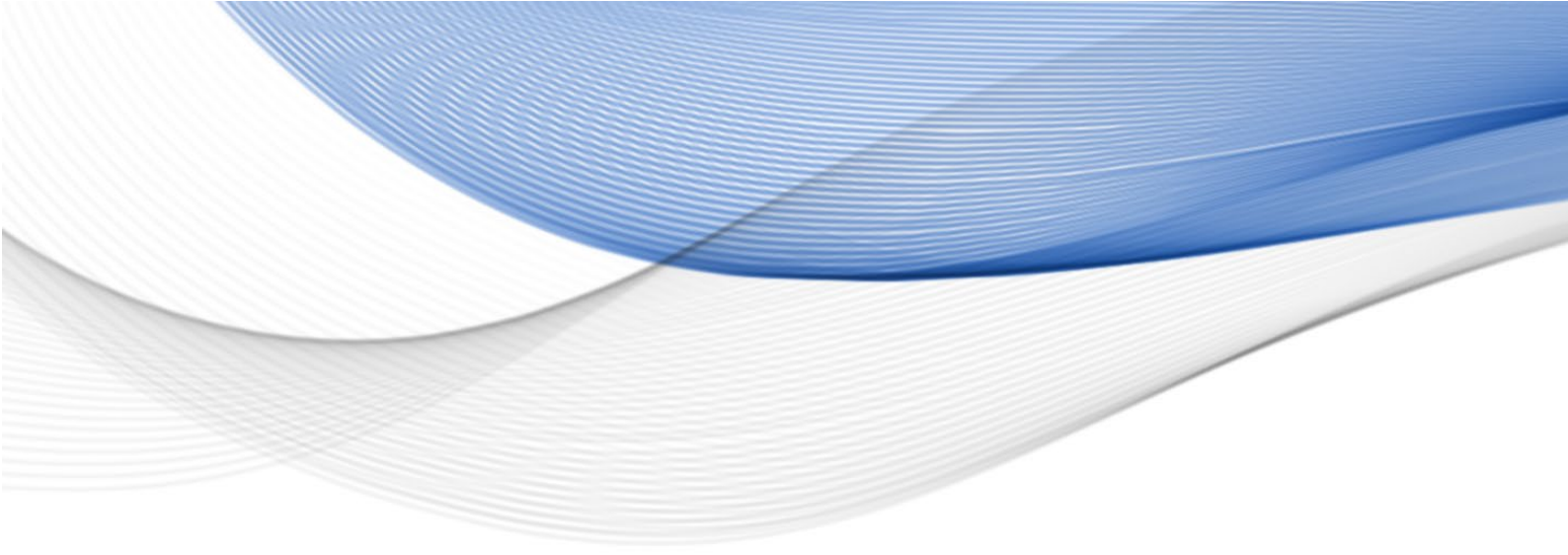




Skojarzenie relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryego®) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, luty 2025

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	7
2 Problem zdrowotny	8
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	8
2.2 Etiologia i patogenezę	8
2.3 Rozpoznawanie	8
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	9
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	10
2.6 Aktualne postępowanie medyczne.....	10
2.6.1 Leczenia farmakologiczne.....	10
2.6.2 Leczenia chirurgiczne.....	12
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
2.8 Wybór populacji docelowej.....	24
3 Interwencja	25
3.1 Charakterystyka interwencji.....	25
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	26
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	26
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	26
3.1.4 Mechanizm działania.....	28
3.1.5 Przeciwwskazania	28
3.1.6 Przedawkowanie.....	29
3.1.7 Działania niepożądane	29
3.1.8 Kompetencje personelu	30
3.2 Status refundacyjny w Polsce	30
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla produktu leczniczego Ryeqo.....	30
3.3.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności.....	30
3.3.2 Koszt Ryeqo®	31
3.3.3 Opis schematu podziału ryzyka.....	32
3.4 Rekomendacje refundacyjne	32
3.4.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT.....	32
3.4.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	35
4 Technologie opcjonalne.....	38
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	38
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	39
4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów	41

4.3.1	Tryptorelina.....	41
4.3.2	Goserelina.....	45
5	Efekty zdrowotne	50
6	Rodzaj i jakość dowodów	51
7	Podsumowanie	52
	Spis rysunków.....	53
	Spis tabel	54
	Bibliografia	55

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ART	Techniki wspomaganego rozrodu
DTA	dwuskładnikowe tabletek antykoncepcyjnych
GnRH	gonadoliberyna
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
n.d.	nie dotyczy
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych skojarzenia relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo®) w leczeniu objawów endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

Problem zdrowotny

Endometrioza to choroba, w której tkanka podobna do wyściółki macicy rośnie poza macicą. Może powodować silny ból w miednicy i utrudniać zajście w ciążę. Endometrioza może rozpocząć się wraz z pierwszą miesiączką i trwać aż do menopauzy. Endometrioza prowadzi do stanu zapalnego i tworzenia się blizn w obrębie miednicy, a (rzadko) także w innych częściach ciała.

Endometrioza dotyka około 10-15% kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym na całym świecie. Jest to przewlekła choroba związana z silnym, wpływającym na życie bólem podczas menstruacji, stosunku płciowego, opróżnień i/lub oddawania moczu, przewlekłym bólem miednicy, wzdęciami brzucha, nudnościami, zmęczeniem, a czasem także depresją, lękiem i niepłodnością.

Metody leczenia

Nie ma znanego sposobu na zapobieganie endometriozie. Objawy endometriozy mogą być leczone za pomocą leków lub, w niektórych przypadkach, operacyjnie.

Terapia endometriozy powinna być oparta o długofalowy plan z maksymalizacją leczenia farmakologicznego oraz minimalizacją liczby zabiegów chirurgicznych.

W leczeniu farmakologicznym endometriozy, zależnie od stawianego celu, używa się następujących grup lekowych:

- niesteroidowych leków przeciwzapalnych,
- dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych,
- progestagenów,
- anty-progestagenów,
- agonistów GnRH,
- inhibitorów aromatazy,
- systemów wewnątrzmacicznych wydzielających lewonorgestrel,
- antagonistów GnRH
- danazolu.

Nie wykazano przewagi jednego rodzaju leczenia farmakologicznego nad innymi. Wybór leczenia farmakologicznego powinien być podyktowany indywidualną skutecznością u danej pacjentki, profilem działań niepożądanych, kosztem lub innymi preferencjami pacjentki np. planowaniem ciąży.

Wskazaniem do operacyjnego leczenia endometriozy są dolegliwości bólowe w miednicy mniejszej niereagujące na empiryczne leczenie hormonalne lub zła tolerancja takiego leczenia przez pacjentkę. Leczenie operacyjne endometriozy przeprowadza się na drodze laparoskopii z wyjątkiem rzadkich sytuacji wymagających wykonania laparotomii.

Sytuacja refundacyjna

W chwili obecnej jedynym refundowanym leczeniem dla pacjentek z endometriozą są preparaty dienogestu oraz danzol. Obecnie ze środków publicznych w Polsce nie są finansowane żadne leki z grupy agonistów lub antagonistów GnRH.

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią dorosłe kobiety w wieku rozrodczym z rozpoznaniem endometriozy, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi skojarzenia relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo®);
- (C) komparatory, do których należy:
 - agonisty GnRH:
 - goserelina,
 - tryptorelina
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej:
 - ocena bólu wg skali generycznej (NRS)
 - ocena bólu w skalach specyficznych dla endometriozy (EHP-30, Biberoglu and Behrman)
 - wykorzystanie leków p-bólowych
 - z zakresu bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane;
 - poważne zdarzenia niepożądane;
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
 - parametry gęstości kości.
 - Ocena jakości życia
- (S) typ badań, tj.:
 - Opracowania pierwotne:
 - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne.
 - Opracowania wtórne:
 - przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.
 - Badania efektywności praktycznej:
 - jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych skojarzenia relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo®) w leczeniu objawów endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*) w odniesieniu do zastosowania relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentację analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentację efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentację aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Endometrioza jest chorobą narządów płciowych kobiety charakteryzującą się obecnością komórek błony śluzowej trzonu macicy poza jamą macicy. Komórki te przypominają budową komórki znajdujące się wewnątrz jamy macicy (endometrium) i wykazują aktywność wydzielniczą. Reagują one na zmiany hormonalne zachodzące w cyklu miesięcznym, czego następstwem jest przewlekła reakcja zapalna. W procesie tym dochodzi do wewnętrznych krwawień, rozwoju bolesnych guzków, zapalenia, tworzenia się blizn i zrostów oraz zmiany stosunków anatomicznych narządów w miednicy mniejszej.[MP 2017]

2.2 Etiologia i patogeneza

Endometrioza to złożona choroba, która dotyka wiele kobiet na całym świecie od momentu pojawienia się pierwszej miesiączki (menarche) aż do menopauzy, niezależnie od pochodzenia etnicznego czy statusu społecznego. Uważa się, że na jej rozwój wpływa wiele różnych czynników. Obecnie uważa się, że endometrioza powstaje na skutek:

- Wstecznej menstruacji, czyli sytuacji, gdy krew menstruacyjna zawierająca komórki endometrium cofa się przez jajowody do jamy miednicy podczas miesiączki, gdy krew wypływa z ciała przez szyjkę macicy i pochwę. Wsteczna menstruacja może prowadzić do osadzania się komórek podobnych do endometrium poza macicą, gdzie mogą się one zagnieździć i rosnać.
- Metaplastji komórkowej, czyli zmiany komórek z jednej formy na inną. Komórki znajdujące się poza macicą przekształcają się w komórki podobne do endometrium i zaczynają rosnać.
- Komórek macierzystych, które mogą dawać początek chorobie, a następnie rozprzestrzeniać się po ciele za pośrednictwem naczyń krwionośnych i limfatycznych.

Inne czynniki mogą również przyczyniać się do wzrostu lub utrzymania się ektopowej tkanki endometrialnej. Na przykład, wiadomo, że endometrioza jest zależna od estrogenów, który zwiększa stan zapalny, wzrost i ból związany z chorobą. Jednak związek między estrogenem a endometriozą jest skomplikowany, ponieważ brak estrogenów nie zawsze oznacza brak endometriozy.[WHO]

2.3 Rozpoznawanie

Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczących postępowania w przypadku kobiet z endometriozą, rozpoznanie endometriozy opiera się o

1. Wywiad z pacjentką
2. Celowane badanie kliniczne, które powinno obejmować: inspekcję i palpację powłok jamy brzusznej, wziernikowanie sklepień pochwy, dwuręczne badanie ginekologiczne, najlepiej uzupełnione przez badanie zestawione.
3. Badania obrazowe

- a. przezpochwowe badanie ultrasonograficzne.
 - b. USG eksperymentalne w algorytmie endometriozy lub MRI miednicy w algorytmie endometriozy (w wybranych sytuacjach: podejrzenie endometriozy głębokiej, przed leczeniem operacyjnym)
4. Pozostała diagnostyka
- a. markery diagnostyczne (w tym oznaczenia CA-125)
 - b. test farmakologicznego zahamowania owulacji.

U kobiet z podejrzeniem endometriozy postawionym na podstawie kwestionariusza wywiadu należy wykonać badanie obrazowe, nawet jeżeli w badaniu klinicznym nie ma odchyśleń od stanu prawidłowego. [PTGiP 2023]

Czasami rozpoznanie stawiane jest w oparciu o obraz narządów wewnętrznych stwierdzany w trakcie interwencji operacyjnej (laparoscopia), który może być potwierdzony badaniem histologicznym pobranych wycinków. [MP 2017] Nie mniej zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników nie zaleca się wykonywania laparoskopii diagnostycznej bez próby leczenia farmakologicznego, tylko w celu potwierdzenia endometriozy. [PTGiP 2023]

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Endometrioza często powoduje silny ból w miednicy, zwłaszcza podczas menstruacji. Niektóre osoby odczuwają również ból podczas seksu lub korzystania z toalety. Niektóre osoby mają trudności z zajściem w ciążę.

Niektóre kobiety z endometriozą nie mają żadnych objawów. Dla tych, które je mają, częstym objawem jest ból w dolnej części brzucha (miednicy). Ból może być najbardziej zauważalny:

- podczas menstruacji
- podczas lub po seksie
- podczas oddawania moczu lub wypróżniania.

Niektóre osoby doświadczają również:

- przewlekłego bólu w miednicy
- obfitego krwawienia podczas miesiączki lub między miesiączkami
- trudności z zajściem w ciążę
- wzdęć lub nudności
- zmęczenia
- depresji lub lęku.

Objawy często ustępują po menopauzie, ale nie zawsze. [WHO]

Niepłodność jest stosunkowo częstym objawem u pacjentek z endometriozą. Od 30% do 50% kobiet z endometriozą może doświadczać niepłodności. Endometrioza może wpływać na płodność na kilka sposobów: zniekształcona anatomia miednicy, zrosty, bliznowacenie jajowodów, stan zapalny struktur miednicy, zmienione funkcjonowanie układu odpornościowego, zmiany w hormonalnym środowisku komórek jajowych, zaburzone zagnieżdżenie zarodka oraz pogorszona jakość komórek jajowych.[Smolorz 2021]

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Endometrioza jest powszechną chorobą ginekologiczną zarówno w Polsce, jak i na świecie. Dotyka ona od 10 do 15% kobiet w wieku rozrodczym oraz 35-50% kobiet z bólem miednicy i/lub niepłodnością.[Smolorz 2021] Szczyt zachorowań przypada na okres między 25 a 45 rokiem życia. [Eskenazi 1997]

Dane literaturowe wskazują, że endometrioza jest stwierdzana u 0,1-53% kobiet operowanych laparoskopowo lub laparotomicznie, z czego 12-32% to kobiety poddane diagnostycznej laparoskopii z powodu przewlekłego bólu miednicy, a 10-60% to pacjentki po diagnostycznej laparoskopii z powodu niezdolności do pracy. [Smolorz 2021]

Ryzyko rozwoju endometriozy jest najniższe u kobiet rasy czarnej, najwyższe u kobiet pochodzenia azjatyckiego. Kobiety rasy białej mają wyższe ryzyko zachorowania niż kobiety rasy czarnej [Smolorz 2021].

Endometrioza jest problemem o ogromnym znaczeniu nie tylko z punktu widzenia medycznego i społecznego, ale także ekonomicznego. Roczne koszty leczenia endometriozy w Europie wynoszą od 0,8 miliarda do 12,5 miliarda euro w zależności od kraju i są porównywalne z innymi chorobami przewlekłymi, takimi jak cukrzyca [Simoens 2012].

Endometrioza ma znaczący negatywny wpływ na aspekty życia społecznego, rodzinnego, seksualnego, edukacyjnego i zawodowego. Ból i związana z nim dysfunkcja organizmu pogarszają jakość życia i obniżają produktywność zawodową. W przypadkach, gdy nie ma jednoznacznej przyczyny lub skutecznego leczenia, choroba może mieć charakter przewlekły i nawracający. Ze względu na wpływ na seksualność i płodność, może mieć negatywny wpływ na relacje partnerskie.[Smolorz 2021]

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Terapia endometriozy powinna być oparta o długofalowy plan z maksymalizacją leczenia farmakologicznego oraz minimalizacją liczby zabiegów chirurgicznych.

2.6.1 Leczenia farmakologiczne

W leczeniu farmakologicznym endometriozy, zależnie od stawianego celu, używa się następujących grup lekowych:

- niesteroidowych leków przeciwzapalnych [NLPZ],
- dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych [DTA],
- progestagenów,
- anty-progestagenów,

- agonistów GnRH,
- inhibitorów aromatazy,
- systemów wewnątrzmacicznych wydzielających lewonorgestrel,
- antagonistów GnRH,
- danazolu.

Nie wykazano przewagi jednego rodzaju leczenia farmakologicznego nad innymi. Wybór leczenia farmakologicznego powinien być podyktowany indywidualną skutecznością u danej pacjentki, profilem działań niepożądanych, kosztem lub innymi preferencjami pacjentki np. planowaniem ciąży.

Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne powinny być lekiem pierwszego wyboru w leczeniu przewlekłego bólu w endometriozie z preferencją DTA zawierającej dienogest. W sytuacji istnienia przeciwwskazań do stosowania estrogenów zawartych w dwuskładnikowej tabletkie antykoncepcyjnej zaleca się terapię progestagenami.

Preparaty z grupy agonistów i antagonistów GnRH są bardziej skuteczne niż placebo w zwalczaniu bólu w endometriozie, ze względu na szybkie doprowadzenie do zaniku endometrium, w tym także w ektopowych ogniskach endometrium. Nie ma różnic dla skuteczności w zależności od dróg podania agonistów GnRH, a droga podania nie wpływa na nasilenie działań niepożądanych. Leczenie agonistami GnRH wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak suchość w pochwie, uderzenia gorąca, wzrost masy ciała, trądzik oraz bóle głowy. Wzrasta także ryzyko obniżonej gęstości kości, które jest tym wyższe, im większa jest dawka leku. Celem złagodzenia efektu agonistów GnRH na gęstość kości stosuje się jednocześnie tak zwaną terapię add-back, w skład której mogą wchodzić:

- progestageny;
- połączenia estrogenu z progesteronem;
- selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM);
- bisfosfoniany;
- testosteron.

Z uwagi na działania niepożądane agoniści GnRH są lekami drugiego rzutu w leczeniu endometriozy, stosowanymi w przypadku niepowodzenia terapii dwuskładnikową tabletką antykoncepcyjną. Należy zachować szczególną ostrożność w ich stosowaniu u pacjentek nastoletnich z uwagi na ubytek masy kostnej, na który mogą być narażone w okresie dojrzewania.

Próby kliniczne dowodzą także skuteczności antagonistów GnRH takich jak elagoliks, relugoliks i linzagoliks w łagodzeniu dolegliwości bólowych u pacjentek z endometriozą. Wyższe dawki antagonistów GnRH lepiej zwalczają ból związany z endometriozą, ale wiążą się z częstszymi działaniami niepożądanymi o profilu porównywalnym z agonistami GnRH. Relugoliks podawany doustnie w dawce 10, 20 i 40 mg łagodzi ból związany z endometriozą w sposób zależny od dawki.

Nie rekomenduje się leczenia farmakologicznego przed planowaną operacją celem poprawy jej efektów. [PTGiP 2023]

2.6.2 Leczenia chirurgiczne

Wybór metody leczenia między opcją farmakologiczną a leczeniem chirurgicznym powinien być oparty o indywidualną analizę sytuacji pacjentki, zgłaszane przez nią dolegliwości, reakcje i działania niepożądane dotychczas stosowanego leczenia, chęć zajścia w ciążę oraz zaawansowanie choroby. Wskazaniem do operacyjnego leczenia endometriozy są dolegliwości bólowe w miednicy mniejszej niereagujące na empiryczne leczenie hormonalne lub zła tolerancja takiego leczenia przez pacjentkę. Leczenie operacyjne endometriozy przeprowadza się na drodze laparoskopii z wyjątkiem rzadkich sytuacji wymagających wykonania laparotomii, do których można zaliczyć przebycie licznych zabiegów chirurgicznych oraz obecność wieloogniskowej i zaawansowanej głębokiej endometriozy lub objawy skutkujące tzw. „ostrym brzuchem”. Przed leczeniem operacyjnym nie rekomenduje się stosowania leczenia hormonalnego tylko w celu poprawy warunków śródoperacyjnych. Natomiast leczenie hormonalne powinno być wdrożone po leczeniu operacyjnym przeprowadzonym z powodu dolegliwości bólowych bądź torbieli endometrialnej u chorych nieplanujących aktualnie ciąży. Przy dobrej tolerancji leczenia należy kontynuować je do czasu, w którym pacjentka będzie chciała zajść w ciążę, bądź w przypadku pacjentek, które nie planują zajścia w ciążę długotrwale, celem zapobiegania nawrotom i ponownego pojawienia się dolegliwości bólowych.

Leczenie chirurgiczne endometriozy u kobiet planujących ciążę najczęściej ma formę zachowawczą i polega na radykalnym wycięciu ognisk endometriozy z pozostawieniem macicy i jajników. To leczenie ze względu na charakter schorzenia niejednokrotnie jest leczeniem niekompletnym.

U pacjentek po zakończonym okresie rozrodczym proponowaną opcją terapeutyczną jest leczenie polegające na radykalnym wycięciu wszystkich ognisk endometriozy, wycięciu macicy z pozostawieniem lub nie jajników.

Stosowane techniki chirurgiczne umożliwiają zmniejszenie objawów endometriozy u 50-80% pacjentek. Niestety nawet po obustronnym wycięciu przydatków i macicy obserwuje się nawrót choroby u 5-15% pacjentek.

W celu zmniejszenia ryzyka nawrotu endometriozy po leczeniu operacyjnym zaleca się stosowanie długotrwałego leczenia hormonalnego (DTA, progestageny) w sytuacji braku przeciwwskazań do takiego leczenia i jego dobrej tolerancji. [PTGiP 2023]

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 26.05.2025. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP)
- European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)
- The American Society for Reproductive Medicine (ASRM)

- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- World Endometriosis Society (WES)
- Australian Living Evidence Guideline: Endometriosis (RANZCOG)

Przeszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 3 lat.

W Tab. 1 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Tab. 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTGiP 2024 (Polska)	Leczenie farmakologiczne endometriozy • Terapia endometriozy powinna być oparta na długofalowym planie z maksymalizacją leczenia farmakologicznego oraz minimalną liczbą zabiegów chirurgicznych. • Wybór leczenia farmakologicznego powinien być podyktowany indywidualną skutecznością u danej pacjentki, profilem działań niepożądanych, kosztem lub innymi preferencjami pacjentki. • Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne powinny być lekiem pierwszego wyboru w leczeniu przewlekłego bólu w endometriozie. • W sytuacji istnienia przeciwwskazań do stosowania estrogenów zawartych w dwuskładnikowej tabletkie antykoncepcyjnej zaleca się terapię progestagenami. • Nie rekomenduje się leczenia farmakologicznego przed planowaną operacją celem poprawy jej efektów. • W celu zmniejszenia ryzyka nawrotu endometriozy po leczeniu operacyjnym zaleca się stosowanie długotrwałego leczenia hormonalnego (DTA, progestageny) w sytuacji braku przeciwwskazań do takiego leczenia i jego dobrej tolerancji. • Nie rekomenduje się leczenia hormonalnego endometriozy po leczeniu operacyjnym w okresie planowania ciąży. U tych kobiet można zastosować NLPZ w monoterapii celem ograniczenia przewlekłego bólu.
PTGiP 2023 (Polska)	Leczenie farmakologiczne endometriozy • Terapia endometriozy powinna być oparta na długofalowym planie z maksymalizacją leczenia farmakologicznego oraz minimalną liczbą zabiegów chirurgicznych. • Wybór leczenia farmakologicznego powinien być podyktowany indywidualną skutecznością u danej pacjentki, profilem działań niepożądanych, kosztem lub innymi preferencjami pacjentki. • Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne (DTA) powinny być lekiem pierwszego wyboru w leczeniu przewlekłego bólu w endometriozie (z preferencją DTA zawierających dienogest). • W sytuacji istnienia przeciwwskazań do stosowania estrogenów zawartych w DTA zaleca się terapię progestagenami. • Nie rekomenduje się leczenia farmakologicznego przed planowaną operacją celem poprawy jej efektów.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTGIP 2024 (Polska)	Leczenie farmakologiczne endometriozy • Terapia endometriozy powinna być oparta na długofalowym planie z maksymalizacją leczenia farmakologicznego oraz minimalną liczbą zabiegów chirurgicznych. • Wybór leczenia farmakologicznego powinien być podyktowany indywidualną skutecznością u danej pacjentki, profilem działań niepożądanych, kosztem lub innymi preferencjami pacjentki. • Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne powinny być lekiem pierwszego wyboru w leczeniu przewlekłego bólu w endometriozie. • W sytuacji istnienia przeciwwskazań do stosowania estrogenów zawartych w dwuskładnikowej tabletkie antykoncepcyjnej zaleca się terapię progestagenami. • Nie rekomenduje się leczenia farmakologicznego przed planowaną operacją celem poprawy jej efektów. • W celu zmniejszenia ryzyka nawrotu endometriozy po leczeniu operacyjnym zaleca się stosowanie długotrwałego leczenia hormonalnego (DTA, progestageny) w sytuacji braku przeciwwskazań do takiego leczenia i jego dobrej tolerancji. • Nie rekomenduje się leczenia hormonalnego endometriozy po leczeniu operacyjnym w okresie planowania ciąży. U tych kobiet można zastosować NLPZ w monoterapii celem ograniczenia przewlekłego bólu.
	• W celu zmniejszenia ryzyka nawrotu endometriozy po leczeniu operacyjnym zaleca się stosowanie długotrwałego leczenia hormonalnego (DTA, progestageny) w sytuacji braku przeciwwskazań do takiego leczenia i jego dobrej tolerancji. • Nie rekomenduje się leczenia hormonalnego endometriozy po leczeniu operacyjnym w okresie planowania ciąży. U tych kobiet można zastosować niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w monoterapii w celu ograniczenia przewlekłego bólu.
ASRM 2014 (USA)	Wytyczne starsze niż 3 lata - nie uwzględniono w niniejszym dokumencie
ACOG 2011 (USA)	Wytyczne starsze niż 3 lata - nie uwzględniono w niniejszym dokumencie
ESHRE 2022 (Europa)	Leczenie bólu związanego z endometriozą • Kobietom można zaproponować niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub inne leki przeciwbólowe (stosowane samodzielnie lub w połączeniu z innymi metodami leczenia) w celu zmniejszenia bólu związanego z endometriozą <i>[Słaba rekomendacja, siła dowodów: bardzo niska]</i> • Zaleca się oferowanie kobietom terapii hormonalnej (złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, progestageny, agonisty GnRH lub antagonisty GnRH) jako jednej z opcji w celu zmniejszenia bólu związanego z endometriozą. <i>[Silna rekomendacja, siła dowodów: umiarkowana]</i> • Grupa Doradcza ds. Wytycznych zaleca, aby klinicyści stosowali jednolite podejście do podejmowania decyzji o terapii oraz brali pod uwagę indywidualne preferencje, skutki uboczne, skuteczność, koszty i dostępność podczas wyboru leczenia hormonalnego bólu związanego z endometriozą.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTGIP 2024 (Polska)	Leczenie farmakologiczne endometriozy • Terapia endometriozy powinna być oparta na długofalowym planie z maksymalizacją leczenia farmakologicznego oraz minimalną liczbą zabiegów chirurgicznych. • Wybór leczenia farmakologicznego powinien być podyktowany indywidualną skutecznością u danej pacjentki, profilem działań niepożądanych, kosztem lub innymi preferencjami pacjentki. • Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne powinny być lekiem pierwszego wyboru w leczeniu przewlekłego bólu w endometriozie. • W sytuacji istnienia przeciwwskazań do stosowania estrogenów zawartych w dwuskładnikowej tabletkie antykoncepcyjnej zaleca się terapię progestagenami. • Nie rekomenduje się leczenia farmakologicznego przed planowaną operacją celem poprawy jej efektów. • W celu zmniejszenia ryzyka nawrotu endometriozy po leczeniu operacyjnym zaleca się stosowanie długotrwałego leczenia hormonalnego (DTA, progestageny) w sytuacji braku przeciwwskazań do takiego leczenia i jego dobrej tolerancji. • Nie rekomenduje się leczenia hormonalnego endometriozy po leczeniu operacyjnym w okresie planowania ciąży. U tych kobiet można zastosować NLPZ w monoterapii celem ograniczenia przewlekłego bólu.
	<i>[Ogólne zalecenie praktyczne (GPP)]</i> • Zaleca się przepisywanie kobietom złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (doustnego, pierścienia dopochwowego lub przezskórnego) w celu zmniejszenia dyspareunii, bolesnych miesiączek i bólu niemiesiączkowego związanego z endometriozą. <i>[Silna rekomendacja, siła dowodów: niska]</i> • Kobietom cierpiącym na bolesne miesiączki związane z endometriozą można zaproponować ciągłe stosowanie złożonej hormonalnej pigułki antykoncepcyjnej. <i>[Słaba rekomendacja, siła dowodów: niska]</i> • Zaleca się przepisywanie kobietom progestagenów w celu zmniejszenia bólu związanego z endometriozą. <i>[Silna rekomendacja, siła dowodów: niska]</i> • GDG zaleca, aby klinicyści brali pod uwagę różne profile skutków ubocznych progestagenów przy ich przepisywaniu. <i>[Ogólne zalecenie praktyczne (GPP)]</i> • Zaleca się przepisywanie kobietom systemu wewnątrzmacicznego uwalniającego lewonorgestrel (LNG-IUS) lub podskórnego implantu uwalniającego etonogestrel w celu zmniejszenia bólu związanego z endometriozą. <i>[Silna rekomendacja, siła dowodów: umiarkowana]</i> • Zaleca się przepisywanie kobietom agonistów GnRH w celu zmniejszenia bólu związanego z endometriozą, choć dowody dotyczące dawkowania lub czasu trwania leczenia są ograniczone. <i>[Silna rekomendacja, siła dowodów: niska]</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTGIP 2024 (Polska)	Leczenie farmakologiczne endometriozy • Terapia endometriozy powinna być oparta na długofalowym planie z maksymalizacją leczenia farmakologicznego oraz minimalną liczbą zabiegów chirurgicznych. • Wybór leczenia farmakologicznego powinien być podyktowany indywidualną skutecznością u danej pacjentki, profilem działań niepożądanych, kosztem lub innymi preferencjami pacjentki. • Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne powinny być lekiem pierwszego wyboru w leczeniu przewlekłego bólu w endometriozie. • W sytuacji istnienia przeciwwskazań do stosowania estrogenów zawartych w dwuskładnikowej tabletkie antykoncepcyjnej zaleca się terapię progestagenami. • Nie rekomenduje się leczenia farmakologicznego przed planowaną operacją celem poprawy jej efektów. • W celu zmniejszenia ryzyka nawrotu endometriozy po leczeniu operacyjnym zaleca się stosowanie długotrwałego leczenia hormonalnego (DTA, progestageny) w sytuacji braku przeciwwskazań do takiego leczenia i jego dobrej tolerancji. • Nie rekomenduje się leczenia hormonalnego endometriozy po leczeniu operacyjnym w okresie planowania ciąży. U tych kobiet można zastosować NLPZ w monoterapii celem ograniczenia przewlekłego bólu.
	• GDG zaleca, aby agoniści GnRH byli przepisywani jako leczenie drugiego rzutu (np. jeśli hormonalne środki antykoncepcyjne lub progestageny były nieskuteczne) ze względu na ich profil skutków ubocznych. <i>[Ogólne zalecenie praktyczne (GPP)]</i> • Klinicyści powinni rozważyć przepisywanie złożonej terapii hormonalnej uzupełniającej wraz z terapią agonistami GnRH w celu zapobiegania utracie masy kostnej i objawom hipostrogenizmu. <i>[Silna rekomendacja, siła dowodów: umiarkowana]</i> • Zaleca się przepisywanie antagonistów GnRH kobietom w celu zmniejszenia bólu związanego z endometriozą, chociaż dowody dotyczące dawkowania lub czasu trwania leczenia są ograniczone. <i>[Słaba rekomendacja, siła dowodów: umiarkowana]</i> • Grupa robocza ds. wytycznych zaleca przepisywanie <u>antagonistów GnRH</u> jako leczenia drugiej linii (np. w przypadku nieskuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych lub progestagenów) z powodu profilu działań niepożądanych. <i>[Ogólne zalecenie praktyczne (GPP)]</i> • U kobiet z bólem związanym z endometriozą, który jest oporny na inne leczenie farmakologiczne lub chirurgiczne, zaleca się przepisywanie inhibitorów aromatazy, ponieważ zmniejszają one ból związany z endometriozą. Inhibitory aromatazy mogą być przepisywane w połączeniu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, progestagenami, agonistami GnRH lub antagonistami GnRH. <i>[Silna rekomendacja, siła dowodów: niska]</i> • Zaleca się oferowanie operacji jako jednej z opcji zmniejszenia bólu związanego z endometriozą.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTGIP 2024 (Polska)	Leczenie farmakologiczne endometriozy • Terapia endometriozy powinna być oparta na długofalowym planie z maksymalizacją leczenia farmakologicznego oraz minimalną liczbą zabiegów chirurgicznych. • Wybór leczenia farmakologicznego powinien być podyktowany indywidualną skutecznością u danej pacjentki, profilem działań niepożądanych, kosztem lub innymi preferencjami pacjentki. • Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne powinny być lekiem pierwszego wyboru w leczeniu przewlekłego bólu w endometriozie. • W sytuacji istnienia przeciwwskazań do stosowania estrogenów zawartych w dwuskładnikowej tabletkie antykoncepcyjnej zaleca się terapię progestagenami. • Nie rekomenduje się leczenia farmakologicznego przed planowaną operacją celem poprawy jej efektów. • W celu zmniejszenia ryzyka nawrotu endometriozy po leczeniu operacyjnym zaleca się stosowanie długotrwałego leczenia hormonalnego (DTA, progestageny) w sytuacji braku przeciwwskazań do takiego leczenia i jego dobrej tolerancji. • Nie rekomenduje się leczenia hormonalnego endometriozy po leczeniu operacyjnym w okresie planowania ciąży. U tych kobiet można zastosować NLPZ w monoterapii celem ograniczenia przewlekłego bólu.
	<i>[Silna rekomendacja, siła dowodów: niska]</i> • Podczas przeprowadzania operacji klinicyści mogą rozważyć wycięcie zamiast ablacji endometriozy w celu zmniejszenia bólu związanego z endometriozą. <i>[Słaba rekomendacja, siła dowodów: niska]</i> • Podczas przeprowadzania operacji u kobiet z endometriozą jajnika, klinicyści powinni wykonać cystektomię zamiast drenażu i koagulacji, ponieważ cystektomia zmniejsza ryzyko nawrotu endometriozy oraz bólu związanego z endometriozą. <i>[Silna rekomendacja, siła dowodów: niska]</i> • Podczas przeprowadzania operacji u kobiet z endometriozą jajnika, klinicyści mogą rozważyć zarówno cystektomię, jak i waporyzację laserem CO₂, ponieważ obie techniki wydają się mieć podobne wskaźniki nawrotów po pierwszym roku od operacji. Wczesne wskaźniki nawrotów pooperacyjnych mogą być niższe po cystektomii. <i>[Słaba rekomendacja, siła dowodów: bardzo niska]</i> • Podczas operacji endometriozy jajnika należy zachować szczególną ostrożność, aby zminimalizować uszkodzenie jajnika. <i>[Silna rekomendacja, siła dowodów: bardzo niska]</i> • Klinicyści mogą rozważyć chirurgiczne usunięcie głębokiej endometriozy, ponieważ może to zmniejszyć ból związany z endometriozą i poprawić jakość życia. <i>[Słaba rekomendacja, siła dowodów: niska]</i> • Grupa robocza ds. wytycznych zaleca, aby kobiety z głęboką endometriozą były kierowane do ośrodka specjalistycznego. <i>[Ogólne zalecenie praktyczne (GPP)]</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTGIP 2024 (Polska)	Leczenie farmakologiczne endometriozy • Terapia endometriozy powinna być oparta na długofalowym planie z maksymalizacją leczenia farmakologicznego oraz minimalną liczbą zabiegów chirurgicznych. • Wybór leczenia farmakologicznego powinien być podyktowany indywidualną skutecznością u danej pacjentki, profilem działań niepożądanych, kosztem lub innymi preferencjami pacjentki. • Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne powinny być lekiem pierwszego wyboru w leczeniu przewlekłego bólu w endometriozie. • W sytuacji istnienia przeciwwskazań do stosowania estrogenów zawartych w dwuskładnikowej tabletkie antykoncepcyjnej zaleca się terapię progestagenami. • Nie rekomenduje się leczenia farmakologicznego przed planowaną operacją celem poprawy jej efektów. • W celu zmniejszenia ryzyka nawrotu endometriozy po leczeniu operacyjnym zaleca się stosowanie długotrwałego leczenia hormonalnego (DTA, progestageny) w sytuacji braku przeciwwskazań do takiego leczenia i jego dobrej tolerancji. • Nie rekomenduje się leczenia hormonalnego endometriozy po leczeniu operacyjnym w okresie planowania ciąży. U tych kobiet można zastosować NLPZ w monoterapii celem ograniczenia przewlekłego bólu.
	• Grupa robocza ds. wytycznych zaleca, aby pacjentki poddawane operacji, szczególnie w przypadku głębokiej endometriozy, były informowane o potencjalnych ryzykach, korzyściach oraz długoterminowym wpływie na jakość życia. <i>[Ogólne zalecenie praktyczne (GPP)]</i> • Klinicyści mogą rozważyć histerektomię (z usunięciem lub bez usunięcia jajników) wraz z usunięciem wszystkich widocznych zmian endometriozy u kobiet, które nie planują już mieć dzieci i u których bardziej zachowawcze metody leczenia okazały się nieskuteczne. Kobiety powinny być poinformowane, że histerektomia niekoniecznie wyleczy objawy lub chorobę. <i>[Słaba rekomendacja, siła dowodów: niska]</i> • Przy podejmowaniu decyzji o usunięciu jajników należy wziąć pod uwagę długoterminowe konsekwencje wczesnej menopauzy oraz ewentualną potrzebę terapii hormonalnej. <i>[Ogólne zalecenie praktyczne (GPP)]</i> • Grupa robocza ds. wytycznych zaleca, aby w przypadku przeprowadzania histerektomii preferować całkowitą histerektomię. <i>[Ogólne zalecenie praktyczne (GPP)]</i> • Nie zaleca się przepisywania leczenia hormonalnego przed operacją w celu poprawy bezpośredniego wyniku operacji bólu u kobiet z endometriozą. <i>[Silna rekomendacja, siła dowodów: niska]</i> • Kobietom można zaoferować leczenie hormonalne po operacji w celu poprawy bezpośredniego wyniku operacji bólu u kobiet z endometriozą, jeśli nie planują one natychmiastowej ciąży. <i>[Słaba rekomendacja, siła dowodów: niska]</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTGIP 2024 (Polska)	Leczenie farmakologiczne endometriozy • Terapia endometriozy powinna być oparta na długofalowym planie z maksymalizacją leczenia farmakologicznego oraz minimalną liczbą zabiegów chirurgicznych. • Wybór leczenia farmakologicznego powinien być podyktowany indywidualną skutecznością u danej pacjentki, profilem działań niepożądanych, kosztem lub innymi preferencjami pacjentki. • Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne powinny być lekiem pierwszego wyboru w leczeniu przewlekłego bólu w endometriozie. • W sytuacji istnienia przeciwwskazań do stosowania estrogenów zawartych w dwuskładnikowej tabletkie antykoncepcyjnej zaleca się terapię progestagenami. • Nie rekomenduje się leczenia farmakologicznego przed planowaną operacją celem poprawy jej efektów. • W celu zmniejszenia ryzyka nawrotu endometriozy po leczeniu operacyjnym zaleca się stosowanie długotrwałego leczenia hormonalnego (DTA, progestageny) w sytuacji braku przeciwwskazań do takiego leczenia i jego dobrej tolerancji. • Nie rekomenduje się leczenia hormonalnego endometriozy po leczeniu operacyjnym w okresie planowania ciąży. U tych kobiet można zastosować NLPZ w monoterapii celem ograniczenia przewlekłego bólu.
	• Grupa robocza ds. wytycznych zaleca, aby klinicyści stosowali podejście oparte na wspólnym podejmowaniu decyzji oraz brali pod uwagę indywidualne preferencje, działania niepożądane, skuteczność leczenia, koszty i dostępność przy wyborze pomiędzy leczeniem hormonalnym a leczeniem chirurgicznym bólu związanego z endometriozą. <i>[Ogólne zalecenie praktyczne (GPP)]</i> • Grupa robocza ds. wytycznych zaleca, aby klinicyści omówili niemedyczne strategie poprawy jakości życia i dobrostanu psychicznego u kobiet zarządzających objawami endometriozy. Jednakże nie można sformułować żadnych zaleceń dotyczących konkretnych niemedycznych interwencji (medycyna chińska, odżywianie, elektroterapia, akupunktura, fizjoterapia, ćwiczenia fizyczne i interwencje psychologiczne) w celu zmniejszenia bólu lub poprawy jakości życia u kobiet z endometriozą, ponieważ potencjalne korzyści i szkody są niejasne. <i>[Ogólne zalecenie praktyczne (GPP)]</i> Leczenie bezpłodności związanej z endometriozą (wymieniono jedynie zapisy dotyczące leczenia hormonalnego) • U bezpłodnych kobiet z endometriozą klinicyści nie powinni przepisywać leczenia supresji czynności jajników w celu poprawy płodności. <i>[Silna rekomendacja, siła dowodów: niska]</i> • Kobietom starającym się o ciążę nie należy przepisywać pooperacyjnej supresji hormonalnej wyłącznie w celu zwiększenia przyszłych wskaźników ciąż. <i>[Silna rekomendacja, siła dowodów: niska]</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTGIP 2024 (Polska)	Leczenie farmakologiczne endometriozy • Terapia endometriozy powinna być oparta na długofalowym planie z maksymalizacją leczenia farmakologicznego oraz minimalną liczbą zabiegów chirurgicznych. • Wybór leczenia farmakologicznego powinien być podyktowany indywidualną skutecznością u danej pacjentki, profilem działań niepożądanych, kosztem lub innymi preferencjami pacjentki. • Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne powinny być lekiem pierwszego wyboru w leczeniu przewlekłego bólu w endometriozie. • W sytuacji istnienia przeciwwskazań do stosowania estrogenów zawartych w dwuskładnikowej tabletkie antykoncepcyjnej zaleca się terapię progestagenami. • Nie rekomenduje się leczenia farmakologicznego przed planowaną operacją celem poprawy jej efektów. • W celu zmniejszenia ryzyka nawrotu endometriozy po leczeniu operacyjnym zaleca się stosowanie długotrwałego leczenia hormonalnego (DTA, progestageny) w sytuacji braku przeciwwskazań do takiego leczenia i jego dobrej tolerancji. • Nie rekomenduje się leczenia hormonalnego endometriozy po leczeniu operacyjnym w okresie planowania ciąży. U tych kobiet można zastosować NLPZ w monoterapii celem ograniczenia przewlekłego bólu.
	• Kobietom, które nie mogą podjąć próby zajścia w ciążę lub decydują się nie starać się o ciążę bezpośrednio po operacji, można zaproponować terapię hormonalną, ponieważ nie wpływa ona negatywnie na ich płodność i poprawia bezpośrednie wyniki operacji pod kątem bólu. [Słaba rekomendacja, siła dowodów: niska] <i>Rekomendacje zostały oznaczona jako silne lub słabe. Ocenę siły dowodów potwierdzających klasyfikowano jako: wysoka, umiarkowaną, niską i bardzo niską. Dodatkowo dodano ogólne zalecenie praktyczne (GPP) oparte na ekspertyzach klinicznych w celu doprecyzowania zaleceń lub udzielenia dalszych praktycznych porad.</i>
NICE 2024b (UK)	Leki przeciwbólowe • U kobiet z bólem związanym z endometriozą należy omówić korzyści i ryzyko stosowania leków przeciwbólowych, uwzględniając wszelkie współistniejące schorzenia i preferencje pacjentki. • Rozważ krótką próbę (na przykład 3 miesiące) stosowania paracetamolu lub niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ) w monoterapii lub w połączeniu jako pierwszą linię leczenia bólu związanego z endometriozą. • Jeśli próba stosowania paracetamolu lub NLPZ (w monoterapii lub w połączeniu) nie zapewnia wystarczającej ulgi w bólu, rozważ inne formy zarządzania bólem i skierowanie pacjentki na dalszą ocenę. Neuromodulatory i leczenie bólu neuropatycznego • W celu uzyskania zaleceń dotyczących stosowania neuromodulatorów w leczeniu bólu neuropatycznego, zobacz wytyczne NICE dotyczące bólu neuropatycznego.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTGIP 2024 (Polska)	Leczenie farmakologiczne endometriozy • Terapia endometriozy powinna być oparta na długofalowym planie z maksymalizacją leczenia farmakologicznego oraz minimalną liczbą zabiegów chirurgicznych. • Wybór leczenia farmakologicznego powinien być podyktowany indywidualną skutecznością u danej pacjentki, profilem działań niepożądanych, kosztem lub innymi preferencjami pacjentki. • Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne powinny być lekiem pierwszego wyboru w leczeniu przewlekłego bólu w endometriozie. • W sytuacji istnienia przeciwwskazań do stosowania estrogenów zawartych w dwuskładnikowej tabletkie antykoncepcyjnej zaleca się terapię progestagenami. • Nie rekomenduje się leczenia farmakologicznego przed planowaną operacją celem poprawy jej efektów. • W celu zmniejszenia ryzyka nawrotu endometriozy po leczeniu operacyjnym zaleca się stosowanie długotrwałego leczenia hormonalnego (DTA, progestageny) w sytuacji braku przeciwwskazań do takiego leczenia i jego dobrej tolerancji. • Nie rekomenduje się leczenia hormonalnego endometriozy po leczeniu operacyjnym w okresie planowania ciąży. U tych kobiet można zastosować NLPZ w monoterapii celem ograniczenia przewlekłego bólu.
	Leczenie hormonalne <i>NICE opracowało narzędzie do podejmowania decyzji przez pacjentki dotyczące leczenia hormonalnego endometriozy (narzędzie z 2017 roku - nie uwzględniono w niniejszej analizie).</i> • Wyjaśnij kobietom z podejrzeniem lub potwierdzoną endometriozą, że leczenie hormonalne może zmniejszyć ból i nie ma trwałego negatywnego wpływu na późniejszą płodność. • Zaproponuj leczenie hormonalne (na przykład złożone doustne tabletki antykoncepcyjne lub progestagen) kobietom z podejrzeniem, potwierdzoną lub nawracającą endometriozą. • Jeśli początkowe leczenie hormonalne endometriozy nie jest skuteczne, nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane, skieruj pacjentkę do poradni ginekologicznej (zobacz zalecenie dotyczące poradni ginekologicznych), specjalistycznej poradni endometriozy (zobacz zalecenie dotyczące specjalistycznych poradni endometriozy [ośrodków leczenia endometriozy]) lub poradni ginekologii dziecięcej i młodzieżowej w celu dalszej diagnostyki i opcji leczenia.
WES 2013	Wytyczne starsze niż 3 lata - nie uwzględniono w niniejszym dokumencie
RANZCOG 2025	Leczenie hormonalne, z zabiegiem chirurgicznym lub bez, w celu leczenia endometriozy Rekomendacja warunkowa

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTGIP 2024 (Polska)	Leczenie farmakologiczne endometriozy • Terapia endometriozy powinna być oparta na długofalowym planie z maksymalizacją leczenia farmakologicznego oraz minimalną liczbą zabiegów chirurgicznych. • Wybór leczenia farmakologicznego powinien być podyktowany indywidualną skutecznością u danej pacjentki, profilem działań niepożądanych, kosztem lub innymi preferencjami pacjentki. • Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne powinny być lekiem pierwszego wyboru w leczeniu przewlekłego bólu w endometriozie. • W sytuacji istnienia przeciwwskazań do stosowania estrogenów zawartych w dwuskładnikowej tabletkie antykoncepcyjnej zaleca się terapię progestagenami. • Nie rekomenduje się leczenia farmakologicznego przed planowaną operacją celem poprawy jej efektów. • W celu zmniejszenia ryzyka nawrotu endometriozy po leczeniu operacyjnym zaleca się stosowanie długotrwałego leczenia hormonalnego (DTA, progestageny) w sytuacji braku przeciwwskazań do takiego leczenia i jego dobrej tolerancji. • Nie rekomenduje się leczenia hormonalnego endometriozy po leczeniu operacyjnym w okresie planowania ciąży. U tych kobiet można zastosować NLPZ w monoterapii celem ograniczenia przewlekłego bólu.
	• Zaleca się oferowanie dowolnych z pierwszoliniowych terapii hormonalnych (doustne środki antykoncepcyjne i progestageny (doustne, w formie zastrzyku, implantu lub wkładki domacicznej)) osobom z podejrzeniem lub rozpoznaną endometriozą, które nie planują zajścia w ciążę, w podejściu opartym na wspólnym podejmowaniu decyzji i dostosowanym do preferencji indywidualnych, ponieważ mają one podobne wskaźniki poprawy bólu. Osobom aktywnie starającym się o ciążę nie należy przepisywać leczenia hormonalnego na endometriozę. <i>[Rekomendacja warunkowa, siła dowodów: niska]</i> • Zaleca się oferowanie leczenia hormonalnego pierwszej lub drugiej linii osobom po leczeniu chirurgicznym endometriozy, które nie planują zajścia w ciążę, ponieważ wiąże się to ze zmniejszeniem bólu i nawrotu endometriozy. <i>[Silna rekomendacja, siła dowodów: umiarkowana]</i> • Grupa opracowująca wytyczne (GDG) sugeruje, aby po trzech miesiącach ocenić skuteczność i tolerancję leczenia pierwszoliniowego. Jeśli pierwsza opcja nie była tolerowana lub była nieskuteczna, należy rozważyć i wypróbować alternatywne leczenie pierwszoliniowe lub inną formułę przez kolejne trzy miesiące. <i>[Dobra praktyka]</i> • Jeśli leczenie hormonalne pierwszej linii nie poprawia objawów lub występują działania niepożądane, należy skontaktować się lub skierować pacjentkę do poradni ginekologicznej w celu rozważenia leczenia drugiej linii (agonisty GnRH i antagonistów GnRH). <i>[Rekomendacja warunkowa, siła dowodów: niska]</i> • Jeśli stosuje się agonistów lub antagonistów GnRH, zaleca się terapię uzupełniającą (add-back) w celu zapobiegania utracie masy kostnej i objawom menopauzalnym. <i>[Silna rekomendacja, jakość dowodów: umiarkowana]</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTGiP 2024 (Polska)	Leczenie farmakologiczne endometriozy • Terapia endometriozy powinna być oparta na długofalowym planie z maksymalizacją leczenia farmakologicznego oraz minimalną liczbą zabiegów chirurgicznych. • Wybór leczenia farmakologicznego powinien być podyktowany indywidualną skutecznością u danej pacjentki, profilem działań niepożądanych, kosztem lub innymi preferencjami pacjentki. • Dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne powinny być lekiem pierwszego wyboru w leczeniu przewlekłego bólu w endometriozie. • W sytuacji istnienia przeciwwskazań do stosowania estrogenów zawartych w dwuskładnikowej tabletkie antykoncepcyjnej zaleca się terapię progestagenami. • Nie rekomenduje się leczenia farmakologicznego przed planowaną operacją celem poprawy jej efektów. • W celu zmniejszenia ryzyka nawrotu endometriozy po leczeniu operacyjnym zaleca się stosowanie długotrwałego leczenia hormonalnego (DTA, progestageny) w sytuacji braku przeciwwskazań do takiego leczenia i jego dobrej tolerancji. • Nie rekomenduje się leczenia hormonalnego endometriozy po leczeniu operacyjnym w okresie planowania ciąży. U tych kobiet można zastosować NLPZ w monoterapii celem ograniczenia przewlekłego bólu.
	• Grupa opracowująca wytyczne nie zaleca stosowania inhibitorów aromatazy i SERMS (ang. <i>selective estrogen receptor modulator</i>) w leczeniu endometriozy, ponieważ istnieją bardzo ograniczone dowody popierające stosowanie tych środków. <i>[Dobra praktyka]</i> <i>Siła dowodów</i> <i>Wysoka</i> - dowody pochodzą z dobrze przeprowadzonych badań, charakteryzują się minimalnym ryzykiem błędu systematycznego i spójnymi wynikami; dalsze badania raczej tego nie zmienią. <i>Umiarkowana</i> - wskazuje, że istnieją wystarczające dowody potwierdzające tę tezę, jednak dalsze badania mogą mieć na nią wpływ; wynika ona z badań obarczonych pewnymi ograniczeniami, nieścisłościami lub możliwością wystąpienia błędu. <i>Niska</i> - wskazuje na ograniczenie dostępnych dowodów, co może wynikać z wad metodologicznych, pośredniości lub niespójności dowodów lub wysokiego ryzyka stronniczości. Dalsze badania mogą mieć wpływ na pewność. <i>Bardzo niska</i> - dostępne dowody są niewystarczające do wyciągnięcia wniosków, a rzeczywisty efekt prawdopodobnie nie jest znany. <i>Siła rekomendacji</i> <i>Silne rekomendacje</i> opierają się na dowodach o wysokiej lub umiarkowanej pewności. <i>Warunkowe rekomendacje</i> opierają się na dowodach o niskiej pewności.

Spośród zidentyfikowanych wytycznych jedynie wytyczne PTGiP i ESHRE adresują zastosowanie antagonistów GnRH (w tym relugoliku) w leczeniu objawowym endometriozy. W obu wytycznych leczenie antagonistami GnRH jest wymieniane obok agonistów GnRH jako leczenie 2-linii tj. po nieskuteczności terapii DTA lub preparatami pogesteronu.

2.8 Wybór populacji docelowej

Populacja docelowa dla wniosku refundacyjnego jest tożsama zarejestrowanym wskazaniem dla wnioskowanego leku tj. dorosłe kobiety w wieku rozrodczym z rozpoznaniem endometriozy, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie.

3 Interwencja

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące produktu leczniczego Ryeqo. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 2 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Ryeqo].

Tab. 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Ryeqo, 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, tabletki powlekane - 28 szt. - 5997001370742
Kod ATC	H01CC54
Substancja czynna	Relugoliks, estradiol i noretysteron octanu
Wnioskowane wskazanie	objawowe leczenie endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie
Dawkowanie	Jedną tabletkę produktu leczniczego Ryeqo należy przyjmować raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, niezależnie od posiłku.
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Relugoliks jest niepeptydowym antagonistą receptora GnRH, który wiąże i hamuje receptory GnRH w przednim płacie przysadki mózgowej. U ludzi zahamowanie receptora GnRH prowadzi do zależnego od dawki zmniejszenia uwalniania hormonu luteinizującego (LH) oraz hormonu folikulotropowego (FSH) z przedniego płata przysadki mózgowej. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia stężeń LH i FSH we krwi. Zmniejszenie stężeń FSH zapobiega wzrostowi i dojrzewaniu pęcherzyków, zmniejszając w ten sposób wytwarzanie estrogenów. Zapobieganie wyrzutowi LH hamuje owulację i dojrzewanie ciątka żółtego, co uniemożliwia wytwarzanie progesteronu. W związku z tym produkt leczniczy Ryeqo zapewnia odpowiednią antykoncepcję, jeśli jest przyjmowany przez co najmniej 1 miesiąc. Estradiol odpowiada hormonowi wytwarzanemu endogennie i jest silnym agonistą podtypów jądrowego receptora estrogenowego (ER). Egzogennie podawany estradiol łagodzi objawy związane ze stanem hipoe estrogenowym, takie jak objawy naczynioruchowe i utrata gęstości mineralnej kości. Octan noretysteronu jest syntetycznym progestagenem. Ponieważ estrogeny stymulują wzrost endometrium, niezrównoważone progestagenami zwiększają ryzyko przerostu endometrium i nowotworu. Dodanie progestagenu zmniejsza wywołane przez estrogen ryzyko przerostu endometrium u kobiet, które nie zostały poddane histerektomii.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 3. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	16.07.2021, European Medicines Agency
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Ryeqo jest wskazany do stosowania u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym w: - leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy, - objawowym leczeniu endometriozy u kobiet, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie
Status leku sierocego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek ten jest dodatkowo monitorowany, co oznacza, że jest monitorowany jeszcze intensywniej niż inne leki.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Ryeqo jest wskazany do stosowania u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym w:

- leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy,
- objawowym leczeniu endometriozy u kobiet, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Jedną tabletkę produktu leczniczego Ryeqo należy przyjmować raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, niezależnie od posiłku. Tabletki należy przyjmować popijając niewielką ilością wody, jeśli konieczne.

U pacjentek z czynnikami ryzyka rozwoju osteoporozy lub ubytku masy kostnej zaleca się wykonanie podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA) przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ryeqo.

Podczas rozpoczynania leczenia pierwszą tabletkę należy przyjąć w ciągu 5 dni od wystąpienia krwawienia miesięczkowego. Jeśli leczenie rozpoczyna się w innym dniu cyklu miesięczkowego, początkowo mogą wystąpić nieregularne i (lub) obfite krwawienia.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ryeqo konieczne jest wykluczenie ciąży.

Produkt leczniczy Ryeqo można przyjmować bez przerwy. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia, gdy pacjentka wchodzi w okres menopauzy, ponieważ wiadomo, że mięśniaki macicy ustępują po rozpoczęciu menopauzy. Zaleca się wykonanie badania DXA po 1 roku leczenia.

Antykoncepcyjne właściwości produktu leczniczego Ryeqo

Przed rozpoczęciem stosowania tego produktu leczniczego konieczne jest przerwanie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, ponieważ jednocześnie stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest przeciwwskazane.

Niehormonalne metody antykoncepcji należy stosować przez co najmniej 1 miesiąc po rozpoczęciu leczenia.

Produkt leczniczy Ryeqo hamuje owulację u kobiet przyjmujących zalecaną dawkę i zapewnia odpowiednie działanie antykoncepcyjne po co najmniej jednym miesiącu stosowania.

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, że owulacja powraca szybko po przerwaniu leczenia. W związku z tym przed przerwaniem leczenia konieczna jest rozmowa z pacjentką na temat odpowiednich metod antykoncepcji, a rozpoczęcie stosowania alternatywnej metody antykoncepcji jest konieczne natychmiast po przerwaniu leczenia.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki produkt leczniczy należy przyjąć jak najszybciej, a następnie kontynuować przyjmowanie kolejnego dnia o zwykłej porze.

W przypadku pominięcia dawek przez co najmniej 2 kolejne dni konieczne jest stosowanie niehormonalnych metod antykoncepcji przez 7 kolejnych dni leczenia.

Specjalne grupy pacjentek

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie produktu leczniczego Ryeqo u pacjentek w podeszłym wieku nie jest właściwe we wskazaniach.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Ryeqo u pacjentek z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Ryeqo u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie produktu leczniczego Ryeqo jest przeciwwskazane u kobiet z ciężką chorobą wątroby, dopóki parametry czynności wątroby nie powrócą do normy.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Ryeqo u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe w leczeniu objawów mięśniaków macicy.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ryeqo u dzieci w wieku poniżej 18 lat w leczeniu endometriozy. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Ryeqo można przyjmować niezależnie od posiłków. Tabletki należy przyjmować, popijając niewielką ilością wody, jeśli konieczne.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony podwzgórza i przysadki mózgowej oraz ich analogi, antygonadotropiny uwalniające hormony, **kod ATC:** H01CC54

Relugoliks jest niepeptydowym antagonistą receptora GnRH, który wiąże i hamuje receptory GnRH w przednim płacie przysadki mózgowej. U ludzi zahamowanie receptora GnRH prowadzi do zależnego od dawki zmniejszenia uwalniania hormonu luteinizującego (LH) oraz hormonu folikulotropowego (FSH) z przedniego płata przysadki mózgowej. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia stężeń LH i FSH we krwi. Zmniejszenie stężeń FSH zapobiega wzrostowi i dojrzewaniu pęcherzyków, zmniejszając w ten sposób wytwarzanie estrogenu. Zapobieganie wyrzutowi LH hamuje owulację i dojrzewanie ciała żółtego, co uniemożliwia wytwarzanie progesteronu. W związku z tym produkt leczniczy Ryeqo zapewnia odpowiednią antykoncepcję, jeśli jest przyjmowany przez co najmniej 1 miesiąc.

Estradiol odpowiada hormonowi wytwarzanemu endogennie i jest silnym agonistą podtypów jądrowego receptora estrogenowego (ER). Egzogennie podawany estradiol łagodzi objawy związane ze stanem hipiestrogenowym, takie jak objawy naczynioruchowe i utrata gęstości mineralnej kości.

Octan noretysteronu jest syntetycznym progestagenem. Ponieważ estrogeny stymulują wzrost endometrium, nie zrównoważone progestagenami zwiększają ryzyko przerostu endometrium i nowotworu. Dodanie progestagenu zmniejsza wywołane przez estrogen ryzyko przerostu endometrium u kobiet, które nie zostały poddane histerektomii.

3.1.5 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, w wywiadzie lub obecnie występująca (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).
- Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie lub obecnie występujące (np. zawał mięśnia sercowego, incydent mózgowo-naczyniowy, choroba niedokrwienna serca).
- Rozpoznana skłonność do zakrzepów (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny bądź oporność na aktywowane białko C (APC), w tym czynnik V Leiden).
- Rozpoznana osteoporoza.
- Bóle głowy z ogniskowymi objawami neurologicznymi lub migrenowe bóle głowy z aurą.
- Rozpoznane nowotwory złośliwe zależne od steroidowych hormonów płciowych lub podejrzenie takich nowotworów (np. narządów płciowych lub piersi).
- Nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe), obecnie występujące lub w wywiadzie.

- Ciężka choroba wątroby, obecnie występująca lub w wywiadzie, chyba że parametry czynności wątroby powróciły do normy.
- Ciąża lub podejrzenie ciąży i karmienie piersią.
- Krwawienie z narządów rodnych o nieznannej etiologii.
- Jednoczesne stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

3.1.6 Przedawkowanie

Pojedyncze dawki relugoliku do 360 mg (9-krotność zalecanej dawki klinicznej wynoszącej 40 mg) były podawane zdrowym mężczyznom oraz kobietom i były na ogół dobrze tolerowane.

W wyniku przyjęcia dwukrotnie większej dawki leku niż zalecana, które zgłoszono podczas badań klinicznych relugoliku w skojarzeniu z estradiolem i octanem noretysteronu, nie odnotowano doniesień o działaniach niepożądanych.

W razie przedawkowania zaleca się leczenie wspomagające. Ilość relugoliku, estradiolu lub noretysteronu usuwana za pomocą hemodializy nie jest znana.

Nie zgłaszano poważnych działań niepożądanych po przypadkowym przyjęciu dużych dawek produktów leczniczych zawierających estrogeny przez małe dzieci. Przedawkowanie estradiolu i octanu noretysteronu może spowodować nudności i wymioty, a u kobiet może wystąpić krwawienie z odstawienia.

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej występującymi niepożądanymi działaniami leku u pacjentek leczonych z powodu mięśniaków macicy lub endometriozy były: ból głowy (13,2%), uderzenia gorąca (10.3%) i krwawienie z macicy (5,8%).

Tabelaryczny wykaz niepożądanych działań leku

Działania niepożądane leku wymienione w tabeli poniżej są sklasyfikowane według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania niepożądane działania leku są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstości występowania są zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).[ChPL Ryeqo]

Zaburzenia psychiczne	
Często	Drażliwość Zmniejszenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	

Bardzo często	Uderzenia gorąca
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności
Niezbyt często	Niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Łysienie Nadmierna potliwość Poty nocne
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	
Często	Bóle stawów
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Krwawienie z macicy Suchość sromu i pochwy
Niezbyt często	Torbiel piersi Wydalenie mięśniaka macicy

3.1.8 Kompetencje personelu

Niewymagane.

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

W chwili obecnej produkt leczniczy Ryeqo jest refundowany z kategorią odpłatności 30% w ramach grupy limitowej: 78.3, Hormony podwzgórza i przysadki – antygonadotropiny w skojarzeniu z analogami hormonów w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Refundowane wskazanie to „Leczenie do dwóch lat ciężkich objawów mięśniaków macicy w postaci nasilonych krwawień u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, po weryfikacji histologicznej endometrium, niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego, po nieskutecznym leczeniu zachowawczym objawów lekami zawierającymi pochodne o działaniu gestagennym”.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla produktu leczniczego Ryeqo

3.3.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują refundację w ramach istniejącej grupy limitowej 78.3, Hormony podwzgórza i przysadki – antygonadotropiny w skojarzeniu z analogami hormonów w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 14 września 2023 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2024 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 lipca 2024 roku ustalono na 4300 zł.

Koszt miesięcznej terapii preparatem Ryeqo® nie spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy). Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, substancje czynne wchodzące w skład preparatu Ryeqo®, wymagają stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, tj. 215 PLN i wynosi 114,69 PLN (107,05 PLN za opakowanie 28 tabl. wg danych przekazanych przez Wnioskodawcę). W związku z powyższym, preparat Ryeqo® kwalifikuje się do odpłatności 30%.

Uzasadnienie kwalifikacji do grupy limitowej

Wnioskowane jest rozszerzenie obecnego finansowania leku Ryeqo® ze środków publicznych o objawowe leczenie endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie.

Produkt leczniczy Ryeqo jest refundowany z kategorią odpłatności 30% w ramach grupy limitowej: 78.3, Hormony podwzgórza i przysadki – antygonadotropiny w skojarzeniu z analogami hormonów w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Refundowane wskazanie to „Leczenie do dwóch lat ciężkich objawów mięśniaków macicy w postaci nasilonych krwawień u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, po weryfikacji histologicznej endometrium, niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego, po nieskutecznym leczeniu zachowawczym objawów lekami zawierającymi pochodne o działaniu gestagennym”.

3.3.2 Koszt Ryeqo®

Zestawienie cen wnioskowanego preparatu Ryeqo® przedstawiono w poniższej tabeli (patrz Tab. 4). Ze względu na przewidywane wprowadzenie do refundacji w 2025 roku, koszt preparatu Ryeqo® wyznaczona przy wykorzystaniu zasad naliczania marży detalicznej, które będą obowiązywać od 01.01.2025.

Tab. 4. Ceny Ryeqo®.

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

Kategoria	Ryeqo® (28 tabletek; 40 mg + 1 mg + 0,5 mg).
Koszt DDD z perspektywy wspólnej (PLN)	

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

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

3.3.3 Opis schematu podziału ryzyka

Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS)

3.4 Rekomendacje refundacyjne

3.4.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Zidentyfikowano jedną ocenę wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Ryeqo. Dodatkowo wykonano kwerendę dotyczącą wcześniejszych ocen AOTMiT w leczeniu endometriozy, w wyniku której nie zidentyfikowano żadnej wcześniejszej oceny AOTMiT. Ryeqo oceniany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT. Negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT odnosiła się do zaproponowanych warunków (Prezes AOTMiT rekomendował wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka typu „cap”).

Stanowiska i rekomendacje Agencji dotyczące finansowania ze środków publicznych w Polsce terapii Ryeqo przedstawiono w odpowiednio w Tab. 5.

Tab. 5. Wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące Ryego.

Nr zlecenia	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
39/2023	Ryego, Relugolixum Estradiolum Norethisterone acetate, Tabletki powlekane, 40 mg 1 mg 0,5 mg, 28, tabl., GTIN: 05997001370742	leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym	SRP 77/2023 Pozytywne Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ryego (relugolixum + estradiolum + norethisterone acetate), tabletki powlekane, 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, 28, tabl., GTIN: 05997001370742 we wskazaniu: w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Uzasadnienie Główne argumenty decyzji • Udokumentowana skuteczność i niezaspokojona potrzeba kliniczna do zastosowania terapii farmakologicznej w omawianym wskazaniu. • Zadowalająca efektywność kosztowa terapii.	REK 78/2023 Negatywna (w odniesieniu do zaproponowanych warunków). Uzasadnienie W ocenie klinicznej pod uwagę wzięto wyniki badań LIBERTY 1 i LIBERTY 2, fazy przedłużonej LIBERTY LTE oraz badania oceniającego skutki odstawienia terapii - LIBERTY RWS, porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii w porównaniu z placebo. Wyniki metaanalizy badań LIBERTY 1 i LIBERTY 2 wykazały, że stosowanie skojarzenia relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu wiązało się z istotną statystycznie poprawą w 24. tygodniu leczenia w porównaniu do placebo. Jednak analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami, takimi jak: niepewność wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania terapii skojarzonej relugolixu dłużej niż 104 tygodnie, niepewność związana z istotnością kliniczną ocenianych punktów końcowych, średni wiek pacjentek włączonych do badań wynosił 42 lata, brak oceny punktów końcowych dotyczących uniknięcia hospitalizacji, operacji lub innej metody inwazyjnej, a także stosunkowo niewielka liczebność populacji w uwzględnionych badaniach. Ponadto nie odnaleziono publikacji dotyczących efektywności praktycznej dla skojarzenia relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu, co skutkuje brakiem możliwości odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej. Istotną kwestią jest również fakt, że celem leczenia produktem Ryego nie jest wyleczenie, ale łagodzenie objawów. Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje na efektywność kosztową terapii relugolixu względem standardowego postępowania terapeutycznego (niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz suplementacja żelaza). Niemniej jednak część założeń wykorzystanych przy modelowaniu nie odnajduje swojego odzwierciedlenia w wytycznych klinicznych i opiniach ekspertów klinicznych. W modelu jako komparator przyjęto SoC, nie uwzględniając leczenia chirurgicznego, w tym metod chirurgicznych zachowujących funkcje rozrodcze, aktualnie refundowanych w Polsce. Założono także brak możliwości ponownego leczenia z zastosowaniem Ryego po jego przerwaniu. Nie zidentyfikowano jednak, by zapisy ChPL Ryego odnosiły się do czasu trwania terapii oraz niemożności powrotu do stosowania leku. Dodatkowo, zdaniem eksperta klinicznego, istnieje możliwość wznowienia terapii po jej czasowym przerwaniu. Należy mieć również na uwadze, że analiza

Nr zlecenia	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
				wpływu na budżet wskazuje na [fragment zaczerpiony] budżetu płatnika. Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwościami dotyczącymi liczebności populacji włączanej do terapii wnioskowaną technologią co wynika z faktu, że populacja kobiet z rozpoznaniem mięśniaków macicy jest znacznie większa niż prognozowana do stosowania leku w analizie wpływu na budżet, a niepewność związana jest z brakiem dokładnych danych umożliwiających precyzyjną ocenę populacji docelowej. Należy również podkreślić, że stosowanie octanu uliprystalu jest działaniem rekomendowanym zarówno w wytycznych, jak i w ocenach ekspertów. Stanowić on może opcję terapeutyczną przyczyniającą się do zwiększenia prawdopodobieństwa zachowania płodności u kobiet z mięśniakami macicy. Ponadto lek ten jest refundowany w 24 krajach Unii Europejskiej, w tym w 5 o zbliżonym do Polski PKB. Warunek Wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka typu „cap”.

3.4.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Ryeqo. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 26.05.2025):

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

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 6. Na stronach internetowych 6 agencji HTA, zidentyfikowano dane dotyczące oceny wnioskowanej terapii skojarzonej, stosowanej w leczeniu endometriozy. Ze względu na niedawną rejestrację preparatu Ryeqo® we wnioskowanym wskazaniu (14.09.2024 EMA), większość odnalezionych informacji dotyczyła przygotowywanej rekomendacji (4 agencje). Ponadto zidentyfikowano 2 pozytywne rekomendacje.

Tab. 6. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ryeqo®.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2024a	Objawowa endometrioza u dorosłych kobiet, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie	Rekomendacja w trakcie przygotowania.
SMC 2025	Leczenie objawowe endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, u których w wywiadzie stwierdzono wcześniejsze leczenie farmakologiczne lub chirurgiczne endometriozy.	Pozytywna rekomendacja Relugolix, estradiol, octan noretysteronu w tabletkach powlekanych (Ryeqo®) są dopuszczone do stosowania w NHSScotland.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2024	Objawowa endometrioza u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie	Irlandzka agencja zaleciła przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalność terapii skojarzonej (relugoliks/estradiol/octan noretysteronu) w porównaniu z obecnym standardem leczenia.
HAS 2024	Objawowa endometrioza u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie	Pozytywna rekomendacja Ryeqo® (relugoliks/estradiol/octan noretysteronu) to lek drugiego rzutu dla kobiet, u których leczenie farmakologiczne lub chirurgiczne zakończyło się niepowodzeniem. W dwóch badaniach III fazy wcześniejsze leczenie obejmowało doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogen i progestagen, progestyny, w tym wkładkę domaciczną lewonorgestrelu, octan medroksyprogesteronu i dienogest, agonistów GnRH, antagonistów GnRH innych niż relugoliks. Wobec braku badania porównującego klinicznie istotny lek porównawczy zalecany w drugiej linii oraz wobec braku szczegółowych informacji na temat chirurgicznych i leczniczych strategii terapeutycznych otrzymanych przez kobiety biorące udział w 2 badaniach III fazy, nie jest możliwe ustalenie priorytetu Ryeqo® (relugoliks/estradiol/octan noretysteronu) w porównaniu z innymi lekami zalecanymi jako leczenie drugiego rzutu endometriozy. Miejsce Ryeqo® (relugoliks/estradiol /octan noretysteronu) w odniesieniu do chirurgii jest trudne do określenia, ponieważ 2 badania nie dostarczają wystarczających informacji na temat otrzymanych wcześniej chirurgicznych i leczniczych strategii terapeutycznych. Czas trwania leczenia preparatem Ryeqo® nie jest ograniczony w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Nie zaobserwowano zauważalnego wpływu preparatu Ryeqo® na gęstość mineralną kości po maksymalnym okresie obserwacji wynoszącym 104 tygodnie w badaniach klinicznych, ale z udziałem małej liczby pacjentów. Ponadto z badań wyłączono pacjentów ze złamaniami w wywiadzie wynikającymi z drobnego urazu lub innymi czynnikami ryzyka osteoporozy lub utraty masy kostnej. Ważne jest monitorowanie gęstości mineralnej kości podczas leczenia produktem Ryeqo®, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL. Należy regularnie oceniać stosunek korzyści do ryzyka leczenia produktem Ryeqo®.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		Biorąc pod uwagę jego właściwości, a mianowicie stałą kombinację 3 składników aktywnych podawanych doustnie w jednej tabletce, relugoliks (antagonista GnRH) w połączeniu z estrogenem i progestagenem, przepisywanie preparatu Ryeqo® musi odbywać się zgodnie z licznymi ostrzeżeniami/środkami ostrożności dotyczącymi stosowania takiej kombinacji leków, szczególnie w przypadku występowania lub przebytej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej i tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej układu krążenia. Należy przekazać pacjentom informacje dotyczące właściwości antykoncepcyjnych produktu Ryeqo® i ryzyka zajścia w ciążę.
ZN 2024	Endometrioza	Rekomendacja w trakcie przygotowania.
IQWiG 2023/G-BA 2024	Objawowa endometrioza u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie	Pozytywna rekomendacja Nie wykazano dodatkowych korzyści w stosunku do uwzględnionych technologii opcjonalnych.
PBAC 2024	Endometrioza u kobiet, u których nie udało się uzyskać odpowiedniej ulgi w bólu za pomocą leczenia hormonalnego i środków przeciwbólowych.	Pozytywna rekomendacja PBAC zalecił umieszczenie relugoliku z estradiolem i octanem noretysteronu (Ryeqo) na liście, na podstawie której powinien być dostępny jako lista General Schedule Authority Required (STREAMLINED) w leczeniu umiarkowanego do silnego bólu związanego z endometrioza u kobiet, u których nie udało się uzyskać odpowiedniej ulgi w bólu za pomocą leczenia hormonalnego i środków przeciwbólowych.
NICE 2025	Endometriozy u osób dorosłych w wieku rozrodczym, które poddały się leczeniu farmakologicznemu lub chirurgicznemu endometriozy.	Pozytywna rekomendacja Relugoliks-estradiol-noretysteron (terapia skojarzona relugoliksem) może być stosowany, zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia objawów endometriozy u osób dorosłych w wieku rozrodczym, które poddały się leczeniu farmakologicznemu lub chirurgicznemu endometriozy.

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*); HAS – Haute Autorité de Santé; IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; NCPE 2024 – National Centre for Pharmacoeconomics; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicines Consortium; ZN – Zorginstituut Nederland; PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC - Scottish Medicine Consortium.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2023].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” [AOTMiT 2016]

Zgodnie ze zidentyfikowanymi wytycznymi klinicznymi (patrz rozdział 2.7), antagoniści GnRH razem z agonistami GnRH stanowią 2-linię leczenia, w przypadku nieskuteczności DTA lub preparatów progesteronowych. W chwili obecnej zarejestrowane w leczeniu endometriozy są Polsce są następujący agonści GnRH:

- Goserelina (Reseligo 3,6 mg);
- Tryptorelina (Diphereline SR 3,75, Decapeptyl Depot, 3,75 mg, Decapeptyl 0,1 mg).*

Żaden z wymienionych preparatów nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Nie mniej, mając na uwadze:

- dane IQVIA dotyczące wykorzystania leków w endometriozie (patrz Rys 1.),
- pozycjonowanie wnioskowanej technologii w wytycznych klinicznych (patrz rozdział 2.7)
- wnioskowane wskazanie (objawowym leczeniu endometriozy u kobiet, **które wcześniej były leczone farmakologicznie** lub chirurgicznie

należy wnioskować, że technologią opcjonalną dla wnioskowanej technologii powinny być preparaty agonistów GnRH.

* W Polsce dostępne są również preparaty leuproreliny, która była w Polsce zarejestrowana i stosowana we wskazaniu leczenia endometriozy ale że w chwili obecnej preparaty te nie są dostępne w sprzedaży.

Rys. 1. Dane IQVIA dotyczące wykorzystania leków w endometriozie



Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Agoniści GnRH (Goserelina, Tryptorelina)	Leki obecnie wykorzystywane w 2-giej linii leczenia (po nieskuteczności leczenia preparatami progesteronu lub antykoncepcją dwuskładnikową)

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 24 października 2023 roku 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: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną.*

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], obecnie ze środków publicznych w Polsce nie są finansowane żadne leki z grypy agonistów GnRH. Jedynymi refundowanymi preparatami w leczeniu endometriozy są tylko preparaty dienogestu (pochodna nortestosteronu) oraz danazol (pochodna 17- α -etynylotestosteronu).

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące gosereliny i tryptoreliny. Ze względu na obszerny zakres wskazań, w rozdziałach poniżej zestawiono tylko dane dt. wnioskowanego wskazania. Dane opracowano na podstawie Charakterystyk Produktu Leczniczego.

4.3.1 Tryptorelina

W Tab. 8 podsumowano charakterystykę tryptoreliny, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Diphereline].

Tab. 8. Charakterystyka komparatorów – tryptorelina.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Diphereline SR 3,75 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań GTIN: 05909990486915
Kod ATC	L02 AE 04
Substancja czynna	tryptorelina
Zarejestrowane wskazania	• Rak gruczołu krokowego • Rak sutki u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, gdy wskazane jest leczenie hormonalne • Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego. • Endometrioza narządów płciowych i zewnętrzna (stadium od I do IV) • Włókniakomięśniaki macicy • Niepłodność u kobiet
Dawkowanie	Leczenie powinno zostać rozpoczęte w ciągu pierwszych pięciu dni cyklu miesięczkowego. Schemat podawania leku: jedno wstrzyknięcie Diphereline SR 3,75 co 4 tygodnie.
Droga podania	wstrzyknięcie domięśniowe
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tryptorelina jest syntetycznym decapeptydem (D-Trp-6-LHRH), analogiem naturalnego GnRH. Zastąpienie glicyny w pozycji 6 D-tryptofanem prowadzi do uzyskania silniejszego działania agonistycznego i większej oporności na rozkład enzymatyczny. W rzeczywistości w badaniach in vitro i in vivo uzyskano różne siły działania tryptoreliny, w zależności od modelu eksperymentalnego do 100-krotnie wyższe od siły działania naturalnego neuropeptydu. Badania przeprowadzone na ludziach i zwierzętach wykazały, że po krótkiej fazie pobudzenia, trwającej około jednego tygodnia, podawanie tryptoreliny wywiera hamujący wpływ na wydzielanie gonadotropin przez przysadkę mózgową, prowadząc w konsekwencji do zahamowania aktywności gonad. Efekt ten utrzymuje się przez cały czas stosowania leczenia. Dodatkowo obserwacje na zwierzętach wykazały, że tryptorelina wywiera bezpośredni wpływ na gonady poprzez zmniejszenie wrażliwości obwodowych receptorów GnRH.

Źródło: ChPL Diphereline SR 3,75

4.3.1.1 Zarejestrowane wskazania

Rak gruczołu krokowego - leczenie raka gruczołu krokowego kiedy wymagane jest obniżenie stężenia testosteronu do stężenia charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych

(stężenia kastracyjnego). Korzystny efekt leczenia jest bardziej wyraźniejszy i częstszy, jeśli pacjent nie otrzymał wcześniej żadnego innego leczenia hormonalnego.

Rak sutka u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, gdy wskazane jest leczenie hormonalne.

Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego (przed 8. rokiem życia u dziewcząt i przed 10. rokiem życia u chłopców).

Endometrioza narządów płciowych i zewnętrzna (stadium od I do IV). Leczenie nie powinno być prowadzone dłużej niż przez 6 miesięcy (patrz punkt 4.8). Nie zaleca się rozpoczynania drugiego cyklu leczenia tryptoreliną lub innym analogiem GnRH.

Włóknakiomięśniaki macicy. Leczenie włóknakiomięśniaków macicy w zakresie przygotowania do zabiegu chirurgicznego lub u pacjentek, których nie zakwalifikowano do zabiegu chirurgicznego.

Niepłodność u kobiet. Leczenie uzupełniające w połączeniu z podawaniem gonadotropin (hMG, FSH, hCG) w celu wywołania jajczkowania, w przygotowaniu do zapłodnienia zewnątrzustrojowego i przeniesienia zarodka do macicy.

4.3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Endometrioza

Leczenie powinno zostać rozpoczęte w ciągu pierwszych pięciu dni cyklu miesięczkowego.

- Schemat podawania leku: jedno wstrzyknięcie Diphereline SR 3,75 co 4 tygodnie.
- Czas trwania leczenia: zależy od początkowego stadium endometriozy i zaobserwowanych w trakcie leczenia zmian stanu klinicznego pacjentki (funkcjonalnych i anatomicznych). Generalnie leczenie powinno być prowadzone przez co najmniej 4 miesiące i co najwyżej przez 6 miesięcy.

Nie zaleca się rozpoczynania drugiego cyklu leczenia tryptoreliną ani żadnym innym analogiem GnRH.

Wykazano, że u pacjentek leczonych analogami GnRH z powodu endometriozy zastosowanie tzw. terapii add-back (ang. add-back therapy, ABT) (czyli dodatkowej terapii estrogenowoprogestagenowej) zmniejsza utratę gęstości mineralnej kości i objawy naczynioruchowe. Dlatego, jeśli to właściwe terapia add-back (dodatkowa terapia estrogenowoprogestagenowa) powinna być stosowana jednocześnie z analogiem GnRH, biorąc pod uwagę ryzyko i korzyści wynikające z każdego leczenia.

4.3.1.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi gonadoliberyny; tryptorelina; kod ATC: L02 AE 04

Tryptorelina jest syntetycznym deka-peptydem (D-Trp-6-LHRH), analogiem naturalnego GnRH. Zastąpienie glicyny w pozycji 6 D-tryptofanem prowadzi do uzyskania silniejszego działania agonistycznego i większej oporności na rozkład enzymatyczny. W rzeczywistości w badaniach in vitro i in vivo uzyskano różne siły działania tryptoreliny, w zależności od modelu eksperymentalnego do 100-krotnie wyższe od siły działania naturalnego neuropeptydu.

Badania przeprowadzone na ludziach i zwierzętach wykazały, że po krótkiej fazie pobudzenia, trwającej około jednego tygodnia, podawanie tryptoreliny wywiera hamujący wpływ na wydzielanie gonadotropin przez przysadkę mózgową, prowadząc w konsekwencji do zahamowania aktywności gonad. Efekt ten utrzymuje się przez cały czas stosowania leczenia. Dodatkowo obserwacje na

zwierzętach wykazały, że tryptorelina wywiera bezpośredni wpływ na gonady poprzez zmniejszenie wrażliwości obwodowych receptorów GnRH.

4.3.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na GnRH, jej analogi lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ciąża i okres karmienia piersią.

Przedwczesne GnRH-niezależne dojrzewanie płciowe.

4.3.1.5 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania wskazane jest leczenie objawowe.

4.3.1.6 Działania niepożądane

W rezultacie zmniejszonego stężenia estrogenów najczęściej zgłaszane działania niepożądane (oczekiwane u 10 i więcej procent kobiet) obejmowały ból głowy, spadek libido, zaburzenie snu, zmienność nastroju, bolesne stosunki płciowe, zaburzenie miesiączkowania, krwawienie z dróg rodnych, zespół nadmiernej stymulacji jajników, przerost jajników, ból w miednicy małej, ból brzucha, suchość sromu i pochwy, nadmierną potliwość, uderzenia gorąca i osłabienie. Zgłaszano następujące działania niepożądane, uważane za związane w sposób co najmniej z biochemiczną lub chirurgiczną kastracją:

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu Częstość występowania nieznana
Zaburzenia serca			Kołatanie serca	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności Ból brzucha Dyskomfort w jamie brzuszej	Wzdęcia brzucha Suchość w jamie ustnej Wzdęcia z oddawaniem wiatrów Owrzodzenia jamy ustnej Wymioty	Biegunka
Zaburzenia endokrynologiczne				Udar przysadki***
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie oraz stan zapalny) Obrzęki obwodowe		Gorączka Złe samopoczucie
Badania diagnostyczne		Zwiększenie masy ciała	Spadek masy ciała	Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi Wzrost ciśnienia tętniczego krwi
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zmniejszenie apetytu Zatrzymanie płynów	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone w okresie po wprowadzeniu do obrotu Częstość występowania nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów Skurcze mięśni Ból kończyn	Ból pleców Ból mięśni	Oslabienie mięśniowe
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	Zaburzenia smaku Niedoczulica Omdlenia Zaburzenia pamięci Zaburzenia uwagi Uczucie mrowienia Drżenie	
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia snu (w tym bezsenność) Zmienność nastroju Zmniejszenie libido	Depresja* Nerwowość	Chwiejność emocjonalna Niepokój Depresja** Dezorientacja	Stan splątania
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Dolegliwości ze strony piersi Bolesne stosunki Krwawienie z dróg rodnych (w tym krwawienie z pochwy, krwawienie z odstawienia) Zespół nadmiernej stymulacji jajników Przerost jajników Ból w miednicy małej Suchość sromu i pochwy	Ból piersi	Krwawienie podczas stosunku płciowego Przepuklina pęcherza moczowego Zaburzenia miesiączkowania (w tym bolesne miesiączkowanie, krwotok z macicy i krwotok miesiączkowy) Torbiele jajnika Uplawy	Brak miesiączki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik Nadmierna potliwość Łojotok		Łysienie Sucha skóra Nadmierne owłosienie Łamliwość paznokci Świąd Wysypka	Obrzęk naczynioruchowy Pokrzywka
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca			Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność Krwotoki z nosa	
Zaburzenia oka			Suchość oczu Upośledzenie widzenia	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Wstrząs anafilaktyczny

* Długotrwałe stosowanie. Częstość występowania podano na podstawie częstości występowania wspólnej dla całej klasy agonistów GnRH

** Krótkotrwałe stosowanie. Częstość występowania podano na podstawie częstości występowania wspólnej dla całej klasy agonistów GnRH

*** Działanie niepożądane zgłaszane po pierwszym podaniu u pacjentów z gruczolakiem przysadki

Na początku leczenia objawy endometriozy, obejmujące bóle w miednicy małej, bolesne miesiączki bardzo często (≥ 10%) mogą ulec nasileniu w czasie początkowego przejściowego wzrostu stężenia estradiolu w osoczu. Objawy te mają charakter przemijający i zwykle ustępują w ciągu jednego do dwóch tygodni.

W ciągu miesiąca od pierwszej iniekcji może wystąpić: krwawienia z dróg rodnych, w tym krwotok miesiączkowy lub krwotok maciczny.

4.3.2 Goserelina

W Tab. 8 podsumowano charakterystykę tryptoreliny, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Reseligo].

Tab. 9. Charakterystyka komparatorów – goserelina.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Reseligo, 3,6 mg Implant w ampułko-strzykawce. GTIN: 05909990486915
Kod ATC	Analogi hormonów uwalniających gonadotropinę, kod ATC: L02AE03
Substancja czynna	goserelina
Zarejestrowane wskazania	• Leczenie raka gruczołu krokowego, • Zaawansowany rak piersi u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym, u których właściwe jest leczenie hormonalne. • Endometrioza: w leczeniu endometriozy, produkt Reseligo łagodzi objawy choroby, w tym ból, oraz zmniejsza rozmiary i liczbę zmian endometrialnych. • Ścieńczenie endometrium • Włókniaki macicy • Rozród wspomagany
Dawkowanie	Jeden implant produktu Reseligo, 3,6 mg, podaje się podskórnie w przednią ścianę brzucha co 28 dni. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby ani u osób w podeszłym wieku. Endometriozę należy leczyć tylko przez 6 miesięcy, ponieważ obecnie brak jest danych klinicznych uzasadniających dłuższe leczenie. Nie należy powtarzać leczenia z uwagi na ryzyko zmniejszenia gęstości mineralnej kości. Wykazano, że u pacjentek otrzymujących produkt Reseligo w leczeniu endometriozy dołączenie hormonalnej terapii zastępczej (codzienna dawka środka estrogenowego i progestagenu) zmniejsza utratę gęstości kości i objawy naczynioruchowe.
Droga podania	podskórnie w przednią ścianę brzucha
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Goserelina (D-Ser(But)6 Azgly10 LHRH) jest syntetycznym analogiem naturalnie występującego hormonu gonadoliberyny (LHRH). Długotrwałe podawanie gosereliny powoduje zahamowanie wydzielania hormonu luteinizującego (LH) przez przysadkę, co prowadzi do spadku stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i spadku stężenia estradiolu w surowicy u kobiet. Działanie to jest odwracalne po zaprzestaniu leczenia. Początkowo goserelina, podobnie jak inne analogi LHRH, może przejściowo zwiększać stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i stężenia estradiolu w surowicy u kobiet.

Źródło: ChPL Reseligo

4.3.2.1 Zarejestrowane wskazania

Leczenie raka gruczołu krokowego, w następujących przypadkach:

- w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami w przypadku, gdy leczenie gosereliną wykazuje porównywalną skuteczność do kastracji chirurgicznej pod względem wydłużenia czasu przeżycia;
- w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego jako alternatywa dla kastracji chirurgicznej, w przypadku, gdy leczenie gosereliną wykazuje porównywalną skuteczność do leczenia antyandrogenowego pod względem wydłużenia czasu przeżycia;
- jako leczenie uzupełniające radioterapię u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego - miejscowym o wysokim ryzyku lub miejscowo zaawansowanym - u których goserelina wykazuje poprawę czasu przeżycia bez objawów choroby i całkowitego czasu przeżycia;
- jako leczenie neoadjuwantowe przed radioterapią u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego - miejscowym o wysokim ryzyku lub miejscowo zaawansowanym - u których goserelina wykazuje poprawę czasu przeżycia bez objawów choroby;
- jako leczenie uzupełniające prostatektomię radykalną u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego o dużym ryzyku progresji, u których goserelina wykazuje poprawę czasu przeżycia bez objawów choroby.

Zaawansowany rak piersi u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym, u których właściwe jest leczenie hormonalne. Produkt leczniczy Reseligo, 3,6 mg jest wskazany do stosowania jako alternatywa dla chemioterapii w standardowym leczeniu wczesnego raka piersi z dodatnimi receptorami estrogenowymi (ER) u kobiet w okresie przed- i około menopauzalnym.

Endometrioza: w leczeniu endometriozy, produkt Reseligo łagodzi objawy choroby, w tym ból, oraz zmniejsza rozmiary i liczbę zmian endometrialnych.

Ścieńczenie endometrium: produkt Reseligo jest wskazany w celu wstępnego ścieńczenia endometrium przed zabiegiem ablacji lub resekcji.

Włókniaki macicy: przed zabiegiem operacyjnym, w połączeniu z preparatami żelaza w celu poprawy parametrów hematologicznych u pacjentek z niedokrwistością.

Rozród wspomagany: zahamowanie czynności przysadki jako przygotowanie do superowulacji.

4.3.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Jeden implant produktu Reseligo, 3,6 mg, podaje się podskórnie w przednią ścianę brzucha co 28 dni. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby ani u osób w podeszłym wieku.

Endometriozę należy leczyć tylko przez 6 miesięcy, ponieważ obecnie brak jest danych klinicznych uzasadniających dłuższe leczenie. Nie należy powtarzać leczenia z uwagi na ryzyko zmniejszenia gęstości mineralnej kości. Wykazano, że u pacjentek otrzymujących produkt Reseligo w leczeniu endometriozy dołączenie hormonalnej terapii zastępczej (codzienna dawka środka estrogenowego i progestagenu) zmniejsza utratę gęstości kości i objawy naczynioruchowe.

4.3.2.3 Mechanizm działania

Goserelina (D-Ser(But)⁶ Azgly¹⁰ LHRH) jest syntetycznym analogiem naturalnie występującego hormonu gonadoliberyny (LHRH). Długotrwałe podawanie gosereliny powoduje zahamowanie wydzielania hormonu luteinizującego (LH) przez przysadkę, co prowadzi do spadku stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i spadku stężenia estradiolu w surowicy u kobiet. Działanie to

jest odwracalne po zaprzestaniu leczenia. Początkowo goserelina, podobnie jak inne analogi LHRH, może przejściowo zwiększać stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i stężenia estradiolu w surowicy u kobiet.

4.3.2.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ciąża i karmienie piersią.

4.3.2.5 Przedawkowanie

4.3.2.6 Działania niepożądane

Wymienione poniżej kategorie częstości występowania działań niepożądanych zostały obliczone na podstawie raportów z badań klinicznych gosereliny oraz zgłoszeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą uderzenia gorąca, pocenie się i reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($>1/10$), często ($>1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($>1/1\ 000$ do $<1/100$), rzadko ($>1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Kobiety
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo rzadko	Guz przysadki
	Nieznana	Degeneracja włókniaków macicy
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość na lek
	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo rzadko	Krwotok do przysadki
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Brak danych
	Niezbyt często	Hiperkalcemia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Oslabienie popędu płciowego
	Często	Zmiany nastroju, depresja
	Bardzo rzadko	Zaburzenia psychotyczne
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Parestezje
		Brak danych
		Ból głowy
Zaburzenia serca	Często	Brak danych
	Nieznana	Wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4 i 4.5)
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Uderzenia gorączab
	Często	Nieprawidłowe ciśnienie tętniczec
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Nadmierna potliwośćb, trądziki
	Często	Wysypkad, łysienieg
	Nieznana	(patrz Często)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Brak danych
		Bóle stawów
	Niezbyt często	(patrz Często)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Brak danych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	Brak danych
		Suchość sromu i pochwy
		Powiększenie piersi
	Często	Brak danych
	Niezbyt często	Brak danych
	Rzadko	Torbiel jajnika
		Zespół nadmiernej stymulacji jajników (przy jednoczesnym stosowaniu gonadotropin)
	Nieznana	Krwawienie z odstawienia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
	Często	(patrz Bardzo często)

		Nasilenie objawów nowotworu, ból w okolicy guza (na początku leczenia)
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie gęstości kości, zwiększenie masy ciała

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

W niewielkiej liczbie przypadków opisywano zmiany w morfologii krwi, zaburzenia czynności wątroby, zatorowość płucną i śródmiąższowe zapalenie płuc występujące w związku z zastosowaniem gosereliny. Ponadto u kobiet leczonych z powodu nienowotworowych chorób ginekologicznych zgłaszano następujące działania niepożądane: trądzik, zmiany owłosienia ciała, suchość skóry, wzrost masy ciała, zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy, zespół nadmiernej stymulacji jajników (w przypadku stosowania w skojarzeniu z gonadotropiną), zapalenie pochwy, upławy, nerwowość, zaburzenia snu, zmęczenie, obrzęki obwodowe, bóle mięśni, kurcze łydek, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, dolegliwości brzuszne, zmiany głosu.

Rzadko, u niektórych kobiet podczas leczenia analogami LHRH występuje menopauza a miesiączki nie powracają po zakończeniu leczenia. Nie wiadomo, czy jest to skutek działania gosereliny, czy stanu układu rozrodczego pacjentki.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Podstawowym objawem endometriozy jest silny ból w miednicy, zwłaszcza podczas menstruacji. Mając na uwadze powyższe oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- ocena bólu wg skali generycznej (NRS)
- ocena bólu w skalach specyficznych dla endometriozy (EHP-30, Biberoglu and Behrman)
- wykorzystanie leków p-bólowych

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- parametry gęstości kości.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone będą poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. randomized controlled trial) bezpośrednio porównujące Ryeqo z agonistami GnRH lub w przypadku braku takich badań, badania porównujące Ryeqo i agonistów GnRH z placebo lub innym komparatorem pozwalającym na przeprowadzenie porównania pośredniego. W przypadku braku RCT założono włączenie badań niekontrolowanych lub obserwacyjnych. Uwzględniano także opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwoje badaczy) oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie Ryeqo w analizowanej populacji pacjentów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania skojarzenia relugoliku, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo®) w leczeniu objawów endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym w porównaniu do agonistów GnRH, a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośle kobiety w wieku rozrodczym w objawowym leczeniu endometriozy, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie.
Interwencja (I)	Skojarzenie relugoliku, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo®)
Komparator (C)	Agoniści GnRH: • goserelina, • tryptorelina
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • ocena bólu wg skali generycznej (NRS) • ocena bólu w skalach specyficznych dla endometriozy (EHP-30, Biberoglu and Behrman) • wykorzystanie leków p-bólowych Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane; • poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • parametry gęstości kości. Ocena jakości życia
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.

Spis rysunków

Rys. 1. Dane IQVIA dotyczące wykorzystania leków w endometriozie	39
--	----

Spis tabel

Tab. 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej	13
Tab. 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	25
Tab. 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	26
Tab. 4. Ceny Ryeqo®.....	31
Tab. 5. Wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące Ryeqo.	33
Tab. 6. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ryeqo®.	35
Tab. 7. Zestawienie wybranych komparatorów.	39
Tab. 8. Charakterystyka komparatorów – tryptorelina.	41
Tab. 9. Charakterystyka komparatorów – goserelina.	45
Tab. 10. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	52

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- ACOG 2011** Practice Bulletin No. 114: Management of Endometriosis. Obstetrics & Gynecology 116(1):p 223-236, July 2010. | DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181e8b073 dostęp online: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2011/0101/p84.html>
- ASRM 2014** Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. Fertil Steril. 2014;101(4):927-35
- ChPL Diphereline SR 3,75** <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- ChPL Reseligo** <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- ESHRE 2022** Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, van Hanegem N, Vulliamoz N, Vermeulen N; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. Hum Reprod Open. 2022 Feb 26;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009. PMID: 35350465; PMCID: PMC8951218.
- Eskenazi 1997** Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am. 1997 Jun;24(2):235-58. doi: 10.1016/s0889-8545(05)70302-8. PMID: 9163765.
- G-BA 2024** <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1019/#english>, dostęp online: 2024.07.29.
- HAS 2024** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3530112/fr/ryeqo-relugolix/estradiol/acetate-de-norethisterone-endometriose, dostęp online: 2024.07.29.
- IQWiG 2023** <https://www.iqwig.de/projekte/a23-117.html>, dostęp online: 2024.07.29.
- MP 2017** <https://www.mp.pl/pacjent/ginekologia/choroby/88290,endometrioza>
- NCPE 2024** <https://www.ncpe.ie/relugolix-with-estradiol-and-norethisterone-acetate-ryeqo-hta-id-24018/>, dostęp online: 2024.07.29.
- NICE 2024a** <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10873/documents/html-content-6>, dostęp online: 2024.07.29.
- NICE 2024b** <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/resources/endometriosis-diagnosis-and-management-pdf-1837632548293>
- Obwieszczenie MZ** <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r>
- PTGiP 2023** https://www.ptgin.pl/sites/scm/files/2023-10/Rekomendacje%20ENDOMETRIOZA%2023.10.2023.png__1.pdf
- Rozporządzenie MZ 2023** Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Simoens 2012	Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, Brodsky V, Canis M, Colombo GL, DeLeire T, Falcone T, Graham B, Halis G, Horne A, Kanj O, Kjer JJ, Kristensen J, Lebovic D, Mueller M, Vigano P, Wulschleger M, D'Hooghe T. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. <i>Hum Reprod.</i> 2012 May;27(5):1292-9. doi: 10.1093/humrep/des073. Epub 2012 Mar 14. Erratum in: <i>Hum Reprod.</i> 2014 Sep;29(9):2073. PMID: 22422778.
SMC 2024	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/relugolix-estradiol-norethisterone-acetate-ryeqo-full-smc2666/ , dostęp online: 2024.07.29.
Smolorz 2023	Smolarz B, Szyłto K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). <i>Int J Mol Sci.</i> 2021 Sep 29;22(19):10554.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696) po uwzględnieniu nowelizacji z dnia 17.08.2023.
WES 2013	Johnson NP and Hummelshoj L, et al. Consensus on the current management of endometriosis. <i>Hum Reprod</i> 2013;28:1552-1568
WHO	https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis
ZN 2024	https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/zwangerschap-geboorte-en-gynaecologische-aandoeningen/gvs-advies-uitbreiding-voorwaarden-relugolix-in-combinatie-met-estradiol-en-norethisteronacetaat-ryeqo , dostęp online: 2024.07.29.