 Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Myovant Sciences GmbH.	Badanie 3 fazy: Randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepię, wieloośrodkowe badanie fazy 3. Interwencja Relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg Komparator Placebo Czas obserwacji 24 tygodnie Hipoteza Superiority	Kryteria włączenia - Kobiety w wieku przedmenopauzalnym od 18 do 50 roku życia w dniu podpisania formularza świadomej zgody. - Zgoda na stosowanie wyłącznie leków przeciwbólowych określonych w badaniu bez stwierdzonej nietolerancji na te leki. - Pacjentka ma zdiagnozowaną endometriozę i w ciągu 10 lat przed podpisaniem formularza świadomej zgody miała chirurgiczną lub bezpośrednią ocenę i/lub histopatologiczne potwierdzenie endometriozy np. podczas laparoskopii lub laparotomii. - W okresie wstępnym (od 35 do 70 dni przed rozpoczęciem leczenia) pacjentka uzyskała wynik NRS w skali bolesnego miesiączkowania $\geq 4,0$ przez co najmniej 2 dni oraz: - średni wynik w skali NRS NMPP $\geq 2,5$ lub, - średni wynik w skali NRS NMPP $\geq 1,25$ i wynik w skali NRS NMPP $\geq 5,0$ przez ≥ 4 dni. Kryteria wykluczenia - Przewlekły ból miednicy w wywiadzie, który nie jest spowodowany endometriozą. - Występujący przewlekły lub często nawracający ból, inny niż związany z endometriozą, który jest leczony opioidami lub wymaga stosowania leków przeciwbólowych przez ≥ 7 dni w miesiącu. - Pacjentka przeszła zabieg chirurgiczny w celu leczenia endometriozy w ciągu 3 miesięcy przed wizytą przesiewową. - Obecność (również w wywiadzie) osteoporozy lub innej metabolicznej choroby kości. - Pacjentka ma klinicznie istotne schorzenie ginekologiczne, inne niż endometrioza, zidentyfikowane podczas badania przesiewowego lub dopochwowego badania ultrasonograficznego lub biopsji endometrium. Liczba pacjentów N=638 (ITT) Interwencja: n=212 Placebo: n=212	Pierwszorzędowy Wskaźnik odpowiedzi dla bolesnego miesiączkowania. Wskaźnik odpowiedzi dla niemiesiączkowego bólu miednicy. Pozostałe Wynik dla domeny bólu EHP-30. Wynik w średniej ocenie w skali NRS dla bolesnego miesiączkowania. Średni wynik w skali NRS dla bólu w obrębie miednicy (nie miesiączkowy). Średni ogólny wynik w skali NRS dla bólu miednicy. Średni wynik w skali NRS dla dyspareunii. Odsetek pacjentek niestosujących opioidów w leczeniu bólu związanego z endometriozą. Odsetek pacjentek niestosujących leków przeciwbólowych z powodu bólu związanego z endometriozą. Jakość życia Ocena bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania SPIRIT 2 Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Myovant Sciences GmbH.	Badanie 3 fazy: Randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepięte, wieloośrodkowe badanie fazy 3. Interwencja Relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg Komparator Placebo Czas obserwacji 24 tygodnie Hipoteza Superiority	Kryteria włączenia - Kobiety w wieku przedmenopauzalnym od 18 do 50 roku życia w dniu podpisania formularza świadomej zgody. - Zgoda na stosowanie wyłącznie leków przeciwbólowych określonych w badaniu bez stwierdzonej nietolerancji na te leki. - Pacjentka ma zdiagnozowaną endometriozę i w ciągu 10 lat przed podpisaniem formularza świadomej zgody miała chirurgiczną lub bezpośrednią ocenę i/lub histopatologiczne potwierdzenie endometriozy np. podczas laparoskopii lub laparotomii. - W okresie wstępnym (od 35 do 70 dni przed rozpoczęciem leczenia) pacjentka uzyskała wynik NRS w skali bolesnego miesiączkowania $\geq 4,0$ przez co najmniej 2 dni oraz: - średni wynik w skali NRS NMPP $\geq 2,5$ lub, - średni wynik w skali NRS NMPP $\geq 1,25$ i wynik w skali NRS NMPP $\geq 5,0$ przez ≥ 4 dni. Kryteria wykluczenia - Przewlekły ból miednicy w wywiadzie, który nie jest spowodowany endometriozą. - Występujący przewlekły lub często nawracający ból, inny niż związany z endometriozą, który jest leczony opioidami lub wymaga stosowania leków przeciwbólowych przez ≥ 7 dni w miesiącu. - Pacjentka przeszła zabieg chirurgiczny w celu leczenia endometriozy w ciągu 3 miesięcy przed wizytą przesiewową. - Obecność (również w wywiadzie) osteoporozy lub innej metabolicznej choroby kości. - Pacjentka ma klinicznie istotne schorzenie ginekologiczne, inne niż endometrioza, zidentyfikowane podczas badania przesiewowego lub dopochwowego badania ultrasonograficznego lub biopsji endometrium. Liczba pacjentów N = 623 (ITT) Interwencja: n = 206 Placebo: n = 204	Pierwszorzędowy Wskaźnik odpowiedzi dla bolesnego miesiączkowania. Wskaźnik odpowiedzi dla niemiesiączkowego bólu miednicy. Pozostałe Wynik dla domeny bólu EHP-30. Wynik w średniej ocenie w skali NRS dla bolesnego miesiączkowania. Średni wynik w skali NRS dla niemiesiączkowego bólu w obrębie miednicy. Średni ogólny wynik w skali NRS dla bólu miednicy. Średni wynik w skali NRS dla dyspareunii. Odsetek pacjentek niestosujących opioidów w leczeniu bólu związanego z endometriozą. Zmiana w stosowaniu leków przeciwbólowych w stosunku do wartości wyjściowej. Jakość życia Ocena bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania SPIRIT LTE (SPIRIT EXTENSION) Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Myovant Sciences GmbH.	Badanie 3 fazy: Międzynarodowe, otwarte, jednoramienne, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Przedłużenie badań SPIRIT 1 i SPIRIT 2. Interwencja Relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg Komparator Brak Czas obserwacji 80 tygodni (104 tygodnie łącznie z badaniami macierzystymi SPIRIT 1 i SPIRIT 2). Hipoteza Nie dotyczy	Kryteria włączenia • Ukończenie 24-tygodniowego leczenia badanym lekiem w ramach badań macierzystych SPIRIT 1 lub SPIRIT 2 • Pacjentka nie przewiduje poddania się operacji ginekologicznej lub innym zabiegom chirurgicznym w celu leczenia endometriozy (w tym ablacji, „golenia” (wycięcie zmian z powierzchni jelita bez naruszenia ciągłości jego ściany) lub wycięcia) podczas badania w tym w okresie obserwacji oraz nie chce takiego leczenia w tym czasie. • Pacjentka wyraziła zgodę na dalsze stosowanie wyłącznie leków przeciwbólowych określonych w badaniu i nie stwierdzono u niej nietolerancji na te leki. Kryteria wykluczenia • Pacjentka przeszła zabieg chirurgiczny w celu leczenia endometriozy w dowolnym momencie podczas badania macierzystego SPIRIT 1 i SPIRIT 2. • Występujący przewlekły ból lub często nawracający ból inny niż związany z endometriozą, który jest leczony opioidami lub wymaga stosowania leków przeciwbólowych przez ≥ 7 dni w miesiącu. • Wynik $Z < -2,0$ lub spadek gęstości mineralnej kości o $\geq 7\%$ w stosunku do wartości wyjściowej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, biodrze całkowitym lub szyjce kości udowej na podstawie oceny gęstości mineralnej kości przeprowadzonej metodą DXA w 24. tygodniu badania macierzystego. • Jakiegokolwiek przeciwwskazania do leczenia niskimi dawkami E2 i NETA, w tym: ○ znany, podejrzewany lub występujący w przeszłości rak piersi; ○ znany lub podejrzewany nowotwór estrogenozależny; ○ aktywna zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna lub historia tych schorzeń przed wizytą w 24. tygodniu / wizytą początkową; ○ choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic w wywiadzie lub czynna choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic, w tym udar mózgu i zawał mięśnia sercowego; ○ znana reakcja anafilaktyczna lub obrzęk naczynioruchowy lub nadwrażliwość na E2 lub NETA;	Pierwszorzędowy Odsetek pacjentek z bolesnym miesiączkowaniem. Odsetek pacjentek z niemiesiączkowym bólem miednicy w 52. i 104. tygodniu leczenia. Pozostałe Wynik dla domeny bólu EHP-30. Ocena wpływu bólu związanego z endometriozą na codzienne czynności (funkcjonowanie). Wynik w skali NRS dla bolesnego miesiączkowania. Wynik w skali NRS dla niemiesiączkowego bólu w obrębie miednicy. Wynik w skali NRS dla dyspareunii. Ogólny wynik dla bólu w obrębie miednicy. Stosowanie leków przeciwbólowych lub opioidów. Ocena bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- znany niedobór białka C, białka S lub antytrombiny lub inne znane zaburzenia trombofilii, w tym czynnik V Leiden; - migrena z aurą; - porfiria w wywiadzie; - wystąpiła którakolwiek z poniższych klinicznych nieprawidłowości laboratoryjnych podczas wizyty w 20. tygodniu badania macierzystego lub, jeśli jest dostępna, podczas późniejszej wizyty w jednym z badań macierzystych (SPIRIT 1, SPIRIT 2): - aminotransferaza alaninowa lub aminotransferaza asparaginianowa > 2,0-krotności górnej granicy normy (GGN); lub - Bilirubina (bilirubina całkowita) > 1,5 x GGN (lub > 2,0 x GGN, jeśli wtórna do zespołu Gilberta lub wzorzec zgodny z zespołem Gilberta). Liczba pacjentów N = 802 (ITT) Interwencja: n = 501	
Akronim badania Dlugi 1990 Źródło finansowania TAP Pharmaceuticals, North Chicago, Illinois	Badanie: Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie fazy III Interwencja Octan leuprolidu Komparator Placebo Czas obserwacji 6 miesięcy Hipoteza Superiority	Kryteria włączenia - Odczuwanie bólu wtórnego do endometriozy, stwierdzonej za pomocą laparoskopii, która została wykonana w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania. - Występowanie umiarkowanego lub silnego niemiesiączkowego bólu miednicy. - Dyspareunia lub tkliwość miednicy zgodnie ze skalą Biberoglu i Behrman. - Pacjentki sklasyfikowane jako umiarkowane lub ciężkie z powodu bolesnego miesiączkowania mogły być również uwzględnione, jeśli występował u nich również ból miednicy, dyspareunia lub tkliwość miednicy. - Kobiety niebędące w ciąży, niebędące w okresie laktacji, w wieku co najmniej 18 lat, nieleczone octanem leuprolidu lub innym agonistą GnRH. - Kobiety z nienaruszonym co najmniej jednym jajnikiem. - Kobiety nieleczone z powodu endometriozy ciągu 3 miesięcy przed przystąpieniem do badania (medycznie ani chirurgicznie). Kryteria wykluczenia	Pierwszorzędowe Bolesne miesiączkowanie Niemiesiączkowy ból w miednicy Dyspareunia Tkliwość w obrębie miednicy Pozostałe Ocena kliniczna stwardnienia i powiększenia jajników Wyniki testów hormonalnych Wyniki przeglądu zapisów menstruacyjnych Stosowanie leków przeciwbólowych Ocena bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Jeśli pacjentka była wcześniej leczona przez ponad 3 miesiące przed rozpoczęciem badania lub jeśli przyjmowała doustne środki antykoncepcyjne lub była w ciąży, musiała wznowić normalne miesiączkowanie przez co najmniej dwa cykle przed rozpoczęciem badania, a diagnostyczna laparoscopia musiała zostać wykonana po przerwaniu leczenia. Liczba pacjentów N = 63 (ITT) Interwencja: n = 28 Placebo: n = 24	
Akronim badania Acs 2015 Źródło finansowania Neurocrine Biosciences	Badanie: Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 2 z podwójnie ślełą próbą Interwencja Elagoliks Komparator Placebo, octan leuproreliny Czas obserwacji 12 tygodni (+12 tygodni po ponownej randomizacji) Hipoteza Superiority	Kryteria włączenia - Kobiety w wieku 18-45 lat. - Endometrioza potwierdzona laparoskopowo. - Całkowity wynik <i>Composite Pelvic Signs and Symptoms Score</i> (CPSSS) ≥ 6 z wynikiem ≥ 2 dla bolesnego miesiączkowania i wynikiem ≥ 1 dla bólu miednicy bez miesiączki. Kryteria wykluczenia - Pacjentki, które w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym otrzymywały agonistę lub antagonistę GnRH lub danazol. - Pacjentki, które w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym otrzymywały octan medroksyprogesteronu w postaci depot. - Pacjentki, które w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym stosowały antykoncepcję hormonalną lub inną terapię hormonalną. - Pacjentki, które w przeszłości nie reagowały na leczenie agonistą lub antagonistą GnRH. Liczba pacjentów N = 174 (ITT) Interwencja (Elagoliks 150 mg): n = 43 Interwencja (Elagoliks 250 mg): n = 44 Interwencja (Octan leuproreliny): n = 44 Placebo: n = 43	Pierwszorzędowe Ból miednicy związany z endometriozą. Bolesne miesiączkowanie i ból miednicy niezwiązany z miesiączką. Stosowanie leków przeciwbólowych na ból związany z endometriozą. Pozostałe Jakość życia. Ocena bezpieczeństwa. Zmiana w komponencie dyspareunii w skali CPSSS. Poziom estradiolu. Gęstość kości. Krwawienie. Czas do pojawienia się miesiączki po leczeniu.
Akronim badania Osuga 2021a, Osuga 2021 Źródło finansowania	Badanie: Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy 2	Kryteria włączenia - Japonki w wieku przedmenopauzalnym (≥ 20 lat), - Regularne miesiączki co 25-38 dni.	Pierwszorzędowe Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w średnim wyniku VAS dla bólu miednicy w ciągu 28 dni przed zakończeniem okresu leczenia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Takeda Pharmaceutical Company Limited	Interwencja Relugoliks Komparator Placebo, octan leuproreliny Czas obserwacji 12 tygodni 24 tygodnie Hipoteza Superiority	- Endometrioza zdiagnozowana w ciągu ostatnich 5 lat (potwierdzone przez laparotomię, laparoskopię lub wykrycie torbieli jajników podczas badania rezonansem magnetycznym). - Bolesne miesiączkowanie i ból miednicy spowodowany endometriozą, z których jeden lub oba miały co najmniej umiarkowane nasilenie. Kryteria wykluczenia - Mierzalne mięśniaki macicy o najdłuższej średnicy ≥ 3 cm. - Ból podbrzusza spowodowany zespołem jelita drażliwego lub ciężkim śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego. - Zaburzenia czynności tarczycy. - Choroba zapalna narządów miednicy mniejszej. - Pozytywny wynik testu wymazu cytologicznego. - Histerektomia lub obustronna ooforektomia w wywiadzie. - Poważne choroby układu sercowo-naczyniowego, wątroby, nerek lub zaburzenia hematologiczne. Liczba pacjentów (12 tygodni) N = 487 (ITT) Interwencja (Relugoliks 10 mg): n = 103 Interwencja (Relugoliks 20 mg): n = 100 Interwencja (Relugoliks 40 mg): n = 103 Interwencja (Octan leuproreliny): n = 82 Placebo: n = 99 Liczba pacjentów (24 tygodni) N = 487 (ITT) Interwencja (Relugoliks 10 mg): n = 103 Interwencja (Relugoliks 20 mg): n = 100 Interwencja (Relugoliks 40 mg): n = 103 Interwencja (Octan leuproreliny): n = 80	Pozostałe Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w wynikach VAS dla bólu miednicy i dyspareunii w okresie leczenia. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE). Gęstość mineralna kości (BMD). Parametry życiowe, zmiany masy ciała, EKG i badania laboratoryjne (stężenie estradiolu, hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego i progesteronu w surowicy). Wynik zmodyfikowanej skali B&B (M-B&B) zgłaszany przez każdą pacjentkę. Wynik skali B&B zgłaszany przez badacza na podstawie wywiadów z pacjentką. Stosowanie leków przeciwbólowych. Jakość życia. Badania biochemii surowicy krwi, hematologii, analizy moczu i farmakodynamiki.
Akronim badania TERRA Źródło finansowania Astellas Pharma Inc.	Badanie: Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, prowadzone w grupach równoległych, kontrolowane placebo badanie fazy II Interwencja ASP1707	Kryteria włączenia - Kobiety w wieku 18-45 lat. - Umiarkowane do ciężkiego bolesne miesiączkowanie związane z endometriozą i niemiesiączkowy ból miednicy (NMPP). - Chirurgicznie potwierdzona diagnoza endometriozy. - Potwierdzony regularny cykl menstruacyjny trwający 24-35 dni. Kryteria wykluczenia - Leczenie zmieniające endokrynologię ginekologiczną.	Pierwszorzędowe Zmiana od wartości wyjściowej do końca fazy I. w średniej NRS dla ogólnego bólu miednicy, bolesnego miesiączkowania i NMPP. Pozostałe Zmiana od wartości wyjściowej do końca fazy II. w średniej NRS dla ogólnego bólu miednicy, bolesnego miesiączkowania i NMPP u uczestników, którzy byli leczeni tą samą dawką przez pełne 24-tygodniowe badanie.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Komparator Placebo, Octan leuprolireliny Czas obserwacji Faza I. - 12 tygodni Faza II. - 12 tygodni Hipoteza Superiority	- Operacje endometriozy w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia badania. - Obecność nieprawidłowości w obrębie miednicy lub ginekologicznych. Liczba pacjentów N = 540 (ITT) Faza I.: Interwencja (ASP1707 3 mg): n = 86 Interwencja (ASP1707 5 mg): n = 91 Interwencja (ASP1707 10 mg): n = 90 Interwencja (ASP1707 15 mg): n = 88 Interwencja (Octan leuprolireliny): n = 89 Placebo: n = 88 Faza II.: Interwencja (ASP1707 3 mg): n = 90 Interwencja (ASP1707 5 mg): n = 102 Interwencja (ASP1707 10 mg): n = 94 Interwencja (ASP1707 15 mg): n = 95 Interwencja (Octan leuprolireliny): n = 76	Zmiana od wartości wyjściowej do końca fazy (dla części I. i II.) w: średniej NRS odnoszącej się do interferencji bólu z codziennymi czynnościami; średniej NRS dla dyspareunii; średnich wynikach zmodyfikowanych domen objawów Biberoglu i Behrman (tj. bolesne miesiączkowanie, NMPP i dyspareunia) i objawów (tj. tkliwość miednicy i stwardnienie). Stosowanie leków ratunkowych. Średni wynik interferencji bólu w skali <i>Brief Pain Inventory</i> . Wynik skali <i>Endometriosis Health Profile-5</i> . Wynik skali <i>Female Sexual Function Index</i> (FSFI). Wynik skali <i>Beck Depression Inventory-II</i> (BDI-II). Stężenie we krwi estradiolu. Gęstość mineralna kości. Jakość życia. Ocena bezpieczeństwa.

E2 - niska dawka estradiolu (ang. *low-dose estradiol*); NETA - octan noretindronu (ang. *norethindrone acetate*); GGN - górna granica normy; DXA - absorpcjometria promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii (ang. *dual-energy X-ray absorptiometry*); NRS - numeryczna skala oceny (ang. *numerical rating scale*); NMPP - niemiesiączkowy ból miednicy (ang. *non-menstrual pelvic pain*); EHP-30 - 30-punktowy kwestionariusz profilu zdrowotnego endometriozy (ang. *Endometriosis Health Profile 30-item Questionnaire*); ITT - populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); CPSSS - złożona ocena oznak i objawów miednicy (ang. *Composite Pelvic Signs and Symptoms Score*);

3.4 Ocena jakości informacji

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

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

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

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

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

- bolesne miesiączkowanie oceniane w skali NRS w 24. tygodniu leczenia,
- ogólny ból miednicy oceniany w skali NRS w 24. tygodniu leczenia,
- ocena poziomu bólu wg kwestionariusza EHP-30 w 24. tygodniu leczenia,
- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,

- gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w 24. tygodniu leczenia.

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10.

Rys. 4. Podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych RCT dla poszczególnych ocenianych punktów końcowych.

Unikalne ID	ID badania	Intervencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	Proces randomizacji	Odchylenia od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd	
1	Giudice 2022	Relugoliks	Placebo	Bolesne miesiączkowanie w 24. tyg.	1	+	+	+	+	+	+	+
2	Osuga 2021	Leuprorrelina	Placebo	Bolesne miesiączkowanie w 24. tyg.	1	+	+	+	+	+	+	+
3	Giudice	Relugoliks	Placebo	Ogólny ból miednicy w 24. tyg.	1	+	+	+	+	+	+	+
4	Osuga 2021	Leuprorrelina	Placebo	Ogólny ból miednicy w 24. tyg.	1	+	+	+	+	+	+	+
5	Giudice 2022	Relugoliks	Placebo	Poziomu bólu wg kwestionariusza EHP-30 w 24. tyg.	1	+	+	+	+	+	+	+
6	Osuga 2021	Leuprorrelina	Placebo	Poziomu bólu wg kwestionariusza EHP-30 w 24. tyg.	1	+	+	+	+	+	+	+
7	Giudice 2022	Relugoliks	Placebo	Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	1	+	+	+	+	+	+	+
8	Osuga 2021	Leuprorrelina	Placebo	Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	1	+	+	+	+	+	+	+
9	Długi 1990	Leuprorrelina	Placebo	Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	1	+	+	+	+	+	+	+
10	Giudice 2022	Relugoliks	Placebo	Poważne zdarzenia niepożądane	1	+	+	+	+	+	+	+
11	Osuga 2021	Leuprorrelina	Placebo	Poważne zdarzenia niepożądane	1	+	+	+	+	+	+	+
12	Giudice 2022	Relugoliks	Placebo	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1	+	+	+	+	+	+	+
13	Osuga 2021	Leuprorrelina	Placebo	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1	+	+	+	+	+	+	+
14	Giudice 2022	Relugoliks	Placebo	Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w 24. tyg.	1	+	+	+	+	+	+	+
15	Osuga 2021	Leuprorrelina	Placebo	Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w 24. tyg.	1	+	+	+	+	+	+	+

 Niskie ryzyko
 Pewne zastrzeżenia
 Wysokie ryzyko

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Przedstawiony zakres danych poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną w kryteriach, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy punkty końcowe mają istotne znaczenie kliniczne w kontekście leczenia objawowego endometriozy. Również punkt końcowy związany z gęstością mineralną kości, mimo, że ma charakter surogatu to dotyczy istotnego klinicznie elementu związanego z terapią analogami GnRH, który w przypadku dostępnych obecnie agonistów GnRH ogranicza maksymalny czas terapii do 6 miesięcy. Stosunkowo mało istotnym parametrem jest jedynie poziom cholesterolu, który nie odpowiada współczesnym 1- lub 2-rzędowym kardiologicznym punktom końcowym oceny wpływu leku na gospodarkę lipidową.

Oceniane punkty końcowe są spójne z założeniami przyjętymi w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Ryeqo®] oraz zaleceniami wytycznych (w wytycznych ESHRE 2022 dotyczących leczenia bólu w endometriozy silnie rekomendowano uwzględnienie punktu końcowego związanego z bólem miesiączkowym). Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Populacja uwzględniona we wszystkich badaniach analizowanych w niniejszym opracowaniu była pod względem kryteriów włączenia populacją homogeniczną. W zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentek zaobserwowano jednak pewną heterogeniczność pomiędzy poszczególnymi badaniami. Średni wiek uczestniczek był zbliżony we wszystkich analizach, co wskazuje na brak istotnych różnic w tym zakresie; wyjątek stanowiło badanie Osuga 2021, w którym minimalny wiek pacjentek wynosił 20 lat, podczas gdy w pozostałych badaniach było to ≥ 18 lat.

W badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 natężenie dolegliwości bólowych w obrębie miednicy, oceniane w skali NRS, było wyższe niż w badaniu TERRA, co świadczy o silniejszym odczuwaniu bólu przez pacjentki z grupy SPIRIT. Podobną zależność zaobserwowano w przypadku bólu miesiączkowego, który również był bardziej nasilony w populacji SPIRIT 1 i 2. Zakres wieku pacjentek objętych analizą pozostawał jednak bardzo jednorodny, co dodatkowo potwierdza wysoką homogeniczność tej cechy w badanej populacji.

Nie stwierdzono istotnych różnic w długości okresu obserwacji pomiędzy analizowanymi badaniami. Pewne różnice populacyjne pojawiły się w badaniu Osuga 2021, w którym wszystkie pacjentki były pochodzenia azjatyckiego. Warto również podkreślić, że stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych stanowiło kryterium wykluczenia we wszystkich analizowanych badaniach, co dodatkowo potwierdza brak heterogeniczności pod tym względem.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

4.1 Skuteczność leczenia

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania pośredniego skuteczności leczenia relugoliku-CT oraz leuproreliny. Szczegółowe dane ekstrahowane w celu przeprowadzenia porównań pośrednich podsumowano w aneksie 14.

4.1.1 Bolesne miesiączkowanie oceniane w skali NRS/VAS

W przypadku zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali NRS/VAS w 12. i 24. tygodniu, w analizie uwzględniono następujące badania:

- SPIRIT 1, SPIRIT 2 - dla relugoliku-CT,
- Osuga 2021 - dla leuproreliny.

W zakresie zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali NRS/VAS w 12. i 24. tygodniu, odnotowano różnicę istotną statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami na korzyść grupy pacjentów stosujących relugoliku-CT. Wyniki podsumowano w Tab. 9.

Tab. 9. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali NRS/VAS w 12. i 24. tygodniu.

Analizowany punkt czasowy	Porównanie bezpośrednie MD/WMD (95% CI)		Porównanie pośrednie MD/WMD (95% CI)
	Relugoliks-CT vs placebo	Leuprorelina vs placebo	Relugoliks-CT vs Leuprorelina
Zmiana w 12. tygodniu	-3,14 (-3,52; -2,76)	0,00 (-0,15; 0,15)*	-3,14 (-3,55; -2,73)
Zmiana w 24. tygodniu	-3,20 (-3,57; -2,83)	-2,40 (-2,60; -2,20)*	-0,80 (-1,22; -0,38)

MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); Relugoliks-CT – terapia skojarzona relugolikiem (ang. *relugoliks combination therapy*); *Osuga 2021 i Osuga 2021a prezentuje wyniki w skali VAS, które przeliczono na skalę NRS dzieląc wynik przez 10.

4.1.2 Ogólny ból miednicy oceniany w skali NRS/VAS

W przypadku zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego ogólnego bólu miednicy ocenianego w skali NRS/VAS w 12. i 24. tygodniu, w analizie uwzględniono następujące badania:

- SPIRIT 1, SPIRIT 2 - dla relugoliku-CT,
- Osuga 2021a, ACS 2015 - dla leuproreliny w 12. tygodniu,
- Osuga 2021 - dla leuproreliny w 24. tygodniu.

W zakresie zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego ogólnego bólu miednicy ocenianego w skali NRS/VAS w 12. i 24. tygodniu odnotowane różnice między ocenianymi technologiami nie były istotne statystycznie. Wyniki podsumowano w Tab. 10.

Tab. 10. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego ogólnego bólu miednicy ocenianego w skali NRS/VAS w 12. i 24. tygodniu.

Analizowany punkt czasowy	Porównanie bezpośrednie MD/WMD (95% CI)		Porównanie pośrednie MD/WMD (95% CI)
	Relugoliks-CT vs placebo	Leuprorelina vs placebo	Relugoliks-CT vs Leuprorelina
Zmiana w 12. tygodniu	-0,75 (-1,05; -0,44)	-0,43 (-0,51; -0,36)*	-0,17 (-1,02; 0,67)*
Zmiana w 24. tygodniu	-1,05 (-1,37; -0,72)	-0,95 (-1,31; -0,58)*	-0,10 (-0,59; 0,39)*

MD – średnia różnica (ang. mean difference); WMD – ważona średnia różnica (ang. weighted mean difference); CI – przedział ufności (ang. confidential interval); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); Relugoliks-CT – terapia skojarzona relugoliksem (ang. relugoliks combination therapy); *Osuga 2021 i Osuga 2021a prezentuje wyniki w skali VAS, które przeliczono na skalę NRS dzieląc wynik przez 10.

4.1.3 Ocena poziomu bólu wg kwestionariusza EHP-30

W przypadku zmiany względem wartości wyjściowej w skali poziomu bólu kwestionariusza: Profil Zdrowotny Endometriozy-30 (EHP-30) w 24. tygodniu, w analizie uwzględniono następujące badania:

- SPIRIT 1, SPIRIT 2 - dla relugoliku-CT,
- Osuga 2021 - dla leuproreliny.

W zakresie zmiany względem wartości wyjściowej w skali poziomu bólu kwestionariusza Profil Zdrowotny Endometriozy-30 (EHP-30) w 24. tygodniu odnotowane różnice między ocenianymi technologiami nie były istotne statystycznie. Wyniki podsumowano w Tab. 11.

Tab. 11. Zmiana względem wartości wyjściowej w skali poziomu bólu kwestionariusza: Profil Zdrowotny Endometriozy-30 (EHP-30) w 24. tygodniu.

Porównanie bezpośrednie MD/WMD (95% CI)		Porównanie pośrednie MD/WMD (95% CI)
Relugoliks-CT vs placebo	Leuprorelina vs placebo	Relugoliks-CT vs Leuprorelina
-13,58 (-17,02; -10,15)	-21,00 (-27,72; -14,28)	7,42 (-0,13; 14,97)

MD – średnia różnica (ang. mean difference); WMD – ważona średnia różnica (ang. weighted mean difference); CI – przedział ufności (ang. confidential interval); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); Relugoliks-CT – terapia skojarzona relugoliksem (ang. relugoliks combination therapy).

4.1.4 Bolesne miesiączkowanie oceniane w skali Biberoglu and Behrman.

W przypadku zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali Biberoglu and Behrman w 24. tygodniu, w analizie uwzględniono następujące badania:

- SPIRIT 1, SPIRIT 2 - dla relugoliku-CT,
- Osuga 2021 - dla leuproreliny.

W zakresie zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali Biberoglu and Behrman w 24. tygodniu, odnotowano różnicę istotną statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami na korzyść grupy pacjentów stosujących leuprorelinę. Wyniki podsumowano w Tab. 12.

Tab. 12. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali Biberoglu and Behrman w 24. tygodniu.

Porównanie bezpośrednie MD/WMD (95% CI)		Porównanie pośrednie MD/WMD (95% CI)
Relugoliks-CT vs placebo	Leuprorelina vs placebo	Relugoliks-CT vs Leuprorelina
-0,80 (-1,00; -0,60)	-1,80 (-2,00; -1,60)	1,00 (0,72; 1,28)

MD – średnia różnica (ang. mean difference); WMD – ważona średnia różnica (ang. weighted mean difference); CI – przedział ufności (ang. confidential interval); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); Relugoliks-CT – terapia skojarzona relugoliksem (ang. relugoliks combination therapy).

4.1.5 Ból miednicy niezwiązany z miesiączką oceniany w skali Biberoglu and Behrman.

W przypadku zmiany względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bólu miednicy niezwiązanego z miesiączką ocenianego w skali Biberoglu and Behrman w 24. tygodniu, w analizie uwzględniono następujące badania:

- SPIRIT 1, SPIRIT 2 – dla relugoliku-CT,
- Osuga 2021 – dla leuproreliny.

W zakresie zmiany w średnim upośledzeniu funkcji związanych z bolesnym miesiączkowaniem, odnotowano różnicę istotną statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami na korzyść grupy pacjentów stosujących leuprorelinę. Wyniki podsumowano w Tab. 13.

Tab. 13. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bólu miednicy niezwiązanego z miesiączką ocenianego w skali Biberoglu and Behrman w 24. tygodniu.

Porównanie bezpośrednie MD/WMD (95% CI)		Porównanie pośrednie MD/WMD (95% CI)
Relugoliks-CT vs placebo	Leuprorelina vs placebo	Relugoliks-CT vs Leuprorelina
-0,15 (-0,25; -0,05)	-0,60 (-0,87; -0,33)	0,45 (0,16; 0,74)

MD – średnia różnica (ang. mean difference); WMD – ważona średnia różnica (ang. weighted mean difference); CI – przedział ufności (ang. confidential interval); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); Relugoliks-CT – terapia skojarzona relugoliksem (ang. relugoliks combination therapy).

4.2 Profil bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o wyniki raportowane w badaniach SPIRIT 1, SPIRIT 2 dla relugoliku-CT oraz Osuga 2021 i Długi 1990 dla leuproreliny w 24. tygodniu leczenia. Raportowano zdarzenia niepożądane pochodzące od wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku. Przeprowadzono metaanalizę oraz podsumowano ostateczne wyniki uzyskane w zakresie porównania bezpośredniego oraz wynik uzyskany z porównania pośredniego w rozdziałach zamieszczonych poniżej.

W analizie bezpieczeństwa dla porównania pośredniego oceniano następujące punkty końcowe:

- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane,

- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
- ból głowy,
- uderzenia gorąca,
- zapalenie nosa i gardła.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania pośredniego profilu bezpieczeństwa leczenia relugoliksem-CT i leuproreliną.

Wynik istotny statystycznie na korzyść relugoliku-CT odnotowano w przypadku jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych. W zakresie pozostałych punktów odnotowane różnice między ocenianymi technologiami nie były istotne statystycznie.

Tab. 14. Profil bezpieczeństwa - wynik porównania pośredniego, statystyka OR.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	Relugoliks-CT vs placebo	Leuprorelina vs placebo	Relugoliks-CT vs Leuprorelina
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	1,32 (0,97; 1,80)	10,11 (3,60; 28,39)	0,13 (0,04; 0,38)
Poważne AEs	1,33 (0,56; 3,20)	0,10 (0,01; 1,92)	13,30 (0,83; 212,13)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	1,60 (0,77; 3,35)	1,92 (0,65; 5,65)	0,83 (0,22; 3,08)
Ból głowy	1,38 (1,02; 1,86)	2,32 (0,69; 7,84)	0,59 (0,17; 2,08)
Uderzenia gorąca	2,10 (0,51; 8,61)	9,29 (4,70; 18,34)	0,23 (0,05; 1,08)
Zapalenie nosa i gardła	1,49 (0,91; 2,45)	0,98 (0,52; 1,84)	1,52 (0,68; 3,39)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); Relugoliks-CT - terapia skojarzona relugoliksem (ang. *relugoliks combination therapy*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); Relugoliks-CT - terapia skojarzona relugoliksem (ang. *relugoliks combination therapy*).

Tab. 15. Profil bezpieczeństwa - wynik porównania pośredniego, statystyka RD.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie RD (95% CI)		Porównanie pośrednie RD (95% CI)
	Relugoliks-CT vs placebo	Leuprorelina vs placebo	Relugoliks-CT vs Leuprorelina
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	5,40 (-0,53; 11,34)	29,41 (-0,76; 59,57)	-24,01 (-54,75; 6,73)
Poważne AEs	0,56 (-2,81; 3,93)	-5,15 (-10,02; -0,29)	5,71 (-0,21; 11,63)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	1,71 (-0,78; 4,20)	5,06 (-3,36; 13,49)	-3,35 (-12,14; 5,44)
Ból głowy	6,40 (0,29; 12,51)	12,37 (-8,48; 33,21)	-5,97 (-27,69; 15,75)
Uderzenia gorąca	5,38 (-4,16; 14,92)	40,72 (30,10; 51,34)	-35,34 (-49,62; -21,06)
Zapalenie nosa i gardła	2,72 (-2,60; 8,05)	-0,49 (-14,38; 13,40)	3,21 (-11,67; 18,09)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); Relugoliks-CT - terapia skojarzona relugoliksem (ang. *relugoliks combination therapy*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); Relugoliks-CT - terapia skojarzona relugoliksem (ang. *relugoliks combination therapy*).

4.3 Gęstość mineralna kości

4.3.1 Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa

W przypadku zmiany gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w porównaniu z wartością wyjściową w 12. tygodniu, w analizie uwzględniono następujące badania:

- SPIRIT 1, SPIRIT 2 - dla relugoliku-CT,
- Osuga 2021a, ACS 2015 - dla leuproreliny w 12. tygodniu,
- Osuga 2021 - dla leuproreliny w 24. tygodniu.

W zakresie procentowej zmiany gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w porównaniu z wartością wyjściową w 12. i 24. tygodniu odnotowano różnicę istotną statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami na korzyść grupy pacjentów stosujących relugoliku-CT. Wyniki podsumowano w Tab. 16.

Tab. 16. Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w porównaniu z wartością wyjściową w 12. i 24. tygodniu.

Analizowany punkt czasowy	Porównanie bezpośrednie MD/WMD [zmiana % (95% CI)]		Porównanie pośrednie MD/WMD [zmiana % (95% CI)]
	Relugoliku-CT vs placebo	Leuprorelina vs placebo	Relugoliku-CT vs Leuprorelina
Zmiana w 12. tygodniu	1,30 (0,85; 1,74)	-2,01 (-2,44; -1,57)	3,31 (2,69; 3,93)
Zmiana w 24. tygodniu	1,21 (0,73; 1,69)	-4,20 (-4,82; -3,58)	5,41 (4,63; 6,19)

MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); Relugoliku-CT - terapia skojarzona relugolikiem (ang. *relugoliku combination therapy*).

4.3.1 Gęstość mineralnej kości w stawie biodrowym

W przypadku zmiany gęstości mineralnej kości w stawie biodrowym w porównaniu z wartością wyjściową w 12. tygodniu, w analizie uwzględniono następujące badania:

- SPIRIT 1, SPIRIT 2 - dla relugoliku-CT,
- ACS 2015 - dla leuproreliny.

Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości w całym stawie biodrowym od wartości wyjściowych do 12. tygodnia była podobna w obu grupach otrzymujących terapię skojarzoną relugolikiem i leuprolinę.

W zakresie zmiany gęstości mineralnej kości w stawie biodrowym w porównaniu z wartością wyjściową, odnotowane różnice między ocenianymi technologiami nie były istotne statystycznie. Wyniki podsumowano w Tab. 17.

Tab. 17. Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości w stawie biodrowym w porównaniu z wartością wyjściową, ocena w 12. tygodniu.

Porównanie bezpośrednie MD/WMD [zmiana % (95% CI)]	Porównanie pośrednie MD/WMD [zmiana % (95% CI)]
--	---

Relugoliks-CT vs placebo	Leuprorelina vs placebo	Relugoliks-CT vs Leuprorelina
-0,27 (-0,65; 0,12)	-0,22 (-0,86; 0,41)	-0,05 (-0,79; 0,69)

MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

4.4 Inne parametry

4.4.1 Zmiana poziomu cholesterolu

W przypadku zmiany poziomu cholesterolu względem wartości wyjściowej (ocena w 24. Tygodniu), w analizie uwzględniono następujące badania:

- SPIRIT 1, SPIRIT 2 - dla relugoliku-CT,
- Długi 1990 - dla leuproreliny.

W zakresie zmiany poziomu cholesterolu względem wartości wyjściowej, odnotowano różnicę istotną statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami na korzyść grupy stosującej relugoliks. Wyniki podsumowano w Tab. 18.

Tab. 18. Zmiana poziomu cholesterolu względem wartości wyjściowej, ocena w 24. tygodniu.

Porównanie bezpośrednie MD/WMD (95% CI) [mg/dL]		Porównanie pośrednie MD/WMD (95% CI) [mg/dL]
Relugoliks-CT vs placebo	Leuprorelina vs placebo	Relugoliks-CT vs Leuprorelina
1,24 (-2,15; 4,63)*	21,80 (16,38; 27,22)	-20,56 (-26,95; -14,17)*

MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); Relugoliks-CT - terapia skojarzona relugoliksem (ang. *relugoliks combination therapy*).; Długi 1990 prezentuje wyniki w jednostkach mg/dL, a w badaniu SPIRIT 1 i SPIRIT 2 poziom cholesterolu wyrażony jest w jednostkach mmol/L. W związku z tym należało przeliczyć mmol/L na mg/dL i wartości wyrażone w mmol/L pomnożono przez 38,67 aby otrzymać mg/dL.

5 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa

W zakresie poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w rozdziale tym opisano wyniki porównania relugoliku-CT vs placebo oraz wyniki przedłużonej, niekontrolowanej obserwacji badań SPIRIT 1 i 2 (SPIRIT LTE). Wyniki z fazy przedłużonej obserwacji badań SPIRIT 1 i 2 zawierają również elementy oceny skuteczności leczenia.

5.1 Relugoliks-CT vs placebo

Poniżej przedstawiono bezpośrednie wyniki dla porównania relugoliku-CT vs placebo, raportowane w badaniach: SPIRIT 1 i SPIRIT 2 [Giudice 2022].

Bezpieczeństwo analizowano w populacji mITT (*modified intent-to-treat population*) i obejmowała ona wszystkie randomizowane pacjentki, które przyjęły co najmniej jedną dawkę badanego leku. Częstość jakichkolwiek oraz poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupie leczonej skojarzeniem relugoliku-CT i w grupie placebo.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były bóle głowy, zapalenie nosa i gardła oraz uderzenia gorąca. Większość kobiet leczonych terapią skojarzoną relugoliksem-CT zgłaszała brak krwawienia lub rzadkie krwawienie w porównaniu z grupą placebo, w której większość kobiet zgłaszała normalne krwawienie lub nieregularne lub rzadkie krwawienie. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w parametrach życiowych, w tym parametrów laboratoryjnych, w tym testów czynności wątroby i lipidów. Odnotowano dziewięć zgłoszeń myśli samobójczych w obu badaniach. Nie zgłoszono żadnych zgonów.

Odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść placebo w przypadku następujących zdarzeń niepożądanych: ból głowy, uderzenia gorąca, ból zęba oraz zmniejszenie gęstości kości. Różnica istotna statystycznie na korzyść relugoliku-CT wystąpiła w przypadku trądziku oraz obniżonego poziomu witaminy D. Wyniki przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Zdarzenia niepożądane w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2.

Zdarzenia niepożądane	SPIRIT 1		SPIRIT 2		Metaanaliza			
	Relugoliks-CT n/N (%)	Placebo n/N (%)	Relugoliks-CT n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD	
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p
Jakiegolwiek AE	151/212 (71,2)	140/212 (66)	166/206 (80,6)	153/204 (75)	1,27 (0,84; 1,92)	0,2500	5,19 (-3,63; 14,01)	0,2489
Myśli samobójcze	0/212 (0)	1/212 (0)	2/206 (1)	1/204 (0,5)	0,33 (0,01; 8,19)	0,5000	-0,47 (-1,77; 0,83)	0,4761
Zgon	0/212 (0)	0/212 (0)	0/206 (0)	0/204 (0)	0	0	0,00 (-0,95; 0,95)	1,0000
AE stopnia 3. lub wyższego	10/212 (4,7)	12/212 (5,7)	14/206 (6,8)	7/204 (3,4)	0,83 (0,35; 1,95)	0,6619	-0,94 (-5,16; 3,28)	0,6614
Poważne AE	3/212 (1,4)	5/212 (2,4)	9/206 (4,4)	4/204 (2)	1,24 (0,33; 4,62)	0,7466	0,56 (-2,81; 3,93)	0,7444
AE prowadzące do przerwania leczenia	8/212 (3,8)	4/212 (1,9)	11/206 (5,3)	8/204 (3,9)	1,60 (0,76; 3,34)	0,2154	1,71 (-0,78; 4,20)	0,1782
Zdarzenia niepożądane zgłoszone u ponad 5% pacjentów w dowolnej grupie								
Bóle głowy	57/212 (26,9)	46/212 (21,7)	81/206 (39,3)	64/204 (31,4)	1,38 (1,02; 1,86)	0,0376	6,55 (0,40; 12,69)	0,0367
Zapalenie nosa i gardła	13/212 (6,1)	12/212 (5,7)	29/206 (14,1)	17/204 (8,3)	1,49 (0,91; 2,45)	0,1133	3,06 (-0,69; 6,82)	0,1101
Uderzenia gorąca	22/212 (10,4)	21/212 (9,9)	28/206 (13,6)	7/204 (3,4)	1,88 (1,16; 3,04)	0,0107	5,23 (1,32; 9,15)	0,0088
Ból zębów	5/212 (2,4)	3/212 (1,4)	18/206 (8,7)	7/204 (3,4)	2,38 (1,11; 5,07)	0,0251	3,09 (0,47; 5,70)	0,0206
Ból pleców	8/212 (3,8)	5/212 (2,4)	12/206 (5,8)	7/204 (3,4)	1,69 (0,82; 3,51)	0,1579	1,90 (-0,70; 4,50)	0,1529
Nudności	13/212 (6,1)	11/212 (5,2)	12/206 (5,8)	6/204 (2,9)	1,49 (0,79; 2,81)	0,2128	1,90 (-1,06; 4,86)	0,2092
Ból stawów	4/212 (1,9)	2/212 (0,9)	11/206 (5,3)	7/204 (3,4)	1,69 (0,73; 3,91)	0,2236	1,42 (-0,84; 3,67)	0,2181
Zmniejszenie gęstości kości	5/212 (2,4)	4/212 (1,9)	11/206 (5,3)	5/204 (2,5)	1,80 (0,79; 4,12)	0,1648	1,66 (-0,64; 3,96)	0,1580
Spadek libido	5/212 (2,4)	1/212 (0,5)	11/206 (5,3%)	4/204 (2,0%)	3,29 (1,19; 9,08)	0,0218	2,62 (0,51; 4,73)	0,0149
Infekcje układu moczowego	4/212 (1,9)	6/212 (2,8)	11/206 (5,3)	5/204 (2,5)	1,37 (0,62; 3,01)	0,4362	0,94 (-1,41; 3,29)	0,4327
Trądzik	2/212 (0,9)	13/212 (6,1)	7/206 (3,4)	11/204 (5,4)	0,36 (0,16; 0,78)	0,0100	-3,62 (-6,25; -0,98)	0,0071
Obniżony poziom witaminy D	4/212 (1,9)	15/212 (7,1)	1/206 (0,5)	3/204 (1,5)	0,27 (0,10; 0,72)	0,0095	-3,12 (-5,32; -0,93)	0,0053

Relugoliks-CT - terapia skojarzona relugoliksem (ang. *relugoliks combination therapy*); AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*);

5.2 Przedłużona obserwacja

5.2.1 Becker 2024

W publikacji Becker 2024 opisano skuteczność i bezpieczeństwo fazy przedłużonej badań SPIRIT 1 i 2 - badania SPIRIT LTE. Pacjentki, które wzięły udział w tym otwartym, jednoramiennym, długoterminowym, przedłużonym badaniu otrzymały dodatkowe leczenie relugoliksem-CT do 80 tygodni. Dwuletnie wyniki analizowano według grupy leczenia w oparciu o pierwotną randomizację w badaniach kluczowych SPIRIT 1 i SPIRIT 2. Do udziału w badaniu kwalifikowały się pacjentki, które ukończyły 24-tygodniowy okres leczenia w jednej z trzech grup badanych w badaniach głównych i u których nie spodziewano się wykonywania zabiegów chirurgicznych z powodu endometriozy w okresie badania.

Ocena skuteczności leczenia

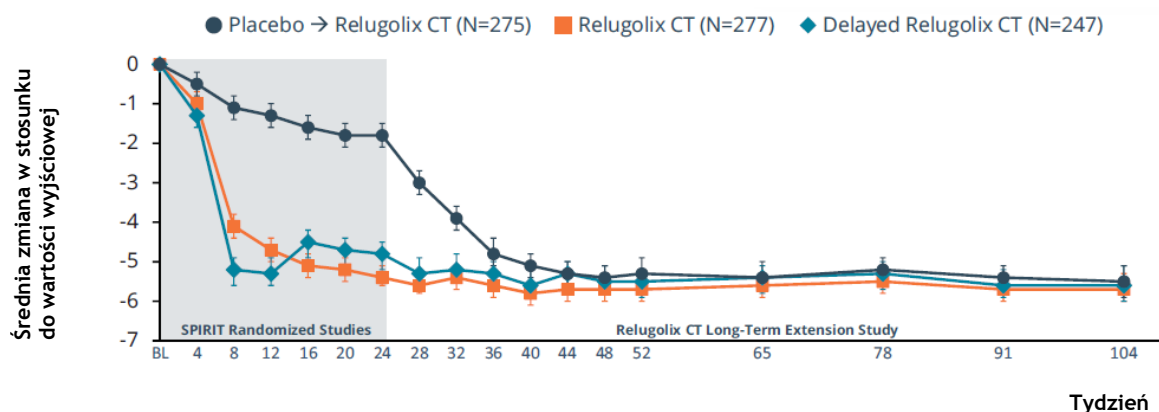
Wykazano trwałą poprawę w zakresie bólu związanego z endometriozą wśród pacjentek randomizowanych do leczenia relugoliksem-CT na początku badania kluczowego i które kontynuowały udział w badaniu przedłużonym. Odsetek osób z odpowiedzią w 104. tygodniu (24 tyg. fazy RCT i 80 tyg. fazy LTE) dla bolesnego miesiączkowania i nie miesiączkowego bólu miednicy wynosił odpowiednio 84,8% i 75,8%.

Pacjentki z grupy uprzednio leczonej placebo, a następnie terapią skojarzoną relugoliksem-CT, wykazały poprawę w zakresie bolesnego miesiączkowania (Rys. 5), wyników związanych niemiesiączkowym bólem miednicy (NMPP, ang. *non-menstrual pelvic pain*) (Rys. 6) oraz dyspareunii (Rys. 7) wkrótce po rozpoczęciu stosowania relugoliku-CT. Poprawa w zakresie bólu wiązała się z lepszym funkcjonowaniem co znalazło odzwierciedlenie w zmniejszeniu wyniku domeny bólu EHP-30 (Rys. 8).

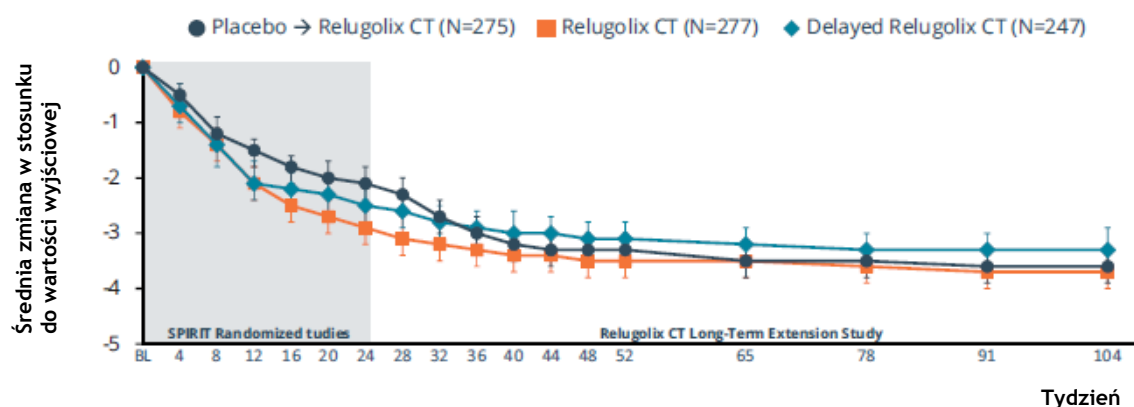
W 104. tygodniu średnia redukcja wyniku dla NMPP została utrzymana, co stanowi spadek o 68,9% w stosunku do wartości wyjściowej. Średni wynik NMPP w 104. tygodniu wynosił 2,0, co oznacza spadek o 67,8% w stosunku do wartości wyjściowej.

Po 104 tygodniach leczenia, w grupie relugoliku-CT, 95,3% kobiet miało minimalne lub zerowe bolesne miesiączkowanie, a 70,5% miało minimalne lub zerowe NMPP.

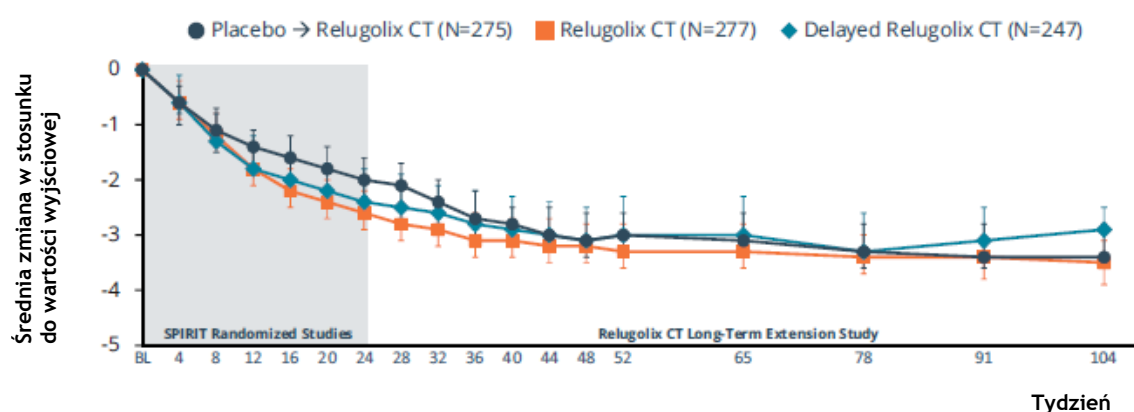
Rys. 5. Zmiana średniej wartości bolesnego miesiączkowania w stosunku do wartości wyjściowej.



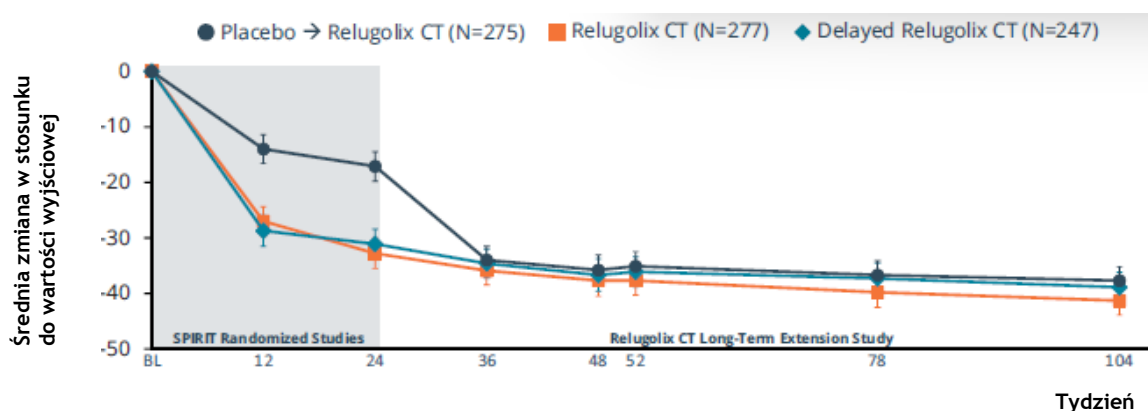
Rys. 6. Zmiana średniej wartości bólu miednicy niezwiązanego z miesiączkowaniem w stosunku do wartości wyjściowej w skali NRS.



Rys. 7. Zmiana średniej wartości dyspareunii w stosunku do wartości wyjściowej w skali NRS.



Rys. 8. Zmiana średniej wartości w domenie bólu kwestionariusza EHP-30 w stosunku do wartości wyjściowej.



Ocena bezpieczeństwa leczenia

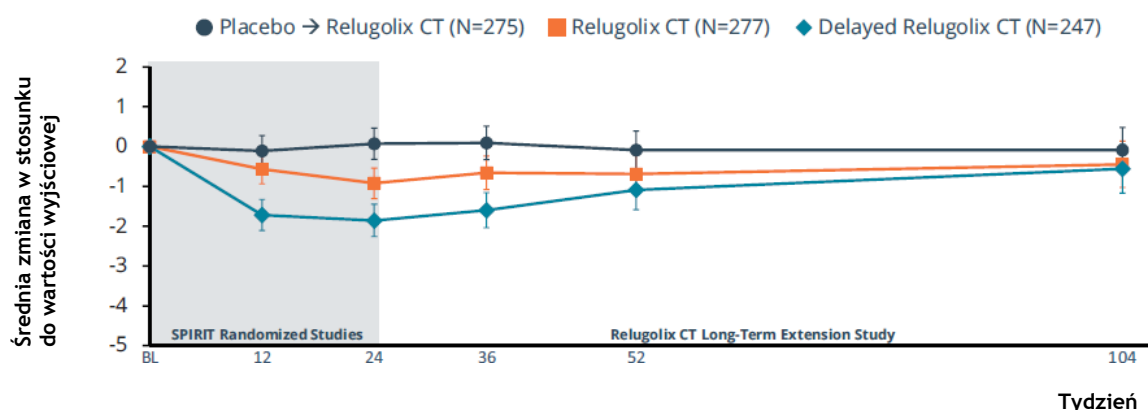
Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa obejmowały zdarzenia niepożądane oraz zmiany gęstości mineralnej kości. Leczenie relugoliksem-CT przez okres do 104. tygodni było ogólnie dobrze tolerowane. W grupie relugoliku-CT, w łącznym 104. tygodniowym okresie leczenia, najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane obejmowały ból głowy (52,7%), zapalenie nosa i gardła (22,7%) i uderzenia gorąca (14,8%). W większości przypadków, zdarzenia niepożądane były zgłaszane w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia. Nie odnotowano zgonów. Niewielki średni spadek gęstości mineralnej kości obserwowany w grupie relugoliku-CT w ciągu początkowych 24. tygodni leczenia nie postępował podczas kontynuacji leczenia do 104 tygodni. Po początkowym spadku o <1%, średnia gęstość mineralna kości pozostała stabilna podczas kontynuacji leczenia (Rys. 9 i Rys. 10). Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Tab. 20. Bezpieczeństwo leczenia.

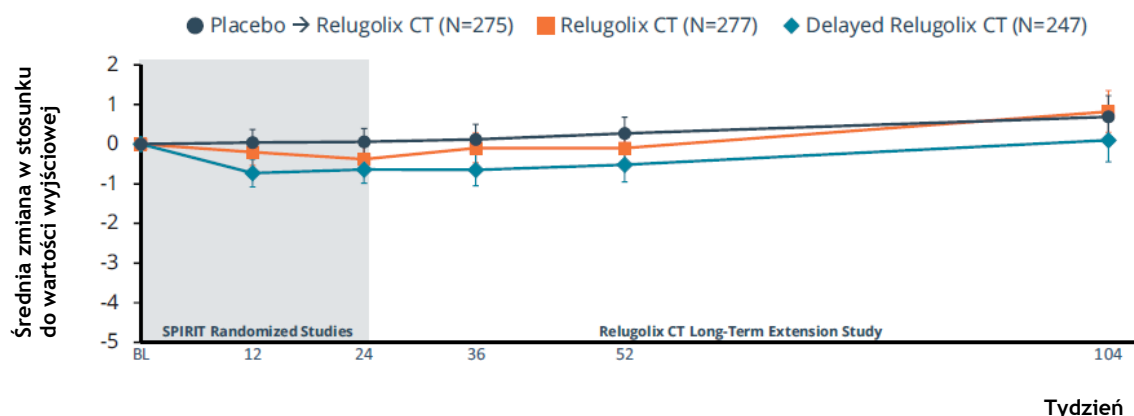
Zdarzenie niepożądane n(%)	Placebo -> Relugoliks-CT (N=275)	Relugoliks-CT (N=277)	Delayed Relugoliks-CT (N=247)
Jakiegolwiek AE	215 (78,2%)	204 (73,6%)	177 (71,7%)
AE prowadzące do przerwania leczenia	22 (8,0%)	15 (5,4%)	17 (6,9%)
AE związane z leczeniem	135 (49,1%)	94 (33,9%)	93 (37,7%)
AE stopnia ≥ 3	30 (10,9%)	15 (5,4%)	23 (9,3%)
Poważne AE	18 (6,5%)	7 (2,5%)	19 (7,7%)
Zgon	0	0	0
Zdarzenia niepożądane zgłaszane u >10% pacjentów w dowolnej grupie - n (%)			
Ból głowy	38 (13,8%)	38 (13,7%)	18 (7,3%)
Zapalenie nosa i gardła	22 (8,0%)	24 (8,7%)	14 (5,7%)
Uderzenia gorąca	22 (8,0%)	9 (3,2%)	8 (3,2%)
Zakażenie układu moczowego	18 (6,5%)	12 (4,9%)	14 (5,1%)
Zakażenie grzybicze sromu i pochwy	15 (5,5%)	28 (10,1%)	12 (4,9%)
Ból zęba	5 (1,8%)	10 (3,6%)	5 (2,0%)
Ból pleców	15 (5,5%)	11 (4,0%)	4 (1,6%)
Nudności	10 (3,6%)	8 (2,9%)	3 (1,2%)

AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); Relugoliks-CT - skojarzenie relugoliku, estradiolu i noretysteronu octanu.

Rys. 9. Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości w stosunku do wartości wyjściowej dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa.



Rys. 10. Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości w stosunku do wartości wyjściowej dla całego stawu biodrowego.



5.2.2 As-Sanie 2024

W badaniu As-Sanie 2024 celem analizy była ocena wpływu relugolixu-CT na funkcjonowanie i jakość życia przez okres do 104 tygodni w oparciu o kwestionariusz EHP-30 w badaniu.

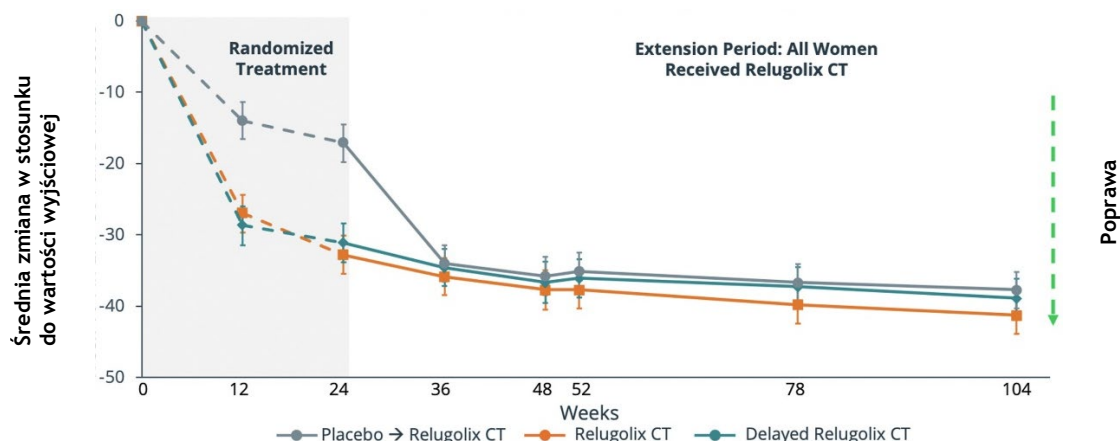
Kwestionariusz EHP-30 został wykorzystany do oceny funkcjonowania i jakości życia u pacjentek z endometriozą. Odsetek kobiet z klinicznie istotną poprawą w domenie bólu EHP-30 wynosił 75,9%, 83,6% i 88,6% odpowiednio w 24., 52. i 104. tygodniu leczenia. W grupie relugolixu-CT, wszystkie domeny niezwiązane z bólem uległy poprawie w trakcie badania.

W grupie otrzymującej relugolixu-CT spadek (tj. poprawa) wyników w domenie bólu EHP-30 korelował ze spadkiem wyników w zakresie bolesnego miesiączkowania i NMPP w ciągu 104. tygodni. Poprawie w zakresie bolesnego miesiączkowania i NMPP w grupie relugolixu-CT towarzyszyła poprawa we wszystkich domenach EHP-30 niezwiązanych z bólem.

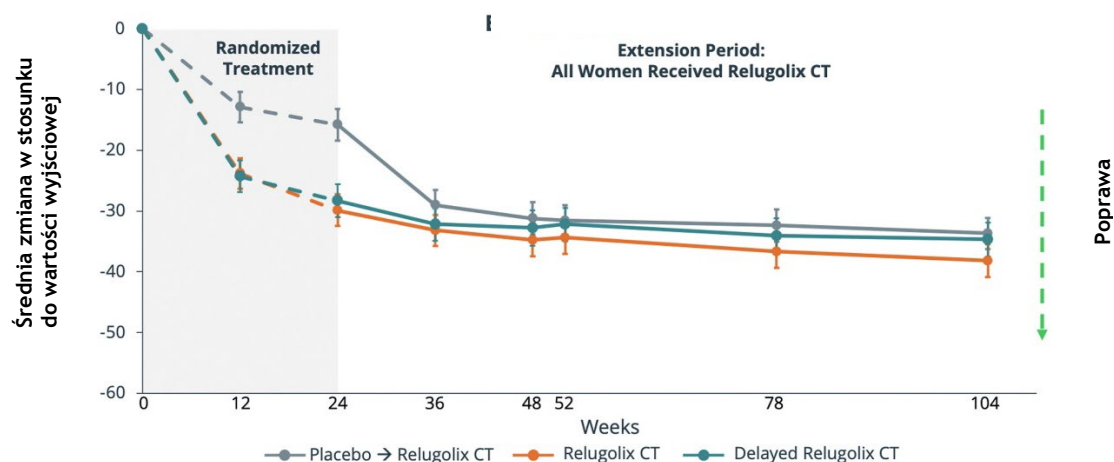
W badaniu stwierdzono umiarkowaną do silnej dodatnią korelację między zmniejszeniem bólu, a poprawą całkowitych wyników EHP-30.

Trwałemu zmniejszeniu bólu związanego z endometriozą za pomocą relugolixu-CT obserwowanemu do 104 tygodni towarzyszyła poprawa funkcjonowania i jakości życia związanej ze zdrowiem. Podsumowując, leczenie relugoliksem-CT przez okres do 2 lat wykazało szybką i trwałą poprawę funkcjonowania i jakości życia, w tym samopoczucia emocjonalnego, obrazu siebie, poczucia kontroli i funkcjonowania społecznego u kobiet z bólem związanym z endometriozą.

Rys. 11. Wynik w domenie bólu EHP-30 w ciągu 104 tygodni.



Rys. 12. Całkowity wynik EHP-30 w ciągu 104 tygodni.



5.3 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 21) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Ryego® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 21. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 10.07.2024) [adrreports.eu].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	9
Choroby serca	16

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	0
Choroby ucha i błędnika	6
Choroby endokrynologiczne	3
Choroby oka	15
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	66
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	107
Choroby wątroby i dróg żółciowych	5
Choroby układu odpornościowego	3
Infekcje i choroby pasożytnicze	10
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	26
Odchylenia w parametrach badań	56
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	16
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	34
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	23
Choroby układu nerwowego	90
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	1
Kwestie związane z produktem	0
Choroby psychiczne	68
Choroby nerek i układu moczowego	4
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	17
Choroby układu rozrodczego i piersi	177
Choroby skóry i tkanki podskórnej	76
Zaburzenia społeczne	2
Procedury chirurgiczne i medyczne	4
Choroby naczyniowe	64
ŁĄCZNIE	486

5.4 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Ryeqo®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 22).

Tab. 22. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 10.07.2024) [vigiaaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	16
Choroby serca	32
Choroby ucha i błędnika	7
Choroby endokrynologiczne	4
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	0
Choroby oka	34
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	153
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	254
Choroby wątroby i dróg żółciowych	8
Choroby układu odpornościowego	6
Infekcje i choroby pasożytnicze	26
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	152
Odchylenia w parametrach badań	127
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	22
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	83
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	33
Choroby układu nerwowego	193
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	3
Kwestie związane z produktem	12
Choroby psychiczne	180
Choroby nerek i układu moczowego	11
Choroby układu rozrodczego i piersi	610
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	39
Choroby skóry i tkanki podskórnej	174
Zaburzenia społeczne	25
Procedury chirurgiczne i medyczne	420
Choroby naczyniowe	143

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano żadnego opracowania z zakresu efektywności praktycznej dla skojarzenia relugolixu-CT spełniającego założone kryteria włączenia i wykluczenia.

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania skojarzenia relugoliku, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo®) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie.

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

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych oraz skali AMSTAR 2 dla opracowań wtórnych.

Skuteczność

Do dnia 14.08.2024 roku w toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących relugoliks-CT z technologiami opcjonalnymi zidentyfikowanymi w APD. W przypadku relugoliku-CT zidentyfikowano 2 badania RCT porównujące relugoliks-CT z placebo: Giudice 2022 (SPIRIT 1 i SPIRIT 2). Tym samym podjęto decyzję o próbie wykonania porównania pośredniego, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora. W wyniku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 4 badania RCT porównujące leuprorelinę z placebo:

- Osuga 2021,
- Długi 1990,
- D'Hooghe 2019,
- Acs 2015.

Nie zidentyfikowano badań umożliwiających porównanie pośrednie z relugoliksem-CT dla innych agonistów GnRH.

Brak możliwości wykonania porównania z innymi agonistami GnRH (gosereliny i tryptoreliny) wynikał m.in. z braku wspólnych punktów końcowych, heterogenicznej populacji badanej obejmujących populację pacjentów z i bez endometriozy oraz sposobu raportowania wyników, który uniemożliwiał przeprowadzenie syntezy ilościowej.

Dodatkowo, w ramach przeszukiwania badań wtórnych, zidentyfikowano 4 opracowania wtórne o charakterze przeglądów systematycznych. Nie zidentyfikowano badań z zakresu efektywności praktycznej.

W przypadku oceny poszczególnych punktów końcowych, dla większości badań oraz dla większości analizowanych domen uzyskano niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Bezpieczeństwo

Dane dotyczące bezpieczeństwa ekstrahowano z najbardziej aktualnych publikacji. Przeprowadzono metaanalizę oraz podsumowano ostateczne wyniki uzyskane w zakresie porównania bezpośredniego oraz wynik uzyskany z porównania pośredniego. Raportowano zdarzenia niepożądane pochodzące od wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku.

W zakresie bezpieczeństwa ocenianego względem leuproreliny w porównaniu pośrednim, większość działań niepożądanych występowała z porównywalną częstością w grupie leczonych relugoliksem-CT i leuproreliną. W przypadku jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść relugoliku-CT.

W badaniach zidentyfikowanych dla relugoliku-CT (SPIRIT 1 i SPIRIT 2) wykazano, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych (wszystkie zdarzenia niepożądane ogółem) jak i częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna między ramieniem pacjentów stosujących relugoliksem-CT, a ramieniem pacjentów stosujących placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi były bóle głowy, zapalenie nosa i gardła oraz uderzenia gorąca.

W zakresie poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla relugoliku-CT, uwzględniono wyniki badania Becker 2024 (SPIRIT LTE - faza przedłużonej obserwacji pacjentów z badań SPIRIT 1 i 2), w którym oceniano pacjentów poddanych 80-tygodniowemu okresowi obserwacji leczenia relugoliksem-CT. Wyniki raportowane w Becker 2024, wskazują że profil bezpieczeństwa relugoliku-CT, oceniany w dłuższym horyzoncie obserwacji jest zgodny z profilem bezpieczeństwa raportowanym w badaniach RCT. Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Jakość życia

W badaniu As-Sanie 2024 (SPIRIT LTE), którego celem analizy była ocena wpływu relugoliku-CT na funkcjonowanie i jakość życia przez okres do 104. tygodni w oparciu o kwestionariusz EHP-30 wykazano, że zmniejszenie bólu związanego z miesiączkowaniem oraz bólu miednicy nie związanego miesiączkowaniem (NMPP) towarzyszyła poprawa we wszystkich domenach kwestionariusza EHP-30 niezwiązanych z bólem. Tym samym można wnioskować, że leczenie relugoliksem-CT przez okres do 2 lat wykazało szybką i trwałą poprawę funkcjonowania i jakości życia, w tym samopoczucia emocjonalnego, obrazu siebie, poczucia kontroli i funkcjonowania społecznego u kobiet z bólem związanym z endometriozą.

Tab. 23. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne kategoryczne.

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji	Względna różnica	Bezwzględna różnica efektów		Ocena jakości (GRADE)
		OR (95% CI)	Ryzyko w grupie kontrolnej	Różnica ryzyka RD	
Jakiegokolwiek AE	810 (4 RCT) 24. tyg.	0,13 (0,04; 0,38)	710/1000	Różnica nieistotna statystycznie: 240 przypadków mniej z jakimikolwiek zdarzeniami niepożądanymi przy zastosowaniu relugoliku-CT (od 547 mniej do 67 więcej).	 Bardzo niska (z powodu braku spójności, pewnych braków precyzji i braku porównania head to head)
Poważne AE	26 (3 RCT) 24 tyg.	13,30 (0,83; 212,13)	30/1000	Różnica nieistotna statystycznie: 57 przypadków więcej z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi przy zastosowaniu relugoliku-CT (od 2 mniej do 116 więcej).	 Bardzo niska (z powodu poważnych braków precyzji i braku porównania head to head)
AE prowadzące do przerwania leczenia	46 (3 RCT) 24. tyg.	0,83 (0,23; 3,08)	40/1000	Różnica nieistotna statystycznie: 33 przypadki mniej ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia przy zastosowaniu relugoliku-CT (od 121 mniej do 54 więcej).	 Bardzo niska (z powodu poważnych braków precyzji i braku porównania head to head)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); RCT - randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*).

Tab. 24. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne ciągłe.

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji	Bezwzględna różnica efektów		Ocena jakości (GRADE)
		Wynik w grupie kontrolnej	Różnica wyniku RD (95%CI)	
Bolesne miesiączkowanie oceniane w skali NRS/VAS w 24. tyg.	832 (3 RCT) 24 tyg.	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej: -2,40 (-2,60; -2,20) punktów w skali NRS/VAS*	Istotna statystycznie redukcja poziomu bólu związanego z bolesnym miesiączkowaniem na korzyść relugoliku-CT: -0,80 (-1,22; -0,38) punktów w skali NRS/VAS*	 Niska (z powodu pewnych braków precyzji i braku porównania head to head)

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań) Czas obserwacji	Bezwzględna różnica efektów		Ocena jakości (GRADE)
		Wynik w grupie kontrolnej	Różnica wyniku RD (95%CI)	
Ogólny ból miednicy oceniany w skali NRS/VAS w 24. tyg.	832 (3 RCT) 24 tyg.	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej: -9,50 (-13,52; -5,48) punktów w skali NRS/VAS*	Nieistotna statystycznie różnica redukcji poziomu ogólnego bólu miednicy: -0,10 (-0,59; 0,39) punktów w skali NRS/VAS *	⊕⊕⊕⊕ Niska (z powodu pewnych braków precyzji i braku porównania head to head)
Ocena poziomu bólu wg kwestionariusza EHP-30 w 24. tyg.	756 (2 RCT) 24 tyg.	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej: -21,00 (-27,72; -14,28) punktów	Nieistotna statystycznie różnica zmiany poziomu bólu wg EHP-30: 7,42 (-0,13; 14,97) punktów.	⊕⊕⊕⊕ Bardzo niska (z powodu poważnych braków precyzji i braku porównania head to head)
Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym w 24. tyg.	669 (2 RCT) 24 tyg.	Procentowa zmiana względem wartości wyjściowej: -4,20 (-4,82; -3,58) punktów procentowych.	Istotna statystycznie zmiana gęstości mineralnej kości na korzyść relugoliku-CT: 5,41 (4,63; 6,19) punktów procentowych.	⊕⊕⊕⊕ Niska (z powodu pewnych braków precyzji i braku porównania head to head)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RCT - randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*); NRS - numeryczna skala oceny (ang. *numerical rating scale*); EHP-30 - 30-punktowy kwestionariusz profilu zdrowotnego endometriozy (ang. *Endometriosis Health Profile 30-item Questionnaire*); VAS - wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analog Scale*); *Osuga 2021 i Osuga 2021a prezentuje wyniki w skali VAS, które przeliczono na skalę NRS dzieląc wynik przez 10.

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

7.2.1 Ograniczenia analizy

Pośród ograniczeń niniejszej analizy należy wymienić poniższe ograniczenia:

- W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze zdefiniowanymi w APD komparatorami, w związku z czym analizę oparto na wynikach porównania pośredniego (z placebo jako wspólnym komparatorem). Porównanie pośrednie cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.
- Nie zidentyfikowano opracowań efektywności praktycznej, które spełniłyby kryteria włączenia do niniejszej analizy.
- Zidentyfikowano tylko jedno opracowanie wtórne, w którym uwzględnione są badania SPIRIT 1 oraz SPIRIT 2, nie ma natomiast badań dotyczących technologii opcjonalnej - leuproreliny.
- W przeglądzie systematycznym Samy 2019, w 15 badaniach oceniano analogi GnRH w postaci nafareliny, gosereliny, leuproreliny i tryptoreliny. Wszystkie te substancje będące technologiami opcjonalnymi w niniejszej analizie zostały włączone do jednej grupy. Można zatem wnioskować, że mechanizm działania wszystkich wymienionych powyżej agonistów GnRH jest taki sam, co daje w konsekwencji wysoką wiarygodność leuproreliny jako technologii opcjonalnej użytej do porównania z relugolikiem-CT. W Polsce stosowane i zarejestrowane są: goserelina (31.12.2015 r.) i tryptorelina

(31.08.2001 r.), natomiast leuprorelina nie ma w Polsce zarejestrowanego wskazania w leczeniu endometriozy (preparaty leuproreliny posiadające rejestrację leczenia endometriozy nie są dostępne w Polsce). Na podstawie przeglądu od Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee (Komitetu ds. Przeglądu i Doradztwa Terapeutycznego Midlands) dotyczącego grupy analogów gonadoliberyny w skład której wchodzi: buserelina, goserelina, leuprorelina, nafarelina i tryptorelina, opartego na przeglądzie Cochrane, w który dokonano metaanalizy 11 badań RCT dotyczących endometriozy u kobiet w wieku 18-50 lat, można wyciągnąć wnioski że mechanizm działania wszystkich wymienionych powyżej agonistów GnRH jest taki sam [MTRAC Gonadorelin 2010]. Wnioski te również mogą potwierdzić wiarygodność porównania pośredniego relugoliku-CT vs leuprorelina wykonanego na potrzeby niniejszej analizy. Porównanie pośrednie cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie. Jednak dobre dopasowanie populacji z badań dla relugoliku-CT do populacji z badań dla komparatora wiąże się z niską heterogenicznością porównywanych populacji, co wpływa na zwiększenie wiarygodności wniosków płynących z takiego porównania pośredniego.

- Analizowano drugorzędowe punkty końcowe, ale większość z nich była związana z bólem który jest głównym objawem endometriozy.
- Analizowano punkt końcowy dotyczący gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz w stawie biodrowym, będący surogatem. Terapia skojarzona preparatem Ryeqo została opracowana w celu zminimalizowania utraty gęstości mineralnej kości poprzez utrzymanie stężenia estradiolu na poziomie terapeutycznym. Jest to istotny punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa terapii, ponieważ niska gęstość kości może być związana z ryzykiem złamania kości.

7.2.1 Ograniczenia dostępnych danych

- Część informacji dotyczących danych demograficznych odczytano z wykresów;
- Data publikacji włączonej do analizy (Długi 1990) dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa jest odległa (rok 1990) przez co zakres dostępnych w nich danych różni się od publikacji dotyczącej ocenianej interwencji. Źródło to charakteryzuje się ograniczoną liczbą danych np. z zakresu danych demograficznych czy raportowanych wyników w zakresie zarówno skuteczności leczenia jak i profilu bezpieczeństwa;
- W badaniu SPIRIT 1 i SPIRIT 2 punkty końcowe dotyczące bolesnego miesiączkowania oraz ogólnego bólu miednicy oceniane były w skali NRS (numeryczna skala bólu, posiada ona 11 stopni oznaczonych liczbami od 0 do 10). Te same punkty końcowe w badaniu Osuga 2021 zostały ocenione w skali VAS (wzrokowo-analogowa skala bólu od 0 do 10).
- Wyniki z pierwotnego badania D’Hooghe 2019, które zostało włączone do analizy, nie zostały wykorzystane ze względu na sposób ich przedstawienia (brak parametrów zmienności), w związku z czym nie było możliwości policzenia statystyk

7.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne Viviano 2024, w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo relugoliksu-CT.

W opracowaniu Viviano 2024, autorzy przeprowadzili systematyczne przeszukiwanie wybranych baz danych (minimum 2 bazy). W opracowaniu uwzględniono badania RCT dla relugoliksu-CT (SPIRIT 1 i SPIRIT 2) oraz badania dla innych antagonistów GnRH, tj. elagoliksu, linzagoliksu, które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

We wszystkich analizowanych opracowaniach wtórnych, ze względu na niezidentyfikowanie badań bezpośrednio porównujących relugoliks-CT z uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi, porównania przeprowadzono metodą pośrednią (metodą Buchera).

Zestawienie wyników i wniosków przedstawiono w Tab. 7.

7.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania relugoliksu-CT w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie cechuje wysoka siła dowodów w kontekście porównania ze standardową opieką ale jednocześnie niska lub bardzo niska w kontekście porównania z agonistami GnRH. Wynika to przede wszystkim z braku porównań *head to head* między relugoliksem-CT a agonistami GnRH. Wyniki dla wszystkich punktów końcowych oparto na porównaniach pośrednich. Dodatkowo siłę dowodów obniżają poważne lub pewne braków precyzji oraz bardzo poważne niespójności w zakresie ocenianych punktów końcowych (poruszono w rozdziale 7.2). W związku z powyższym prawdziwy efekt może różnić się od oszacowanego efektu.

Tab. 25. Ocena siły dowodów (GRADE evidence profile).

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Bolesne miesiączkowanie oceniane w skali NRS w 24. tygodniu.									
3 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak (0)	Brak porównania head to head (-1)	Pewne braki precyzji (-1)	Brak (0)	Brak (0)	WMD (95% CI) -0,80 (-1,22; -0,38); p=0,0002	Wysoka (6)	⊕⊕○○ (niska)
Ogólny ból miednicy oceniany w skali NRS w 24. tygodniu.									
3 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak (0)	Brak porównania head to head (-1)	Pewne braki precyzji (-1)	Brak (0)	Brak (0)	WMD (95% CI) 8,45 (4,42; 12,48); p<0,0001	Wysoka (6)	⊕⊕○○ (niska)
Ocena poziomu bólu wg kwestionariusza EHP-30									
3 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak (0)	Brak porównania head to head (-1)	Poważne braki precyzji (-2)	Brak (0)	Brak (0)	WMD (95% CI) 7,42 (-0,13; 14,97); p= 0,0540	Wysoka (6)	⊕○○○ (bardzo niska)
Bezpieczeństwo leczenia									
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane									
4 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Bardzo poważna(-2)	Brak porównania head to head (-1)	Pewne braki precyzji (-1)	Brak (0)	Brak (0)	OR (95% CI) 0,13 (0,04; 0,38); p=0,0002	Wysoka (6)	⊕○○○ (bardzo niska)
Poważne zdarzenia niepożądane									
3 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak (0)	Brak porównania head to head (-1)	Poważne braki precyzji (-2)	Brak (0)	Brak (0)	OR (95% CI) 13,30 (0,83; 212,13); p=0,0670	Wysoka (6)	⊕○○○ (bardzo niska)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia									
3 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak (0)	Brak porównania head to head (-1)	Poważne braki precyzji (-2)	Brak (0)	Brak (0)	OR (95% CI) 0,83 (0,23; 3,08); p=0,7846	Wysoka (6)	⊕○○○ (bardzo niska)
Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w 24. tygodniu.									
3 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak (0)	Brak porównania head to head (-1)	Pewne braki precyzji (-1)	Brak (0)	Brak (0)	WMD (95% CI) 5,41 (4,63; 6,19); p<0,0001	Krytyczna (7)	⊕⊕○○ (niska)

RCT - randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); WMD - ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*).

8 Wnioski

Analiza wyników porównania pośredniego w zakresie skuteczności leczenia wykazała przewagę terapii relugoliksem-CT względem leuproreliny w przypadku bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali NRS/VAS. Z kolei ocena bolesnego miesiączkowania oraz bólu miednicy niezwiązanego z miesiączką w skali Biberoglu and Behrman wykazała różnicę istotną statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami na korzyść grupy pacjentów stosujących leuprorelinę. W zakresie punktów końcowych dotyczących ogólnego bólu miednicy ocenianego w skali NRS/VAS oraz oceny poziomu bólu wg kwestionariusza EHP-30 nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami. Mając na uwadze ograniczenia wiarygodności porównania pośredniego, można wnioskować o porównywalnej skuteczności relugoliku-CT względem agonistów GnRH w zakresie redukcji głównego objawu endometriozy tj. bólu.

W analizie wyników porównania pośredniego w zakresie punktu końcowego dotyczącego zmiany wartości gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w 24. tygodniu, odnotowano różnicę istotną statystycznie na korzyść grupy pacjentów stosujących relugoliku-CT. W przypadku zmiany gęstości mineralnej kości w stawie biodrowym, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy. Mając na uwadze ograniczenia wiarygodności porównania pośredniego, można wnioskować o korzystniejszym profilu metabolicznym relugoliku-CT względem agonistów GnRH w kontekście wpływu na gęstość kostną.

Analiza wyników porównania pośredniego wskazuje na porównywalny lub lepszy profil bezpieczeństwa terapii relugoliksem-CT względem agonistów GnRH.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 09.07.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Endometriosis"[Mesh]	26 627
#2	Endometriosis[Text Word]	35 051
#3	Endometrioses[Text Word]	59
#4	Endometrioma[Text Word]	2 480
#5	Endometriomas[Text Word]	1 510
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	35 470
#7	"relugolix" [Supplementary Concept]	83
#8	Relugolix [Text Word]	147
#9	TAK 385[Text Word]	8
#10	TAK385[Text Word]	6
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	148
#12	"Goserelin"[Mesh]	1 662
#13	Goserelin[Text Word]	2 031
#14	Zoladex[Text Word]	399
#15	ICI118630[Text Word]	4
#16	ICI 118630[Text Word]	46
#17	Goserelin Acetate[Text Word]	244
#18	Acetate, Goserelin[Text Word]	2
#19	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	2 078
#20	"Leuprolide"[Mesh]	3 106
#21	Leuprolide[Text Word]	3 778
#22	Leuprorelin[Text Word]	585
#23	TAP144[Text Word]	22
#24	TAP 144[Text Word]	41
#25	Enantone[Text Word]	28
#26	Leuprolide Monoacetate[Text Word]	1
#27	Monoacetate, Leuprolide[Text Word]	1
#28	Leuprolide Acetate[Text Word]	1 233
#29	Acetate, Leuprolide[Text Word]	18
#30	Lupron[Text Word]	201
#31	A43818[Text Word]	3
#32	A 43818[Text Word]	3

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#33	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	4 006
#34	"Triptorelin Pamoate"[Mesh]	2 016
#35	Triptorelin Pamoate[Text Word]	2 024
#36	Pamoate, Triptorelin[Text Word]	2 024
#37	Decapeptyl[Text Word]	230
#38	Decapeptyl Depot[Text Word]	33
#39	Decapeptyl LP[Text Word]	2
#40	AY 25650[Text Word]	1
#41	Trelstar[Text Word]	4
#42	Triptorelin[Text Word]	2 342
#43	D-Trp-6-LH-RH[Text Word]	56
#44	Triptorelin Embonate[Text Word]	5
#45	Embonate, Triptorelin[Text Word]	6
#46	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	2 394
#47	#11 OR #19 OR #33 OR #46	8 031
#48	randomized controlled trial [pt]	617 958
#49	controlled clinical trial [pt]	708 607
#50	randomized [tiab]	713 013
#51	placebo [tiab]	256 897
#52	clinical trials as topic [mesh]	394 013
#53	randomly [tiab]	437 748
#54	trial [ti]	312 608
#55	#48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54	1 708 156
#56	animals [mh] NOT humans [mh]	5 236 698
#57	#55 NOT #56	1 580 838
#58	#6 AND #47 AND #57	223

Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 09.07.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Endometriosis] explode all trees	1 264
#2	Endometriosis	3 373
#3	Endometrioses	5
#4	Endometrioma	363
#5	Endometriomas	201
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3 492
#7	relugolix	158

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#8	TAK 385	47
#9	TAK385	0
#10	#7 OR #8 OR #9	193
#11	MeSH descriptor: [Goserelin] explode all trees	673
#12	Goserelin	1 238
#13	Zoladex	368
#14	ICI118630	1
#15	ICI 118630	12
#16	Goserelin Acetate	314
#17	Acetate, Goserelin	414
#18	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	1 330
#19	MeSH descriptor: [Leuprolide] explode all trees	828
#20	Leuprolide	1 266
#21	Leuprorelin	487
#22	TAP144	1
#23	TAP 144	115
#24	Enantone	32
#25	Leuprolide Monoacetate	0
#26	Monoacetate, Leuprolide	0
#27	Leuprolide Acetate	671
#28	Acetate, Leuprolide	671
#29	Lupron	113
#30	A43818	1
#31	A 43818	5
#32	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	1 643
#33	MeSH descriptor: [Triptorelin Pamoate] explode all trees	538
#34	Triptorelin Pamoate	559
#35	Pamoate, Triptorelin	559
#36	Decapeptyl	200
#37	Decapeptyl Depot	25
#38	Decapeptyl LP	10
#39	AY 25650	1
#40	Trelstar	5
#41	Triptorelin	1 012
#42	Triptorelin Embonate	0
#43	Embonate, Triptorelin	0
#44	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	1 078
#45	#10 OR #18 OR #32 OR #44	3 769

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#46	#6 AND #45	445

Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 09.07.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	('endometriosis'/exp OR 'endometriosis') AND [embase]/lim	49 017
#2	('relugolix'/exp OR 'relugolix') AND [embase]/lim	420
#3	('goserelin'/exp OR 'goserelin') AND [embase]/lim	8 107
#4	('leuprorelin'/exp OR 'leuprorelin') AND [embase]/lim	13 412
#5	('triptorelin'/exp OR 'triptorelin') AND [embase]/lim	6 643
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	23 674
#7	#1 AND #6	2 244
#8	#7 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)	402

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 14.08.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Endometriosis"[Mesh]	26 750
#2	Endometriosis[Text Word]	35 260
#3	Endometrioses[Text Word]	59
#4	Endometrioma[Text Word]	2 495
#5	Endometriomas[Text Word]	1 516
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	35 677
#7	"relugolix" [Supplementary Concept]	83
#8	relugolix[Text Word]	150
#9	TAK 385[Text Word]	8
#10	TAK385[Text Word]	6
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	151
#12	real world [tw]	97 802
#13	practic* [tw]	1 896 281
#14	effectiveness [tw]	662 061
#15	retrospective [tw]	1 458 910

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	3 830 011
#17	#6 AND #11 AND #16	2

Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 14.08.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Endometriosis] explode all trees	1 269
#2	Endometriosis	3 398
#3	Endometrioses	5
#4	Endometrioma	364
#5	Endometriomas	202
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3 517
#7	relugolix	162
#8	TAK 385	47
#9	TAK385	0
#10	#7 OR #8 OR #9	197
#11	#6 AND #10	43

Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 14.08.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	('endometriosis'/exp OR 'endometriosis') AND [embase]/lim	49 370
#2	('relugolix'/exp OR 'relugolix') AND [embase]/lim	433
#3	#1 AND #2	107
#4	#3 AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) OR [preprint]/lim)	61
#5	#4 AND ('evidence based medicine'/de OR 'evidence based practice'/de OR 'observational study'/de OR 'retrospective study'/de)	5

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 32. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 14.08.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Endometriosis"[Mesh]	26 753
#2	Endometriosis[Text Word]	35 262

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#3	Endometrioses[Text Word]	59
#4	Endometrioma[Text Word]	2 495
#5	Endometriomas[Text Word]	1 516
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	35 679
#7	"relugolix" [Supplementary Concept]	83
#8	relugolix[Text Word]	150
#9	TAK 385[Text Word]	8
#10	TAK385[Text Word]	6
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	151
#12	#6 AND #11	28
#13	Review [Text Word]	4 258 475
#14	systematic review [Text Word]	356 052
#15	Meta-Analysis [Text Word]	313 955
#16	#13 OR #14 OR #15	4 350 475
#17	#12 AND #16	17

Tab. 33. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 14.08.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Endometriosis] explode all trees	1 269
#2	Endometriosis	3 398
#3	Endometrioses	5
#4	Endometrioma	364
#5	Endometriomas	202
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3 517
#7	relugolix	162
#8	TAK 385	47
#9	TAK385	0
#10	#7 OR #8 OR #9	197
#11	#6 AND #10	42

Tab. 34. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 14.08.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	('endometriosis'/exp OR 'endometriosis') AND [embase]/lim	49 370
#2	('relugolix'/exp OR 'relugolix') AND [embase]/lim	433
#3	#1 AND #2	107

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#4	#3 AND 'systematic review'/de AND [embase]/lim	10

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

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

Badania pierwotne

Tab. 35. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Uwagi
Giudice 2022	SPIRIT 1 i 2	Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, Brown E, Dynowski K, Wilk K, Li Y, Mathur V, Warsi QA, Wagman RB, Johnson NP. Once daily oral relugoliks combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). Lancet. 2022 Jun 18;399(10343):2267-2279. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00622-5. Erratum in: Lancet. 2022 Aug 27;400(10353):660. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01581-1. PMID: 35717987.	Skuteczność i bezpieczeństwo dla interwencji
Osuga 2021	Osuga 2021	Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugoliks, an oral gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor antagonist, in women with endometriosis-associated pain: phase 2 safety and efficacy 24-week results. BMC Womens Health. 2021;21(1):250. Published 2021 Jun 21.	Skuteczność i bezpieczeństwo dla komparatora
Osuga 2021a	Osuga 2021a	Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugoliks, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Fertil Steril. 2021;115(2):397-405.	Skuteczność i bezpieczeństwo dla komparatora
Długi 1990	Długi 1990	Długi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Lupron Study Group. Fertil Steril. 1990 Sep;54(3):419-27. doi: 10.1016/s0015-0282(16)53755-8. PMID: 2118858.	Skuteczność i bezpieczeństwo dla komparatora
D'Hooghe 2019	TERRA	D'Hooghe T, Fukaya T, Osuga Y, et al. Efficacy and safety of ASP1707 for endometriosis-associated pelvic pain: the phase II randomized controlled TERRA study. Hum Reprod. 2019;34(5):813-823.	Skuteczność i bezpieczeństwo dla komparatora
Acs 2015	Acs 2015	Ács N, O'Brien C, Jiang P, et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagoliks, an Oral GnRH Antagonist: Results from a Phase 2, Randomized Controlled Study. Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. 2015;7(2):56-62.	Skuteczność i bezpieczeństwo dla komparatora
Badania wykorzystane w zakresie poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa			
Becker 2024	SPIRIT LTE	Becker CM, Johnson NP, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Abrao MS, Wilk K, Imm SJ, Mathur V, Perry JS, Wagman RB, Giudice LC. Two-year efficacy and safety of relugoliks combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study. Hum Reprod. 2024 Mar 1;39(3):526-537. doi: 10.1093/humrep/dead263. PMID: 38243752; PMCID: PMC10905503.	Skuteczność i bezpieczeństwo - faza przedłużona badań SPIRIT 1 i SPIRIT 2 (80 tygodni)
As-Sanie 2024	SPIRIT LTE	Sawsan As-Sanie, Mauricio S. Abrao, Galina Reznichenko, Krzysztof Wilk, Yi Zhong, Julie Perry, Elke Hunsche, Graziella Soulban, Christian M. Becker, Impact of Relugoliks Combination Therapy on Functioning and Quality of Life in Women with Endometriosis-Associated Pain., Fertility and Sterility, 2024. ISSN 0015-0282, https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.06.009 .	Jakość życia - faza przedłużona badań SPIRIT 1 i SPIRIT 2 (80 tygodni)

Badania efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano żadnego opracowania z zakresu efektywności praktycznej spełniającego założone kryteria włączenia.

Opracowania wtórne

Tab. 36. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja
Viviano 2024	Viviano M, Benagiano G, Guo SW, Pluchino N. Why do oestrogens matter: systematic review and meta-analysis assessing GnRH antagonists, considering add-back therapy, for endometriosis-associated pain. Reprod Biomed Online. 2024 Jun 12;49(4):104321. doi: 10.1016/j.rbmo.2024.104321. Epub ahead of print. PMID: 39098266.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 37. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Alkatout 2013	Alkatout I, Mettler L, Beteta C, et al. Combined surgical and hormone therapy for endometriosis is the most effective treatment: prospective, randomized, controlled trial. <i>J Minim Invasive Gynecol.</i> 2013;20(4):473-481.	Niewłaściwa populacja, nie wszystkie pacjentki włączone do badania cierpiały z powodu bolesnego miesiączkowania/bólu miednicy/brzucha. W badaniu uwzględniono pacjentki z objawową endometriozą, zdefiniowaną jako ból i/lub niepłodność.
Angioni 2015	Angioni S, Pontis A, Dessole M, Surico D, De Cicco Nardone C, Melis I. Pain control and quality of life after laparoscopic en-block resection of deep infiltrating endometriosis (DIE) vs. incomplete surgical treatment with or without GnRHa administration after surgery. <i>Arch Gynecol Obstet.</i> 2015;291(2):363-370.	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych.
Bergqvist 1998	Bergqvist A, Bergh T, Hogström L, Mattsson S, Nordenskjöld F, Rasmussen C. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. <i>Fertil Steril.</i> 1998;69(4):702-708.	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych.
Busacca 2001	Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, et al. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. <i>Hum Reprod.</i> 2001;16(11):2399-2402.	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych.
Harada 2022	Harada T, Osuga Y, Suzuki Y, Fujisawa M, Fukui M, Kitawaki J. Relugoliks, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain compared with leuprolide in Japanese women: a phase 3, randomized, double-blind, noninferiority study. <i>Fertil Steril.</i> 2022;117(3):583-592.	Niewłaściwa interwencja, relugoliks w monoterapii.
Ling 1999	Ling FW. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. <i>Pelvic Pain Study Group. Obstet Gynecol.</i> 1999;93(1):51-58.	Niewłaściwa populacja, w badaniu uwzględniono pacjentów z i bez endometriozy. Tylko jeden punkt końcowy raportowano z podziałem na pacjentów z i bez endometriozy - punkt końcowy nie pokrywa się z danymi raportowanymi dla relugoliku.
Loverro 2008	Loverro G, Carriero C, Rossi AC, Putignano G, Nicolardi V, Selvaggi L. A randomized study comparing triptorelin or expectant management following conservative laparoscopic surgery for symptomatic stage III-IV endometriosis. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.</i> 2008;136(2):194-198.	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych.
Miller 2000	Miller JD. Quantification of endometriosis-associated pain and quality of life during the stimulatory phase of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2000;182(6):1483-1488.	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych oraz sposób raportowania wyników uniemożliwiający policzenie własnych statystyk/brak statystyk raportowanych przez autorów badania.
NCT02203331	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02203331	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych.

Sesti 2007	Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T, et al. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. Fertil Steril. 2007;88(6):1541-1547.	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Punkt końcowe raportowane w sposób uniemożliwiający policzenie jakichkolwiek statystyk porównawczych, autorzy badania nie przedstawili własnych statystyk.
Sesti 2009	Sesti F, Capozzolo T, Pietropolli A, Marziali M, Bollea MR, Piccione E. Recurrence rate of endometrioma after laparoscopic cystectomy: a comparative randomized trial between post-operative hormonal suppression treatment or dietary therapy vs. placebo. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009;147(1):72-77.	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych.
Shaw 2001	Shaw R, Garry R, McMillan L, Sutton C, Wood S, Harrisonm R, Das R. A prospective randomized open study comparing goserelin (Zoladex) plus surgery and surgery alone in the management of ovarian endometriomas. Gynaecological Endoscopy, 2001, 10(3):151 - 157.	Niewłaściwa populacja, w badaniu uwzględnio zarówno pacjentów z objawową jak i nieobjawową endometriozą.
Vercellini 1999	Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, Radici E, Belloni C, Sismondi P. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. Br J Obstet Gynaecol. 1999;106(7):672-677.	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego. Brak pokrywających się punktów końcowych.
Giudice 2023	Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, et al. A Plain Language Summary to learn about relugolix combination therapy for the treatment of pain associated with endometriosis. Pain Manag. 2023;13(11):631-640.	Streszczenie publikacji SPIRIT 1 i SPIRIT 2. Podsumowanie graficzne.

Badania efektywności praktycznej

Tab. 38. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Hudecek 2023	Hudeček R, Klát J, Pohl K, Prokopenko A, Mikulášek L, Šimová S, Krčál P, Ševčík A, Tomeš P. Relugoliks combination therapy and symptoms of uterine myomatosis - selected case reports of indication spectrum and treatment outcomes. Ceska Gynekol. 2023;88(5):359-370. English. doi: 10.48095/cccg2023359. PMID: 37932053.	Studium przypadku
Whitaker 2022	Whitaker LHR, Saraswat L, Horne AW. Combination GnRH antagonists for endometriosis: Balancing efficacy with side effects. Cell Rep Med. 2022 Sep 20;3(9):100748. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100748. PMID: 36130483; PMCID: PMC9512692.	Artykuł poglądowy.
Rzewuska 2023	Rzewuska AM, Żybowska M, Sajkiewicz I, Spiechowicz I, Żak K, Abramiuk M, Kułak K, Tarkowski R. Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonists—A New Hope in Endometriosis Treatment? Journal of Clinical Medicine. 2023; 12(3):1008. https://doi.org/10.3390/jcm12031008	Publikacja mająca cechy przeglądu.
Edi 2022	Edi R, Cheng T. Endometriosis: Evaluation and Treatment. Am Fam Physician. 2022 Oct;106(4):397-404. PMID: 36260896.	Artykuł poglądowy.
Matsushima 2024	Matsushima T, Nagashima A, Harigane E, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonist (relugoliks) for treatment of uterine adenomyosis with symptomatic endometriosis. Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. 2024;16(2):112-116. doi:10.1177/22840265241249239	Niewłaściwa interwencja (relugoliks w monoterapii).
Burghaus 2024	Burghaus, S., Beckmann, M.W. Medikamentöse Therapie der Endometriose. Gynäkologie 57, 146-153 (2024). https://doi.org/10.1007/s00129-024-05198-x	Publikacja mająca cechy przeglądu.
Hale 2023	Hale K. The Role of Pharmacotherapy in Endometriosis. U.S. Pharmacist (2023) 48:9 (48-57). Date of Publication: 1 Sep 2023. https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2025928926&from=export.	Artykuł poglądowy.
Felberbaum 2022	Felberbaum R.; Küpker W.; Diedrich K. "The new kids on the block": Elagoliks and Relugoliks are changing the treatment of endometriosis and uterine fibroids ORIGINAL (NON-ENGLISH) TITLE „The new kids on the block“: Elagoliks und Relugoliks verändern die Behandlung von Endometriose und Uterus myomatosis. Gynakologische Endokrinologie (2022) 20:2 (154-156). Date of Publication: 1 May. http://dx.doi.org/10.1007/s10304-022-00448-4	Publikacja mająca cechy przeglądu.
Evangelisti 2021	Evangelisti G.; Ferrero S.; Barra F. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor antagonist Treatment of uterine fibroids Treatment of endometriosis. Drugs of the Future (2021) 46:11 (871-883). Date of Publication: 1 Nov 2021. http://dx.doi.org/10.1358/dof.2021.46.11.3331001	Niewłaściwa interwencja (Linzagoliks).

Opracowania wtórne

Tab. 39. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Thiel 2024	Thiel PS, Donders F, Kobylanski A, et al. The Effect of Hormonal Treatment on Ovarian Endometriomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Minim Invasive Gynecol.</i> 2024;31(4):273-279.	Niewłaściwa interwencja, relugoliks w monoterapii.
Blair 2024	Blair HA. Relugoliks/Estradiol/Norethisterone Acetate: A Review in Endometriosis-Associated Pain. <i>Drugs.</i> 2024 Apr;84(4):449-457. doi: 10.1007/s40265-024-02018-3. Epub 2024 Apr 9. Erratum in: <i>Drugs.</i> 2024 May;84(5):623.	Przegląd niesystematyczny, ocena leku.
Goenka 2017	Goenka L, George M, Sen M. A peek into the drug development scenario of endometriosis - A systematic review. <i>Biomed Pharmacother.</i> 2017 Jun;90:575-585. doi: 10.1016/j.biopha.2017.03.092. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28407578.	Brak informacji dotyczących interwencji.
Eberle 2023	The Effect of Medical Management on Endometrioma Size: A Systematic Review and MetaAnalysis. Eberle A, Nguyen DB, Mansour F, Papillon-Smith J, Krishnamurthy S, Zakhari A. McGill University Health Center, Montreal, QC, Canada; Department of Obstetrics & Gynecology, Royal Victoria Hospital Glen Site - McGill University Health Center, Montreal, QC, Canada.	Abstrakt. Brak danych dla interwencji.
Pluchino 2016	Pluchino N, Freschi L, Wenger JM, Streuli I. Innovations in classical hormonal targets for endometriosis. <i>Expert Rev Clin Pharmacol.</i> 2016;9(2):317-27. doi: 10.1586/17512433.2016.1129895. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26645363.	Przegląd niesystematyczny. Niewłaściwa interwencja.
Ferreira 2022	Arjona Ferreira JC, Migoya E. Development of relugoliks combination therapy as a medical treatment option for women with uterine fibroids or endometriosis. <i>F S Rep.</i> 2022 Nov 21;4(2 Suppl):73-82. doi: 10.1016/j.xfre.2022.11.010. PMID: 37223761; PMCID: PMC10201285.	Przegląd niesystematyczny. Brak informacji na temat przeszukiwanych baz danych. Przegląd dotyczy programu rozwoju relugoliku w zakresie zdrowia kobiet.
Rzewuska 2023	Rzewuska AM, Żybowska M, Sajkiewicz I, Spiechowicz I, Żak K, Abramiuk M, Kułak K, Tarkowski R. Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonists—A New Hope in Endometriosis Treatment? <i>Journal of Clinical Medicine.</i> 2023; 12(3):1008. https://doi.org/10.3390/jcm12031008	Praca pogładowa. Przegląd niesystematyczny.
Othman 2024	Othman ER, Al-Hendy A, Mostafa R, Lambalk CB, Mijatovic V. Oral GnRH Antagonists in Combination with Estradiol and Norethindrone Acetate for Pain Relief Associated with Endometriosis: A Review of Evidence of a Novel Class of Hormonal Agents. <i>Int J Womens Health.</i> 2024;16:309-321.	Praca pogładowa. Przegląd niesystematyczny.
Vercellini 2023	Vercellini P, Bandini V, Buggio L, Barbara G, Berlanda N, Dridi D, Frattaruolo MP, Somigliana E. Mitigating the economic burden of GnRH agonist therapy for progestogen-resistant endometriosis: why not? <i>Hum Reprod Open.</i> 2023 Mar 14;2023(2):hoad008. doi: 10.1093/hropen/hoad008. PMID: 37016694; PMCID: PMC10067151.	Niewłaściwa interwencja (relugoliks w monoterapii)
Donnez 2021	Donnez J, Dolmans MM. Endometriosis and Medical Therapy: From Progestogens to Progesterone Resistance to GnRH Antagonists: A Review. <i>J Clin Med.</i> 2021 Mar 5;10(5):1085. doi: 10.3390/jcm10051085. PMID: 33807739; PMCID: PMC7961981.	Praca pogładowa. Przegląd niesystematyczny.

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 40. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT03204318	SPIRIT 1: Efficacy and Safety Study of Relugoliks in Women With Endometriosis-Associated Pain	Relugoliks + estradiol + octan noretysteronu	Placebo	Tak	Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, Brown E, Dynowski K, Wilk K, Li Y, Mathur V, Warsi QA, Wagman RB, Johnson NP. Once daily oral relugoliks combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). Lancet. 2022 Jun 18;399(10343):2267-2279. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00622-5. Erratum In: Lancet. 2022 Aug 27;400(10353):660. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01581-1. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. F1000Res. 2019 Apr 23;8:F1000 Faculty Rev-529. doi: 10.12688/f1000research.14817.1. eCollection 2019	Zakończone
NCT03204331	SPIRIT 2: Efficacy and Safety Study of Relugoliks in Women With Endometriosis-Associated Pain	Relugoliks + estradiol + octan noretysteronu	Placebo	Tak	Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, Brown E, Dynowski K, Wilk K, Li Y, Mathur V, Warsi QA, Wagman RB, Johnson NP. Once daily oral relugoliks combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). Lancet. 2022 Jun 18;399(10343):2267-2279. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00622-5. Erratum In: Lancet. 2022 Aug 27;400(10353):660. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01581-1	Zakończone
NCT03654274	SPIRIT EXTENSION: Efficacy and Safety Extension Study of Relugoliks in Women With Endometriosis-Associated Pain	Relugoliks + estradiol + octan noretysteronu	-	Tak	Becker CM, Johnson NP, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Abrao MS, Wilk K, Imm SJ, Mathur V, Perry JS, Wagman RB, Giudice LC. Two-year efficacy and safety of relugoliks combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study. Hum Reprod. 2024 Mar 1;39(3):526-537. doi: 10.1093/humrep/dead263. PMID: 38243752; PMCID: PMC10905503. Sawsan As-Sanie, Mauricio S. Abrao, Galina Reznichenko, Krzysztof Wilk, Yi Zhong, Julie Perry, Elke Hunsche, Graziella Soulban, Christian M. Becker, Impact of Relugoliks Combination Therapy on Functioning and Quality of Life in Women with Endometriosis-Associated Pain. Fertility and Sterility 2024, ISSN 0015-0282, https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.06.009 .	Zakończone

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT04756037	Study of the Safety and Contraceptive Efficacy of Relugoliks Combination Therapy in Women With Uterine Fibroids or Endometriosis Who Are at Risk for Pregnancy (SERENE)	Relugoliks + estradiol + octan noretysteronu	-	Nie	-	Aktywne, nie rekrutujące
NCT06439524	The Effect of Medical Management Following Excisional Surgery for Endometriosis: A Randomized Controlled Trial	Relugoliks + estradiol + octan noretysteronu	-	Nie	-	Rekrutujące
NCT05862272	A Phase 3B Study to Evaluate Bone Mineral Density With Long-Term Use of Relugoliks Combination Tablet in Women With Uterine Fibroids or Endometriosis	Relugoliks + estradiol + octan noretysteronu	-	Nie	-	Rekrutujące

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 41. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
MVT-601-3103	SPIRIT EXTENSION: An International Phase 3 Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Extension Study to Evaluate Relugoliks Co-Administered with Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain	Relugoliks + estradiol + octan noretysteronu	-	Tak	-	Zakończone
MVT-601-3101	SPIRIT 1: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugoliks Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain	Relugoliks + estradiol + octan noretysteronu	Placebo	Tak	-	Zakończone

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
MVT-601-3102	SPIRIT 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugoliks Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain	Relugoliks + estradiol + octan noretysteronu	Placebo	Tak	-	Zakończone

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

Tab. 42. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
SPIRIT 1 i SPIRIT 2	- Kobiety w wieku przedmenopauzalnym od 18 do 50 roku życia w dniu podpisania formularza świadomej zgody. - Zgoda na stosowanie wyłącznie leków przeciwbólowych określonych w badaniu bez stwierdzonej nietolerancji na te leki. - Pacjentka ma zdiagnozowaną endometriozę i w ciągu 10 lat przed podpisaniem formularza świadomej zgody miała chirurgiczną lub bezpośrednią ocenę i/lub histopatologiczne potwierdzenie endometriozy np. podczas laparoskopii lub laparotomii. - W okresie wstępnym (od 35 do 70 dni przed rozpoczęciem leczenia) pacjentka uzyskała wynik NRS w skali bolesnego miesiączkowania $\geq 4,0$ przez co najmniej 2 dni oraz: - średni wynik w skali NRS NMPP $\geq 2,5$ lub, - średni wynik w skali NRS NMPP $\geq 1,25$ i wynik w skali NRS NMPP $\geq 5,0$ przez ≥ 4 dni.	- Przewlekły ból miednicy w wywiadzie, który nie jest spowodowany endometriozą. - Występujący przewlekły lub często nawracający ból, inny niż endometrioza, który jest leczony opioidami lub wymaga stosowania leków przeciwbólowych przez ≥ 7 dni w miesiącu. - Pacjentka przeszła zabieg chirurgiczny w celu leczenia endometriozy w ciągu 3 miesięcy przed wizytą przesiewową. - Obecność (również w wywiadzie) osteoporozy lub innej metabolicznej choroby kości. - Pacjentka ma klinicznie istotne schorzenie ginekologiczne, inne niż endometrioza, zidentyfikowane podczas badania przesiewowego lub dopochwowego badania ultrasonograficznego lub biopsji endometrium.
SPIRIT LTE	- Ukończenie 24-tygodniowego leczenia badanym lekiem w ramach badań macierzystych SPIRIT 1 lub SPIRIT 2. - Pacjentka nie przewiduje poddania się operacji ginekologicznej lub innym zabiegom chirurgicznym w celu leczenia endometriozy (w tym ablacji, golenia lub wycięcia) podczas badania w tym w okresie obserwacji oraz nie chce takiego leczenia w tym czasie. - Pacjentka wyraziła zgodę na dalsze stosowanie wyłącznie leków przeciwbólowych określonych w badaniu i nie stwierdzono u niej nietolerancji na te leki.	- Pacjentka przeszła zabieg chirurgiczny w celu leczenia endometriozy w dowolnym momencie podczas badania macierzystego SPIRIT 1 i SPIRIT 2. - Występujący przewlekły ból lub często nawracający ból inny niż endometrioza, który jest leczony opioidami lub wymaga stosowania leków przeciwbólowych przez ≥ 7 dni w miesiącu. - Wynik $Z < -2,0$ lub spadek gęstości mineralnej kości o $\geq 7\%$ w stosunku do wartości wyjściowej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, biodrze całkowitym lub szyjce kości udowej na podstawie oceny gęstości mineralnej kości przeprowadzonej metodą DXA w 24. tygodniu badania macierzystego. - Jakiegokolwiek przeciwwskazania do leczenia niskimi dawkami E2 i NETA, w tym: - znany, podejrzewany lub występujący w przeszłości rak piersi; - znany lub podejrzewany nowotwór estrogenozależny;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		- aktywna zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna lub historia tych schorzeń przed wizytą w 24. tygodniu / wizytą początkową; - choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic w wywiadzie lub czynna choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic, w tym udar mózgu i zawał mięśnia sercowego; - znana reakcja anafilaktyczna lub obrzęk naczynioruchowy lub nadwrażliwość na E2 lub NETA; - znany niedobór białka C, białka S lub antytrombiny lub inne znane zaburzenia trombofilii, w tym czynnik V Leiden; - migrena z aurą; - porfiria w wywiadzie; - wystąpiła którakolwiek z poniższych klinicznych nieprawidłowości laboratoryjnych podczas wizyty w 20. tygodniu badania macierzystego lub, jeśli jest dostępna, podczas późniejszej wizyty w jednym z badań macierzystych (SPIRIT 1, SPIRIT 2): - aminotransferaza alaninowa lub aminotransferaza asparaginianowa > 2,0-krotności górnej granicy normy (GGN); lub - Bilirubina (bilirubina całkowita) > 1,5 x GGN (lub > 2,0 x ULN, jeśli wtórna do zespołu Gilberta lub wzorzec zgodny z zespołem Gilberta).
Długi 1990	- Odczuwanie bólu wtórnego do endometriozy, stwierdzonego za pomocą laparoskopii, która została wykonana w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania. - Występowanie umiarkowanego lub silnego niemiesiączkowego bólu miednicy. - Dyspareunia lub tkliwość miednicy zgodnie ze skalą Biberoglu i Behrman. - Pacjentki sklasyfikowane jako umiarkowane lub ciężkie z powodu bolesnego miesiączkowania mogły być również uwzględnione, jeśli występował u nich również ból miednicy, dyspareunia lub tkliwość miednicy. - Kobiety niebędące w ciąży, niebędące w okresie laktacji, w wieku co najmniej 18 lat, nieleczone octanem leuprolidu lub innym agonistą GnRH. - Kobiety z nienaruszonym co najmniej jednym jajnikiem. - Kobiety nieleczone z powodu endometriozy ciągu 3 miesięcy przed przystąpieniem do badania (medycznie ani chirurgicznie).	Jeśli pacjentka była wcześniej leczona przez ponad 3 miesiące przed rozpoczęciem badania lub jeśli przyjmowała doustne środki antykoncepcyjne lub była w ciąży, musiała wznowić normalne miesiączkowanie przez co najmniej dwa cykle przed rozpoczęciem badania, a diagnostyczna laparoscopia musiała zostać wykonana po przerwaniu leczenia.
Osuga 2021a	- Japońskie kobiety przed menopauzą w wieku ≥ 20 lat. - Regularne cykle miesiączkowe (25-38 dni).	Mieralne mięśniaki macicy o najdłuższej średnicy ≥ 3 cm.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- Rozpoznanie endometriozy w ciągu ostatnich 5 lat (potwierdzone laparotomią, laparoskopią lub rezonansem magnetycznym wykrywającym torbiele czekoladowe jajników). - Bolesne miesiączkowanie i ból miednicy spowodowany endometriozą, z których jeden lub oba były co najmniej umiarkowane, jak określono przez badacza przy użyciu skali Biberoglu i Behrmana (B&B).	- Ból podbrzusza spowodowany zespołem jelita drażliwego lub ciężkim śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego. - Zaburzenia czynności tarczycy. - Choroba zapalna miednicy mniejszej. - Dodatni wynik testu rozmazu Papanicolaou. - Histerektomia lub obustronna ooforektomia w wywiadzie. - Poważne zaburzenia sercowo-naczyniowe, wątrobowe, nerkowe lub hematologiczne.
TERRA	- Pisemny formularz świadomej zgody. - Kobieta w wieku od 18 (20 w Japonii) do 45 lat włącznie. - Zdiagnozowana chirurgicznie (laparoscopia, laparotomia) endometrioza w ciągu 5 lat przed podpisaniem świadomej zgody. - Raport pacjentki o regularnych cyklach menstruacyjnych (24-35 dni włącznie). - Umiarkowany do ciężkiego ból związany z endometriozą (bolesne miesiączkowanie i niemiesiączkowy ból miednicy) i prawdopodobnie spełniający kryterium włączenia w opinii badacza. - Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie niehormonalne metody antykoncepcyjne w celu zapobiegania ciąży. Antykoncepcja musiała być stosowana przez cały czas trwania badania, począwszy od badania przesiewowego lub przed nim oraz przez 42 dni po przyjęciu ostatniej dawki. Niehormonalne metody antykoncepcji zdefiniowano jako: - Pacjent przeszedł chirurgiczną sterylizację, - Partner seksualny uczestnika został poddany sterylizacji chirurgicznej (co najmniej 12 tygodni przed podpisaniem świadomej zgody), - Prezerwatywa, - Niehormonalna wkładka wewnątrzmaciczna. - Chęć i zdolność do prawidłowego wypełnienia dziennika elektronicznego i kwestionariuszy. Pacjent kwalifikował się do randomizacji, jeśli na podstawie dziennika wprowadzonego podczas ostatniego pełnego cyklu miesiączkowego przed wizytą 2. (tj. okresem obserwacyjnym) zastosowano wszystkie poniższe kryteria: - Pacjentka cierpiała na związane z endometriozą bolesne miesiączkowanie i NMPP (NRS > 0 w obu domenach), z co najmniej jednym z poniższych:	- Hormonalne środki antykoncepcyjne lub inne leki mające wpływ na endokrynologię ginekologiczną w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badań przesiewowych, octan depotmedroksyprogesteronu lub danazol w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem badań przesiewowych, agonista hormonu uwalniającego gonadotropinę w ciągu 24 tygodni przed rozpoczęciem badań przesiewowych. - Karmienie piersią, ciąża w ciągu 24 tygodni przed podpisaniem świadomej zgody lub zamiar zajścia w ciążę w trakcie badania. - Operacja endometriozy w ciągu 4 tygodni przed podpisaniem świadomej zgody. - Znany współistniejący mięśniak macicy >3 cm. - Nieprawidłowe krwawienie z pochwy. - Histerektomia lub obustronne wycięcie jajników w wywiadzie. - Współistniejąca lub przebyta infekcja miednicy mniejszej w ciągu 8 tygodni przed podpisaniem świadomej zgody. - Klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniu ginekologicznym podczas badań przesiewowych, w tym nieprawidłowa cytologia szyjki macicy (rozmaz Pap III-V; płaskonabłonkowa zmiana śródnabłonkowa niskiego/wysokiego stopnia Bethesda lub rak). - Współistniejąca choroba z przewlekłym bólem brzucha pochodzenia innego niż endometrioza (np. zespół jelita drażliwego, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego). - Przeciwwskazania lub nadwrażliwość na analogi hormonu uwalniającego gonadotropiny lub ibuprofen. - Gruzołak przysadki mózgowej. - Stosowanie leków metabolizowanych wyłącznie przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) w ciągu 2 tygodni przed wizytą 2. (randomizacją). - Stosowanie leków przeciwzakrzepowych lub leków wpływających na gęstość mineralną kości (BMD) w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem badań przesiewowych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	▪ Umiarkowane lub ciężkie bolesne miesiączkowanie: Średnia NRS ≥ 4 (dla wszystkich dni miesiączkowych), ▪ Umiarkowane NMPP: NRS ≥ 4 przez co najmniej 7 dni bez miesiączki (niekoniecznie następujących po sobie), ▪ Ciężkie NMPP: NRS ≥ 7 przez co najmniej 3 dni bez miesiączki (niekoniecznie po sobie). ○ Potwierdzona długość cyklu miesiączkowego (24-35 dni włącznie).	• Współistniejąca lub wcześniejsza osteoporoza, utrata masy kostnej, inne choroby metaboliczne kości, choroby przytarczyc lub nieprawidłowości kręgosłupa lub biodra, które mogą wpływać na pomiar BMD kręgosłupa lędźwiowego lub kości udowej BMD T poniżej -1,5 w absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii. • Klinicznie istotne choroby układu sercowo-naczyniowego w ciągu ostatnich 24 tygodni przed podpisaniem świadomej zgody (np. zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze). • Skurczowe ciśnienie krwi w spoczynku ≥ 180 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi w spoczynku ≥ 110 mmHg. • Aktualna cukrzyca, zaburzenia psychiczne (w tym depresja w ciągu 52 tygodni przed podpisaniem świadomej zgody), zaburzenia krzepnięcia, zaburzenia czynności wątroby lub nerek. • Zaburzenia tarczycy, chyba że są odpowiednio leczone, stabilne przez 12 tygodni przed rozpoczęciem badań przesiewowych i nie wpływają na miesiączkę. • Aktywny nowotwór złośliwy lub historia nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed podpisaniem świadomej zgody. Historia raka płaskonabłonkowego skóry lub raka podstawonabłonkowego była dozwolona, jeśli uznano go za wyleczonego w momencie wyrażenia świadomej zgody. • Pacjent miał klinicznie istotne nieprawidłowości w 12-odprowadzeniowym elektrokardiogramie. • Średni odstęp QT skorygowany o częstość akcji serca według wzoru Bazetta (QTcB) lub odstęp QT skorygowany o częstość akcji serca według wzoru Fridericia (QTcF) > 450 ms w badaniu przesiewowym lub na początku badania. • Jakikolwiek inny klinicznie istotny stan, który w opinii badacza sprawia, że uczestnik nie nadaje się do udziału w badaniu. • Zaburzenia czynności wątroby lub żółtaczka, aminotransferaza alaninowa lub aminotransferaza asparaginianowa > 2 razy powyżej górnej granicy normy lub bilirubina całkowita $> 1,5$ razy powyżej górnej granicy normy. • Wcześniejsze lub równoczesne nadużywanie narkotyków (zdefiniowane jako używanie nielegalnych narkotyków) lub uzależnienie od alkoholu. • Wcześniejszy udział w tym badaniu lub innym badaniu z ASP1707. • Znana alergia na badany lek lub którykolwiek z jego składników.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Udział w jakimkolwiek interwencyjnym badaniu klinicznym lub leczenie jakimkolwiek badaniem lekiem w ciągu 30 dni lub pięciu okresów półtrwania lub okresu wymaganego przez lokalne przepisy, w zależności od tego, który z nich był dłuższy, przed wizytą przesiewową.
Acs 2015	• Kobiety w wieku 18-45 lat włącznie. • Endometrioza potwierdzona laparoskopowo w ciągu 60 tygodni od badania przesiewowego. • Całkowity wynik <i>Composite Pelvic Signs and Symptoms Score</i> (CPSSS) ≥ 6 z wynikiem ≥ 2 dla bolesnego miesiączkowania i wynikiem ≥ 1 dla bólu miednicy bez miesiączki. • Umiarkowany lub silny ból miednicy spowodowany endometriozą. • Regularny cykl menstruacyjny (23-33 dni). • Zgoda na stosowanie dwóch form niehormonalnej antykoncepcji podczas badania. • Świadoma zgoda na udział w badaniu.	• Przyjmowanie agonisty lub antagonisty GnRH lub danazolu w ciągu 6 miesięcy od badania przesiewowego, octanu medroksyprogesteronu w postaci depot w ciągu 3 miesięcy od badania przesiewowego lub stosowanie antykoncepcję hormonalną lub inną terapię hormonalną w ciągu 1 miesiąca od badania przesiewowego. • W przeszłości brak reakcji na leczenie agonistą lub antagonistą GnRH. • Operacja endometriozy w ciągu ostatniego miesiąca. • Stosowanie ogólnoustrojowych sterydów przewlekłe lub regularnie w ciągu 3 miesięcy. • Mięśniaki macicy lub inne zmiany w obrębie miednicy o średnicy ≥ 3 cm. • Odbita histerektomia lub ooforektomia. • Ból miednicy, który nie jest spowodowany endometriozą. • Niestabilny stan zdrowia lub choroba przewlekła. • Ciąża w ciągu ostatnich 6 miesięcy i obecnie karmienie piersią.

E2 - niska dawka estradiolu (ang. *low-dose estradiol*); NETA - octan noretindronu (ang. *norethindrone acetate*); GGN - górna granica normy; DXA - absorpcjometria promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii (ang. *dual-energy X-ray absorptiometry*); NRS - numeryczna skala oceny (ang. *numerical rating scale*); NMPP - niemiesiączkowy ból miednicy (ang. *non-menstrual pelvic pain*); EHP-30 - 30-punktowy kwestionariusz profilu zdrowotnego endometriozy (ang. *Endometriosis Health Profile 30-item Questionnaire*); GnRH - hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*); CPSSS - złożona ocena oznak i objawów miednicy (ang. *Composite Pelvic Signs and Symptoms Score*);

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 43. Wyjściowe dane demograficzne pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek, lata [średnia (SD)]	Wzrost, cm [średnia (SD)]	Waga, kg [średnia (SD)]	BMI, kg/m ² [średnia (SD)]	Rasa lub grupa etniczna* [n (%)]			Region geograficzny [n (%)]			Czas od chirurgicznego rozpoznania endometriozy - lata [n (%)]			Gęstość mineralna kości, Z score† [średnia (SD)]		
						Biała	Czarna	Inne	Ameryka Płn.	Europa	Pozostałe	Średnia (SD)	<5 lat	5-10 lat	Kręgosłup lędźwiowy - L1-L4	Kręgosłup lędźwiowy	Biodro
SPIRIT 1	Relugoliks-CT (212)	33,9 (6,3)	b.d.	b.d.	25,6 (6,0)	194 (92%)	13 (6%)	5 (2%)	40 (19%)	146 (69%)	26 (12%)	3,8 (3,2)	151 (71%)	61 (29%)	b.d.	0,17 (1,1)	-0,01 (0,9)
	Placebo (212)	34,2 (6,6)	b.d.	b.d.	26,1 (6,4)	193 (91%)	12 (6%)	7 (3%)	40 (19%)	143 (67%)	29 (14%)	3,8 (3,3)	148 (70%)	64 (30%)	b.d.	0,18 (1,1)	0,05 (0,9)
SPIRIT 2	Relugoliks-CT (206)	33,8 (6,7)	b.d.	b.d.	26,1 (6,5)	186 (90%)	14 (7%)	6 (3%)	50 (24%)	124 (60%)	32 (16%)	4,1 (3,5)	137 (67%)	69 (33%)	b.d.	0,23 (1,1)	0,10 (1,0)
	Placebo (204)	33,6 (6,5)	b.d.	b.d.	25,8 (6,0)	183 (90%)	12 (6%)	9 (4%)	49 (24%)	122 (60%)	33 (16%)	3,8 (3,0)	143 (70%)	61 (30%)	b.d.	0,35 (1,0)	0,12 (1,0)
SPIRIT LTE	Placebo-Relugoliks CT (275)	34,3 (6,48)	b.d.	b.d.	26,3 (6,5)	248 (90%)	13 (5%)	14 (6%)	56 (20%)	b.d.	219 (80%)	3,9 (3,2)	188 (68%)	87 (32%)	1,14 (0,15)	0,30 (1,0)	0,09 (0,9)
	Relugoliks CT (277)	34,1 (6,55)	b.d.	b.d.	25,6 (6,0)	254 (92%)	17 (6%)	6 (2%)	48 (17%)	b.d.	229 (83%)	4,0 (3,5)	188 (68%)	89 (32%)	1,14 (0,16)	0,18 (1,1)	0,03 (0,9)
Długi 1990	Octan leuprolidu (28)	29,8 (1,0)	165 (1,3)	63,5 (2,0)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	35%^	21%^	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (24)	30,2 (1,0)	162,3 (1,3)	63,3 (2,1)													
Acs 2015	Elagoliks 150 mg (41)	31,7	b.d.	b.d.	22,6	41 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek, lata [średnia (SD)]	Wzrost, cm [średnia (SD)]	Waga, kg [średnia (SD)]	BMI, kg/m ² [średnia (SD)]	Rasa lub grupa etniczna* [n (%)]			Region geograficzny [n (%)]			Czas od chirurgicznego rozpoznania endometriozy - lata [n (%)]			Gęstość mineralna kości, Z score† [średnia (SD)]		
						Biała	Czarna	Inne	Ameryka Płn.	Europa	Pozostałe	Średnia (SD)	<5 lat	5-10 lat	Kręgosłup lędźwiowy - L1-L4	Kręgosłup lędźwiowy	Biodro
	Elagoliks 250 mg (43)					43 (100%)	0 (0%)	0 (0%)									
	Octan leuproliny (44)					44 (100%)	0 (0%)	0 (0%)									
	Placebo (43)					43 (100%)	0 (0%)	0 (0%)									
Osuga 2021a	Relugoliks-CT 10 mg (103)	35,3 (6,2)	b.d.	b.d.	21,5 (3,3)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	3,8 (5,0) ^{^^}	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Relugoliks-CT 20 mg (100)	35,1 (6,8)			20,4 (2,5)							3,2 (3,8) ^{^^}					
	Relugoliks-CT 40 mg (103)	35,6 (6,0)			21,6 (3,1)							4,3 (5,5) ^{^^}					
	Octan leuproliny (82)	36,1 (6,1)			21,8 (3,4)*							2,9 (3,8) ^{^^}					
	Placebo (99)	35,7 (6,1)			21,1 (3,0)**							3,9 (4,7) ^{^^}					
TERRA	ASP1707 3 mg (86)	34,7 (22-45)#	164,7 (151-186)#	62,7 (42-97)#	23,1 (17-38)#	61 (71%)	b.d.	25 (29%)	b.d.	b.d.	b.d.	4,2 (0,1-17,8)#'	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	ASP1707 5 mg (91)	33,3 (19-45)#	164,6 (150-180)#	61,8 (40-90)#	22,8 (16-32)#	65 (71%)		26 (29%)				2,9 (0,1-15,8)#'					

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek, lata [średnia (SD)]	Wzrost, cm [średnia (SD)]	Waga, kg [średnia (SD)]	BMI, kg/m ² [średnia (SD)]	Rasa lub grupa etniczna* [n (%)]			Region geograficzny [n (%)]			Czas od chirurgicznego rozpoznania endometriozy - lata [n (%)]			Gęstość mineralna kości, Z score† [średnia (SD)]		
						Biała	Czarna	Inne	Ameryka Płn.	Europa	Pozostałe	Średnia (SD)	<5 lat	5-10 lat	Kręgosłup lędźwiowy - L1-L4	Kręgosłup lędźwiowy	Biodro
	ASP1707 10 mg (90)	34,2 (20-45)#	164,2 (153-180)#	63,5 (36-110)#	23,5 (15-42)#	65 (72%)		25 (28%)				3,5 (0,1-22,2)#'					
	ASP1707 15 mg (88)	33,7 (18-45)#	164,5 (149-183)#	61,0 (44-90)#	22,6 (17-33)#	63 (72%)		25 (28%)				2,7 (0,1-11,7)#'					
	Octan leuproreliny (89)	33,1 (19-45)#	165,6 (147-180)#	62,2 (37-95)#	22,6 (17-35)#	65 (73%)		24 (27%)				3,2 (0,1-15,2)#'					
	Placebo (88)	33,5 (18-45)#	164,2 (149-180)#	62,5 (44-113)#	23,2 (18-37)#	64 (73%)		24 (27%)				3,3 (0,1-23,2)#'					

Relugoliks-CT - terapia skojarzona relugoliku (*relugoliks combination therapy*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); n - liczba pacjentów; CT- terapia skojarzona (ang. *combination therapy*); b.d. - brak danych

*Rasa została podana przez pacjenta. „Inne” obejmuje Azjatów, Indian amerykańskich lub rdzennych mieszkańców Alaski, rdzennych mieszkańców Hawajów lub innych wysp Pacyfiku i innych. Wyjątek stanowi badanie TERRA, w którym zastosowano inny podział ras z tego względu dla tego badania w tabeli uwzględniono jedynie dane dla rasy białej, a całą resztę zakwalifikowano jako „inne”.

†Z score są oparte na analizie skorygowanych danych dotyczących gęstości mineralnej kości, ocenionych przez centralne laboratorium radiologiczne.

^Diagnoza była potwierdzona laparoskopowo. Brak podanych liczb pacjentów.

* Dane przedstawiono dla 81 pacjentów.

** Dane przedstawiono dla 97 pacjentów.

^^Diagnoza była potwierdzona przez laparotomię, laparoskopię lub wykrycie torbieli jajników podczas badania rezonansem magnetycznym.

Dane podano jako średnia (min-max).

' Przeliczono z miesięcy ([mśc]/12).

Tab. 44 Wyjściowe dane demograficzne c.d.

Badanie	Grupa badana (n)	Bolesne miesiączkowanie - wynik w skali NRS ^y			Ból w obrębie miednicy (niemiesiączkowy) - wynik w skali NRS ^y			Dyspareunia - wynik w skali NRS ^y			Domena bólu w skali EHP-305		
		Średnia (SD)	<7 [n (%)]	≥7 [n (%)]	Średnia (SD)	<4 [n (%)]	≥4 [n (%)]	Średnia (SD)	<7 [n (%)]	≥7 [n (%)]	Średnia (SD)	<50 [n (%)]	≥50 [n (%)]
SPIRIT 1	Relugoliks-CT (212)	7,2 (1,7)	84 (40%)	128 (60%)	5,9 (2,0)	43 (20%)	169 (80%)	5,7 (2,3)	112/174 (64%)	62/174 (36%)	58,3 (16,7)	60/208 (29%)	148/208 (71%)
	Placebo (212)	7,1 (1,7)	90 (43%)	122 (58%)	5,8 (1,8)	43 (20%)	169 (80%)	5,7 (2,3)	113/165 (68%)	52/165 (32%)	55,5 (16,0)	67/208 (32%)	141/208 (67%)
SPIRIT 2	Relugoliks-CT (206)	7,1 (1,6)	92 (45%)	114 (55%)	5,8 (1,9)	42 (20%)	164 (80%)	5,5 (2,3)	127/173 (73%)	46/173 (27%)	56,2 (17,1)	62/203 (31%)	141/203 (69%)
	Placebo (204)	7,0 (1,6)	96 (47%)	108 (53%)	5,5 (1,9)	45 (22%)	159 (78%)	5,3 (2,3)	131/162 (81%)	31/162 (19%)	55,0 (16,2)	74 (36%)	130 (64%)
SPIRIT LTE	Placebo-Relugoliks-CT (275)	7,2 (1,6)	112 (41%)	163 (59%)	5,7 (1,9)	57 (21%)	218 (79%)	b.d.	112 (41%)	163 (59%)	56,2* (14,9)	b.d.	b.d.
	Relugoliks-CT (277)	7,1 (1,7)	117 (42%)	160 (58%)	5,7 (1,9)	61 (22%)	216 (78%)	b.d.	117 (42%)	160 (58%)	57,3** (17,1)	b.d.	b.d.
Dlugi 1990	Octan leuprolidu (28)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (24)												
Acs 2015	Elagoliks 150 mg (41)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Elagoliks 250 mg (43)												
	Octan leuproreliny (44)												
	Placebo (43)												
Osuga 2021a	Relugoliks-CT 10 mg (103)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	28,6 (21,8)	b.d.	b.d.
	Relugoliks-CT 20 mg (100)										26,7 (18,6)		
	Relugoliks-CT 40 mg (103)										28,9 (20,1)		
	Octan leuproreliny (82)										26,5 (19,6)^		

Badanie	Grupa badana (n)	Bolesne miesiączkowanie - wynik w skali NRS ^Y			Ból w obrębie miednicy (niemiesiączkowy) - wynik w skali NRS ^Y			Dyspareunia - wynik w skali NRS ^Y			Domena bólu w skali EHP-30 [§]		
		Średnia (SD)	<7 [n (%)]	≥7 [n (%)]	Średnia (SD)	<4 [n (%)]	≥4 [n (%)]	Średnia (SD)	<7 [n (%)]	≥7 [n (%)]	Średnia (SD)	<50 [n (%)]	≥50 [n (%)]
	Placebo (99)										24,8 (20,0) ^{^^}		
TERRA	ASP1707 3 mg (86)	5,23'	b.d.	b.d.	3,66'	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	ASP1707 5 mg (91)	5,29'			3,90'								
	ASP1707 10 mg (90)	5,49'			3,72'								
	ASP1707 15 mg (88)	5,49'			3,81'								
	Octan leuproreliny (89)	5,75'			3,81'								
	Placebo (88)	5,95'			3,75'								

Mianowniki dla dyspareunii różnią się od sumy w kolumnie ze względu na podzbiór pacjentek, które były aktywne seksualnie z NRS >0, a mianowniki dla wyników domeny bólu EHP-30 różnią się od sumy w kolumnie z powodu braku danych wyjściowych EHP-30.

Relugoliks-CT - terapia skojarzona relugoliku (*relugoliks combination therapy*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); NRS - skala numeryczna (ang. *Numerical Rating Scale*); EHP - (ang. *30-item Endometriosis Health Profile*); n - liczba pacjentów; CT- terapia skojarzona (ang. *combination therapy*); b.d. -brak danych

^YWyniki dotyczące bolesnego miesiączkowania, dyspareunii i niemiesiączkowego bólu miednicy mogły wynosić od 0 (brak bólu) do 10 (ból tak silny, jak tylko można sobie wyobrazić) i były zapisywane w elektronicznym dzienniku.

[§] EHP-30 ocenia wpływ bólu na normalną codzienną aktywność, w tym zdolność do stania, siedzenia, chodzenia, ćwiczeń, snu, uczestniczenia w wydarzeniach społecznych i pracy oraz wpływ na apetyt, w zakresie od 0 (najgorszy stan zdrowia) do 100 (najlepszy stan zdrowia) na podstawie przekształconych wyników.

*Dane przedstawiono dla 274 kobiet.

**Dane przedstawiono dla 271 kobiet.

^ Dane przedstawiono dla 81 pacjentów.

^^ Dane przedstawiono dla 97 pacjentów.

^YWartości odczytane za pomocą programu WebPlotDigitizer (dostęp online: <https://web.eecs.utk.edu/~dcostine/personal/PowerDeviceLib/DigiTest/index.html>)

Tab. 45 Wyjściowe dane demograficzne c.d. - v.2.

Badanie	Grupa badana (n)	Stosowanie leków przeciwbólowych na początku badania¶ [n (%)]		Wyniki poszczególnych domen w skali EHP-30 [średnia (SD)]						Stężenie estradiolu w surowicy, pg/ml [mediana (min, max)]	Bolesne miesiączkowanie - wynik w zmodyfikowanej skali Biberoglu-Behrmana [średnia (SD)]	Ból w obrębie miednicy (niemiesiączkowy) - wynik w skali Biberoglu-Behrmana [średnia (SD)]
		Opioidy	Tylko leki nieopiodowe	Całkowity	Ból	Kontrola i bezsilność	Dobre samopoczucie emocjonalne	Wsparcie społeczne	Obraz samego siebie			
SPIRIT 1	Relugoliks-CT (212)	64 (30%)	128 (60%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (212)	52 (26%)	137 (65%)									
SPIRIT 2	Relugoliks-CT (206)	100 (49%)	97 (47%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (204)	95 (47%)	97 (48%)									
SPIRIT LTE	Placebo-Relugoliks-CT (275)	95 (35%)	245 (89%)	54,7 (16,5)*	56,2 (14,9)*	62,6 (21,0)*	48,7 (21,3)*	52,5 (25,8)*	48,1 (28,1)*	b.d.	b.d.	b.d.
	Relugoliks-CT (277)	109 (39%)	249 (90%)	56,0 (17,9)**	57,3 (17,1)**	64,4 (22,4)**	50,2 (22,0)**	52,9 (25,7)**	50,0 (27,0)**			
Długi 1990	Octan leuprolidu (28)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (24)											
Acs 2015	Elagoliks 150 mg (43)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	43,40 (2,5, 199,0)&	1,30^	1,06^
	Elagoliks 250 mg (43)									47,50 (12,4, 497,0)	1,12^	0,94^
	Octan leuproreliny (44)									46,20 (19,6, 154,0)#	1,28^	0,94^
	Placebo (43)									39,10 (12,0, 168,0)	1,39^	0,96^
Osuga 2021a	Relugoliks-CT 10 mg (103)	b.d.	b.d.	b.d.	28,6 (21,8)	27,4 (23,0)	21,8 (20,1)	16,5 (17,7)	15,9 (16,7)	45,69^	1,2 (0,5)	0,66 (0,46)

Badanie	Grupa badana (n)	Stosowanie leków przeciwbólowych na początku badania¶ [n (%)]		Wyniki poszczególnych domen w skali EHP-30 [średnia (SD)]						Stężenie estradiolu w surowicy, pg/ml [mediana (min, max)]	Bolesne miesiączkowanie - wynik w zmodyfikowanej skali Biberoglu-Behrmana [średnia (SD)]	Ból w obrębie miednicy (niemiesiączkowy) - wynik w skali Biberoglu-Behrmana [średnia (SD)]
		Opioidy	Tylko leki nieopiodowe	Całkowity	Ból	Kontrola i bezsilność	Dobre samopoczucie emocjonalne	Wsparcie społeczne	Obraz samego siebie			
	Relugoliks-CT 20 mg (100)				26,7 (18,6)	28,6 (22,5)	23,8 (19,3)	20,0 (20,6)	15,7 (18,1)	42,24^	1,2 (0,5)	0,63 (0,47)
	Relugoliks-CT 40 mg (103)				28,9 (20,1)	25,9 (21,2)	20,4 (17,5)	15,7 (18,7)	15,0 (18,7)	43,97^	1,2 (0,5)	0,65 (0,44)
	Octan leuproreliny (82)				26,5 (19,6)®	27,8 (22,9)®	21,2 (19,1)®	17,1 (20,3)®	16,3 (21,9)®	42,24^	1,2 (0,5)®	0,68 (0,55)®
	Placebo (99)				24,8 (20,0)'	25,8 (20,8)'	23,0 (20,0)'	17,7 (20,0)	19,4 (22,2)	41,03^	1,2 (0,4)'	0,65 (0,45)'
TERRA	ASP1707 3 mg (86)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	47,50^	b.d.	b.d.
	ASP1707 5 mg (91)									47,24^		
	ASP1707 10 mg (90)									42,89^		
	ASP1707 15 mg (88)									52,24^		
	Octan leuproreliny (89)									41,45^		
	Placebo (88)									45,92^		

Relugoliks-CT - terapia skojarzona relugoliku (*relugoliks combination therapy*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); NRS - skala numeryczna (ang. *Numerical Rating Scale*); EHP - (ang. *30-item Endometriosis Health Profile*); n - liczba pacjentów; CT- terapia skojarzona (ang. *combination therapy*); b.d. -brak danych

¶"Początek badania" odnosi się do 35-dniowego okresu wstępnego.

+, „Początek badania” odnosi się do czasu przed 35-dniowym okresem wstępnym, w którym pacjentom przypisano określone leki przeciwbólowe zgodnie z *Common Terminology for Adverse Events National Cancer Institute* (wersja 5.0).

|Obejmuje opioidy stosowane w monoterapii i opioidy plus leki nieopiodowe jako terapię skojarzoną.

*Dane przedstawiono dla 274 kobiet.

**Dane przedstawiono dla 271 kobiet.

Badanie	Grupa badana (n)	Stosowanie leków przeciwbólowych na początku badania [¶] [n (%)]		Wyniki poszczególnych domen w skali EHP-30 [średnia (SD)]						Stężenie estradiolu w surowicy, pg/ml [mediana (min, max)]	Bolesne miesiączkowanie - wynik w zmodyfikowanej skali Biberoglu-Behrmana [średnia (SD)]	Ból w obrębie miednicy (niemiesiączkowy) - wynik w skali Biberoglu-Behrmana [średnia (SD)]
		Opioidy	Tylko leki nieopiodowe	Całkowity	Ból	Kontrola i bezsilność	Dobre samopoczucie emocjonalne	Wsparcie społeczne	Obraz samego siebie			

[#]Dane przedstawiono dla 43 pacjentów.

[&]Dane przedstawiono dla 41 pacjentów.

[^] Wartości odczytane za pomocą programu WebPlotDigitizer (dostęp online: <https://web.eecs.utk.edu/~dcostine/personal/PowerDeviceLib/DigiTest/index.html>)

[®] Dane przedstawiono dla 81 pacjentów.

[^] Dane przedstawiono dla 97 pacjentów.

^{^^} Wartości dla szerszej populacji pacjentek - 103, 100, 103, 80 i 97 odpowiednio dla relugoliks 10 mg, relugoliks 20 mg, relugoliks 40 mg, octan leuproliny, placebo.

Tab. 46 Wyjściowe dane demograficzne c.d. - v.3.

Badanie	Grupa badana (n)	Ból w obrębie miednicy (niemiesiączkowy) związany z endometriozą - wynik w skali NRS [średnia]	Odsetek dni, w których stosowano leki przeciwbólowe [średnia (SD)]	Odsetek dni z jakimkolwiek krwawieniem z pochwy [średnia (SEM)]	Odsetek dni z obfitym krwawieniem z pochwy [średnia (SEM)]	Odsetek dni z umiarkowanym krwawieniem z pochwy [średnia (SEM)]	Odsetek dni z lekkim krwawieniem z pochwy [średnia (SEM)]	Przynajmniej 1 ciąża przed przystąpieniem do badania [%]	Odsetek pacjentów wcześniej leczonych na endometriozę [%] [#]	Tkliwość miednicy [n (%)]
SPIRIT 1	Relugoliks-CT (212)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (212)									
SPIRIT 2	Relugoliks-CT (206)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (204)									
SPIRIT LTE	Placebo-Relugoliks-CT (275)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Relugoliks-CT (277)									
Długi 1990	Octan leuprolidu (28)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	33%	67%	26/28 (93%)

Badanie	Grupa badana (n)	Ból w obrębie miednicy (niemiesiączkowy) związany z endometriozą - wynik w skali NRS [średnia]	Odsetek dni, w których stosowano leki przeciwbólowe [średnia (SD)]	Odsetek dni z jakimkolwiek krwawieniem z pochwy [średnia (SEM)]	Odsetek dni z obfitym krwawieniem z pochwy [średnia (SEM)]	Odsetek dni z umiarkowanym krwawieniem z pochwy [średnia (SEM)]	Odsetek dni z lekkim krwawieniem z pochwy [średnia (SEM)]	Przynajmniej 1 ciąża przed przystąpieniem do badania [%]	Odsetek pacjentów wcześniej leczonych na endometriozę [%]#	Tkliwość miednicy [n (%)]
	Placebo (24)									24/24 (100%)
Acs 2015	Elagoliks 150 mg (43)	3,7^	15,1% ± 3,1%	18,32% (1,14)	3,63% (0,99)	8,24% (1,09)	6,46% (0,08)	b.d.	b.d.	b.d.
	Elagoliks 250 mg (43)	3,3^	11,7% ± 2,6%	22,32% (1,68)	4,23% (0,74)	8,14% (0,88)	9,95% (1,08)			
	Octan leuproreliny (44)	3,1^	10,0% ± 2,1%	21,05% (1,87)	3,97% (0,70)	8,50% (0,89)	8,58% (1,14)			
	Placebo (43)	3,3^	14,2% ± 3,1%	21,10% (1,78)	4,15% (0,77)	7,25% (0,52)	9,70% (1,34)			
Osuga 2021a	Relugoliks-CT 10 mg (103)	b.d.	12,5% (12,3)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Relugoliks-CT 20 mg (100)		13,3% (16,4)							
	Relugoliks-CT 40 mg (103)		12,0% (14,5)							
	Octan leuproreliny (82)		11,6% (13,8) [®]							
	Placebo (99)		10,0% (11,5) [']							
TERRA	ASP1707 3 mg (86)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	51%	b.d.	b.d.
	ASP1707 5 mg (91)							42%		
	ASP1707 10 mg (90)							48%		

Badanie	Grupa badana (n)	Ból w obrębie miednicy (niemiesiączkowy) związany z endometriozą - wynik w skali NRS [średnia]	Odsetek dni, w których stosowano leki przeciwbólowe [średnia (SD)]	Odsetek dni z jakimkolwiek krwawieniem z pochwy [średnia (SEM)]	Odsetek dni z obfitym krwawieniem z pochwy [średnia (SEM)]	Odsetek dni z umiarkowanym krwawieniem z pochwy [średnia (SEM)]	Odsetek dni z lekkim krwawieniem z pochwy [średnia (SEM)]	Przynajmniej 1 ciąża przed przystąpieniem do badania [%]	Odsetek pacjentów wcześniej leczonych na endometriozę [%]#	Tkliwość miednicy [n (%)]
	ASP1707 15 mg (88)							48%		
	Octan leuproreliny (89)							40%		
	Placebo (88)							51%		

Relugoliks-CT - terapia skojarzona relugoliku (*relugoliks combination therapy*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); NRS - skala numeryczna (ang. *Numerical Rating Scale*); EHP - (ang. *30-item Endometriosis Health Profile*); n - liczba pacjentów; CT- terapia skojarzona (ang. *combination therapy*); b.d. - brak danych; SEM - błąd standardowy średniej (ang. *standard error of mean*)

^Wartości odczytane za pomocą programu WebPlotDigitizer (dostęp online: <https://web.eecs.utk.edu/~dcostine/personal/PowerDeviceLib/DigiTest/index.html>).

Wcześniejsze leczenie obejmujące danazol, doustne środki antykoncepcyjne, zabieg chirurgiczny i progestagen.

© Dane przedstawiono dla 81 pacjentów.

‘ Dane przedstawiono dla 97 pacjentów.

Tab. 47 Wyjściowe dane demograficzne c.d. - v.4.

Badanie	Grupa badana (n)	Stwardnienie miednicy [n (%)]	Powiększenie jajników [n (%)]	Stopień zaawansowania klinicznego endometriozы zgodnie z klasyfikacją <i>The Revised American Fertility Society</i> [n (%)]				Poziom hemoglobiny, g/dL [średnia (SEM)]	Hematokryt, % [średnia (SEM)]	BUN, mg/dl [średnia (SEM)]	Białko całkowite, g/dL [średnia (SEM)]	Albumina, g/dL [średnia (SEM)]
				I	II	III	IV					
SPIRIT 1	Relugoliks-CT (212)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (212)											
SPIRIT 2	Relugoliks-CT (206)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (204)											

Badanie	Grupa badana (n)	Stwardnienie miednicy [n (%)]	Powiększenie jajników [n (%)]	Stopień zaawansowania klinicznego endometriozy zgodnie z klasyfikacją <i>The Revised American Fertility Society</i> [n (%)]				Poziom hemoglobiny, g/dL [średnia (SEM)]	Hematokryt, % [średnia (SEM)]	BUN, mg/dl [średnia (SEM)]	Białko całkowite, g/dL [średnia (SEM)]	Albumina, g/dL [średnia (SEM)]
				I	II	III	IV					
SPIRIT LTE	Placebo-Relugoliks-CT (275)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Relugoliks-CT (277)											
Długi 1990	Octan leuprolidu (28)	19/28 (68%)	7/28 (25%)	10 (36%)	6 (21%)	6 (21%)	6 (21%)	13,3 (0,2)*	39,2 (0,4)*	11,9* (0,6)	7,0 (0,1)''	4,4 (0,1)\$
	Placebo (24)	18/21 (86%)	2/21 (10%)	8 (33%)	5 (21%)	4 (17%)	7 (29%)	13,1 (0,3)**	38,5 (0,7)**	11,2' (1,1)	6,9 (0,1)**	4,2 (0,1)**
Acs 2015	Elagoliks 150 mg (43)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Elagoliks 250 mg (43)											
	Octan leuproreliny (44)											
	Placebo (43)											
Osuga 2021a	Relugoliks-CT 10 mg (103)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Relugoliks-CT 20 mg (100)											
	Relugoliks-CT 40 mg (103)											
	Octan leuproreliny (82)											
	Placebo (99)											
TERRA	ASP1707 3 mg (86)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	ASP1707 5 mg (91)											
	ASP1707 10 mg (90)											

Badanie	Grupa badana (n)	Stwardnienie miednicy [n (%)]	Powiększenie jajników [n (%)]	Stopień zaawansowania klinicznego endometriozy zgodnie z klasyfikacją <i>The Revised American Fertility Society</i> [n (%)]				Poziom hemoglobiny, g/dL [średnia (SEM)]	Hematokryt, % [średnia (SEM)]	BUN, mg/dl [średnia (SEM)]	Białko całkowite, g/dL [średnia (SEM)]	Albumina, g/dL [średnia (SEM)]
				I	II	III	IV					
	ASP1707 15 mg (88)											
	Octan leuproreliny (89)											
	Placebo (88)											

Relugoliks-CT - terapia skojarzona relugoliku (*relugoliks combination therapy*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); NRS - skala numeryczna (ang. *Numerical Rating Scale*); EHP - (ang. *30-item Endometriosis Health Profile*); n - liczba pacjentów; CT- terapia skojarzona (ang. *combination therapy*); b.d. -brak danych; SEM - błąd standardowy średniej (ang. *standard error of mean*); BUN - azot mocznika (ang. *blood urea nitrogen*)

^Wartości odczytane za pomocą programu WebPlotDigitizer (dostęp online: <https://web.eecs.utk.edu/~dcostine/personal/PowerDeviceLib/DigiTest/index.html>)

@ Wcześniejsze leczenie obejmujące danazol, doustne środki antykoncepcyjne, zabieg chirurgiczny i progestagen.

* Dane przedstawiono dla 27 pacjentów.

** Dane przedstawiono dla 11 pacjentów.

‘ Dane przedstawiono dla 10 pacjentów.

‘’ Dane przedstawiono dla 26 pacjentów.

§ Dane przedstawiono dla 25 pacjentów.

Tab. 48 Wyjściowe dane demograficzne c.d. - v.5.

Badanie	Grupa badana (n)	AST, IU/l [średnia (SEM)]	ALT, IU/l [średnia (SEM)]	LDH, IU/l [średnia (SEM)]	Bilirubina całkowita, mg/dL [średnia (SEM)]	Cholesterol, mg/dL [średnia (SEM)]	Fosfor, mg/dL [średnia (SEM)]	Wapń, mg/dL [średnia (SEM)]	PT, sek [średnia (SEM)]	PTT, sek [średnia (SEM)]	Ilość krwawienia [średnia (SD)]#	Głęboka dyspareunia - wynik w zmodyfikowanej skali Biberoglu-Behrmana [średnia (SD)]&	LH (mIU/ml) [średnia (SD)]
SPIRIT 1	Relugoliks-CT (212)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (212)												
SPIRIT 2	Relugoliks-CT (206)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (204)												

Badanie	Grupa badana (n)	AST, IU/l [średnia (SEM)]	ALT, IU/l [średnia (SEM)]	LDH, IU/l [średnia (SEM)]	Bilirubina całkowita, mg/dL [średnia (SEM)]	Cholesterol, mg/dL [średnia (SEM)]	Fosfor, mg/dL [średnia (SEM)]	Wapń, mg/dL [średnia (SEM)]	PT, sek [średnia (SEM)]	PTT, sek [średnia (SEM)]	Ilość krwawienia [średnia (SD)]#	Głęboka dyspareunia - wynik w zmodyfikowanej skali Biberoglu-Behrmana [średnia (SD)]&	LH (mIU/ml) [średnia (SD)]
SPIRIT LTE	Placebo-Relugoliks-CT (275)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Relugoliks-CT (277)												
Długi 1990	Octan leuprolidu (28)	17,8 (0,9)*	61,1 (4,3)*	179,1 (19,5)*	0,60 (0,06)*	187,3 (7,2)*	3,5 (0,1)\$	9,6 (0,1)*	11,9 (0,2)*	29,8 (1,2)\$	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (24)	19,0 (1,4)**	50,3 (6,7)**	224,6 (30,5)**	0,40 (0,09)**	175,4 (11,4)**	3,6 (0,2)'	9,5 (0,1)**	11,6 (0,3)'	29,6 (1,9)'			
Acs 2015	Elagoliks 150 mg (43)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Elagoliks 250 mg (43)												
	Octan leuproreliny (44)												
	Placebo (43)												
Osuga 2021a	Relugoliks-CT 10 mg (103)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2,3 (0,5)	0,56 (0,60)	3,69^
	Relugoliks-CT 20 mg (100)										2,3 (0,6)	0,64 (0,55)	3,60^
	Relugoliks-CT 40 mg (103)										2,4 (0,5)	0,55 (0,48)	3,39^
	Octan leuproreliny (82)										2,4 (0,6)®	0,60 (0,45)	3,50^
	Placebo (99)										2,3 (0,5)'''	0,55 (0,45)	3,69^

Badanie	Grupa badana (n)	AST, IU/l [średnia (SEM)]	ALT, IU/l [średnia (SEM)]	LDH, IU/l [średnia (SEM)]	Bilirubina całkowita, mg/dL [średnia (SEM)]	Cholesterol, mg/dL [średnia (SEM)]	Fosfor, mg/dL [średnia (SEM)]	Wapń, mg/dL [średnia (SEM)]	PT, sek [średnia (SEM)]	PTT, sek [średnia (SEM)]	Ilość krwawienia [średnia (SD)]#	Głęboka dyspareunia - wynik w zmodyfikowanej skali Biberoglu-Behrmana [średnia (SD)]&	LH (mIU/ml) [średnia (SD)]
TERRA	ASP1707 3 mg (86)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	8,1 (9,5)
	ASP1707 5 mg (91)												6,9 (7,7)
	ASP1707 10 mg (90)												6,7 (4,6)
	ASP1707 15 mg (88)												8,0 (11)
	Octan leuproreliny (89)												6,0 (5,8)
	Placebo (88)												7,0 (6,8)

Relugoliks-CT - terapia skojarzona relugoliku (*relugoliks combination therapy*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); NRS - skala numeryczna (ang. *Numerical Rating Scale*); EHP - (ang. *30-item Endometriosis Health Profile*); n - liczba pacjentów; CT- terapia skojarzona (ang. *combination therapy*); b.d. - brak danych; SEM - błąd standardowy średniej (ang. *standard error of mean*); AST - aminotransferaza asparaginianowa; ALT - aminotransferaza alaninowa; LDH - dehydrogenaza mleczanowa; PT - czas protrombinowy; PTT - czas częściowej tromboplastyny; LH - hormon luteinizujący

^Wartości odczytane za pomocą programu WebPlotDigitizer (dostęp online: <https://web.eecs.utk.edu/~dcostine/personal/PowerDeviceLib/DigiTest/index.html>)

@ Wcześniejsze leczenie obejmujące danazol, doustne środki antykoncepcyjne, zabieg chirurgiczny i progestagen.

#Oceniana przez pacjentkę w skali 0-5.

& Oceniane u mniejszej liczby pacjentek - w Osuga 2021a: 46, 47, 44, 26, 41 oraz w Osuga 2021: 36, 38, 33, 22, 31 odpowiednio dla relugoliku 10 mg, 20 mg, 40 mg, octanu leuproreliny i placebo.

* Dane przedstawiono dla 27 pacjentów.

** Dane przedstawiono dla 11 pacjentów.

‘ Dane przedstawiono dla 10 pacjentów.

‘‘ Dane przedstawiono dla 26 pacjentów.

\$ Dane przedstawiono dla 25 pacjentów.

Ⓢ Dane przedstawiono dla 81 pacjentów.

‘‘‘ Dane przedstawiono dla 97 pacjentów.

` Przedstawiono wyniki w postaci mediany.

~ Wartości dla szerszej populacji pacjentek - 103, 100, 103, 80 i 97 odpowiednio dla relugoliku 10 mg, relugoliku 20 mg, relugoliku 40 mg, octanu leuproreliny, placebo.

Tab. 49 Wyjściowe dane demograficzne c.d. - v.6.

Badanie	Grupa badana (n)	FSH (mIU/ml) [średnia (SD)]	Progesteron (ng/ml) [średnia (SD)]	Ból w miednicy - wynik w skali VAS [średnia (SD)]	Bolesne miesiączkowanie - wynik w skali VAS [średnia (SD)]	Dyspareunia - wynik w skali VAS [średnia (SD)]&	Ból w miednicy - wynik w skali Biberoglu-Behrmana [średnia (SD)]	Bolesne miesiączkowanie - wynik w skali Biberoglu-Behrmana [średnia (SD)]	Dyspareunia - wynik w skali Biberoglu-Behrmana [średnia (SD)]&	Długość cyklu menstruacyjnego (dni) [średnia (min-max)]	Wiek w momencie pierwszej miesiączki (lata) [średnia (min-max)]
SPIRIT 1	Relugoliks-CT (212)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (212)										
SPIRIT 2	Relugoliks-CT (206)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (204)										
SPIRIT LTE	Placebo-Relugoliks-CT (275)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Relugoliks-CT (277)										
Długi 1990	Octan leuprolidu (28)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (24)										
Acs 2015	Elagoliks 150 mg (43)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Elagoliks 250 mg (43)										
	Octan leuproreliny (44)										
	Placebo (43)										

Badanie	Grupa badana (n)	FSH (mIU/ml) [średnia (SD)]	Progesteron (ng/ml) [średnia (SD)]	Ból w miednicy - wynik w skali VAS [średnia (SD)]	Bolesne miesiączkowanie - wynik w skali VAS [średnia (SD)]	Dyspareunia - wynik w skali VAS [średnia (SD)]	Ból w miednicy - wynik w skali Biberoglu-Behrmana [średnia (SD)]	Bolesne miesiączkowanie - wynik w skali Biberoglu-Behrmana [średnia (SD)]	Dyspareunia - wynik w skali Biberoglu-Behrmana [średnia (SD)]	Długość cyklu menstruacyjnego (dni) [średnia (min-max)]	Wiek w momencie pierwszej miesiączki (lata) [średnia (min-max)]
Osuga 2021a	Relugoliks-CT 10 mg (103)	6,56 [^]	0,42 [^]	14,6 (12,0)	28,2 (17,6)	8,8 (14,2)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Relugoliks-CT 20 mg (100)	5,95 [^]	0,29 [^]	15,6 (15,1)	27,7 (18,9)	12,5 (16,5)					
	Relugoliks-CT 40 mg (103)	6,17 [^]	0,29 [^]	15,3 (12,0)	30,4 (17,0)	9,4 (15,4)					
	Octan leuproreliny (82)	6,36 [^]	0,29 [^]	15,2 (15,1)'	27,1 (19,8)'	9,5 (10,7)					
	Placebo (99)	6,17 [^]	0,27 [^]	15,6 (14,3)''	28,4 (16,6)''	11,0 (14,2)					
TERRA	ASP1707 3 mg (86)	11 (11)	0,9 (2,1)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	27,8 (24-34)	11,9 (8-16)
	ASP1707 5 mg (91)	11 (17)	0,7 (1,1)							28,2 (24-33)	11,9 (8-18)
	ASP1707 10 mg (90)	9,6 (8,2)	1,0 (2,5)							28,5 (24-32)	11,7 (7-16)
	ASP1707 15 mg (88)	11 (20)	1,2 (2,2)							28,4 (25-33)	11,7 (9-15)
	Octan leuproreliny (89)	8,4 (5,0)	0,8 (1,7)							28,3 (25-32)	11,9 (8-16)
	Placebo (88)	8,6 (4,7)	1,2 (2,3)							28,4 (24-34)	11,8 (9-17)

Relugoliks-CT - terapia skojarzona relugoliku (*relugoliks combination therapy*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); NRS - skala numeryczna (ang. *Numerical Rating Scale*); EHP - (ang. *30-item Endometriosis Health Profile*); n - liczba pacjentów; CT- terapia skojarzona (ang. *combination therapy*); b.d. - brak danych; SEM - błąd standardowy średniej (ang. *standard error of mean*); FSH -hormon folikulotropowy; VAS - wizualna skala analogowa

[^]Wartości odczytane za pomocą programu WebPlotDigitizer (dostęp online: <https://web.eecs.utk.edu/~dcostine/personal/PowerDeviceLib/DigiTest/index.html>)

Badanie	Grupa badana (n)	FSH (mIU/ml) [średnia (SD)]	Progesteron (ng/ml) [średnia (SD)]	Ból w miednicy - wynik w skali VAS [średnia (SD)]	Bolesne miesiączkowanie - wynik w skali VAS [średnia (SD)]	Dyspareunia - wynik w skali VAS [średnia (SD)]	Ból w miednicy - wynik w skali Biberoglu-Behrmana [średnia (SD)]	Bolesne miesiączkowanie - wynik w skali Biberoglu-Behrmana [średnia (SD)]	Dyspareunia - wynik w skali Biberoglu-Behrmana [średnia (SD)]	Długość cyklu menstruacyjnego (dni) [średnia (min-max)]	Wiek w momencie pierwszej miesiączki (lata) [średnia (min-max)]
---------	------------------	-----------------------------	------------------------------------	---	--	--	--	---	---	---	---

& Oceniane u mniejszej liczby pacjentek - w Osuga 2021a: 46, 47, 44, 26, 41 oraz w Osuga 2021: 36, 38, 33, 22, 31 odpowiednio dla relugoliku 10 mg, 20 mg, 40 mg, octanu leuporeliny i placebo.

‘ Dane przedstawiono dla 81 pacjentów.

‘‘ Dane przedstawiono dla 97 pacjentów.

` Przedstawiono wyniki w postaci mediany.

- Wartości dla szerszej populacji pacjentek - 103, 100, 103, 80 i 97 odpowiednio dla relugoliku 10 mg, relugoliku 20 mg, relugoliku 40 mg, octanu leuporeliny, placebo.

Tab. 50 Wyjściowe dane demograficzne c.d. - v.7.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek, w którym zdiagnozowano endometriozę (lata) [średnia (min-max)]	Wcześniejsze leczenie farmakologiczne endometriozы [n (%)]	Wcześniejsze leczenie chirurgiczne endometriozы [n (%)]	Wcześniejsza adenomioza w wywiadzie [n (%)]	Ból w obrębie miednicy (ogólny) - wynik w skali NRS [średnia]^	Wynik FSFI [średnia (SD)]**	Wynik BDI-II [n (%)]#*			Wynik EQ-5D-5L VAS [średnia (SD)]**	Ocena bólu pod kątem zakłóceń w wykonywaniu codziennych czynności - wynik w skali NRS [średnia]^
								Łagodna	Umiarkowana	Ciężka		
SPIRIT 1	Relugoliki-CT (212)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (212)											
SPIRIT 2	Relugoliki-CT (206)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (204)											
SPIRIT LTE	Placebo-Relugoliki-CT (275)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Relugoliki-CT (277)											

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek, w którym zdiagnozowano endometriozę (lata) [średnia (min-max)]	Wcześniejsze leczenie farmakologiczne endometriozy [n (%)]	Wcześniejsze leczenie chirurgiczne endometriozy [n (%)]	Wcześniejsza adenomioza w wywiadzie [n (%)]	Ból w obrębie miednicy (ogólny) - wynik w skali NRS [średnia]^	Wynik FSFI [średnia (SD)]#*	Wynik BDI-II [n (%)]#*			Wynik EQ-5D-5L VAS [średnia (SD)]#*	Ocena bólu pod kątem zakłóceń w wykonywaniu codziennych czynności - wynik w skali NRS [średnia]^
								Łagodna	Umiarkowana	Ciężka		
Długi 1990	Octan leuprolidu (28)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (24)											
Acs 2015	Elagoliks 150 mg (43)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Elagoliks 250 mg (43)											
	Octan leuproreliny (44)											
	Placebo (43)											
Osuga 2021a	Relugoliks-CT 10 mg (103)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Relugoliks-CT 20 mg (100)											
	Relugoliks-CT 40 mg (103)											
	Octan leuproreliny (82)											
	Placebo (99)											
TERRA	ASP1707 3 mg (86)	30,5 (17-44)	49 (57%)	81 (94%)	15 (17%)	3,97	19,5 (6,33)	10 (18%)	6 (11%)	3 (5%)	59,0 (22,3)	3,28

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek, w którym zdiagnozowano endometriozę (lata) [średnia (min-max)]	Wcześniejsze leczenie farmakologiczne endometriozy [n (%)]	Wcześniejsze leczenie chirurgiczne endometriozy [n (%)]	Wcześniejsza adenomioza w wywiadzie [n (%)]	Ból w obrębie miednicy (ogólny) - wynik w skali NRS [średnia]^	Wynik FSFI [średnia (SD)]#*	Wynik BDI-II [n (%)]#*			Wynik EQ-5D-5L VAS [średnia (SD)]#*	Ocena bólu pod kątem zakłóceń w wykonywaniu codziennych czynności - wynik w skali NRS [średnia]^
								Łagodna	Umiarkowana	Ciężka		
	ASP1707 5 mg (91)	30,4 (17-44)	52 (57%)	84 (92%)	13 (14%)	4,17	18,9 (7,78)	10 (16%)	8 (13%)	0 (0%)	63,6 (21,6)	3,28
	ASP1707 10 mg (90)	30,7 (19-44)	44 (49%)	87 (97%)	20 (22%)	4,08	20,8 (6,75)	11 (19%)	4 (7%)	4 (7%)	57,6 (21,3)	3,23
	ASP1707 15 mg (88)	31,0 (14-42)	43 (49%)	88 (100%)	13 (15%)	4,13	21,3 (4,77)	9 (15%)	7 (12%)	2 (3%)	63,0 (17,3)	3,24
	Octan leuporeliny (89)	29,9 (15-43)	51 (57%)	86 (97%)	11 (12%)	4,23	18,9 (7,58)	5 (8%)	12 (20%)	2 (3%)	61,2 (20,1)	3,17
	Placebo (88)	30,2 (14-43)	46 (52%)	85 (97%)	13 (15%)	4,15	20,7 (5,92)	9 (15%)	9 (15%)	3 (5%)	58,4 (20,2)	3,31

Relugoliks-CT - terapia skojarzona relugoliku (*relugoliks combination therapy*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); NRS - skala numeryczna (ang. *Numerical Rating Scale*); EHP - (ang. *30-item Endometriosis Health Profile*); n - liczba pacjentów; CT- terapia skojarzona (ang. *combination therapy*); b.d. - brak danych; SEM - błąd standardowy średniej (ang. *standard error of mean*); FSH -hormon folikulotropowy; VAS - wizualna skala analogowa; FSFI - wskaźnik funkcji seksualnych kobiet (ang. *Female Sexual Function Index*); BDI-II - skala depresji Becka wersja II; EQ-5D-5L - European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version

^Wartości odczytane za pomocą programu WebPlotDigitizer (dostęp online: <https://web.eecs.utk.edu/~dcostine/personal/PowerDeviceLib/DigiTest/index.html>).

Wskaźnik funkcji seksualnych kobiet (FSFI) został oceniony tylko u osób z Europy.

* Ocenę dokonano w mniejszej populacji pacjentów - 55, 63, 59, 59, 61 i 61 odpowiednio w grupie ASP1707 3 mg, ASP1707 5 mg, ASP1707 10 mg, ASP1707 15 mg, octanu leuporeliny i placebo.

Tab. 51 Wyjściowe dane demograficzne c.d. - v.8.

Badanie	Grupa badana (n)	Stężenie bALP (µg/l) [średnia (SD)]	NTx/kreatynina (nmol/mmol kreatyniny) [średnia (SD)]
SPIRIT 1	Relugoliks-CT (212)	b.d.	b.d.
	Placebo (212)		
SPIRIT 2	Relugoliks-CT (206)	b.d.	b.d.
	Placebo (204)		
SPIRIT LTE	Placebo- Relugoliks-CT (275)	b.d.	b.d.
	Relugoliks-CT (277)		
Długi 1990	Octan leuprolidu (28)	b.d.	b.d.
	Placebo (24)		
Acs 2015	Elagoliks 150 mg (43)	b.d.	b.d.
	Elagoliks 250 mg (43)		
	Octan leuproreliny (44)		
	Placebo (43)		
Osuga 2021a	Relugoliks-CT 10 mg (103)	b.d.	b.d.
	Relugoliks-CT 20 mg (100)		
	Relugoliks-CT 40 mg (103)		
	Octan leuproreliny (82)		
	Placebo (99)		
TERRA	ASP1707 3 mg (86)	8,2 (2,2)	31,7 (17,0)
	ASP1707 5 mg (91)	8,7 (3,0)	29,8 (13,4)
	ASP1707 10 mg (90)	8,9 (3,5)	35,9 (40,2)
	ASP1707 15 mg (88)	8,3 (3,0)	30,8 (13,8)
	Octan leuproreliny (89)	8,9 (3,7)	34,1 (19,1)
	Placebo (88)	8,4 (2,9)	30,0 (14,4)

Badanie	Grupa badana (n)	Stężenie bALP (µg/l) [średnia (SD)]	NTx/kreatynina (nmol/mmol kreatyniny) [średnia (SD)]

Relugoliks-CT - terapia skojarzona relugoliku (*relugoliks combination therapy*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); NRS - skala numeryczna (ang. *Numerical Rating Scale*); EHP - (ang. *30-item Endometriosis Health Profile*); n - liczba pacjentów; CT- terapia skojarzona (ang. *combination therapy*); b.d. - brak danych; SEM - błąd standardowy średniej (ang. *standard error of mean*); bALP - fosfataza alkaliczna kości; NTx - N-telopeptyd usieciowany kolagenem typu 1.

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 52. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania Parametr		Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Działania niepożądane	Naruszenie protokołu	Utrata z obserwacji	Ciąża	Wycofanie zgody	Brak skuteczności leczenia	Inne
SPIRIT 1	Relugoliks-CT	212	212	212	212	31	7 (3%)	0 (0%)	5 (2%)	1 (0)	12 (6%)	4 (2%)	2 (1%)
	Placebo	213	212	212	212	39	4 (2%)	2 (1%)	3 (1%)	3 (1%)	15 (7%)	8 (4%)	3 (1%)
SPIRIT 2	Relugoliks-CT	208	208	206	206	34	11 (5%)	1 (0,4%)	2 (1%)	3 (1%)	12 (6%)	4 (2%)	1 (0,4%)
	Placebo	208	207	204	204	39	8 (4%)	0 (0%)	3 (1%)	5 (2%)	13 (6%)	9 (4%)	1 (0,4%)
SPIRIT LTE	Placebo-Relugoliks-CT	277	277	275	275	102	24 (9%)	0 (0%)	5 (2%)	1 (0,4%)	33 (12%)	7 (3%)	32 (12%)
	Relugoliks-CT	278	278	277	277	106	19 (7%)	0 (0%)	8 (3%)	2 (1%)	46 (17%)	4 (1%)	27 (10%)
Długi 1990	Octan leuprolidu	32	32	28	32	3	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)	0 (0%)
	Placebo	31	31	24	31	27	1 (3%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	24 (77%)	0 (0%)
Acs 2015	Elagoliks 150 mg	43	43	43	43	6	1 (2%)	3 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Elagoliks 250 mg	44	44	44	44	5	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	2 (5%)	0 (0%)	1 (2%)
	Octan leuproreliny	44	44	44	44	3	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
	Placebo	43	43	43	43	5	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	2 (5%)	1 (2%)	1 (2%)
Osuga 2021a	Relugoliks-CT 10 mg	103	103	103	103	2	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)

Akronim badania Parametr		Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n]	Przyczyny przerywania leczenia [n (%)]						
							Działania niepożądane	Naruszenie protokołu	Utrata z obserwacji	Ciąża	Wycofanie zgody	Brak skuteczności leczenia	Inne
	Relugoliks-CT 20 mg	100	100	100	100	8	5 (5%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
	Relugoliks-CT 40 mg	103	103	103	103	2	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Octan leuproreliny	82	80	80	80	5	3 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
	Placebo	99	97	97	97	4	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)
TERRA	ASP1707 3 mg	87	86	77	86	16	3 (3%)	11 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
	ASP1707 5 mg	92	91	87	91	8	0 (0%)	3 (3%)	0 (0%)	1 (1%)	2 (2%)	0 (0%)	2 (2%)
	ASP1707 10 mg	90	90	82	90	14	1 (1%)	9 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
	ASP1707 15 mg	90	88	84	88	15	5 (6%)	5 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (3%)	0 (0%)	2 (2%)
	Octan leuproreliny	92	89	83	89	16	1 (1%)	5 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (7%)	0 (0%)	4 (4%)
	Placebo	89	88	81	88	14	0 (0%)	9 (10%)	0 (0%)	1 (1%)	2 (2%)	0 (0%)	2 (2%)

Relugoliks-CT - terapia skojarzona Relugoliks-CT (Relugoliks-CT combination therapy);

Aneks 8. Punkty końcowe w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 53. Punkty końcowe w badaniach włączonych do analizy klinicznej.

Punkt końcowy
SPIRIT 1 i 2
Pierwszorzędowe punkty końcowe
Odsetek pacjentek, które spełniły kryteria odpowiedzi na leczenie bólu menstruacyjnego w 24. tygodniu lub w okresie oceny bólu na zakończenie leczenia, osiągając średnie zmniejszenie wyniku NRS dla bólu menstruacyjnego o co najmniej 2,8 punktu i nie zwiększając jednocześnie stosowania leków przeciwbólowych, jak zapisano w codziennym elektronicznym dzienniku.
Odsetek pacjentek, które spełniły kryteria odpowiedzi na leczenie bólu miednicy niezwiązanego z menstruacją w 24. tygodniu lub w okresie oceny bólu na zakończenie leczenia, osiągając średnie zmniejszenie wyniku NRS dla bólu miednicy niezwiązanego z menstruacją o co najmniej 2,1 punktu i nie zwiększając jednocześnie stosowania leków przeciwbólowych, jak zapisano w codziennym elektronicznym dzienniku.
Drugorzędowe punkty końcowe
Zmiana od wartości początkowej do 24. tygodnia w wyniku bólu w domenie EHP-30.
Zmiana od wartości początkowej do 24. tygodnia/końca leczenia w średnim wyniku NRS dla bolesnego miesiączkowania.
Zmiana od wartości początkowej do 24. tygodnia/końca leczenia w średnim wyniku NRS dla niemiesiączkowego bólu miednicy.
Zmiana od wartości początkowej do 24. tygodnia/końca leczenia w średnim wyniku NRS dla ogólnego bólu miednicy.
Zmiana od wartości początkowej do 24. tygodnia/końca leczenia w średnim wyniku NRS dla bólu podczas stosunku (dyspareunii).
Odsetek pacjentek, które nie stosowały opioidów określonych w protokole do leczenia bólu związanego z endometriozą w 24. tygodniu/na końcu leczenia.
Odsetek pacjentek, które nie stosowały leków przeciwbólowych określonych w protokole do leczenia bólu związanego z endometriozą w 24. tygodniu/na końcu leczenia (dla SPIRIT 1). Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia/końca leczenia w zakresie użycia analgetyków określona w protokole dla bólu związanego z endometriozą, oparta na średniej liczbie tabletek (dla SPIRIT 2).
Odsetek pacjentów, u których nastąpił co najmniej 20-punktowy spadek w zakresie bólu w profilu zdrowotnym związanym z endometriozą EHP-30 od wartości wyjściowej do tygodnia 24.
Odsetek pacjentek z bolesnym miesiączkowaniem odpowiadających na leczenie w poszczególnych miesiącach.
Odsetek pacjentek odpowiadających na leczenie w przypadku bólu miednicy nie związanym z miesiączką w poszczególnych miesiącach.
Średnia i procentowa zmiana w wyniku NRS dla bolesnego miesiączkowania w poszczególnych miesiącach.
Średnia i procentowa zmiana w wyniku NRS dla bólu miednicy nie związanego z miesiączką w poszczególnych miesiącach.
Średnia i procentowa zmiana w ogólnym wyniku NRS w poszczególnych miesiącach.
Średnia i procentowa zmiana w wyniku NRS dla dyspareunii w poszczególnych miesiącach.

Punkt końcowy
Średnia zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia/końca leczenia w zakresie liczby tabletek ibuprofenu (SPIRIT1) określona w protokole.
Średnia zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia/końca leczenia w zakresie liczby tabletek opioidowych (SPIRIT 2) określona w protokole.
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia/końca leczenia w zakresie średniego upośledzenia czynności związanej z bolesnym miesiączkowaniem (dysmenorrhoea) w zmodyfikowanej skali Biberoglu i Behrmana. Średnia i procentowa zmiana od wartości wyjściowej do każdego miesiąca w wyniku dotyczącym bolesnego miesiączkowania (dysmenorrhoea).
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia/końca leczenia w zakresie średniego upośledzeniu funkcjonalnego odnośnie z bólu miednicy nie związanego z miesiączką w zmodyfikowanej skali Biberoglu i Behrman. Średnia i procentowa zmiana od wartości wyjściowej dla każdego miesiąca w wyniku bólu podczas stosunku (dyspareunia).
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia/końca leczenia w ogólnej ocenie pacjenta dotyczącej nasilenia objawów związanych z bolesnym miesiączkowaniem (dysmenorrhoea). Odsetek pacjentek z poprawą, brakiem zmiany lub pogorszeniem od wartości wyjściowej do 24. tygodnia.
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia/końca leczenia a w ogólnej ocenie pacjenta dotyczącej nasilenia objawów bólu miednicy nie związanych z miesiączkowaniem. Odsetek pacjentek z poprawą, brakiem zmiany lub pogorszeniem od wartości wyjściowej do 24. tygodnia.
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia/końca leczenia w ogólnej ocenie pacjenta dotyczącej nasilenia bólu. Odsetek pacjentek z poprawą, brakiem zmiany lub pogorszeniem od wartości wyjściowej do 24. tygodnia.
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia/końca leczenia w ocenie ogólnej pacjenta dotyczącej dysfunkcji. Odsetek pacjentek z poprawą, brakiem zmiany lub pogorszeniem stanu od wartości wyjściowej do tygodnia 24.
Odsetek pacjentek, u których nastąpiła „poprawa” lub „znaczną poprawą” w skali PGIC (Patient Global Impression of Change) dotyczącym bolesnego miesiączkowania w 24. tygodniu.
Odsetek pacjentek, u których nastąpiła „poprawa” lub „znaczną poprawą” w skali PGIC (Patient Global Impression of Change) w odniesieniu do bólu miednicy nie związanego z miesiączką w 24. tygodniu.
Odsetek pacjentek, u których nastąpiła „poprawa” lub „znaczną poprawą” w skali PGIC (Patient Global Impression of Change) w odniesieniu do bólu podczas stosunku (dyspareunii) w 24. tygodniu.
Podsumowanie zmian stężenia lipidów w surowicy (cholesterol. LDL, HDL, trójglicerydy) w 24. tygodniu.
Jakość życia
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia/końca leczenia w każdej z domen skali EHP-30 (kontrola i bezsilność, wsparcie społeczne, samopoczucie emocjonalne i obraz siebie).
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia/końca leczenia w całkowitym wyniku skali EHP-30.
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia/końca leczenia w domenie roboczej EHP (Endometriosis Health Profile).

Punkt końcowy
Kategoryczna zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia/końca leczenia dla każdego z terminów pięciostopniowej europejskiej skali jakości życia w pięciu domenach. Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia/końca leczenia w pięciostopniowej wizualnej skali analogowej europejskiej jakości życia w pięciu domenach.
Bezpieczeństwo
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zmiany parametrów życiowych (w tym masy ciała), kliniczne badania laboratoryjne, elektrokardiogramy i gęstość mineralna kości za pomocą absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii.
Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L1-L4) od wartości wyjściowej do 12. tygodnia, ocenianej za pomocą absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii.
Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L1-L4) od wartości wyjściowej do 24. tygodnia., szyjki kości udowej i całkowitego biodra, którą oceniono za pomocą absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii.
Częstość występowania objawów naczynioruchowych w 12. tygodniu.
Farmakokinetyka i farmakodynamika
Zmiany od wartości wyjściowej do 24. tygodnia stężenia hormonu luteinizującego, hormonu folikulotropowego, estradiolu i progesteronu przed podaniem dawki.

Tab. 54. Punkty końcowe w badaniach włączonych do analizy klinicznej.

Punkt końcowy
Osuga 2021
Pierwszorzędowe punkty końcowe
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia w wynikach EHP-30.
Drugorzędowe punkty końcowe
Wynik w wizualnej skali analogowej (VAS) dotyczący bolesnego miesiączkowania w 12. i 24. tygodniu leczenia.
Wynik w wizualnej skali analogowej (VAS) dotyczący bólu miednicy w 12. i 24. tygodniu leczenia.
Wynik w wizualnej skali analogowej (VAS) dotyczący bólu podczas stosunku (dyspareunii) w trakcie leczenia.
Zmiana średniego wyniku dla bolesnego miesiączkowania od wartości wyjściowej do 24. tygodnia.
Zmiana średniego wyniku dla bólu miednicy od wartości wyjściowej do 24. tygodnia.
Stosowanie leków przeciwbólowych w okresie leczenia.
Zmniejszenie utraty krwi menstruacyjnej (w oparciu o samoocenę wielkości krwawienia).
Osiągnięcie stanu braku miesiączki.

Punkt końcowy
Bezpieczeństwo
Średnia procentowa zmiana gęstości mineralnej kości (BMD) od wartości wyjściowej do 12. i 24. tygodnia w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L1-L5) oceniana za pomocą absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii.
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.
Ocena parametrów życiowych i masy ciała, 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram (EKG) i kliniczne badania laboratoryjne.
Pomiar stężenia estradiolu, progesteronu, hormonu luteinizującego i hormonu folikulotropowego we krwi.
Jakość życia
Jakość życia oceniana za pomocą Profilu Zdrowia Endometriozy-30 (EHP-30).

Tab. 55. Punkty końcowe w badaniach włączonych do analizy klinicznej.

Punkt końcowy
TERRA
Pierwszorzędowe punkty końcowe
Zmiana od wartości wyjściowej do 12. tygodnia w skali NRS dotycząca ogólnego bólu miednicy (OPP).
Zmiana od wartości wyjściowej do 12. tygodnia w skali NRS dotycząca bolesnego miesiączkowania (dysmenorrhea).
Zmiana od wartości wyjściowej do 12. tygodnia w skali NRS dotycząca bólu miednicy nie związanego z miesiączką (NMPP).
Drugorzędowe punkty końcowe
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia w skali NRS dotycząca ogólnego bólu miednicy (OPP).
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia w skali NRS dotycząca bolesnego miesiączkowania (dysmenorrhea).
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia w skali NRS dotycząca bólu miednicy nie związanego z miesiączką (NMPP).
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia w skali NRS dotyczącej wpływu bólu przy wykonywaniu codziennych czynności.
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia średniej w skali NRS dotyczącej bólu przy stosunku (dyspareunii).
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia średnich wyników zmodyfikowanych domen dotyczących objawów (tj. bolesne miesiączkowanie, NMPP i dyspareunia) i oznak (tj. tkliwość miednicy i stwardnienie) Biberoglu i Behrmana.
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia w stosowaniu leków ratunkowych.
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia dotycząca średniego wyniku ingerencji bólu w kwestionariuszu bólu (Brief Pain Inventory).
Jakość życia
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia dotycząca wyniku w skali Endometriosis Health Profile-5.
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia dotycząca wyniku w indeksie funkcji seksualnych kobiet (Female Sexual Function Index).

Punkt końcowy
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia dotycząca wyniku w skali depresji Becka (BDI-II).
Zmiana od wartości wyjściowej do 24. tygodnia dotycząca wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-5L dotyczącym jakości życia.
Zmiana od wartości wyjściowej do 12 i 24. tygodnia dotycząca globalnego wrażenia zmiany u pacjenta.
Bezpieczeństwo
Zmiana procentowa od wartości wyjściowej do 24. tygodnia dotycząca gęstości mineralnej kości (BMD) według lokalizacji: biodro - całkowite biodro, kręgosłup - skorygowany całkowity kręgosłup i biodro - szyjka kości udowej. Stan kości oceniono za pomocą absorpcjometrii rentgenowskiej z podwójną energią (DXA).
Ocena zdarzeń niepożądanych, laboratoryjnych testów bezpieczeństwa, parametrów życiowych, masy ciała, 12-odprowadzeniowego elektrokardiogramu, badania fizykalnego i ginekologicznego, wzorców krwawienia, uderzeń gorąca i powrotu miesiączki.

Tab. 56. Punkty końcowe w badaniach włączonych do analizy klinicznej.

Punkt końcowy
Acs 2015
Pierwszorzędowe punkty końcowe
Zmiana od wartości wyjściowej w średnich wartościach miesięcznych (obliczone dla każdej uczestniczki jako średnia wartości dziennych pomiędzy zaplanowanymi wizytami miesięcznymi) w skali NRS dla ogólnego bólu miednicy.
Codzienna ocena bolesnego miesiączkowania i bólu miednicy niezwiązanego z miesiączką przy użyciu 4-punktowej zmodyfikowanej skali Biberoglu-Behrmana.
Drugorzędowe punkty końcowe
Zmiana od wartości wyjściowej w średnich wartościach miesięcznych w skali NRS dla bólu podczas stosunku (dyspareunia).
Odsetek dni dotyczący stosowania leków przeciwbólowych od wartości wyjściowej.
Zmiana od wartości wyjściowej dotycząca komponentu dyspareunii - CPSSS (Composite Pelvic Signs and Symptoms Score) do 4., 8., 12., 16., 20. i 24. tygodnia
Bezpieczeństwo
Ocena częstości występowania i nasilenia zdarzeń niepożądanych.
Ocena standardowych klinicznych badań laboratoryjnych i poziomów hormonów we krwi od wartości wyjściowej do 4., 8., 12., 16., 20. i 24. tygodnia.
Zmiana gęstości mineralnej kości (BMD) kręgosłupa i kości udowej (całkowite biodro) od wartości wyjściowej do 12. i 24. tygodnia oceniana za pomocą absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii.
Jakość życia
Zmiana oceny jakości życia od wartości wyjściowej do 4., 8., 12., 16., 20. i 24. tygodnia przy użyciu kwestionariusza EHP-5 (Endometriosis Health Profile-5).

Tab. 57. Punkty końcowe w badaniach włączonych do analizy klinicznej.

Punkt końcowy
Długi 1990
Pierwszorzędowe punkty końcowe

Punkt końcowy
Zmiana w ocenie klinicznej dotycząca bolesnego miesiączkowania.
Zmiana w ocenie klinicznej dotycząca bólu miednicy.
Zmiana w ocenie klinicznej dotycząca bólu podczas stosunku (dyspareunia).
Zmiana w ocenie klinicznej dotycząca tkliwości miednicy.
Drugorzędowe punkty końcowe
Zmiana w ocenie klinicznej dotycząca stwardnienia i powiększenia jajników.
Inne punkty końcowe
Wyniki testów hormonalnych.
Wyniki przeglądu zapisów miesięczkowych.
Wyniki stosowania leków przeciwbólowych.
Bezpieczeństwo
Ocena gęstości mineralnej kości (BMD) w 24. tygodniu.
Zmiany w zmiennych klinicznych badań laboratoryjnych od wartości wyjściowej do 24. tygodnia/końca leczenia.
Badania fizykalne w 24. tygodniu.
Ocena zdarzeń niepożądanych.

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 58. Metodyka badań.

Badanie	SPIRIT 1	SPIRIT 2	SPIRIT LTE	Długi 1990	Osuga 2021a	Acs 2015	TERRA
Metoda badania	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie skuteczności i bezpieczeństwa 3 fazy.	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie skuteczności i bezpieczeństwa 3 fazy.	Międzynarodowe, otwarte, jednoramienne, długoterminowe badanie 3 fazy, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.	Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe.	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie fazy 2.	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy 2 z podwójnie ślełą próbą.	Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, prowadzone w grupach równoległych, kontrolowane placebo badanie fazy 2
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Jednoramienne	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	219 ośrodków w Afryce, Australazji, Europie, Ameryce Północnej i Ameryce Południowej.	219 ośrodków w Afryce, Australazji, Europie, Ameryce Północnej i Ameryce Południowej.	Ośrodki z badań SPIRIT 1 i SPIRIT 2.	Ośrodki w Stanach Zjednoczonych.	108 ośrodków w Japonii.	27 ośrodków w Europie Środkowo-Wschodniej.	Ośrodki w Europie i Japonii.
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	638/635/635	623/616/616	1261/799/799	63/52/63	487/483/483	174/174/174	540/494/532
Czas obserwacji	24 tygodnie	24 tygodnie	80 tygodni (104 tygodnie łącznie z badaniami macierzystymi SPIRIT 1 i SPIRIT 2).	6 miesięcy	12 tygodni (24 tygodnie łącznie z badaniem rozszerzonym 2 fazy Osuga 2021)	12 tygodni (+12 tygodni po ponownej randomizacji)	Faza I. - 12 tygodni Faza II. - 12 tygodni

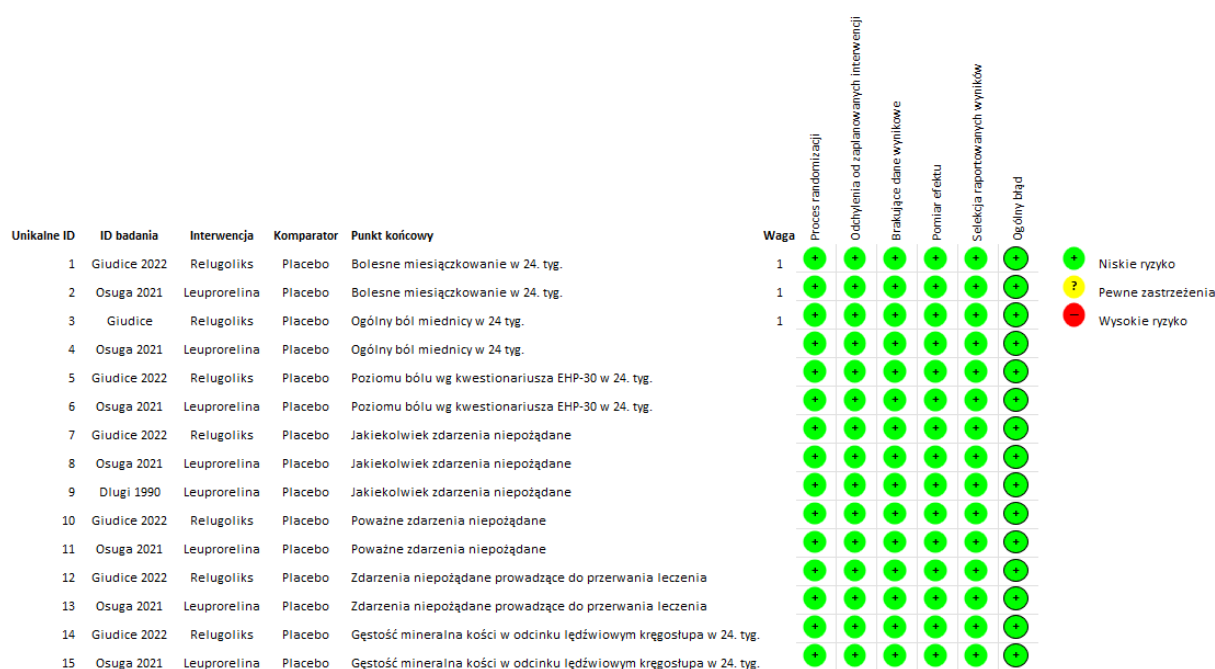
Badanie	SPIRIT 1	SPIRIT 2	SPIRIT LTE	Długi 1990	Osuga 2021a	Acs 2015	TERRA
Populacja	Kobiety w wieku 18-50 lat z chirurgicznie lub bezpośrednio uwidoczną endometriozą z potwierdzeniem histologicznym lub bez potwierdzenia lub z samą diagnozą histologiczną.	Kobiety w wieku 18-50 lat z chirurgicznie lub bezpośrednio uwidoczną endometriozą z potwierdzeniem histologicznym lub bez potwierdzenia lub z samą diagnozą histologiczną.	Pacjentki, które ukończyły badania macierzyste (SPIRIT 1 i SPIRIT 2).	Kobiety w wieku 19-44 lata z endometriozą potwierdzoną laparoskopowo w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania.	Dorośle kobiety przed menopauzą z endometriozą, u których występowały bolesne miesiączkowanie i ból miednicy związany z endometriozą.	Kobiety w wieku 18-45 lat, z endometriozą potwierdzoną laparoskopowo w ciągu 60 tygodni od badania przesiewowego.	Kobiety w wieku 18-45 lat z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami miesiączkowania związanymi z endometriozą i niemiesiączkowym bólem miednicy, z chirurgicznie potwierdzoną diagnozą endometriozy i potwierdzonym regularnym cyklem miesiączkowym trwającym 24-35 dni.
Porównywane interwencje	Relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg	Relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg	Relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg	Octan leuprolidu 3,75 mg	Relugoliks (10 mg, 20 mg, 40 mg), placebo, octan leuproreliny 3,75 mg	Elagoliks (150 mg, 250 mg), placebo, octan leuproreliny 3,75 mg	ASP1707 (3 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg), placebo, octan leuproreliny 3,75 mg
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Myovant Sciences GmbH.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Myovant Sciences GmbH.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Myovant Sciences GmbH.	Nie	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Takeda Pharmaceutical Company Limited.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Neurocrine Biosciences.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Astellas Pharma Inc.
Analiza ITT	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Hipoteza	Superiority	Superiority	Nie dotyczy	Superiority	Superiority	Superiority	Superiority

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

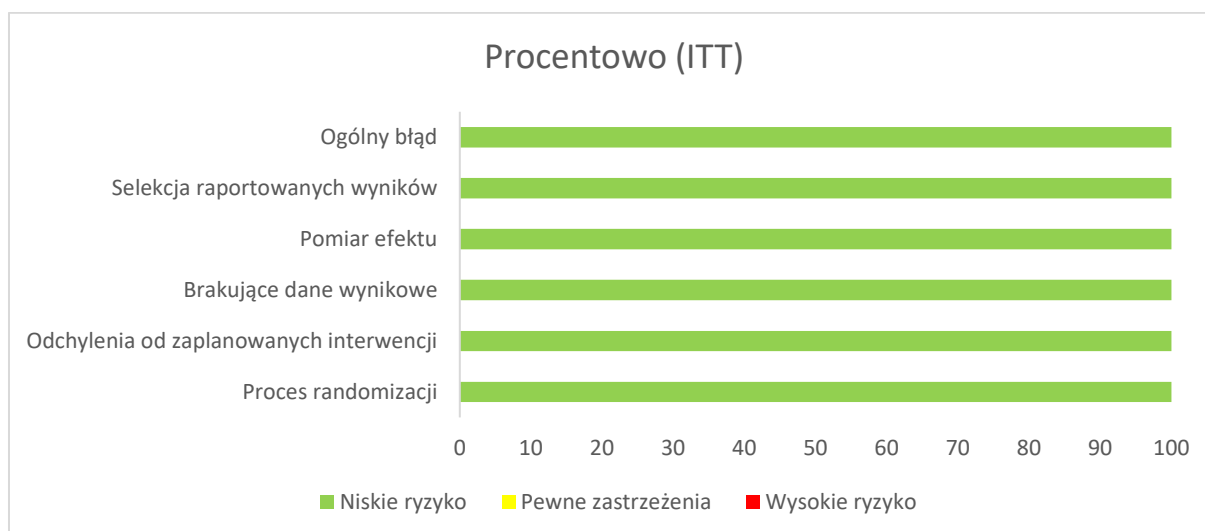
Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4.

Poniżej na Rys. 13. i Rys. 14. przedstawiono w sposób graficzny ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2 - w rozbiściu na poszczególne domeny oraz sumarycznie.

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



Rys. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.



Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2

Tab. 59. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Viviano 2024
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: • zapytania, • strategię wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: • plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.	Tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.	Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań,	Częściowo tak

Ocena jakości badań wtórnych	Viviano 2024
• skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania.	
5. Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.	Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).	Nie
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • nieukrytej alokacji, oraz • braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Viviano 2024
• sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • czynników zakłócających, oraz • błędu selekcji. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.	
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.	Nie
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, • osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.	Tak
12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Viviano 2024
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: - wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub - jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.	Tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak”: - nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub - jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.	Nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.	Tak
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: - nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub - autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.	Tak
Interpretacja wyniku: Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu. Krytyczne domeny AMSTAR 2: - Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) - Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) - Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) - Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9) - Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) - Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) Ocena ogólna przeglądu: - Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. - Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. - Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.	Niska

Ocena jakości badań wtórnych	Viviano 2024
Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. * Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.	

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 31.07.2020 r.].

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 60. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 61. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

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

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

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

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa skojarzenia relugoliksu, estradiolu i noretysteronu octanu (Ryeqo®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

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

Data ostatniego wyszukiwania: 28.08.2024 r.

EMA

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

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

Badanie lekarskie/konsultacja lekarska

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

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

Ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

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

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

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

Czynniki ryzyka żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE)

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet stosujących produkt zawierający estrogen i progestagen może znacząco wzrosnąć w przypadku obecności dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie w przypadku występowania wielu czynników ryzyka równocześnie (Tab. 62).

Tab. 62 Czynniki ryzyka VTE.

Czynniki ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała [BMI] powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko znacznie zwiększa się ze wzrostem BMI.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg chirurgiczny lub poważny uraz	W takich sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania produktu leczniczego (na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym) i niewznawianie stosowania produktu leczniczego przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50. rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się dziedziczną predyspozycję, przed podjęciem decyzji o stosowaniu tego produktu leczniczego kobietę należy skierować na konsultację u specjalisty.
Inne choroby związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (VTE)	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) i niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat.

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

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

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

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

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

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

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

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

Czynniki ryzyka tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (ATE)

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

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

Tab. 63 Czynniki ryzyka ATE.

Czynnik ryzyka	Uwagi
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat.
Palenie tytoniu	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować ten produkt leczniczy.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała [BMI] powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko istotnie wzrasta wraz ze wzrostem BMI.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50. rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się dziedziczną predyspozycję, przed podjęciem decyzji o stosowaniu tego produktu leczniczego kobietę należy skierować na konsultację u specjalisty.
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania produktu leczniczego (które może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania produktu leczniczego.
Inne stany chorobowe związane z niepożądanymi incydentami naczyniowymi	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawek serca i migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (ATE)

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

Do objawów napadu naczyniowo-mózgowego mogą należeć:

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

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

Do objawów zawału mięśnia sercowego mogą należeć:

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

Ryzyko ubytku masy kostnej

Po początkowym, nieistotnym klinicznie zmniejszeniu gęstości mineralnej kości (BMD), ustabilizowała się ona po 12-24 tygodniach leczenia, a następnie pozostawała stabilna (mierzona przez okres do 2 lat). Średnie zmniejszenie BMD podczas pierwszego roku leczenia produktem leczniczym Ryeqo wynosiło 0,69%. Jednak u 21% pacjentek zaobserwowano zmniejszenie o >3%. W związku z tym zaleca się wykonanie badania DXA po pierwszych 52 tygodniach leczenia, a następnie w razie potrzeby. W zależności od stopnia zmiany BMD może być konieczne ponowne rozważenie korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Ryeqo.

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

Nowotwory wątroby lub choroby wątroby

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zmiana profilu krwawień miesięczkowych

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

W ocenie przeprowadzanej w 24. tygodniu u kobiet przyjmujących produkt leczniczy Ryeqo w leczeniu mięśniaków macicy wykazano prawdopodobieństwo braku miesiączek (51,6%) lub prawdopodobieństwo krwawienia menstruacyjnego (15,4%); pozostałe pacjentki (31,9%) miały nieregularny profil krwawień. Ponadto w ocenie przeprowadzanej w 52. tygodniu i 104. tygodniu odpowiednio u 70,6% i 58,3% kobiet przyjmujących produkt leczniczy Ryeqo wykazano prawdopodobieństwo braku miesiączek.

W ocenie przeprowadzanej w 24. tygodniu u kobiet z endometriozą wykazano prawdopodobieństwo braku miesiączki u większości pacjentek (65,2%), a następnie w 52. tygodniu oceny u 76,6% , w 104. tygodniu oceny u 82,3%.

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

Antykoncepcyjne właściwości produktu leczniczego Ryeqo

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

Zmniejszona zdolność do rozpoznania ciąży

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

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

Wypadnięcie lub wydalenie mięśniaka macicy

Podśluzówkowe mięśniaki macicy występują często (u 15% do 20% kobiet z mięśniakami macicy). Niektóre z nich mogą wypaść przez szyjkę macicy lub ulec wydaleniu, czasem z przemijającym nasileniem krwawienia z macicy. Kobiety z rozpoznanymi podśluzówkowymi mięśniakami macicy lub z ich podejrzeniem należy poinformować o możliwości wypadnięcia lub wydalenia mięśniaka macicy podczas leczenia produktem leczniczym Ryeqo. Powinny one skontaktować się z lekarzem w przypadku nawrotu obfitego krwawienia po tym, jak objawy związane z krwawieniem uległy poprawie podczas leczenia produktem leczniczym Ryeqo.

Depresja

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

Nadciśnienie tętnicze

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

Choroba pęcherzyka żółciowego

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

Badania laboratoryjne

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

Laktoza

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

Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Skuteczność leczenia

Tab. 64. Wyniki z zakresu skuteczności.

Punkt końcowy	Badanie	RD lub ciągłe (95% CI)	
		Interwencja vs placebo	Porównanie pośrednie
Bolesne miesiączkowanie oceniane w skali NRS	SPIRIT 1	-3,20 (-3,57; -2,83)	-0,80 (-1,22; -0,38)
	SPIRIT 2		
	Osuga 2021	-21,40 (-26,93; -15,87)	
Ogólny ból miednicy oceniany w skali NRS	SPIRIT 1	-1,05 (-1,37; -0,72)	8,45 (4,42; 12,48)
	SPIRIT 2		
	Osuga 2021	-9,50 (-13,17; -5,83)	
Ocena poziomu bólu wg kwestionariusza EHP-30	SPIRIT 1	-13,58 (-17,02; -10,15)	7,42 (-0,13; 14,97)
	SPIRIT 2		
	Osuga 2021	-21,00 (-27,72; -14,28)	
Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa	SPIRIT 1	1,21 (0,73; 1,69)	5,41 (4,63; 6,19)
	SPIRIT 2		
	Osuga 2021	-4,20 (-4,82; -3,58)	

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

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

Aneks 16. Zestawienie danych wykorzystanych w celu przeprowadzenia porównań pośrednich

Skuteczność

Relugoliks-CT vs placebo

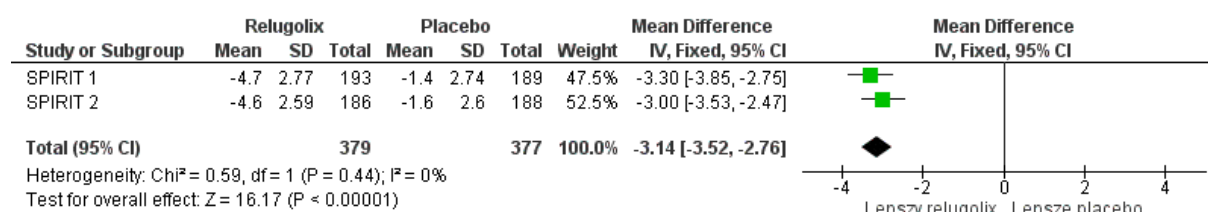
Bolesne miesiączkowanie oceniane w skali NRS

Tab. 65. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali NRS w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 12. tygodniu.

Badanie	Relugoliks-CT			Placebo			MD/WMD (95% CI)
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
SPIRIT 1	193	-4,7	2,77	189	-1,4	2,74	-3,30 (-3,85; -2,75)
SPIRIT 2	186	-4,6	2,59	188	-1,6	2,6	-3,00 (-3,53; -2,47)
Metaanaliza							-3,14 (-3,52; -2,76)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

Rys. 15. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali NRS w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 12. tygodniu - statystyka MD.

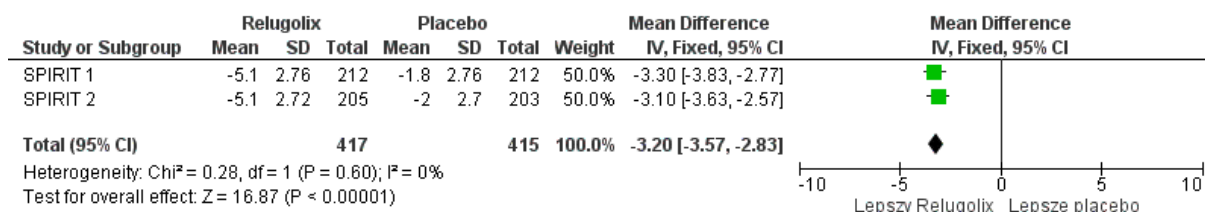


Tab. 66. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali NRS w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu.

Badanie	Relugoliks-CT			Placebo			MD/WMD (95% CI)
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
SPIRIT 1	212	-5,1	2,76	212	-1,8	2,76	-3,30 (-3,83; -2,77)
SPIRIT 2	205	-5,1	2,72	203	-2,0	2,7	-3,10 (-3,63; -2,57)
Metaanaliza							-3,20 (-3,57; -2,83)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

Rys. 16. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali NRS w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu - statystyka MD.



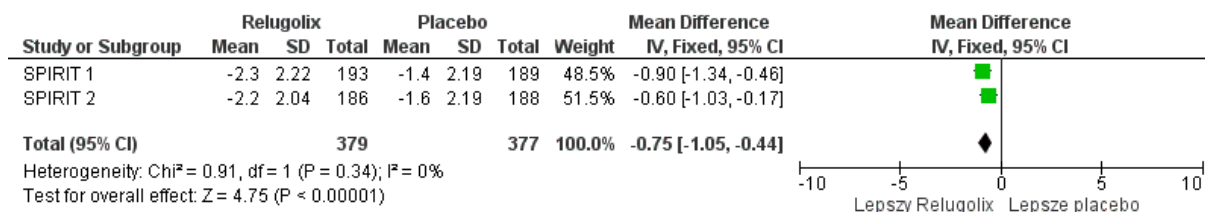
Ogólny ból miednicy oceniany w skali NRS

Tab. 67. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego ogólnego bólu miednicy ocenianego w skali NRS w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 12. tygodniu.

Badanie	Relugoliks-CT			Placebo			MD/WMD (95% CI)
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
SPIRIT 1	193	-2,3	2,22	189	-1,4	2,19	-0,90 (-1,34; -0,46)
SPIRIT 2	186	-2,2	2,04	188	-1,6	2,19	-0,60 (-1,03; -0,17)
Metaanaliza							-0,75 (-1,05; -0,44)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

Rys. 17. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego ogólnego bólu miednicy ocenianego w skali NRS w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 12. tygodniu - statystyka MD.

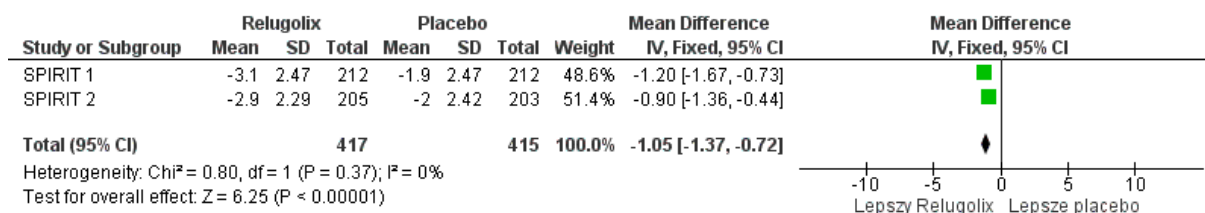


Tab. 68. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego ogólnego bólu miednicy ocenianego w skali NRS w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu.

Badanie	Relugoliks-CT			Placebo			MD/WMD (95% CI)
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
SPIRIT 1	212	-3,1	2,47	212	-1,9	2,47	-1,20 (-1,67; -0,73)
SPIRIT 2	205	-2,9	2,29	203	-2,0	2,42	-0,90 (-1,36; -0,44)
Metaanaliza							-1,05 (-1,37; -0,72)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

Rys. 18. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego ogólnego bólu miednicy ocenianego w skali NRS w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu - statystyka MD.



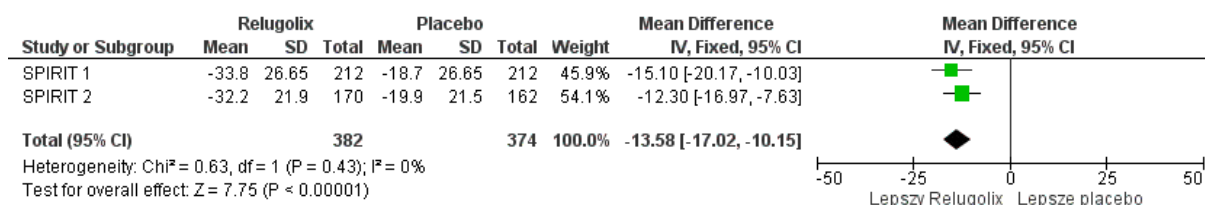
Ocena poziomu bólu wg kwestionariusza EHP-30

Tab. 69. Zmiana względem wartości wyjściowej w skali poziomu bólu kwestionariusza: Profil Zdrowotny Endometriozy-30 (EHP-30) w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu.

Badanie	Relugoliks-CT			Placebo			MD/WMD (95% CI)
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
SPIRIT 1	212	-33,8	26,65	212	-18,7	26,65	-15,10 (-20,17; -10,03)
SPIRIT 2	170	-32,2	21,9	162	-19,9	21,5	-12,30 (-16,97; -7,63)
Metaanaliza							-13,58 (-17,02; -10,15)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

Rys. 19. Zmiana względem wartości wyjściowej w skali poziomu bólu kwestionariusza: Profil Zdrowotny Endometriozy-30 (EHP-30) w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu - statystyka MD.



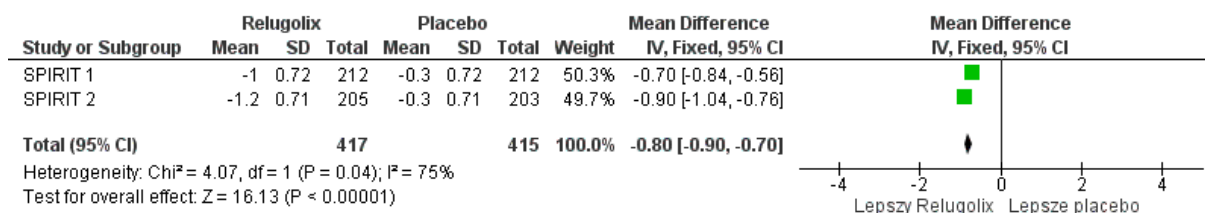
Bolesne miesiączkowanie oceniane w skali Biberoglu and Behrman

Tab. 70. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali Biberoglu and Behrman w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu.

Badanie	Relugoliks-CT			Placebo			MD/WMD (95% CI)
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
SPIRIT 1	212	-1,0	0,72	212	-0,3	0,72	-0,70 (-0,84; -0,56)
SPIRIT 2	205	-1,2	0,71	203	-0,3	0,71	-0,90 (-1,04; -0,76)
Metaanaliza							-0,80 (-0,90; -0,70)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

Rys. 20. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali Biberoglu and Behrman w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu - statystyka MD.



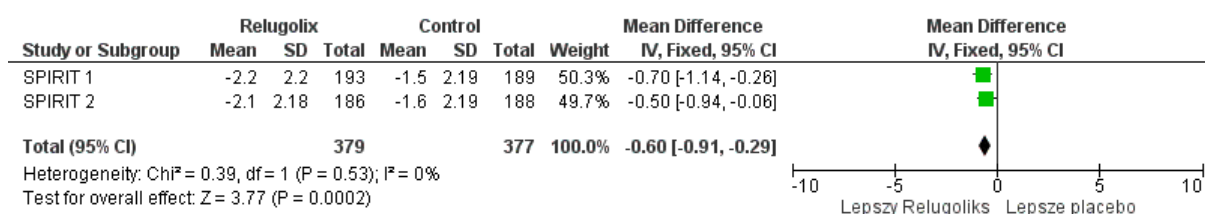
Ból miednicy niezwiązany z miesiączką oceniany w skali Biberoglu and Behrman

Tab. 71. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bólu miednicy niezwiązanego z miesiączką ocenianego w skali NRS w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 12. tygodniu.

Badanie	Relugoliks-CT			Placebo			MD/WMD (95% CI)
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
SPIRIT 1	193	-2,2	2,2	189	-1,5	2,19	-0,70 [-1,14, -0,26]
SPIRIT 2	186	-2,1	2,18	188	-1,6	2,19	-0,50 [-0,94, -0,06]
Metaanaliza							-0,60 (-0,91; -0,29)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

Rys. 21. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bólu miednicy niezwiązanego z miesiączką ocenianego w skali NRS w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 12. tygodniu - statystyka MD.

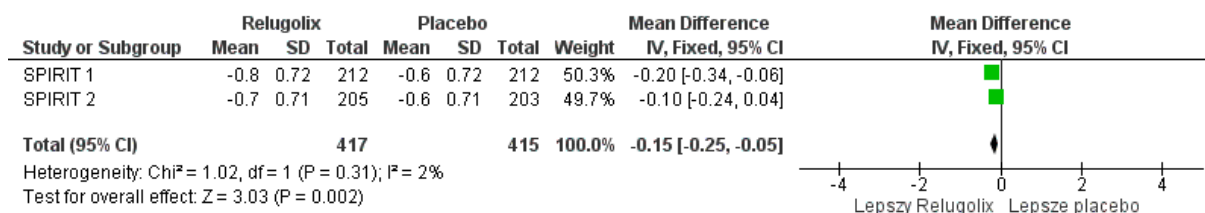


Tab. 72. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bólu miednicy niezwiązanego z miesiączką ocenianego w skali Biberoglu and Behrman w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu.

Badanie	Relugoliks-CT			Placebo			MD/WMD (95% CI)
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
SPIRIT 1	212	-0,8	0,72	212	-0,6	0,72	-0,20 (-0,34; -0,06)
SPIRIT 2	205	-0,7	0,71	203	-0,6	0,71	-0,10 (-0,24; 0,04)
Metaanaliza							-0,15 (-0,25; -0,05)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

Rys. 22. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bólu miednicy niezwiązanego z miesiączką ocenianego w skali Biberoglu and Behrman w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu - statystyka MD.



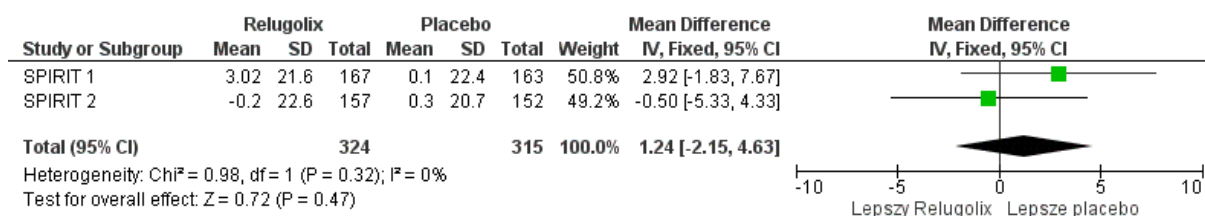
Zmiana poziomu cholesterolu

Tab. 73. Zmiana poziomu cholesterolu względem wartości wyjściowej w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2, ocena w 24. Tygodniu (mg/dL).

Badanie	Relugoliks-CT [mg/dL]			Placebo [mg/dL]			MD/WMD (95% CI) [mg/dL]
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
SPIRIT 1	167	3,02	21,6	163	0,1	22,4	2,92 (-1,83; 7,67)*
SPIRIT 2	157	-0,2	22,6	152	0,3	20,7	-0,50 (-5,33; 4,33)*
Metaanaliza							1,24 (-2,15; 4,63)*

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); Dlugi 1990 prezentuje wyniki w jednostkach mg/dL, a w badaniu SPIRIT 1 i SPIRIT 2 poziom cholesterolu wyrażony jest w jednostkach mmol/L. W związku z tym należało przeliczyć mmol/L na mg/dL i wartości wyrażone w mmol/L pomnożono przez 38,67 aby otrzymać mg/dL.

Rys. 23. Zmiana poziomu cholesterolu względem wartości wyjściowej w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu - statystyka MD (mg/dL).



Leuprorelina vs placebo

Bolesne miesiączkowanie oceniane w skali NRS/VAS

Tab. 74. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali NRS/VAS w badaniu Osuga 2021 w 24. tygodniu.

Badanie	Leuprorelina			Placebo			MD/WMD (95% CI)
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
Osuga 2021	80	-2,7	1,98	97	-0,58	1,71	-2,14 (-2,69; -1,58)*

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); *Osuga 2021 prezentuje wyniki w skali VAS, które przeliczono na skalę NRS dzieląc wynik przez 10.

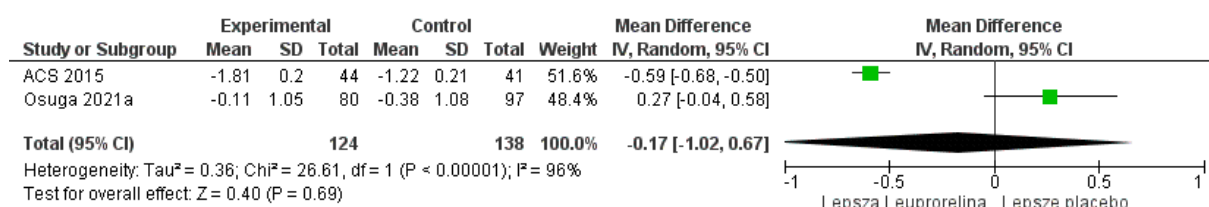
Ogólny ból miednicy oceniany w skali NRS/VAS

Tab. 75. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego ogólnego bólu miednicy ocenianego w skali NRS/VAS w badaniach Osuga 2021a i ACS 2015 w 12. tygodniu.

Badanie	Leuprorelina			Placebo			MD/WMD (95% CI)
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
Osuga 2021a	80	-0,11	1,05	97	-0,38	1,08	0,27 (-0,04; 0,58)
Acs 2015	44	-1,81	0,2	41	-1,22	0,21	-0,59 (-0,68, -0,50)
Metaanaliza							-0,17 (-1,02; 0,67)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); *Osuga 2021a prezentuje wyniki w skali VAS, które przeliczono na skalę NRS dzieląc wynik przez 10.

Rys. 24. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego ogólnego bólu miednicy ocenianego w skali NRS/VAS w badaniach Osuga 2021a i ACS 2015 w 12. tygodniu - statystyka MD.



Tab. 76. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego ogólnego bólu miednicy ocenianego w skali NRS/VAS w badaniu Osuga 2021 w 24. tygodniu.

Badanie	Leuprorelina			Placebo			MD/WMD (95% CI)
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
Osuga 2021	80	-1,27	1,25	97	-0,32	1,216	-0,95 (-1,31; -0,58)*

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); *Osuga 2021 prezentuje wyniki w skali VAS, które przeliczono na skalę NRS dzieląc wynik przez 10.

Ocena poziomu bólu wg kwestionariusza EHP-30

Tab. 77. Zmiana względem wartości wyjściowej w skali poziomu bólu kwestionariusza: Profil Zdrowotny Endometriozy-30 (EHP-30) w badaniu Osuga 2021 w 24. tygodniu.

Badanie	Leuprorelina			Placebo			MD/WMD (95% CI)
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
Osuga 2021	61	-26,4	20,34	68	-5,4	18,42	-21,00 (-27,72; -14,28)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

Bolesne miesiączkowanie oceniane w skali Biberoglu and Behrman

Tab. 78. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali Biberoglu and Behrman w badaniu Osuga 2021 w 24. tygodniu.

Badanie	Leuprorelina			Placebo			MD/WMD (95% CI)
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
Osuga 2021	61	-2,1	0,49	68	-0,3	0,64	-1,80 (-2,00; -1,60)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

Ból miednicy niezwiązany z miesiączką oceniany w skali Biberoglu and Behrman

Tab. 79. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bólu miednicy niezwiązanego z miesiączką ocenianego w skali Biberoglu and Behrman w badaniu Osuga 2021 w 24. tygodniu.

Badanie	Leuprorelina			Placebo			MD/WMD (95% CI)
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
Osuga 2021	61	-1,2	0,72	68	-0,6	0,85	-0,60 (-0,87; -0,33)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

Zmiana poziomu cholesterolu

Tab. 80. Zmiana poziomu cholesterolu względem wartości wyjściowej w badaniu Długi 1990 w 24. tygodniu (mg/dL).

Badanie	Leuprorelina [mg/dL]			Placebo [mg/dL]			MD/WMD (95% CI) [mg/dL]
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
Długi 1990	27	16,9	5,4	11	-4,9	8,5	21,80 (16,38; 27,22)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

Bezpieczeństwo

Relugoliks vs placebo

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane

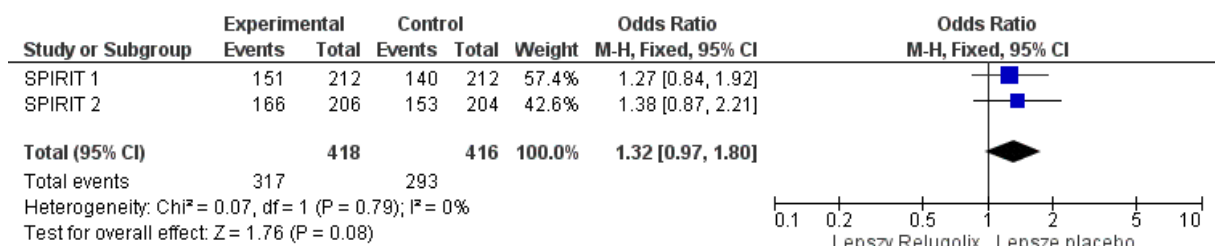
Tab. 81. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2.

Badanie	Relugoliks-CT n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
SPIRIT 1	151/212 (71,2%)	140/212 (66,0%)	1,27 (0,84; 1,92)	0,250	0,05 (-0,04; 0,14)	0,249	19,27 NNTH (27,54 NNTB; 7,14 NNTH)
SPIRIT 2	166/206 (80,6%)	153/204 (75,0%)	1,38 (0,87; 2,21)	0,174	0,06 (-0,02; 0,14)	<0,001	17,91 NNTH

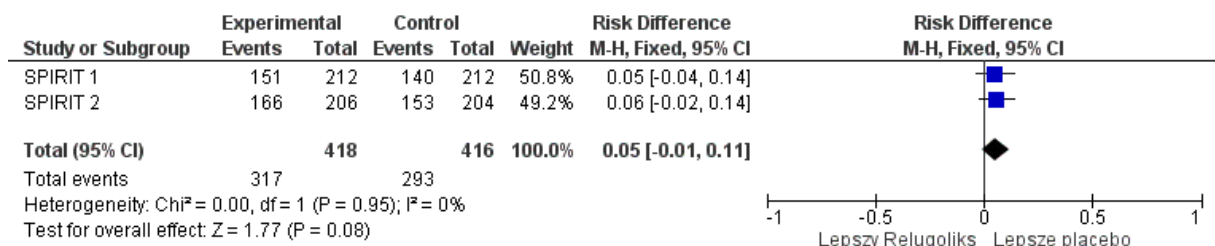
Badanie	Relugoliks-CT n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Metaanaliza			1,32 (0,97; 1,80)	0,078	0,05 (-0,01; 0,11)	0,95	18,50 NNTH (187,37 NNTB; 8,82 NNTH)

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); NNTB - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*).

Rys. 25. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 - statystyka OR.



Rys. 26. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 - statystyka RD.



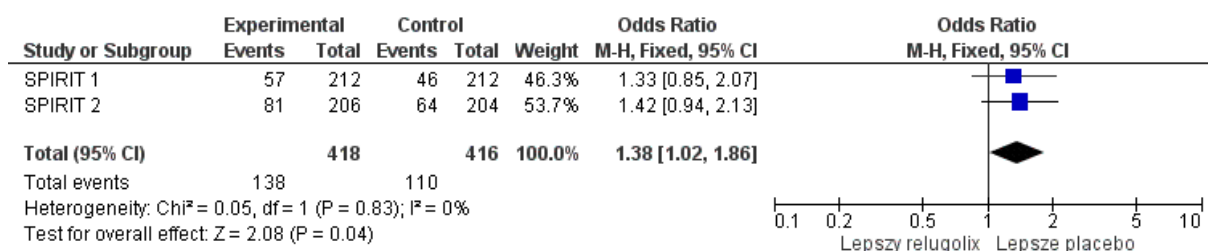
Ból głowy

Tab. 82. Ból głowy w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT.

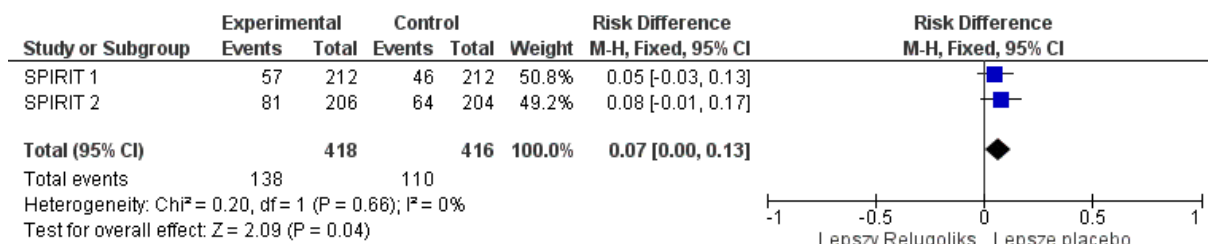
Badanie	Relugoliks-CT n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
SPIRIT 1	57/212 (26,9%)	46/212 (21,7%)	1,33 (0,85; 2,07)	0,2136	0,05 (-0,03; 0,13)	0,212	19,27 NNTH (33,78 NNTB; 7,50 NNTH)
SPIRIT 2	81/206 (39,3%)	64/204 (31,4%)	1,42 (0,94; 2,13)	0,0929	0,08 (-0,01; 0,17)	0,091	12,58 NNTH (78,51 NNTB; 5,82 NNTH)
Metaanaliza			1,38 (1,02; 1,86)	0,0376	0,07 (0,00; 0,13)	0,0367	15,28 NNTH (7,88; 247,68) NNTH

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); NNTB - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*).

Rys. 27. Ból głowy w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 - statystyka OR.



Rys. 28. Ból głowy w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 - statystyka RD.



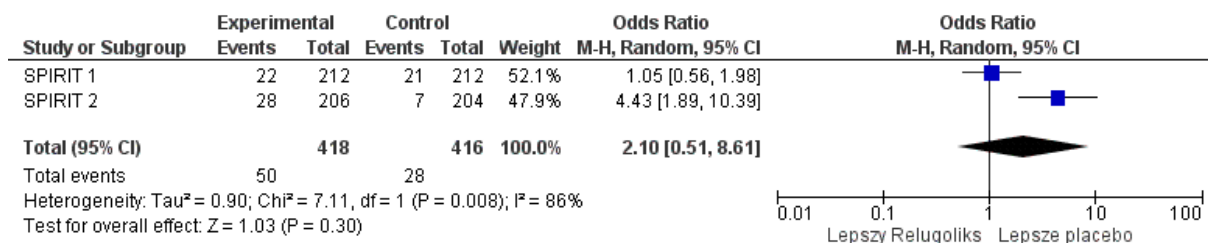
Uderzenia gorąca

Tab. 83. Uderzenia gorąca w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2.

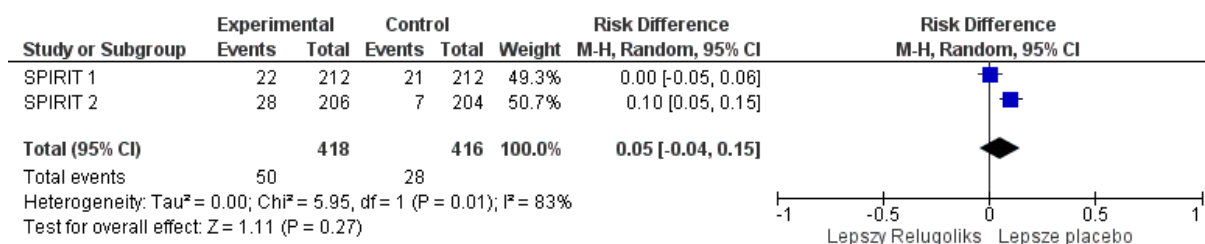
Badanie	Relugoliks- CT n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
SPIRIT 1	22/212 (10,4%)	21/212 (9,9%)	1,05 (0,56; 1,98)	0,8722	0,00 (-0,05; 0,06)	0,872	212,00 NNTH (18,96 NNTB; 16,08 NNTH)
SPIRIT 2	28/206 (13,6%)	7/204 (3,4%)	4,43 (1,89; 10,39)	0,0006	0,10 (0,05; 0,15)	<0,001	9,84 NNTH (6,47; 20,59) NNTH
Metaanaliza			2,10 (0,51; 8,61)	0,3046	0,05 (0,01; 0,09)	0,689	18,58 NNTH (24,05 NNTB; 6,70 NNTH)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); NNTB - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*).

Rys. 29. Uderzenia gorąca w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 -statystyka OR.



Rys. 30. Uderzenia gorąca w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 -statystyka RD.



Zapalenie nosa i gardła

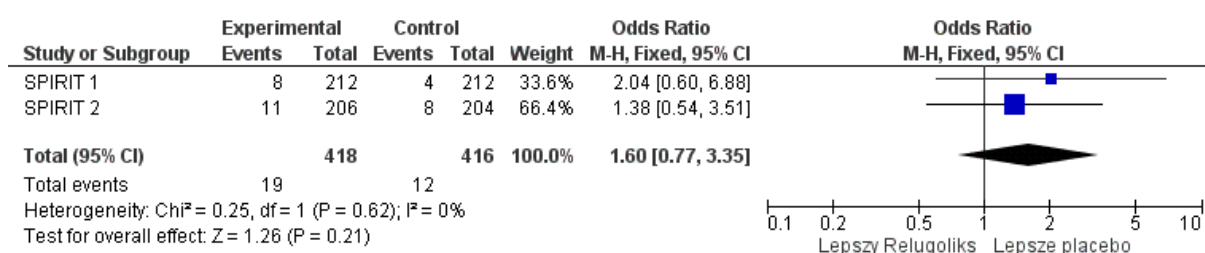
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Tab. 84. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2.

Badanie	Relugoliks-CT n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
SPIRIT 1	8/212 (3,8%)	4/212 (1,9%)	2,04 (0,60; 6,88)	0,25	0,02 (-0,01; 0,05)	0,24	53,00 NNTB (79,04 NNTB; 19,85 NNTH)
SPIRIT 2	11/206 (5,3%)	8/204 (3,9%)	1,38 (0,54; 3,51)	0,49	0,01 (0,00; 0,00)	<0,001	70,51 NNTH
Metaanaliza			1,60 (0,77; 3,35)	0,21	0,02 (-0,01; 0,04)	0,20	58,45 NNTB (128,22 NNTB; 23,80 NNTH)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); NNTB - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*).

Rys. 31. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 - statystyka OR.



Rys. 32. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerywania leczenia w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 - statystyka RD.



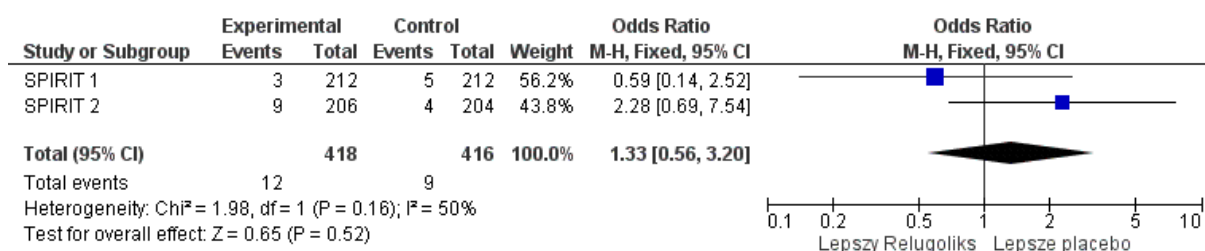
Poważne zdarzenia niepożądane

Tab. 85. Poważne zdarzenia niepożądane w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2.

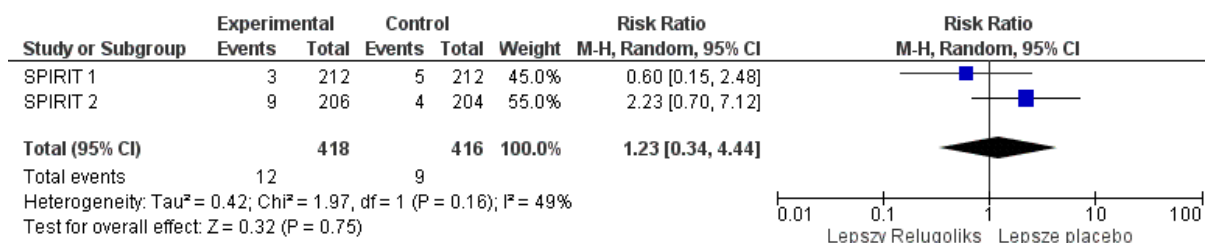
Badanie	Relugoliks-CT n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
SPIRIT 1	3/212 (1,4%)	5/212 (2,4%)	0,59 (0,14; 2,52)	0,4800	-0,01 (0,00; 0,00)	<0,0001	106,00 NNTB
SPIRIT 2	9/206 (4,4%)	4/204 (2,0%)	2,28 (0,69; 7,54)	0,1752	0,02 (0,00; 0,00)	<0,0001	41,53 NNTH
Metaanaliza			1,33 (0,56; 3,20)	0,7466	1,23 (0,34; 4,44)	0,7444	178,46 NNTH (35,60 NNTB; 25,45 NNTH)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); NNTB - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*).

Rys. 33 . Poważne zdarzenia niepożądane w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 - statystyka OR.



Rys. 34. Poważne zdarzenia niepożądane w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 - statystyka RD.



Leuprorelina vs placebo

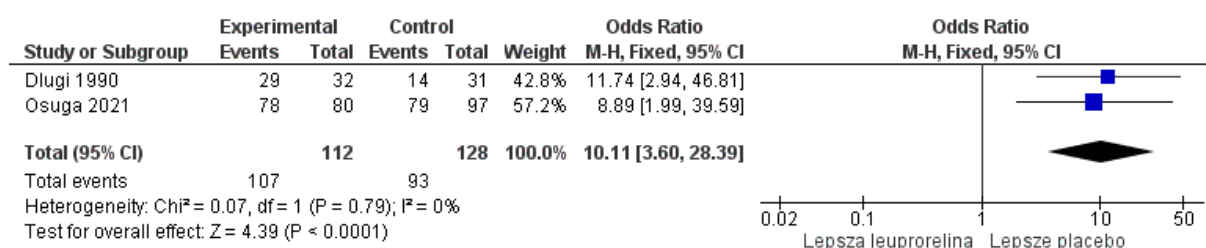
Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane

Tab. 86. Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane w badaniach Osuga 2021 i Długi 1990.

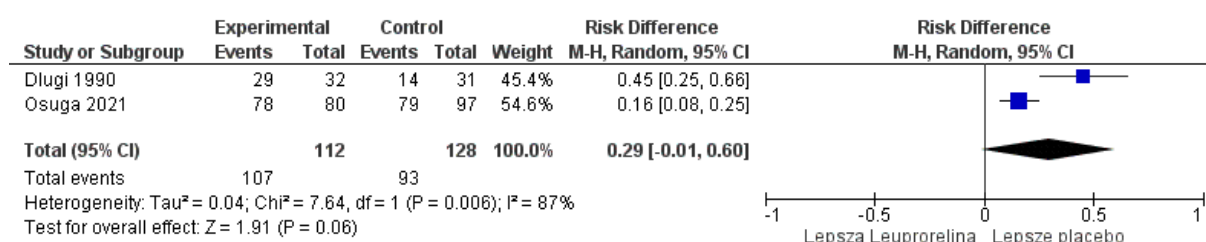
Badanie	Leuprorelina n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Długi 1990	29/32 (90,6%)	14/31 (45,2%)	11,74 (2,94; 46,81)	0,0005	0,45 (0,25; 0,66)	<0,0001	2,20 NNTB (1,52; 3,96) NNTH
Osuga 2021	78/80 (97,5%)	79/97 (81,4%)	8,89 (1,99; 39,59)	0,0042	0,16 (0,08; 0,25)	<0,0001	6,23 NNTH (4,08; 13,16) NNTH
Metaanaliza			10,11 (3,60; 28,39)	<0,0001	0,29 (-0,01; 0,60)	0,06	3,40 NNTB (132,35 NNTB; 1,68 NNTH)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); NNTB - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*).

Rys. 35. Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane w badaniach Osuga 2021 i Długi 1990 - statystyka OR.



Rys. 36. Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane w badaniach Osuga 2021 i Długi 1990 - statystyka RD.



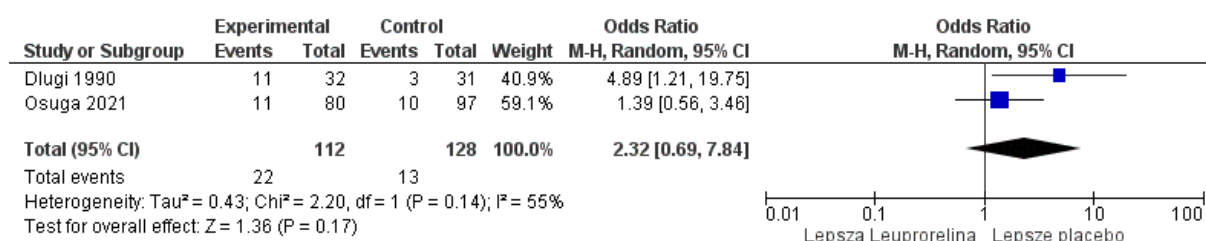
Ból głowy

Tab. 87. Ból głowy w badaniach Osuga 2021 i Długi 1990.

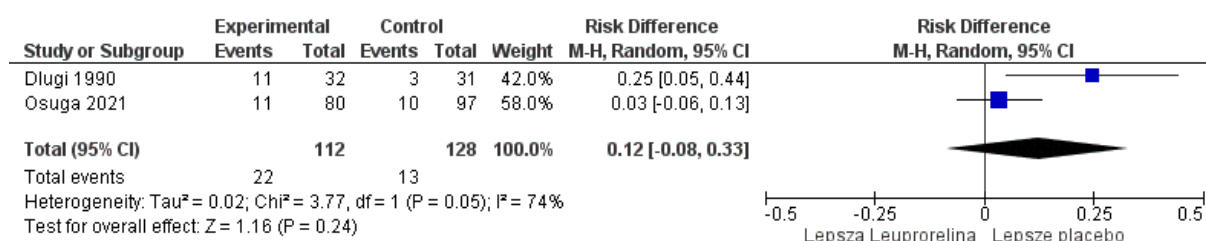
Badanie	Leuprorelina n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Długi 1990	11/32 (34,4%)	3/31 (9,7%)	4,89 (1,21; 19,75)	0,02	0,25 (0,05; 0,44)	0,01	4,05 NNTB (2,26; 19,13) NNTH
Osuga 2021	11/80 (13,8%)	10/97 (10,3%)	1,39 (0,56; 3,46)	0,48	0,03 (-0,06; 0,13)	0,48	29,06 NNTB (16,05 NNTB; 7,63 NNTH)
Metaanaliza			2,32 (0,69; 7,84)	0,17	0,12 (-0,08; 0,33)	0,05	8,09 NNTB (11,80 NNTB; 3,01 NNTH)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); NNTB - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*).

Rys. 37. Ból głowy w badaniach Osuga 2021 i Długi 1990 - statystyka OR.



Rys. 38. Ból głowy w badaniach Osuga 2021 i Długi 1990 - statystyka RD.



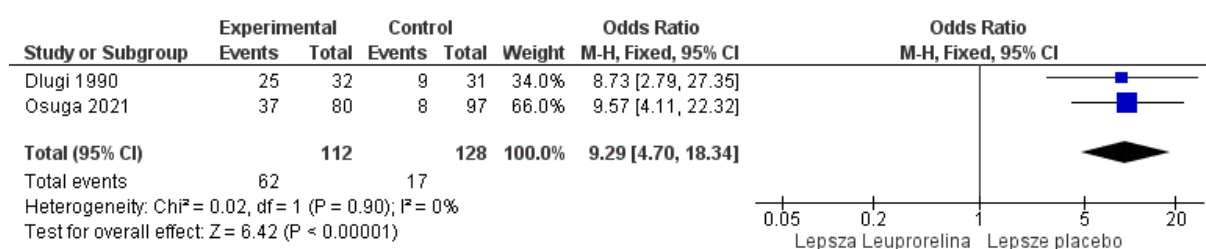
Uderzenia gorąca

Tab. 88. Uderzenia gorąca w badaniach Osuga 2021 i Długi.

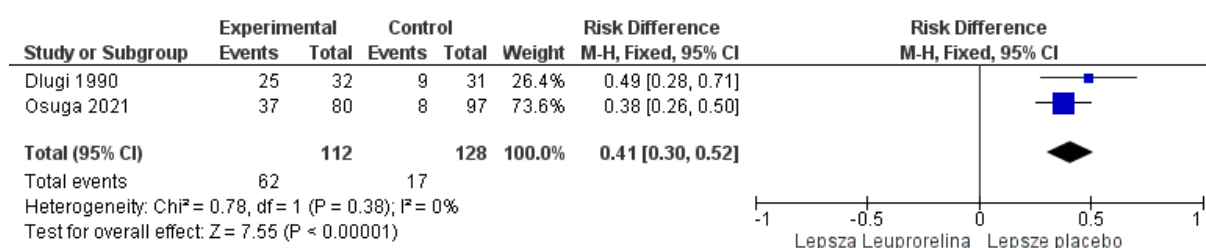
Badanie	Leuprorelina n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Długi 1990	25/32 (78,1%)	9/31 (29,0%)	8,73 (2,79; 27,35)	0,0002	0,49 (0,28; 0,71)	<0,0001	2,04 NNTB (1,42; 3,62) NNTH
Osuga 2021	37/80 (46,3%)	8/97 (8,2%)	9,57 (4,11; 22,32)	<0,00001	0,38 (0,26; 0,50)	<0,0001	2,63 NNTB (1,99; 3,88) NNTH
Metaanaliza			9,29 (4,70; 18,34)	<0,00001	0,41 (0,30; 0,52)	<0,00001	2,46 NNTB (1,95; 3,32) NNTH

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); NNTB - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*).

Rys. 39. Uderzenia gorąca w badaniach Osuga 2021 i Długi 1990 - statystyka OR.



Rys. 40. Uderzenia gorąca w badaniach Osuga 2021 i Długi 1990 - statystyka RD.



Zapalenie nosa i gardła

Tab. 89. Zapalenie nosa i gardła w badaniu Osuga 2021.

Badanie	Leuprorelina n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Osuga 2021	26/80 (32,5%)	32/97 (33,0%)	0,98 (0,52; 1,84)	0,9449	0,00 (-0,14; 0,13)	0,945	204,21 NNTB (6,95 NNTB; 7,46 NNTH)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); NNTB - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Tab. 90. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w badaniu Osuga 2021.

Badanie	Leuprorelina n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Osuga 2021	9/80 (11,3%)	6/97 (6,2%)	1,92 (0,65; 5,65)	0,2349	0,05 (-0,03; 0,13)	0,239	19,75 NNTB (29,79 NNTB; 7,41 NNTH)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); NNTB - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*).

Poważne zdarzenia niepożądane

Tab. 91. Poważne zdarzenia niepożądane w badaniu Osuga 2021.

Badanie	Leuprorelina n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB/NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P	
Osuga 2021	0/80 (0,0%)	5/97 (5,2%)	0,10 (0,01; 1,92)	0,1282	-0,05 (-0,10; 0,00)	0,038	19,40 NNTB (9,98; 346,07) NNTB

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); NNTB - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*).

Gęstość mineralna kości

Relugoliks vs placebo

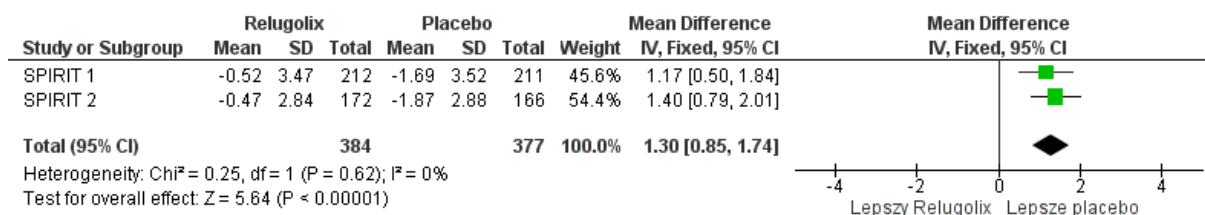
Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa

Tab. 92. Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 12. tygodniu (wyrażone jako zmiana %).

Badanie	Relugoliks-CT			Placebo			MD/WMD [zmiana % (95% CI)]
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
SPIRIT 1	212	-0,52	3,47	211	-1,69	3,52	1,17 (0,50; 1,84)
SPIRIT 2	172	-0,47	2,84	166	-1,87	2,88	1,40 (0,79; 2,01)
Metaanaliza							1,30 (0,85; 1,74)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

Rys. 41. Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 12. tygodniu - statystyka MD (wyrażone jako zmiana %).

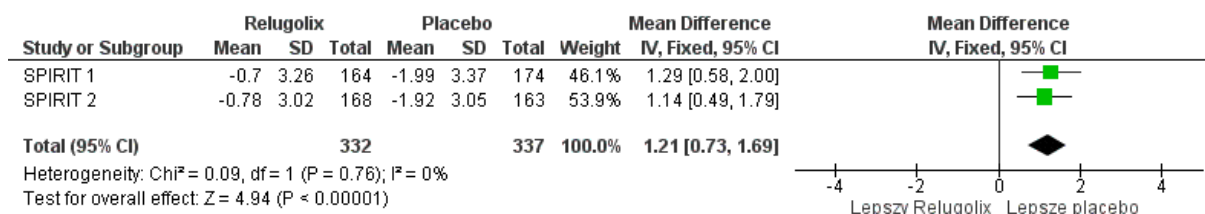


Tab. 93. Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu (wyrażone jako zmiana %).

Badanie	Relugoliks-CT			Placebo			MD/WMD [zmiana % (95% CI)]
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
SPIRIT 1	164	-0,7	3,26	174	-1,99	3,37	1,29 (0,58; 2,00)
SPIRIT 2	168	-0,78	3,02	163	-1,92	3,05	1,14 (0,49; 1,79)
Metaanaliza							1,21 (0,73; 1,69)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

Rys. 42. Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu - statystyka MD (wyrażone jako zmiana %).



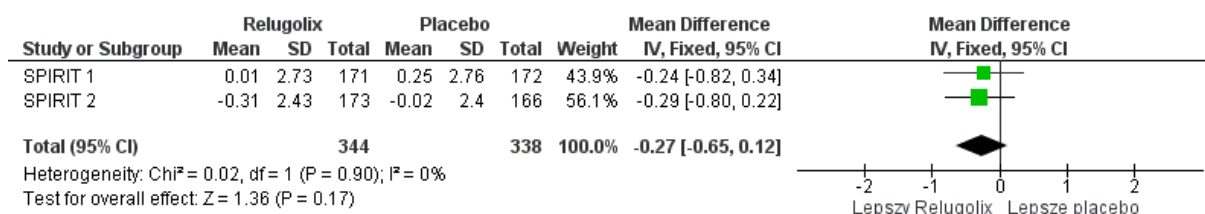
Gęstość mineralna kości w stawie biodrowym

Tab. 94. Gęstość mineralna kości w stawie biodrowym w 12. tygodniu (wyrażone jako zmiana %).

Badanie	Relugoliks-CT			Placebo			MD/WMD [zmiana % (95% CI)]
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
SPIRIT 1	171	0,01	2,73	172	0,25	2,76	-0,24 (-0,82, 0,34)
SPIRIT 2	173	-0,31	2,73	166	-0,02	2,4	-0,29 (-0,80, 0,22)
Metaanaliza							-0,27 (-0,65, 0,12)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*);

Rys. 43. Gęstość mineralna kości w stawie biodrowym w 12. tygodniu - statystyka MD (wyrażone jako zmiana %).



Leuprorelina vs placebo

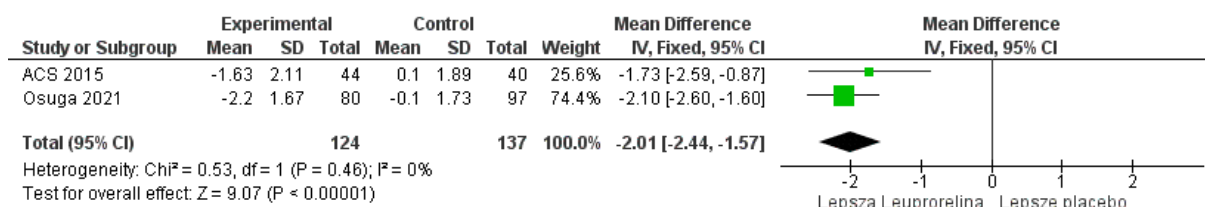
Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa

Tab. 95. Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w badaniach Osuga 2021 i ACS 2015 w 12. tygodniu (wyrażone jako zmiana %).

Badanie	Relugoliks-CT			Placebo			MD/WMD [zmiana % (95% CI)]
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
ACS 2015	44	-1,63	2,11	40	0,1	1,89	-1,73 (-2,59; -0,87)
Osuga 2021	80	-2,2	1,67	97	-0,1	1,73	-2,10 (-2,60; -1,60)
Metaanaliza							-2,01 (-2,44; -1,57)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*);

Rys. 44. Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w badaniach Osuga 2021 i ACS 2015 w 12. tygodniu - statystyka MD (wyrażone jako zmiana %).



Tab. 96. Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w badaniach Osuga 2021 w 24. tygodniu (wyrażone jako zmiana %).

Badanie	Relugoliks-CT			Placebo			MD/WMD (95% CI) [p.p.]
	N	Średnia [p.p.]	SD [p.p.]	N	Średnia [p.p.]	SD [p.p.]	
Osuga 2021	80	-4,4	2,16	97	-0,2	1,99	-4,20 (-4,82; -3,58)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*); p.p. – punkty procentowe.

Gęstość mineralna kości w stawie biodrowym

Tab. 97. Gęstość mineralna kości w stawie biodrowym w badaniu ACS 2015 w 12. tygodniu (wyrażone jako zmiana %).

Badanie	Relugoliks-CT			Placebo			MD/WMD [zmiana % (95% CI)]
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
ACS 2015	43	-1,1	1,6	40	-0,9	1,3	-0,20 (-0,83; 0,43)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*);

Aneks 15. Skale używane w celu oceny stanu pacjenta

Kwestionariusz EHP-30

Kwestionariusz EHP-30 (ang. *30-item Endometriosis Health Profile*) to 30-elementowa skala oceniająca jakość życia chorych na endometriozę. Została ona opracowana przez Jones i współpracowników. Składa się z dwóch części. Pierwszą stanowi 30-punktowy formularz podstawowy, który można zastosować u wszystkich kobiet z endometriozą i obejmuje 5 skal, tj.:

- ból (11 elementów),
- kontrola i bezsilność (6 elementów),
- emocje (6 elementów),
- wsparcie społeczne (4 elementy),
- ocena własna (3 elementy).

Druga część to 23-punktowy kwestionariusz modułowy zawierający 6 skal dotyczących następujących zagadnień:

- życie zawodowe (5 elementów),
- relacja z dziećmi (2 elementy),
- współżycie (5 elementów),
- relacja z lekarzami (4 elementy),
- leczenie (3 elementy),
- niepłodność (4 elementy).

Niektóre składowe poszczególnych skal z drugiej części kwestionariusza mogą nie być możliwe do zastosowania u wszystkich pacjentek z endometriozą.

Odpowiedzi są oceniane w 5-punktowej skali Likerta (od 0 do 4 punktów). Suma punktów w każdej skali jest przeliczana na ostateczny wynik w zakresie od 0 do 100 punktów (każdy poszczególny wynik jest dzielony przez maksymalną liczbę punktów, a następnie mnożony przez 100). Im niższa liczba punktów, tym stan zdrowia pacjentki jest lepszy.

Formularz EHP-30 jest dostępny w wielu wersjach językowych. Jego wadą jest czasochłonność - samodzielne wypełnienie zajmuje około 10-15 minut.

Kwestionariusz EHP-30 został zatwierdzony przez *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) oraz *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) i jest najszerszej rozpowszechnionym narzędziem do pomiaru HRQoL wśród kobiet z endometriozą [Szytło 2020].

Poniżej przedstawiono kwestionariusz przetłumaczony na język polski.

Rys. 45 Kwestionariusz EHP-30.

KWESTIONARIUSZ PROFILU ZDROWOTNEGO ENDOMETRIOZY (EHP-30)

CZĘŚĆ 1: KWESTIONARIUSZ PODSTAWOWY

JAK CZĘSTO W CIĄGU OSTATNICH 4 TYGODNI Z POWODU ENDOMETRIOZY...

		Nigdy	Rzadko	Czasem	Często	Zawsze
1.	Nie mogłaś uczestniczyć w spotkaniach towarzyskich z powodu bólu?	☐	☐	☐	☐	☐
2.	Nie byłaś w stanie wykonywać prac domowych z powodu bólu?	☐	☐	☐	☐	☐
3.	Trudno było Ci stać z powodu bólu?	☐	☐	☐	☐	☐
4.	Miałaś trudności z siedzeniem z powodu bólu?	☐	☐	☐	☐	☐
5.	Miałaś trudności z chodzeniem z powodu bólu?	☐	☐	☐	☐	☐
6.	Czy z powodu bólu trudno Ci było ćwiczyć lub wykonywać czynności, które chciałybyś wykonywać w wolnym czasie?	☐	☐	☐	☐	☐
7.	Straciłaś apetyt i/lub nie mogłaś jeść z powodu bólu?	☐	☐	☐	☐	☐
8.	Nie byłaś w stanie prawidłowo spać z powodu bólu?	☐	☐	☐	☐	☐
9.	Musiałaś położyć się do łóżka z powodu bólu?	☐	☐	☐	☐	☐
10.	Nie mogłaś robić rzeczy, które chciałaś robić z powodu bólu?	☐	☐	☐	☐	☐
11.	Czułaś, że nie możesz poradzić sobie z bólem?	☐	☐	☐	☐	☐
12.	Ogólnie źle się czułaś?	☐	☐	☐	☐	☐
13.	Czułaś się sfrustrowana, ponieważ objawy nie ustępują?	☐	☐	☐	☐	☐
14.	Czułaś się sfrustrowana, ponieważ nie jesteś w stanie kontrolować swoich objawów?	☐	☐	☐	☐	☐

		Nigdy	Rzadko	Czasem	Często	Zawsze
15.	Nie mogłaś zapomnieć o swoich objawach?	☐	☐	☐	☐	☐
16.	Czułaś, że Twoje objawy rządzą twoim życiem?	☐	☐	☐	☐	☐
17.	Czułaś, że objawy odbierają Ci życie?	☐	☐	☐	☐	☐
18.	Czułaś się przygnębiona?	☐	☐	☐	☐	☐
19.	Plakałaś lub czułaś się rozbita?	☐	☐	☐	☐	☐
20.	Czułaś się nieszczęśliwa?	☐	☐	☐	☐	☐
21.	Miałaś wahania nastroju?	☐	☐	☐	☐	☐
22.	Czułaś się źle lub byłaś nerwowa?	☐	☐	☐	☐	☐
23.	Czułaś się agresywna lub brutalna?	☐	☐	☐	☐	☐
24.	Czułaś, że nie jesteś w stanie powiedzieć innym co czujesz?	☐	☐	☐	☐	☐
25.	Czułaś, że inni nie rozumieją przez co przechodzisz?	☐	☐	☐	☐	☐
26.	Czułaś, że inni myślą, że narzekasz?	☐	☐	☐	☐	☐
27.	Czułaś się samotna?	☐	☐	☐	☐	☐
28.	Czułaś się sfrustrowana, ponieważ nie zawsze mogłaś nosić ubrania, które sama byś wybrała?	☐	☐	☐	☐	☐
29.	Czułaś, że choroba wpłynęła na Twój wygląd?	☐	☐	☐	☐	☐
30.	Czułaś brak pewności siebie?	☐	☐	☐	☐	☐

Przed przejściem do części 2. upewnij się, że zaznaczyłeś **jedno pole dla każdego pytania.**

CZĘŚĆ 2: KWESTIONARIUSZ MODUŁOWY

Sekcja A: Te pytania dotyczą wpływu endometriozy na Pani pracę w ciągu ostatnich czterech tygodni. Jeśli w ciągu ostatnich czterech tygodni nie wykonywała Pani płatnej lub dobrowolnej pracy, prosimy o zaznaczenie tego pola ☐ i przejście do części B.

JAK CZĘSTO W CIĄGU OSTATNICH 4 TYGODNI Z POWODU ENDOMETRIOZY...

		Nigdy	Rzadko	Czasem	Często	Zawsze
1.	Musiłaś wziąć wolne w pracy z powodu bólu?	☐	☐	☐	☐	☐
2.	Nie byłaś w stanie wykonywać obowiązków w pracy z powodu bólu?	☐	☐	☐	☐	☐
3.	Czułaś się zakłopotana w pracy z powodu swoich objawów?	☐	☐	☐	☐	☐
4.	Czułaś się winna biorąc wolne w pracy?	☐	☐	☐	☐	☐
5.	Martwiłaś się, że nie będziesz w stanie wykonywać swojej pracy?	☐	☐	☐	☐	☐

Sekcja B: Te pytania dotyczą wpływu endometriozy na Pani relacje z dzieckiem (dziećmi) w ciągu ostatnich czterech tygodni. Jeśli nie masz dzieci, prosimy o zaznaczenie tego pola ☐ i przejście do części C.

JAK CZĘSTO W CIĄGU OSTATNICH 4 TYGODNI Z POWODU ENDOMETRIOZY...

		Nigdy	Rzadko	Czasem	Często	Zawsze
1.	Trudno było Ci opiekować się dzieckiem/dziećmi?	☐	☐	☐	☐	☐
2.	Nie byłaś w stanie bawić się z dzieckiem/dziećmi?	☐	☐	☐	☐	☐

Upewnij się, że odpowiedziałeś na wszystkie sekcje, które Cię dotyczą.

Sekcja C: Te pytania dotyczą wpływu endometriozy na Twoje relacje seksualne w ciągu ostatnich czterech tygodni.

JAK CZĘSTO W CIĄGU OSTATNICH 4 TYGODNI Z POWODU ENDOMETRIOZY...

		Nigdy	Rzadko	Czasem	Często	Zawsze
1.	Doświadczyłaś bólu podczas lub po stosunku? Zaznacz, jeśli nie dotyczy ☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.	Obawiałaś się współżycia seksualnego z powodu bólu? Zaznacz, jeśli nie dotyczy ☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.	Unikałaś stosunków seksualnych z powodu bólu? Zaznacz, jeśli nie dotyczy ☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.	Czułaś się winna, ponieważ nie chciałaś odbyć stosunku seksualnego? Zaznacz, jeśli nie dotyczy ☐	☐	☐	☐	☐	☐
5.	Czułaś się sfrustrowana, ponieważ nie mogłaś cieszyć się stosunkiem? Zaznacz, jeśli nie dotyczy ☐	☐	☐	☐	☐	☐

Sekcja D: Te pytania dotyczą Twoich odczuć wobec personelu medycznego w ciągu ostatnich czterech tygodni. Jeśli ta sekcja nie dotyczy Ciebie, prosimy o zaznaczenie tego pola ☐ i przejście do części E.

JAK CZĘSTO W CIĄGU OSTATNICH 4 TYGODNI Z POWODU ENDOMETRIOZY...

		Nigdy	Rzadko	Czasem	Często	Zawsze
1.	Czułaś, że lekarz lub lekarze, z których usług korzystasz nic dla Ciebie nie robią?	☐	☐	☐	☐	☐
2.	Czułaś, że lekarze uważają, że wszystko jest tylko w Twojej głowie?	☐	☐	☐	☐	☐
3.	Czułaś się sfrustrowana brakiem wiedzy lekarza na temat endometriozy?	☐	☐	☐	☐	☐
4.	Czułaś, że marnujesz czas lekarza?	☐	☐	☐	☐	☐

Upewnij się, że **odpowiedziałaś na wszystkie sekcje**, które Cię dotyczą.

Sekcja E: Te pytania dotyczą Twoich odczuć w ciągu ostatnich czterech tygodni związanych z leczeniem endometriozy. Leczenie oznacza każdą operację lub przepisane leki na endometriozę. Jeśli nie ma to dla Ciebie znaczenia, prosimy o zaznaczenie tego pola ☐ i przejście do części F.

JAK CZĘSTO W CIĄGU OSTATNICH 4 TYGODNI Z POWODU ENDOMETRIOZY...

		Nigdy	Rzadko	Czasem	Często	Zawsze
1.	Czułaś się sfrustrowana, ponieważ Twoje leczenie nie działa?	☐	☐	☐	☐	☐
2.	Trudno było Ci poradzić sobie ze skutkami ubocznymi leczenia?	☐	☐	☐	☐	☐
3.	Czułaś się zirytowana ilością zabiegów, które musiałaś wykonać?	☐	☐	☐	☐	☐

Sekcja F: Te pytania dotyczą problemów z zajściem w ciążę w ciągu ostatnich czterech tygodni. Jeśli ta sekcja nie dotyczy Ciebie, prosimy o zaznaczenie tego pola ☐.

JAK CZĘSTO W CIĄGU OSTATNICH 4 TYGODNI Z POWODU ENDOMETRIOZY...

		Nigdy	Rzadko	Czasem	Często	Zawsze
1.	Martwiłaś się możliwością nieposiadania dzieci/nieposiadania większej liczby dzieci?	☐	☐	☐	☐	☐
2.	Czułaś się niewystarczająca, ponieważ być może nie byłaś w stanie mieć/możesz mieć dzieci/więcej dzieci?	☐	☐	☐	☐	☐
3.	Czułaś się przygnębiona możliwością nieposiadania dzieci/nieposiadania większej liczby dzieci?	☐	☐	☐	☐	☐
4.	Czułaś, że możliwość nie zajścia w ciążę/nieemożność zajścia w ciążę obciążała Twój osobisty związek?	☐	☐	☐	☐	☐

Upewnij się, że odpowiedziałeś na wszystkie sekcje, które Cię dotyczą.

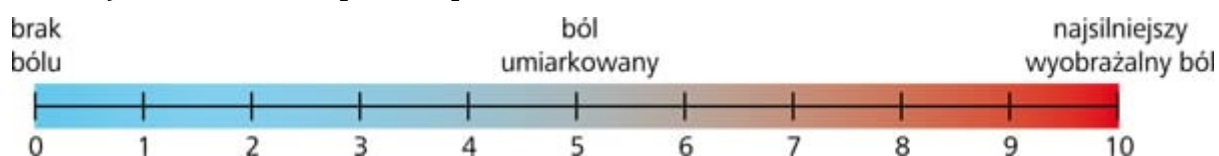
Skala numeryczna (NRS - *Numerical Rating Scale*)

Skala NRS jest wykorzystywana do pomiaru bólu. Jest łatwa do zastosowania, posiada dużą czułość i wiarygodność. Ponad to cechuje się ona znaczną powtarzalnością wyników i jest przydatna w zastosowaniach naukowych.

Nie zaleca się stosowania tej skali u dzieci w wieku <9 lat.

Skala NRS obejmuje 11 stopni nasilenia bólu - od 0 do 10, gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, natomiast 10 najgorszy wyobrażalny ból [MP NRS].

Rys. 46 Skala NRS [MP NRS].



Skala Biberoglu and Behrman

Skala Biberoglu and Behrman (B&B) składa się z dwóch części - jednej dotyczącej objawów bólowych i drugiej dotyczącej objawów występujących podczas badania fizykalnego. Skala ta jest wykorzystywana do oceny trzech objawów bólowych: bólu w miednicy, bólów miesięczkowych (dysmenorrhea) i bólu podczas współżycia (dyspareunia). W części dotyczącej badania fizykalnego oceniana jest tkiwość miednicy oraz twardość (zmiany guzkowe).

W skali B&B uczestniczki proszone są o wskazanie, czy różne objawy są nieobecne = 0, łagodne = 1, umiarkowane = 2 lub ciężkie = 3. Wyniki dla każdego objawu bólowego są łączone w pojedynczy wynik B&B dotyczący bólu miednicowego. Objawy występujące w badaniu fizykalnym również sumowane są w jeden wspólny wynik. Łączny wynik całej skali otrzymuje się przez dodanie do siebie wyników ze wszystkich domen (wynik należy do przedziału 0-15). Im niższa liczba punktów, tym stan zdrowia pacjentki jest lepszy [Szubert 2016; Rush 2019].

Rys. 47 Skala Biberoglu and Behrman [Szubert 2016].

A: Ból w miednicy	
<i>A: Pelvic pain</i>	
Brak	0
None	0
Łagodny	1 = okazjonalny dyskomfort w miednicy
Mild	1 = occasional pelvic discomfort
Umiarkowany	2 = zauważalny dyskomfort podczas większości cykli menstruacyjnych
Moderate	2 = noticeable discomfort for most of the cycle
Ciężki	3 = ból wymaga silnych leków przeciwbólowych, trwa podczas cyklu menstruacyjnego, kiedy nie ma krwawienia
Severe	3 = requires strong analgesics, persists during cycle when not menstruating
B: Bóle miesięczkowe	
<i>B: Dysmenorrhea</i>	
Brak	0
None	0
Łagodne	1 = powodujące straty w wydajności podczas pracy
Mild	1 = some loss in work efficiency
Umiarkowane	2 = występujące w porze nocnej, okazjonalnie powodujące straty w wydajności podczas pracy
Moderate	2 = in bed part of the day, occasional loss in work efficiency
Ciężkie	3 = występujące w nocy przez kilka dni, powodujące ubezwłasnowolnienie
Severe	3 = in bed one or more days of incapacitation
C: Ból podczas współżycia	
<i>C: Dyspareunia</i>	
Brak	0
None	0
Łagodny	1 = dyskomfort tolerowany
Mild	1 = tolerated discomfort
Umiarkowany	2 = bolesność stosunku płciowego prowadząca do jego przerwania
Moderate	2 = intercourse painful to the point of causing interdiction
Ciężki	3 = unikanie stosunków płciowych z powodu dolegliwości bólowych
Severe	3 = avoids intercourse because of pain
Wynik łączny uzyskany za ból miednicowy (A + B + C)	
<i>Total pelvic pain score (A + B + C)</i>	
Brak	0
None	0
Łagodny	1–3
Mild	1–3
Umiarkowany	4–6
Moderate	4–6
Ciężki	7–9
Severe	7–9

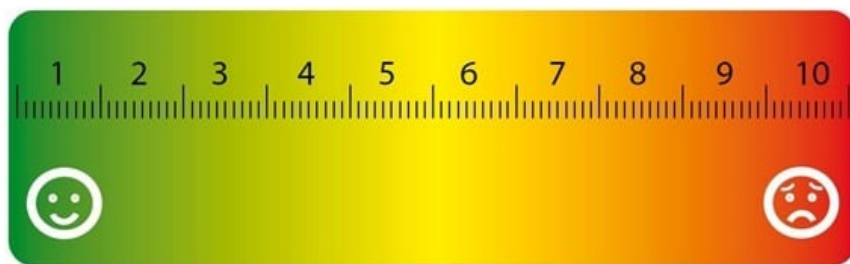
Rys. 48 Skala Biberoglu and Behrman [Szubert 2016] - c.d.

D. Tkliwość miednicy	
<i>D. Pelvic tenderness</i>	
Brak	0
None	0
Łagodna	1 = minimalna tkliwość przy palpacji
Mild	1 = minimal tenderness on palpitation
Umiarkowana	2 = rozległa tkliwość przy palpacji
Moderate	2 = extensive tenderness on palpitation
Ciężka	3 = niemożliwość wykonania palpacji z powodu tkliwości miednicy
Severe	3 = unable to palpate because of tenderness
E. Twardość (zmiany guzkowe)	
<i>E. Induration</i>	
Brak	0
None	0
Łagodna	1 = macica swobodnie ruchoma, twardość w zatoce Douglasa
Mild	1 = uterus freely mobile, induration in the cul-de-sac
Umiarkowana	2 = zgrubienie i twardość przydatków oraz zatoki Douglasa, ograniczona ruchomość macicy
Moderate	2 = thickened and indurated adnexa and cul-de-sac, restricted uterine mobility
Ciężka	3 = guzkowate przydatki i zatoka Douglasa, brak ruchomości macicy
Severe	3 = adnexa and cul-de-sac, uterus frequently frozen
Wynik łączny uzyskany za objawy w badaniu fizykalnym (D + E)	
<i>Total physical sign pain score (D + E)</i>	
Brak	0
None	0
Łagodne	1–2
Mild	1–2
Umiarkowane	3–4
Moderate	3–4
Ciężkie	5–6
Severe	5–6
Wynik łączny objawów i nasilenia choroby (A + B + C + D + E)	
<i>Total symptom and sign severity score (A + B + C + D + E)</i>	
Brak	0
None	0
Łagodne	1–2
Mild	1–2
Umiarkowane	3–5
Moderate	3–5
Ciężkie	6–10
Severe	6–10
Bardzo ciężkie	11–15
Very severe	11–15

Skala VAS

Analogowa, wizualna skala oceny bólu jest wiarygodnym narzędziem umożliwiającym określenie nasilenia bólu. Cyklicznie powtarzane pomiary intensywności bólu za pomocą skali VAS umożliwiają ocenę skuteczności leczenia przeciwbólowego.

Skala ma postać linijki o długości 10 cm. Pacjent wskazuje palcem lub suwakiem nasilenie bólu od 0 - zupełny brak bólu do 10 - najsilniejszy wyobrażalny ból. Stosuje się również zmodyfikowane skale zawierające na skrajnych biegunach rysunki twarzy - uśmiechniętej (brak bólu) i wykrzywionej grymasem bólu (najsilniejszy ból) lub opatrzone dodatkowo słownymi określeniami bólu pod osią graficzną (graficzna skala opisowa).



Aby uzyskać prawidłowe wyniki, należy upewnić się, że chory rozumie, co oznaczają wartości skrajne. Uważa się, że około 10-25% chorych nie jest w stanie wybrać odpowiedniego dla siebie punktu na linii i uważa skalę za nadmiernie skomplikowaną.

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA.	19
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA.	20
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA.	22
Rys. 4. Podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych RCT dla poszczególnych ocenianych punktów końcowych.	35
Rys. 5. Zmiana średniej wartości bolesnego miesiączkowania w stosunku do wartości wyjściowej.	45
Rys. 6. Zmiana średniej wartości bólu miednicy niezwiązanego z miesiączkowaniem w stosunku do wartości wyjściowej w skali NRS.....	46
Rys. 7. Zmiana średniej wartości dyspareunii w stosunku do wartości wyjściowej w skali NRS.	46
Rys. 8. Zmiana średniej wartości w domenie bólu kwestionariusza EHP-30 w stosunku do wartości wyjściowej.	46
Rys. 9. Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości w stosunku do wartości wyjściowej dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa.....	47
Rys. 10. Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości w stosunku do wartości wyjściowej dla całego stawu biodrowego.	48
Rys. 11. Wynik w domenie bólu EHP-30 w ciągu 104 tygodni.	49
Rys. 12. Całkowity wynik EHP-30 w ciągu 104 tygodni.....	49
Rys. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.	114
Rys. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.	114
Rys. 15. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali NRS w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 12. tygodniu - statystyka MD.	129
Rys. 16. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali NRS w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu - statystyka MD.	130
Rys. 17. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego ogólnego bólu miednicy ocenianego w skali NRS w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 12. tygodniu - statystyka MD.	130
Rys. 18. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego ogólnego bólu miednicy ocenianego w skali NRS w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu - statystyka MD.	131
Rys. 19. Zmiana względem wartości wyjściowej w skali poziomego bólu kwestionariusza: Profil Zdrowotny Endometriozy-30 (EHP-30) w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu - statystyka MD.	131

Rys. 20. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali Biberoglu and Behrman w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu - statystyka MD.....	132
Rys. 21. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bólu miednicy niezwiązanego z miesiączką ocenianego w skali NRS w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 12. tygodniu - statystyka MD.....	132
Rys. 22. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bólu miednicy niezwiązanego z miesiączką ocenianego w skali Biberoglu and Behrman w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu - statystyka MD.	133
Rys. 23. Zmiana poziomu cholesterolu względem wartości wyjściowej w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu - statystyka MD (mg/dL).....	133
Rys. 24. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego ogólnego bólu miednicy ocenianego w skali NRS/VAS w badaniach Osuga 2021a i ACS 2015 w 12. tygodniu - statystyka MD.	134
Rys. 25. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 - statystyka OR.	136
Rys. 26. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 - statystyka RD.	136
Rys. 27. Ból głowy w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 - statystyka OR.	137
Rys. 28. Ból głowy w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 - statystyka RD.	137
Rys. 29. Uderzenia gorąca w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 -statystyka OR.....	137
Rys. 30. Uderzenia gorąca w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 -statystyka RD.....	138
Rys. 31. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 - statystyka OR.	138
Rys. 32. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 - statystyka RD.....	139
Rys. 33 . Poważne zdarzenia niepożądane w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 - statystyka OR.	139
Rys. 34. Poważne zdarzenia niepożądane w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 - statystyka RD.	139
Rys. 35. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w badaniach Osuga 2021 i Długi 1990 - statystyka OR.	140
Rys. 36. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w badaniach Osuga 2021 i Długi 1990 - statystyka RD.	140
Rys. 37. Ból głowy w badaniach Osuga 2021 i Długi 1990 - statystyka OR.....	141
Rys. 38. Ból głowy w badaniach Osuga 2021 i Długi 1990 - statystyka RD.....	141
Rys. 39. Uderzenia gorąca w badaniach Osuga 2021 i Długi 1990 - statystyka OR.	142
Rys. 40. Uderzenia gorąca w badaniach Osuga 2021 i Długi 1990 - statystyka RD.	142
Rys. 41. Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 12. tygodniu - statystyka MD (wyrażone jako zmiana %).	144
Rys. 42. Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu - statystyka MD (wyrażone jako zmiana %).	144

Rys. 43. Gęstość mineralna kości w stawie biodrowym w 12. tygodniu - statystyka MD (wyrażone jako zmiana %).	145
Rys. 44. Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w badaniach Osuga 2021 i ACS 2015 w 12. tygodniu - statystyka MD (wyrażone jako zmiana %).	145
Rys. 45 Kwestionariusz EHP-30.....	148
Rys. 46 Skala NRS [MP NRS].	153
Rys. 47 Skala Biberoglu and Behrman [Szubert 2016].....	154
Rys. 48 Skala Biberoglu and Behrman [Szubert 2016] - c.d.	155

Spis tabel

Tab. 1. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne kategoryczne.	8
Tab. 2. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne ciągłe.....	9
Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	10
Tab. 4. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	12
Tab. 5. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	12
Tab. 6. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.....	13
Tab. 7. Opracowania wtórne.	24
Tab. 8. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	27
Tab. 9. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali NRS/VAS w 12. i 24. tygodniu.	37
Tab. 10. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego ogólnego bólu miednicy ocenianego w skali NRS/VAS w 12. i 24. tygodniu.....	38
Tab. 11. Zmiana względem wartości wyjściowej w skali poziomu bólu kwestionariusza: Profil Zdrowotny Endometriozy-30 (EHP-30) w 24. tygodniu.	38
Tab. 12. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali Biberoglu and Behrman w 24. tygodniu.	39
Tab. 13. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bólu miednicy niezwiązanego z miesiączką ocenianego w skali Biberoglu and Behrman w 24. tygodniu.	39
Tab. 14. Profil bezpieczeństwa - wynik porównania pośredniego, statystyka OR.....	40
Tab. 15. Profil bezpieczeństwa - wynik porównania pośredniego, statystyka RD.....	40
Tab. 16. Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w porównaniu z wartością wyjściową w 12. i 24. tygodniu.	41
Tab. 17. Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości w stawie biodrowym w porównaniu z wartością wyjściową, ocena w 12. tygodniu.	41
Tab. 18. Zmiana poziomu cholesterolu względem wartości wyjściowej, ocena w 24. tygodniu.	42
Tab. 19. Zdarzenia niepożądane w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2.	44
Tab. 20. Bezpieczeństwo leczenia.....	47
Tab. 21. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 10.07.2024) [adrreports.eu].	49
Tab. 22. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 10.07.2024) [vigiaccess.org].	51
Tab. 23. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne kategoryczne.	55
Tab. 24. Podsumowanie wyników (GRADE SoF) - zmienne ciągłe.	55
Tab. 25. Ocena siły dowodów (GRADE evidence profile).	59

Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 09.07.2024.	61
Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 09.07.2024.	62
Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 09.07.2024.....	64
Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 14.08.2024.	64
Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 14.08.2024.....	65
Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 14.08.2024.....	65
Tab. 32. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 14.08.2024.....	65
Tab. 33. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 14.08.2024.....	66
Tab. 34. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 14.08.2024.	66
Tab. 35. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.	68
Tab. 36. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne.	69
Tab. 37. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.	70
Tab. 38. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.....	71
Tab. 39. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.	72
Tab. 40. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	74
Tab. 41. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.....	75
Tab. 42. Kryteria włączenia i wykluczenia.	78
Tab. 43. Wyjściowe dane demograficzne pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy.	83
Tab. 44 Wyjściowe dane demograficzne c.d.	86
Tab. 45 Wyjściowe dane demograficzne c.d. - v.2.	88
Tab. 46 Wyjściowe dane demograficzne c.d. - v.3.	90
Tab. 47 Wyjściowe dane demograficzne c.d. - v.4.	92
Tab. 48 Wyjściowe dane demograficzne c.d. - v.5.	94
Tab. 49 Wyjściowe dane demograficzne c.d. - v.6.	97
Tab. 50 Wyjściowe dane demograficzne c.d. - v.7.	99
Tab. 51 Wyjściowe dane demograficzne c.d. - v.8.	102
Tab. 52. Przyczyny nieukończenia badania.....	104
Tab. 53. Punkty końcowe w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	106

Tab. 54. Punkty końcowe w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	108
Tab. 55. Punkty końcowe w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	109
Tab. 56. Punkty końcowe w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	110
Tab. 57. Punkty końcowe w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	110
Tab. 58. Metodyka badań.....	112
Tab. 59. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	115
Tab. 60. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	120
Tab. 61. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.....	120
Tab. 62 Czynniki ryzyka VTE.....	122
Tab. 63 Czynniki ryzyka ATE.	123
Tab. 64. Wyniki z zakresu skuteczności.....	128
Tab. 65. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali NRS w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 12. tygodniu.	129
Tab. 66. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali NRS w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu.	129
Tab. 67. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego ogólnego bólu miednicy ocenianego w skali NRS w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 12. tygodniu..	130
Tab. 68. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego ogólnego bólu miednicy ocenianego w skali NRS w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu.	130
Tab. 69. Zmiana względem wartości wyjściowej w skali poziomu bólu kwestionariusza: Profil Zdrowotny Endometriozy-30 (EHP-30) w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu.	131
Tab. 70. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali Biberoglu and Behrman w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu.....	131
Tab. 71. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bólu miednicy niezwiązanego z miesiączką ocenianego w skali NRS w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 12. tygodniu.	132
Tab. 72. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bólu miednicy niezwiązanego z miesiączką ocenianego w skali Biberoglu and Behrman w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu.....	132
Tab. 73. Zmiana poziomu cholesterolu względem wartości wyjściowej w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2, ocena w 24. Tygodniu (mg/dL).	133
Tab. 74. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali NRS/VAS w badaniu Osuga 2021 w 24. tygodniu.	133
Tab. 75. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego ogólnego bólu miednicy ocenianego w skali NRS/VAS w badaniach Osuga 2021a i ACS 2015 w 12. tygodniu.	134

Tab. 76. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego ogólnego bólu miednicy ocenianego w skali NRS/VAS w badaniu Osuga 2021 w 24. tygodniu.	134
Tab. 77. Zmiana względem wartości wyjściowej w skali poziomu bólu kwestionariusza: Profil Zdrowotny Endometriozy-30 (EHP-30) w badaniu Osuga 2021 w 24. tygodniu.	134
Tab. 78. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali Biberoglu and Behrman w badaniu Osuga 2021 w 24. tygodniu.	135
Tab. 79. Zmiana względem wartości wyjściowej wyniku dotyczącego bólu miednicy niezwiązanego z miesiączką ocenianego w skali Biberoglu and Behrman w badaniu Osuga 2021 w 24. tygodniu.	135
Tab. 80. Zmiana poziomu cholesterolu względem wartości wyjściowej w badaniu Długi 1990 w 24. tygodniu (mg/dL).	135
Tab. 81. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2.	135
Tab. 82. Ból głowy w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT.	136
Tab. 83. Uderzenia gorąca w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2.	137
Tab. 84. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2.	138
Tab. 85. Poważne zdarzenia niepożądane w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2.	139
Tab. 86. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w badaniach Osuga 2021 i Długi 1990.	140
Tab. 87. Ból głowy w badaniach Osuga 2021 i Długi 1990.	141
Tab. 88. Uderzenia gorąca w badaniach Osuga 2021 i Długi.	142
Tab. 89. Zapalenie nosa i gardła w badaniu Osuga 2021.	142
Tab. 90. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w badaniu Osuga 2021.	143
Tab. 91. Poważne zdarzenia niepożądane w badaniu Osuga 2021.	143
Tab. 92. Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 12. tygodniu (wyrażone jako zmiana %).	143
Tab. 93. Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w badaniach SPIRIT 1 i SPIRIT 2 w 24. tygodniu (wyrażone jako zmiana %).	144
Tab. 94. Gęstość mineralna kości w stawie biodrowym w 12. tygodniu (wyrażone jako zmiana %).	144
Tab. 95. Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w badaniach Osuga 2021 i ACS 2015 w 12. tygodniu (wyrażone jako zmiana %).	145
Tab. 96. Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w badaniach Osuga 2021 w 24. tygodniu (wyrażone jako zmiana %).	145
Tab. 97. Gęstość mineralna kości w stawie biodrowym w badaniu ACS 2015 w 12. tygodniu (wyrażone jako zmiana %).	146

Bibliografia

- Acs 2015** Ács N, O'Brien C, Jiang P, et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagoliks, an Oral GnRH Antagonist: Results from a Phase 2, Randomized Controlled Study. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*. 2015;7(2):56-62.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [Dostęp: 01.10.2020].
- APD Ryeqo®** Skojarzenie relugoliku, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo®) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym; Analiza Problemu Decyzyjnego. Warszawa, 2024.
- As-Sanie 2024 (SPIRIT LTE)** Sawsan As-Sanie, Mauricio S. Abrao, Galina Reznichenko, Krzysztof Wilk, Yi Zhong, Julie Perry, Elke Hunsche, Graziella Soulban, Christian M. Becker, Impact of Relugoliks Combination Therapy on Functioning and Quality of Life in Women with Endometriosis-Associated Pain., *Fertility and Sterility*, 2024. ISSN 0015-0282, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.06.009>.
- Becker 2024 (SPIRIT LTE)** Becker CM, Johnson NP, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Abrao MS, Wilk K, Imm SJ, Mathur V, Perry JS, Wagman RB, Giudice LC. Two-year efficacy and safety of relugoliks combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study. *Hum Reprod*. 2024 Mar 1;39(3):526-537. doi: 10.1093/humrep/dead263. PMID: 38243752; PMCID: PMC10905503.
- Cheung 2000** Cheung TK, Lo KW, Lam CW, Lau W, Lam PK. A crossover study of triptorelin and leuprorelin acetate. *Fertil Steril*. 2000 Aug;74(2):299-305. doi: 10.1016/s0015-0282(00)00598-7. Erratum in: *Fertil Steril* 2000 Nov;74(5):1060. PMID: 10927048.
- ChPL Ryeqo®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ryeqo®; dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information_pl.pdf
- D'Hooghe 2019 (TERRA)** D'Hooghe T, Fukaya T, Osuga Y, et al. Efficacy and safety of ASP1707 for endometriosis-associated pelvic pain: the phase II randomized controlled TERRA study. *Hum Reprod*. 2019;34(5):813-823.
- Dlugi 1990** Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lupron Study Group. Fertil Steril*. 1990 Sep;54(3):419-27. doi: 10.1016/s0015-0282(16)53755-8. PMID: 2118858.
- EMA 2012** European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.
- Giudice 2022 (SPIRIT 1 i 2)** Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, Brown E, Dynowski K, Wilk K, Li Y, Mathur V, Warsi QA, Wagman RB, Johnson NP. Once daily oral relugoliks combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet*. 2022 Jun 18;399(10343):2267-2279. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00622-5. Erratum in: *Lancet*. 2022 Aug 27;400(10353):660. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01581-1. PMID: 35717987.
- Markham 2019** Markham A. Relugoliks: First Global Approval. *Drugs*. 2019 Apr;79(6):675-679. doi: 10.1007/s40265-019-01105-0. PMID: 30937733.

MP NRS	Dostęp online: https://www.mp.pl/bol/bol/ostry/72858,skale-oceny-bolu
MTRAC	Dostęp online:
Gonadorelin 2010	https://ccg.centreformedicinesoptimisation.co.uk/download/389e27813165e6982ad57ec5860683ae/Gonadorelin-Verdict-Dec-10.pdf
Osuga 2021	Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugoliks, an oral gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor antagonist, in women with endometriosis-associated pain: phase 2 safety and efficacy 24-week results. <i>BMC Womens Health</i> . 2021;21(1):250. Published 2021 Jun 21.
Osuga 2021a	Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugoliks, 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 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rush 2019	Rush, G., Misajon, R., Hunter, J.A. et al. The relationship between endometriosis-related pelvic pain and symptom frequency, and subjective wellbeing. <i>Health Qual Life Outcomes</i> 17, 123 (2019). https://doi.org/10.1186/s12955-019-1185-y
Sammy 2019	Samy A, Taher A, Sileem SA, Abdelhakim AM, Fathi M, Haggag H, Ashour K, Ahmed SA, Shareef MA, AlAmodi AA, Keshta NHA, Shatat HBAE, Salah DM, Ali AS, El Kattan EAM, Elsherbini M. Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Gynecol Obstet Hum Reprod</i> . 2021 Jan;50(1):101798. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101798. Epub 2020 May 29. PMID: 32479894.
Szubert 2016	M. Szubert, M. K. Ziętara, i J. Suzin, „Czy istnieje możliwość diagnostyki endometriozy z poziomu endometrium?”, <i>Current Gynecologic Oncology</i> , t. 14, Art. nr 1, 2016, doi: 10.15557/CGO.2016.0004.
Szyłto 2020	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Szyłto; dr n. med. Beata Mroczkowska; Jakość życia kobiet z endometrioza; Monografie po Dyplomie nr 1/2020; dostęp online: https://podyplomie.pl/monografie-po-dyplomie/34797,jakosc-zycia-kobiet-z-endometrioza
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)
Viviano 2024	Viviano M, Benagiano G, Guo SW, Pluchino N. Why do oestrogens matter: systematic review and meta-analysis assessing GnRH antagonists, considering add-back therapy, for endometriosis-associated pain. <i>Reprod Biomed Online</i> . 2024 Jun 12;49(4):104321. doi: 10.1016/j.rbmo.2024.104321. Epub ahead of print. PMID: 39098266.