



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Ryeqo (relugolixum + estradiolum
+ norethisterone acetate)

we wskazaniu:

objawowe leczenie endometriozy u dorosłych kobiet
w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone
farmakologicznie lub chirurgicznie

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.10.2025

Data ukończenia: 27 czerwca 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹.

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AKL	Analiza kliniczna
ASRM	Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
BMI	wskaźnik masy ciała (body mass index)
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (confidence interval)
CRS	raport z badania klinicznego (clinical study report)
CT	terapia skojarzona (combination therapy)
CUA	Analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DE	endometrioza głęboka (deep endometriosis)
DEXA	absorpcjometria podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (dual energy x-ray absorptiometry)
EHP	Endometriosis Health Profile
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D-5L	Kwestionariusz oceny jakości życia
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	hormon uwalniający gonadotropiny (gonadotropin-releasing hormone)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz ryzyka (hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	Istotny statystycznie
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KCE	Health Care Knowledge Centre
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
MRI	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRS	Numerical Rating Scale
p	Prawdopodobieństwo testowe (p-value)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PEP	preparaty estrogenowo-progesteronowe
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PP	preparaty progesteronowe
PTGiP	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
PY	Pacjentolat
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RANZCOG	The Royal Australian and New Zealand College Of Obstetricians and Gynaecologists
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Relugoliks-CT	terapia skojarzona relugoliksu (relugoliks combination therapy)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWE	Dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej
SAE	Poważne zdarzenie niepożądane (serious adverse event)
SD	Odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	Błąd standardowy (standard error)
SERM	selektywne modulatory receptora estrogenowego (selective estrogen receptor modulators)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne

Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146)
VAS	Visual Analogue Scale
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
WMD	ważona średnia różnica (weighted mean difference)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	39
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	46
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	46
4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	46

4.3.	Komentarz Agencji	48
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	51
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	51
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
5.1.3.	Wyniki analizy podstawowej	58
5.1.4.	Wyniki analizy progowej	58
5.1.5.	Wyniki analiz wrażliwości.....	59
5.2.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
5.2.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	61
5.2.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	63
5.2.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	64
5.2.4.	Obliczenia własne Agencji	64
5.3.	Komentarz Agencji	65
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	67
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	67
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	68
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	71
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	73
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	73
6.4.	Komentarz Agencji	73
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	75
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	76
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	79
10.	Kluczowe informacje i wnioski	80
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	86
12.	Źródła.....	87
13.	Załączniki.....	89

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 31.03.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.543.2025.2.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Ryego, relugolixum + estradiolum + norethisterone acetate, tabl. powł., 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, 28 tabl., GTIN: 05997001377949

▪ Wnioskowane wskazanie:

objawowe leczenie endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie

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

- Lek refundowany dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

- [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapeszt

Węgry

Wnioskodawca

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapeszt

Węgry

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 31.03.2025 r., znak PLR.4500.543.2025.2.MKO (data wpływu do AOTMiT 31.03.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ryeqo, relugolixum + estradiolum + norethisterone acetate, tabl. powł., 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, 28 tabl., GTIN: 05997001377949,

we wskazaniu: objawowe leczenie endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.05.2025 r., znak OT.423.0.10.2025.4.PZ. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.06.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED] Skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo®) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym; Analiza Problemu Decyzyjnego, Health Quest Sp. z o.o., Warszawa, 2025
- [REDACTED] Skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo®) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym. Analiza efektywności klinicznej, Health Quest Sp. z o.o., Warszawa, 2025
- [REDACTED] Skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo®) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym. Analiza ekonomiczna, Health Quest Sp. z o.o., Warszawa, 2025
- [REDACTED] Skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo®) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, Analiza wpływu na budżet, Health Quest Sp. z o.o., Warszawa, 2025
- [REDACTED] Odpowiedź na pismo OT.423.0.10.2025.4.PZ z dnia 21 maja 2025 r

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ryeqo, relugolixum + estradiolum + norethisterone acetate, tabl. powł., 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, 28 tabl., GTIN: 05997001377949
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony podwzgórza i przysadki mózgowej oraz ich analogi, antygonadotropiny uwalniające hormony, kod ATC: H01CC54
Substancja czynna	40 mg relugolixu, 1 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego) i 0,5 mg noretysteronu octanu
Wnioskowane wskazanie	Objawowe leczenie endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie
Dawkowanie	<i>Leczenie produktem leczniczym Ryeqo powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu mięśniaków macicy i (lub) endometriozy.</i> <i>Dawkowanie</i> <i>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.</i> <i>Rozpoczęcie leczenia</i> <i>Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ryeqo należy wykluczyć ciążę.</i> <i>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.</i> <i>Produkt leczniczy Ryeqo można przyjmować bez przerwy. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia, gdy pacjentka wchodzi w okres menopauzy, ponieważ wiadomo, że objawy zarówno mięśniaków macicy, jak i endometriozy ustępują po rozpoczęciu menopauzy.</i>
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>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.</i> <i>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.</i> <i>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.</i>

Źródło: ChPL Ryeqo

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr EU/1/21/1565/003 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 2021 r. Data wydania pozwolenia we wnioskowanym wskazaniu: 30.10.2023 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<i>Produkt leczniczy Ryego jest wskazany do stosowania u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym w:</i> - <i>leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy,</i> - <i>objawowym leczeniu endometriozy u kobiet, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie.</i>
Status leku sierocego	-
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania Plan zarządzania ryzykiem
Informacje dodatkowe	Lek oznaczony symbolem czarnego trójkąta (▼)

Źródło: ChPL Ryego

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ryego nie był dotychczas oceniany w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu, natomiast podlegał ocenie w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym (BIP AOTMiT: 39/2023³). W ramach wniosku o objęcie refundacją. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2023 z dnia 10 lipca 2023 r.⁴ było pozytywne natomiast rekomendacja Prezesa Agencji nr 78/2023 z dnia 12 lipca 2023 r.⁵ była negatywna na zaproponowanych warunkach. Terapia lekiem Ryego w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym była również przedmiotem oceny Agencji w 2022 r.⁶ w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI1). Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 r.⁷, lek Ryego nie został zarekomendowany przez Radę Przejrzystości do uwzględnienia w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w tym wskazaniu.

W 2024 r. w AOTMiT zostało również przygotowane opracowanie analityczne⁸ dotyczące zaproponowania kierunków zmian systemowych w warunkach organizacji procesu diagnostyczno-terapeutycznego w endometriozy, w związku ze zleceniem Ministra Zdrowia w sprawie przygotowania modelu kompleksowej opieki specjalistycznej nad pacjentką z endometriozą, z uwzględnieniem wpływu na budżet płatnika publicznego. Celem wskazanego opracowania było:

- przedstawienie propozycji rozwiązań kompleksowych w zakresie usystematyzowania procesu diagnostyki i leczenia endometriozy w Polsce, wraz z monitorowaniem efektywności leczenia endometriozy w celu zwiększenia szans na ograniczenie negatywnych skutków choroby,
- wstępne oszacowanie potencjału wykonawczego dla wdrożenia proponowanego modelu opieki – opracowanie wymagań dla ośrodków specjalistycznych dedykowanych leczeniu endometriozy, posiadających odpowiednie doświadczenie w tym zakresie i interdyscyplinarny zespół specjalistów,
- przygotowanie oceny skutków finansowych dla płatnika publicznego związanych z refundacją ze środków publicznych proponowanych rozwiązań organizacyjnych.

Z dniem 1 lipca 2025 r. wchodzi w życie Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 maja 2025 r.⁹ zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, w którym określono

³ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8058-39-2023-zlc>

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/039/SRP/U_27_197_10072023_s_77_Ryego_w%20ref_zacz.pdf

⁵ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/039/REK/BP%20RP%2078_2023%20Ryego%20BIP_REOPTR.pdf

⁶ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Ryego_22_2022_BIP.pdf

⁷ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf

⁸ <https://legislacja.gov.pl/docs/516/12397000/13122758/13122759/dokument713544.pdf>

⁹ <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20250000743>

warunki realizacji świadczenia gwarantowanego „Kompleksowa opieka specjalistyczna nad świadczeniobiorcą z endometriozą”. Rozporządzenie określa ścieżkę diagnostyki i leczenia pacjentek z endometriozą.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	— Ryego, relugolixum + estradiolum + norethisterone acetate, tabl. powł., 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, 28 tabl., GTIN: 05997001377949
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 78.3, Hormony podwzgórza i przysadki — antygonadotropiny w skojarzeniu z analogami hormonów
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazania zarejestrowane produktu leczniczego Ryego (relugolixum + estradiolum + norethisterone acetate), tabl. powł., 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, 28 tabl., obejmują stosowanie leku *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.*

Wskazanie wnioskowane obejmuje objawowe leczenie endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie i jest zgodne z jednym ze wskazań zarejestrowanych. Należy też zwrócić uwagę, że wskazanie wnioskowane (jak i rejestracyjne) nie zawiera warunku nieskuteczności poprzedniego leczenia, co umożliwia rozpoczęcie leczenia lekiem Ryego też w przypadku gdy inna terapia jest skuteczna, bądź stosowana krótko.

Obecnie produkt leczniczy Ryego jest refundowany w ramach grupy limitowej 78.3, *Hormony podwzgórza i przysadki — antygonadotropiny w skojarzeniu z analogami hormonów* w katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym z poziomem odpłatności 30% we wskazaniu: *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* (zarówno prezentacja wnioskowana: GTIN: 05997001377949, tabl. powł. 28 sztuk w blisterze, jak i tabl. powł. 28 sztuk w butelce, GTIN: 05997001370742).

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Ryeqo będzie on dostępny dla pacjentów za odpłatnością 30% w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem, technologia lekowa Ryeqo ma być refundowana w ramach istniejącej grupy limitowej 78.3, *Hormony podwzgórza i przysadki — antygonadotropiny w skojarzeniu z analogami hormonów*.

Instrument dzielenia ryzyka

W przypadku wnioskowanego wskazania, nie określono maksymalnego czasu leczenia, zgodnie z ChPL produkt leczniczy Ryeqo można przyjmować bez przerwy. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia, gdy pacjentka wchodzi w okres menopauzy, ponieważ wiadomo, że objawy zarówno mięśniaków macicy, jak i endometriozy ustępują po rozpoczęciu menopauzy.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: N80 Gruczolistość; N80.0 – Gruczolistość mięśnia macicy; N80.1 – Gruczolistość jajnika; N80.2 – Gruczolistość jajowodu; N80.3 – Gruczolistość otrzewnej miednicy; N80.4 – Gruczolistość zagłębienia odbytniczo-pochwowego i pochwy; N80.5 – Gruczolistość jelita; N80.6 – Gruczolistość w bliźnie skórnej; N80.8 – Inna gruczolistość w innej lokalizacji; N80.9 – Gruczolistość, nieokreślona

Endometrioza jest chorobą narządów płciowych kobiety charakteryzującą się obecnością komórek błony śluzowej trzonu macicy (endometrium) poza jamą macicy. Komórki te przypominają budową komórki znajdujące się wewnątrz jamy macicy 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.

Ogniska endometriozy mogą być umiejscowione w typowych i nietypowych lokalizacjach, do najbardziej powszechnych obszarów występowania schorzenia należy jednak miednica mniejsza. Endometrioza jest chorobą niejednorodną i występującą w trzech fenotypach:

¹⁰ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r>.

- powierzchniowych ogniskach endometrialnych otrzewnej,
- torbieli endometrialnych jajnika/jajników,
- endometriozy głębokiej (DE – ang. deep endometriosis).

W rzadkich przypadkach endometrioza może znajdować się w narządach odległych, tj.: wątrobie, płucach, mózgu oraz innych lokalizacjach.

Epidemiologia

W chwili obecnej brak jest rzetelnych informacji na temat epidemiologii endometriozy na terenie Polski, ze względu na brak specyficznego biochemicznego markera nie można w jednoznaczny sposób ocenić częstości występowania endometriozy. Dostępne dane NFZ nie oddają rzeczywistej częstości występowania endometriozy w naszym kraju. Szacowana częstość endometriozy w krajach rozwiniętych wskazuje, że choroba ta dotyka 6 do 10% populacji kobiet w wieku rozrodczym. Najdokładniej opracowane dane z ostatnich lat pochodzą z Francji, gdzie endometriozę rozpoznawano u co 10 kobiety w wieku rozrodczym. Przy założeniu, że w Polsce w 2022 roku mieszkało około 10 milionów kobiet w wieku rozrodczym endometrioza może dotyczyć około 1 miliona.

Diagnostyka

Endometriozę rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych, palpacyjnego badania ginekologicznego, badań obrazowych (najczęściej badania ultrasonograficznego (USG), niekiedy rezonansu magnetycznego (MRI) oraz obrazu stwierdzanego w czasie diagnostycznej interwencji operacyjnej (laparoskopowej), potwierdzonego badaniem histopatologicznym pobranych wycinków).

Do opisu stopnia zaawansowania endometriozy najczęściej używa się klasyfikacji ASRM (Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu) w postaci czterostopniowej skali, która polega na punktowej ocenie głębokości zmian (powierzchnowe lub głębokie) i rodzajów zrostów, zlokalizowanych w obrębie otrzewnej, jajników i jajowodów. Według klasyfikacji ASRM wyróżniamy cztery stopnie zaawansowania choroby:

- I stopień (minimalny): ocenia się na 1–5 pkt
- II stopień (łagodny): ocenia się na 6–15 pkt
- III stopień (umiarkowany): ocenia się na 16–40 pkt
- IV stopień (ciężki): Ocenia się na >40 pkt

Obecnie najbardziej rekomendowaną przez środowisko eksperckie jest klasyfikacja #ENZIAN, ponieważ obejmuje ona wszystkie aspekty choroby, takie jak endometrioza otrzewnowa, endometrioza jajnika, endometrioza głęboka i zrosty. Jest ona swoistym połączeniem szeroko akceptowanej poprawionej klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu (rASRM) i dawnej klasyfikacji Enzian. Klasyfikacja rASRM stopniuje ciężkość choroby (I–IV) w zależności od sumy uzyskanych punktów, które przyznaje się w zależności od wielkości zmian jajnikowych i liczby zrostów, a ocenę wykonuje się podczas procedury inwazyjnej, np. laparoskopii. W świetle najnowszych rekomendacji, gdzie część pacjentek będzie miała odroczoną procedurę operacyjną lub być może nigdy nie będzie operowana, klasyfikacja ta traci na ważności. Ponadto nie uwzględnia zmian głęboko naciekających. Jest również powszechnie znane, że stopień ciężkości choroby według klasyfikacji rASRM nie koreluje z ciężkością objawów u pacjentek chorujących na endometriozę.

Klasyfikacja Enzian analizuje trzy przestrzenie:

- kompartment przedni, czyli pochwę/przestrzeń pochwowo-odbytniczą,
- kompartment środkowy: więzadła krzyżowo-maciczne (USL)/ więzadła kardynalne,
- kompartment tylny, tj. odbytnicę.

Ocenia również zmiany w innej lokalizacji, jak adenomioza, pęcherz moczowy, moczowody, jelito cienkie i inne. Niestety, ta klasyfikacja nie ocenia w ogóle zmian na przydatkach i nie koreluje z rokowaniem dotyczącym płodności. Z tego powodu w 2021 r. zaproponowano konsensus pod postacią klasyfikacji #ENZIAN, która uwzględnia wszystkie te elementy. Jest ona obecnie uznawana za najdokładniejszą skalę klasyfikującą endometriozę i jednocześnie dającą możliwość oceny skuteczności leczenia i monitorowania stanu pacjentek. Jako jedyna klasyfikacja wydaje się mieć związek z objawami bólowymi.

Obraz kliniczny

Najczęstszym objawem endometriozy jest ból zlokalizowany w miednicy małej. Kobiety mogą skarżyć się na bolesne miesiączkowanie, dyspareunię (bolesne stosunki płciowe), ból w czasie oddawania moczu i stolca, bóle brzucha i w krzyżu oraz przewlekły ból w miednicy (tzn. trwający co najmniej 6 miesięcy przewlekły ból brzucha niezależny od fazy cyklu miesiączkowego). Rzadziej występuje cykliczny ból kończyny dolnej o charakterze rwy kulszowej oraz cykliczne krwawienia z odbytnicy lub dróg rodnych. W bardzo rzadkich przypadkach endometriozy płuc może dochodzić do okresowego krwioplucia lub duszności. Choroba często przebiega bezobjawowo i rozpoznawana jest przypadkowo, np. podczas różnych interwencji operacyjnych lub kontrolnego badania ginekologicznego (np. ogniska endometriozy w pochwie lub w bliźnie po cięciu cesarskim). Niekiedy jedynym objawem jest zmniejszona płodność kobiety. Nasilenie bólu nie zawsze odzwierciedla stopień ciężkości endometriozy.

Leczenie

W aktualnej praktyce klinicznej leczenia endometriozy stosuje się metody farmakologiczne, chirurgiczne oraz skojarzone (obie metody). Opcje terapeutyczne oferowane pacjentkom w każdej sytuacji powinny być dostosowane do indywidualnej oceny stanu zdrowia pacjentki, natężenia objawów, codziennego funkcjonowania, preferencji pacjentki oraz powinny uwzględniać plany zajścia w ciążę. Zasadą farmakoterapii jest wywołanie braku miesiączki i wytworzenie stanu hipoestrogenizmu, co teoretycznie powinno zapobiegać wzrostowi endometrium i sprzyjać regresji zmian chorobowych oraz ustępowaniu dolegliwości bólowych. Objawy choroby mogą się jednak pojawić ponownie po zaprzestaniu terapii. W farmakoterapii stosuje się: hormonalne preparaty antykoncepcyjne (estrogenowo-progestagenowe), analogi hormonu uwalniającego gonadotropiny, progestageny, rzadziej danazol oraz inhibitory aromatazy. Wszystkie leki wykazują podobną skuteczność odnośnie do zmniejszenia natężenia dolegliwości bólowych związanych z endometriozą oraz czasu utrzymywania się poprawy po zakończeniu leczenia.

Wskazaniem do leczenia chirurgicznego endometriozy są dolegliwości bólowe w miednicy mniejszej niereagujące na empiryczne leczenie hormonalne, zła tolerancja takiego leczenia przez pacjentkę. Leczenie operacyjne 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. Leczenie chirurgiczne endometriozy u kobiet planujących ciążę najczęściej ma formę zachowawczą i polega na radykalnym wycięciu ognisk endometriozy z pozostawieniem macicy i jajników.

Rokowanie

Efektywność leczenia zarówno farmakologicznego, jak i zabiegowego jest ograniczona. W miarę upływu czasu w ciągu 4–5 lat u około 40% dochodzi do nawrotu choroby.

Źródło: Opracowanie analityczne AOTMiT nr: WS.422.34.2024

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Według danych NFZ w 2024 r. liczba pacjentek (unikalne numery PESEL dla danego rozpoznania) w wieku powyżej 18 r.ż. z rozpoznaniem wg ICD-10: N80 wraz z podkodami mieściła się (w zależności od rozpoznania) w zakresie od 94 do 15 896 pacjentek. Z uwagi na fakt, iż u części pacjentek rozpoznania mogą się pokrywać, nie można określić ich sumarycznej liczby.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w opracowaniu AOTMiT „Model kompleksowej opieki specjalistycznej nad pacjentką z endometriozą – propozycje kierunków zmian w organizacji udzielania świadczeń” z 30.09.2024 r. (nr WS.422.34.2024): Obecnie brak jest rzetelnych informacji na temat epidemiologii endometriozy na terenie Polski, ze względu na brak specyficznego biochemicznego markera nie można w jednoznaczny sposób ocenić częstości występowania endometriozy. Dostępne dane NFZ nie oddają rzeczywistej częstości występowania rozpoznania w naszym kraju. Szacowana częstość endometriozy w krajach rozwiniętych wskazuje, że choroba ta dotyka 6 do 10% populacji kobiet w wieku rozrodczym. Najdokładniej opracowane dane z ostatnich lat pochodzą z Francji, gdzie endometriozę rozpoznawano u co 10-ej kobiety w wieku rozrodczym. Przy założeniu, że w Polsce w 2022 roku mieszkało około 10 milionów kobiet w wieku rozrodczym endometrioza może dotyczyć około 1 miliona. Z danych zbieranych za trzy miesiące 2022 roku przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie

położnictwa i ginekologii w ramach działalności „Zespołu do spraw opracowania propozycji rozwiązań w zakresie diagnostyki i leczenia endometriozy” wynika, że w całej grupie kobiet ze zdiagnozowaną endometriozą:

- endometrioza w powłokach dotykała 22,3% pacjentek (ok. 232,8 tys. kobiet),
- endometrioza w obrębie jamy brzusznej – 77,2% (ok. 805,9 tys. kobiet),
- endometrioza zarówno w powłokach, jak i w jamie brzusznej – 0,5% (ok. 22,8 tys. kobiet)

Występowanie endometriozy IV stopnia zaawansowania oszacowano na poziomie 22% kobiet z endometriozą w jamie brzusznej (ok. 177,3 tys. z 805,9 tys. kobiet z endometriozą w jamie brzusznej w wieku reprodukcyjnym).

Zgodnie z danymi sprawozdawczo-rozliczeniowymi NFZ, leczenie zabiegowe (operacyjne) przeprowadza się u ok. 4 000 pacjentek rocznie (Raport AOTMiT WS.420.15.2024).

Tabela 4. Liczba dorosłych pacjentek (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem wg ICD-10: N80 wraz z podkodami za okres 2022 r. – 2025 r. (data odcięcia 24.06.2025 r.); źródło: Zintegrowany Model CeZ

Kod ICD-10	Nazwa kodu	2022	2023	2024	2025*
N80	Gruźlica śródmaciczna (endometrioza)	10 896	13 542	15 896	4 753
N80.0	Gruźlica mięśnia macicy	2 002	2 338	3 327	905
N80.1	Gruźlica śródmaciczna jajnika	3 568	4 167	4 401	1 179
N80.2	Gruźlica śródmaciczna jajowodu	94	98	94	28
N80.3	Gruźlica śródmaciczna otrzewnej miednicy mniejszej	1 023	1 322	1 576	435
N80.4	Gruźlica śródmaciczna przegrody odbytniczo-pochwowej i pochwy	287	330	356	105
N80.5	Gruźlica śródmaciczna jelita	168	187	208	66
N80.6	Gruźlica śródmaciczna w bliźnie skórnej	3 058	3 283	3 410	875
N80.8	Inna gruźlica śródmaciczna o innej lokalizacji	916	1 053	1 104	283

* data odcięcia: 24.06.2025 r.

Opinie ekspertów

W ramach prac wykorzystano 1 opinię ekspercką od: prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Czajkowskiego, Kierownika II Katedry i Kliniki Położnictwa i Ginekologii WUM.

Zgodnie z otrzymaną opinią, populacja pacjentek kwalifikująca się do terapii produktem Ryego to ok. 25-30% kobiet z endometriozą leczonych wcześniej chirurgicznie lub farmakologicznie (ok. 50 tys. do ok. 126 tys. osób). Prof. Krzysztof Czajkowski wskazuje, że *według danych z piśmiennictwa około 25 do 50% chorych na endometriozę nie reaguje na leczenie hormonalne pierwszego rzutu (progestageny, antykoncepcja dwuskładnikowa).*

Należy zaznaczyć, że oszacowania te znacznie przekraczają założenia Wnioskodawcy w BIA.

Szczegóły przedstawione w opinii eksperta znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 5. Dane dotyczące liczebności populacji na podstawie opinii ekspertów

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dorośle kobiety w wieku rozrodczym chore na endometriozę	<i>Okolo 10% kobiet w wieku rozrodczym</i> 1 050 000	<i>Brak danych NFZ szacunkowo okolo</i> 200 000 *	25-30%***	<i>Szacunki oparte na piśmiennictwie i danych GUS</i>
Dorośle kobiety w wieku rozrodczym chore na endometriozę leczone wcześniej farmakologicznie lub chirurgicznie	<i>Liczba szacowana – okolo 40% spośród chorych na endometriozę</i>	<i>Brak danych NFZ</i> Okolo 800 000**	25-30%***	<i>Szacunki oparte na piśmiennictwie i własne</i>

* Ze względu na niską wycenę NFZ procedur związanych z endometriozą (N.80 w kodach ICD 10) około 90% zabiegów operacyjnych było kodowanych pod innym rozpoznaniem (np. d.27 – nowotwór łagodny jajnika). Szacunki oparto na danych zebranych bezpośrednio z ankiet wysłanych do oddziałów szpitalnych za I kwartał 2023.

** Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami endometrioza może być rozpoznawana na podstawie objawów klinicznych bez konieczności potwierdzenia w czasie zabiegu operacyjnego. W takich przypadkach pacjentki są leczone farmakologicznie. Zalecane jest też stosowanie leczenia farmakologicznego w przypadku endometriozy rozpoznanej podczas operacji. Choroba ma charakter przewlekły i nawrotowy. Leczenie obejmuje zarówno przypadki rozpoznane de novo, jak i nawroty.

*** Według danych z piśmiennictwa około 25 do 50% chorych na endometriozę nie reaguje na leczenie hormonalne pierwszego rzutu (progestageny, antykoncepcja dwuskładnikowa)

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 27.05.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia endometriozy. Przeszukano następujące strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – <https://www.nice.org.uk/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) – <https://www.sign.ac.uk/>;
- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (<http://www.health.govt.nz/>);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Z uwagi na to, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu lek Ryeqo uzyskał 30.10.2023 r., wyszukiwanie ograniczono do najnowszych wytycznych opublikowanych od 2022 r.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje postępowania klinicznego: Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP) z 2024 r., European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) z 2022 r., National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2024 r. i The Royal Australian and New Zealand College Of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG) z 2025 r.

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTGiP z 2024 r. przy braku skuteczności innej kombinacji DTA + NLPZ lub wyjściowo przy dużym nasileniu bólu (uniemożliwiającym codzienne funkcjonowanie) można zaproponować analog GnRH + estrogen w małej dawce w terapii add-back lub leczenie operacyjne.

Zgodnie z treścią wytycznych: terapia endometriozy powinna być oparta na długofalowym planie z maksymalizacją leczenia farmakologicznego oraz minimalną liczbą zabiegów chirurgicznych. W leczeniu farmakologicznym endometriozy, zależnie od stawianego celu, używa się m.in: niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ); dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych (DTA); progestagenów; agonistów GnRH / antagonistów GnRH i danazolu. W wytycznych wskazuje się, że 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 (na przykład planowaniem ciąży).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTGiP 2024	Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące postępowania u kobiet z

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	endometrioza <u>Rekomendacje:</u> <u>Leczenie farmakologiczne endometriozy</u> 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: dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne; 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. <u>Leczenie chirurgiczne endometriozy</u> (wybrane zalecenia) Leczenie hormonalne powinno być wdrożone po leczeniu operacyjnym u chorych nieplanujących aktualnie ciąży. <u>Endometrioza a niepłodność</u> U niepłodnych kobiet z endometriozą zastosowane przed zabiegiem operacyjnym farmakologiczne leczenie blokujące owulację nie poprawi w przyszłości szans na zajście w ciążę. U kobiet planujących ciążę lub leczonych z powodu niepłodności pooperacyjna terapia hormonalna nie powinna być zalecana jedynie w celu poprawy płodności. W przypadku kobiet nieplanujących zajścia w ciążę bezpośrednio po leczeniu operacyjnym, wdrożona terapia hormonalna nie upośledza szans na uzyskanie ciąży i może znacząco zmniejszać dolegliwości bólowe. W przypadku nieskutecznego leczenia, a zwłaszcza po 35. roku życia i/lub przy złym rokowaniu, należy zaproponować pacjentce leczenie metodą zapłodnienia pozaustrojowego (IVF-ET). Wybór protokołu stymulacji jajczkowania u kobiet z endometriozą nie wpływa na skuteczność programów IVF-ET. Nie rekomenduje się przedłużonej desensybilizacji analogiem GnRH przed programem IVF-ET w celu poprawy wyników ze względu na brak danych potwierdzających korzyści z takiego postępowania. <u>Adenomioza</u> W sytuacji wyboru leczenia farmakologicznego zastosowanie ma leczenie gestagenami (preferencja dienogestu oraz octanu noretysteronu czy medroxyprogesteronu), analogami i antagonistami GnRH, preparatami SERM (selective estrogen receptor modulators) oraz systemem wewnątrzmacicznym z lewonorgestrellem. Zgodnie z treścią wytycznych: terapia endometriozy powinna być oparta na długofalowym planie z maksymalizacją leczenia farmakologicznego oraz minimalną liczbą zabiegów chirurgicznych. 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 (na przykład planowaniem ciąży). Głównym celem terapii jest ograniczenie lub wyeliminowanie przewlekłego bólu wywołanego przez zmiany endometrialne. Leczenie może także zmniejszyć ryzyko: pooperacyjnego nawrotu bólu, tworzenia się nowych torbieli endometrialnych czy zrostów. Terapia farmakologiczna endometriozy nie wpływa jednak na już istniejące zmiany (zrosty lub torbiele endometrialne). Jej celem nie jest też poprawa płodności, gdyż stosowane w leczeniu endometriozy leki hormonalne uniemożliwiają jednoczesne zajście w ciążę. Skuteczność farmakoterapii zazwyczaj spada wraz z upływem czasu jej stosowania. Wówczas obserwuje się nawrót dolegliwości, podobnie jak ma to miejsce po jej pełnym odstawieniu. Mimo że stopień redukcji bólu jest podobny dla wymienionych grup lekowych, wybór terapii może zależeć od innych cech endometriozy, tolerancji na zastosowane leczenie lub od preferencji pacjentki. Nadal brakuje silnych dowodów potwierdzających wybór odpowiedniego postępowania. Farmakoterapia przedoperacyjna torbieli endometrialnych nie jest rekomendowana przed planowaną operacją (w celu poprawy jej efektów). Leczenie takie może być zastosowane, by w czasie oczekiwania na leczenie operacyjne opanować dolegliwości bólowe, ale nie ma to wpływu na skuteczność postępowania chirurgicznego. Farmakoterapia pooperacyjna u pacjentek z bólem powinna być zawsze stosowana przy pewnym rozpoznaniu śródoperacyjnym, jako że zmniejsza ryzyko nawrotu dolegliwości bólowych i ponownego pojawienia się zmian endometrialnych w okresie do 12 miesięcy. Udowodniono również, że częstość ciąży po pooperacyjnym leczeniu farmakologicznym jest większa. Najlepiej udowodnione działanie w zapobieganiu nawrotom choroby wykazują dwuskładnikowa tabletki antykoncepcyjna podawana w trybie ciągłym oraz wkładka wewnątrzmaciczna z lewonorgestrellem. Warto jednak

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	zaznaczyć, że w innym opracowaniu potwierdzono skuteczność dydrogesteronu stosowanego od 5.–25. dnia cyklu w kontroli bólu po laparoskopii z powodu endometriozy. <u>Proponowane etapy leczenia</u> Obecnie brakuje algorytmów leczenia endometriozy opartych na silnych dowodach pochodzących z randomizowanych badań klinicznych. Schematy terapii mają głównie charakter opinii ekspertów. Można zaproponować następujące etapy leczenia: 1. DTA (w formie terapii ciągłej) + NLPZ. 2. Ocena skuteczności leczenia po 3 miesiącach: a) w przypadku braku skuteczności lub złej tolerancji na stosowane leczenie nie należy go przerywać, trzeba zaproponować inną kombinację DTA ++ NLPZ; b) skuteczne i dobrze tolerowane leki należy kontynuować do czasu planowania ciąży lub średniego wieku wystąpienia menopauzy. Leczenia nie należy przerywać. Po okresie karmienia piersią należy wrócić do stosowanej przed ciążą terapii. 3. Przy braku skuteczności innej kombinacji DTA + NLPZ lub wyjściowo przy dużym nasileniu bólu (uniemożliwiającym codzienne funkcjonowanie) można zaproponować analog GnRH + estrogen w małej dawce w terapii add-back lub leczenie operacyjne. Po leczeniu operacyjnym należy zastosować ciągłą doustną antykoncepcję lub inne leczenie supresyjne, aby zmniejszyć ryzyko wzrostu i nawrotu. 4. Przy braku odpowiedzi na powyższe schematy można zastosować inne leki o dowiedzionej skuteczności w badaniach klinicznych (inhibitory aromatazy, wkładka wewnątrzmaciczna z lewonorgestrellem) w znoszeniu dolegliwości bólowych lub łagodzeniu obfitych i/lub bolesnych miesiączek. Część pacjentek może odnieść korzyści z udziału w badaniach klinicznych nad nowymi częściami. 5. Ośrodek podstawowego stopnia referencyjności powinien skierować pacjentkę na konsultację do ośrodka wyższego stopnia referencyjności już po stwierdzeniu braku skuteczności leczenia I rzutu, rozumianego jako próba leczenia dwoma różnymi typami podstawowych preparatów hormonalnych (tj. np. jedno i dwuskładnikowa tabletki). Schemat postępowania terapeutycznego z pacjentką z endometriozą wśród analogów GnRH rozróżnia agonistów GnRH (ograniczone dowody dotyczące dawki, czasu leczenia i potrzeby włączenia hormonalnej terapii uzupełniającej; znaczne skutki uboczne, w tym potencjalny wpływ na utratę masy kostnej) i antagonistów GnRH (do rozważenia włączenie złożonych preparatów hormonalnych; w celu zapobiegania utracie masy kostnej oraz objawom hypoestrogenizmu). Zgodnie z treścią wytycznych preparaty z grupy analogów gonadoliberyny (dotychczas dostępne były jedynie leki z grupy agonistów 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. W tym względzie wykazano większe bezpieczeństwo dawki 1,88 mg od 3,75 mg, przy podobnej skuteczności w łagodzeniu bólu. Celem złagodzenia efektu agonistów GnRH na gęstość kości stosuje się jednocześnie tak zwaną terapię add-back, w skład której mogą wchodzić: — progestageny — octan noretysteronu; — połączenia estrogenu z progesteronem; — selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM); — bisfosfoniary lub testosteron. Postępowanie takie zmniejsza utratę masy kostnej w obrębie kręgosłupa lędźwiowego w czasie stosowania agonistów GnRH, jednocześnie nie zmniejszając ich skuteczności w zwalczaniu bólu w endometriozie. Z uwagi na działania niepożądane agonistów 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. Elagoliks został zarejestrowany w USA do leczenia endometriozy w dwóch dawkach terapeutycznych 150 i 200 mg. 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 endometriożą w sposób zależny od dawki. Relugoliks przyjmowany doustnie (antagonista GnRH 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretindronu 0,5 mg) stosowany przez 24 tygodnie był bardziej skuteczny niż placebo w łagodzeniu bólu związanego z endometriożą, przy niskim odsetku działań niepożądanych. (...) 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 przebieg licznych zabiegów chirurgicznych oraz obecność wieloogniskowej i zaawansowanej głębokiej endometriozy lub objawy skutkujące tak zwanym ostrym brzuchem. Przed leczeniem operacyjnym nie rekomenduje się stosowania leczenia hormonalnego. Siła zaleceń i poziom dowodów: nie podano

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESHRE 2022 (Europa)	Konsensus ekspertów oparty na wynikach przeglądu systematycznego. <u>Leczenie bólu</u> <i>Analgetyki</i> - Kobietom można zaproponować niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub inne środki przeciwbólowe (same lub w połączeniu z innymi analgetykami) w celu zmniejszenia bólu związanego z endometriozą (⊕□□□; słaba rekomendacja) <i>Terapia hormonalna (zalecenia ogólne)</i> - Jako jedną z opcji zmniejszania bólu związanego z endometriozą zaleca się leczenie hormonalne (złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, progestageny, agonści GnRH (ang. "gonadotropin-releasing hormone") lub antagoniści GnRH) (⊕⊕⊕□; silna rekomendacja). - Zaleca się, aby przy wyborze terapii hormonalnej bólu związanego z endometriozą lekarze podejmowali wspólne decyzje i brali pod uwagę indywidualne preferencje, działania niepożądane, indywidualną skuteczność, koszty i dostępność (GPP). <i>Terapia hormonalna (złożone środki antykoncepcyjne)</i> - Zaleca się stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (doustnych, dopochwowych lub przezskórnych) w celu zmniejszenia dyspareunii związanej z endometriozą, bolesnego miesiączkowania i bólu pozamiesiączkowego (⊕⊕□□; silna rekomendacja). - Pacjentkom cierpiącym na bolesne miesiączkowanie związane z endometriozą można zaproponować ciągłe stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych w postaci tabletek (⊕⊕□□; słaba rekomendacja). <i>Terapia hormonalna (oparta tylko na progestagenach)</i> - Zaleca się stosowanie progestagenów w celu zmniejszenia bólu związanego z endometriozą (⊕⊕□□; silna rekomendacja). - Zaleca się, aby podczas przepisywania progestagenów lekarze brali pod uwagę różne profile działań niepożądanych tych leków (GPP). - Zaleca się stosowanie systemu domacicznego uwalniającego lewonorgestrel lub implantu podskórnego uwalniającego etonogestrel w celu zmniejszenia bólu związanego z endometriozą (⊕⊕⊕□; silna rekomendacja). <i>Agonści gonadolibereliny (ang. „gonadotropin-releasing hormone”, GnRH)</i> - Zaleca się stosowanie agonistów GnRH w celu zmniejszenia bólu związanego z endometriozą, aczkolwiek dowody dotyczące ich dawkowania i czasu trwania leczenia są ograniczone (⊕⊕□□; silna rekomendacja). - Zaleca się przepisywanie agonistów GnRH jako leków drugiego rzutu (np. jeśli hormonalne środki antykoncepcyjne lub progestageny okazały się nieskuteczne) ze względu na ich profil skutków ubocznych (GPP). - Klinicyści powinni rozważyć przepisanie skojarzonej hormonalnej terapii wspomagającej wraz z terapią agonistą GnRH, aby zapobiec utracie masy kostnej i objawom hipostrogennym (⊕⊕⊕□; silna rekomendacja). <i>Antagoniści GnRH</i> - Można rozważyć zastosowanie antagonistów GnRH w celu zmniejszenia bólu związanego z endometriozą, niemniej dowody dotyczące dawkowania i czasu trwania leczenia są ograniczone (⊕⊕⊕□; słaba rekomendacja). - Zaleca przepisywanie antagonistów GnRH jako leków drugiego rzutu (np. jeśli hormonalne środki antykoncepcyjne lub progestageny okazały się nieskuteczne) ze względu na ich profil działań niepożądanych (GPP). <i>Inhibitory aromatazy</i> - U kobiet z bólem związanym z endometriozą opornym na inne leczenie zachowawcze lub chirurgiczne zaleca się przepisanie inhibitorów aromatazy, ponieważ zmniejszają one ból związany z endometriozą. Inhibitory aromatazy mogą być przepisywane w połączeniu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, progestogenami, agonistami GnRH lub antagonistami GnRH (⊕⊕□□; silna rekomendacja). <u>Leczenie chirurgiczne</u> - Ze względu na niejednorodność populacji pacjentów, podejścia chirurgicznego, preferencji i technik, postanowiono nie formułować żadnych wniosków ani zaleceń dotyczących technik stosowanych w leczeniu bólu związanego z głęboką endometriozą (GDG). <i>Leczenie medyczne a leczenie chirurgiczne endometriozy</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Zaleca się, aby lekarze podejmowali wspólne decyzje i brali pod uwagę indywidualne preferencje, skutki uboczne, indywidualną skuteczność, koszty i dostępność przy wyborze między terapią hormonalną a leczeniem chirurgicznym bólu związanego z endometriozą (GPP). <u>Nawroty endometriozy</u> <u>Zapobieganie nawrotom endometriozy</u> - Klinicyści powinni rozważyć pooperacyjne zastosowanie systemu domacznego uwalniającego lewonorgestrel (ang. „<i>levonorgestrel intrauterine system</i>”, LNG-IUS; 52 mg) lub złożonej antykoncepcji hormonalnej przez co najmniej 18-24 miesiące we wtórnej prewencji bolesnego miesiączkowania związanego endometriozą (⊕⊕□□; silna rekomendacja). - Po leczeniu chirurgicznym guza endometrialnego jajnika u kobiet, które nie chcą od razu zająć w ciążę, klinicyści powinni zaproponować długoterminowe leczenie hormonalne (np. złożone hormonalne środki antykoncepcyjne) w celu wtórnej profilaktyki endometriozy i nawrotów objawów związanych z endometriozą (⊕⊕□□; silna rekomendacja). - W celu zapobiegania nawrotom głębokiej endometriozy i towarzyszącym jej objawom można rozważyć długotrwałe stosowanie pooperacyjnej terapii hormonalnej (⊕□□□; słaba rekomendacja). <u>Leczenie nawracającej endometriozy</u> - W celu leczenia nawracających objawów bólu u kobiet z endometriozą można zaproponować dowolne leczenie hormonalne lub zabieg chirurgiczny (⊕□□□; słaba rekomendacja) Siła rekomendacji: GRADE Jakość dowodów: ∅∅∅∅ (bardzo niska), ∅∅∅ (niska), ∅∅∅∅ (umiarkowana), ∅∅∅∅ (wysoka)
NICE 2024	<u>Leczenie farmakologiczne</u> - Wyjaśnij kobietom, u których podejrzewa się lub potwierdzono endometriozę, że leczenie hormonalne endometriozy może zmniejszyć ból i nie ma trwałego negatywnego wpływu na późniejszą płodność. - Kobietom z podejrzeniem, potwierdzeniem lub nawracającą endometriozą należy zaproponować leczenie hormonalne (na przykład doustne środki antykoncepcyjne lub progestagen). - Jeśli początkowe leczenie hormonalne endometriozy okaże się nieskuteczne, nietolerowane lub jest przeciwwskazane, należy skierować pacjentkę do poradni ginekologicznej, specjalistycznej poradni leczenia endometriozy lub poradni ginekologii dziecięcej i młodzieżowej w celu przeprowadzenia badań i uzyskania informacji na temat dostępnych opcji leczenia. <u>Leczenie operacyjne:</u> Po laparoskopowym wycięciu lub ablacji endometriozy, należy rozważyć leczenie hormonalne (np. za pomocą złożonych tabletek antykoncepcyjnych), aby przedłużyć korzyści z zabiegu i złagodzić objawy. <u>Postępowanie, kiedy priorytetem jest płodność:</u> Zaoferuj wycięcie lub ablację endometriozy plus adhezyzolię w przypadku endometriozy nieobjętej jelit, pęcherza moczowego lub moczowodu, ponieważ zwiększa to szansę samoistnej ciąży. Zaoferuj laparoskopową cystektomię jajników z wycięciem ściany torbieli lub laparoskopowy drenaż i ablację kobietom z endometriozą, ponieważ zwiększa to szansę na samoistną ciążę. Omów korzyści i ryzyko operacji laparoskopowej jako opcji leczenia u kobiet z głęboką endometriozą (w tym endometriozą obejmującą jelita, pęcherz lub moczowód) i starających się o dziecko, aby mogły podjąć świadomą decyzję o jej zastosowaniu. Nie należy oferować leczenia hormonalnego samodzielnie lub w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym kobietom lub osobom z endometriozą, które starają się o dziecko, ponieważ nie poprawia to wskaźników spontanicznej ciąży. Objaśnienia dotyczące metodologii formułowania siły zaleceń stosowanej przez NICE: * - Must/must not be used – trzeba stosować / nie stosować - rekomendacje dotyczą zazwyczaj interwencji, w przypadku których istnieje prawny obowiązek ich zastosowania. Takie zalecenia odnoszą się do wszystkich pacjentów. ** - Should (not) be used – (nie) należy stosować - w przypadku zaleceń oznaczonych jako „powinno się/nie powinno się” Grupa Robocza ma pewność, że stosowanie danej interwencji u większości pacjentów przyniesie więcej korzyści niż szkód, i że dana interwencja jest kosztowo efektywna. *** - Could be used – można rozważyć/ stosować - w przypadku zaleceń oznaczonych jako „może być wykorzystana”, Grupa Robocza jest pewna, że stosowanie interwencji u większości pacjentów przyniesie więcej korzyści niż szkód, i że jest ona kosztowo efektywna. Dostępne są jednak inne, podobnie opłacalne opcje lub niektórzy pacjenci mogą zdecydować się na mniej skuteczną, ale tańszą interwencję. Dobór interwencji zależy więc

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	w dużej mierze od preferencji danej osoby, w związku z tym wykorzystanie danej opcji terapeutycznej u pacjenta powinno być dokładnie przemyślane i przedyskutowane z pacjentem.
RANZCOG 2025	Leczenie przeciwbólowe w leczeniu bólu i objawów związanych z endometriozą lub adenomiozą Sugeruje się, aby lekarze omawiali ryzyka i korzyści różnych opcji przeciwbólowych w leczeniu bólu związanego z endometriozą lub adenomiozą, biorąc pod uwagę współistniejące schorzenia i preferencje pacjentów (zalecenie warunkowe, bardzo niska jakość dowodów) Leczenie hormonalne, z zabiegiem chirurgicznym lub bez, w celu leczenia endometriozy Zaoferuj dowolne z hormonalnych terapii pierwszego rzutu (łączone doustne środki antykoncepcyjne i progestageny (doustne, w zastrzykach, implantach lub wkładkach wewnątrzmacicznych) osobom z podejrzeniem lub rozpoznaniem endometriozy, które nie starają się zajść w ciążę, w ramach wspólnego podejścia decyzyjnego i dostosowanego do indywidualnych preferencji, ponieważ mają podobne wskaźniki poprawy bólu. Osobom aktywnie starającym się o ciążę nie powinno się przepisywać hormonalnego leczenia endometriozy (zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów). Zaleca się oferowanie leczenia hormonalnego pierwszej lub drugiej linii osobom po chirurgicznym leczeniu endometriozy lub osobom niepróbującym zajść w ciążę, ponieważ wiąże się to ze zmniejszeniem bólu i nawrotu endometriozy. (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). Sugeruje się, aby leczenie pierwszego rzutu zostało sprawdzone pod kątem łagodzenia bólu i tolerancji po trzech miesiącach. Jeśli pierwsza opcja nie była tolerowana lub była nieskuteczna, należy rozważyć alternatywne leczenie pierwszego rzutu lub formułację i testować je przez kolejne trzy miesiące (dobra praktyka kliniczna). Jeśli leczenie hormonalne pierwszego rzutu nie poprawi objawów lub wystąpią skutki uboczne, należy rozważyć leczenie drugiego rzutu (agonistów GnRH i antagonistów GnRH) (zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów). W przypadku stosowania agonistów GnRH lub antagonistów GnRH zaleca się terapię uzupełniającą w celu zapobiegania utracie tkanki kostnej i objawom menopauzy (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). Nie zaleca się stosowania inhibitorów aromatazy i SERMS w leczeniu endometriozy, ponieważ istnieją bardzo ograniczone dowody na poparcie stosowania tych środków (dobra praktyka kliniczna). U osób z objawami i symptomami sugerującymi adenomiozę należy rozważyć zaoferowanie leczenia hormonalnego doustnym dienogestem, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, wkładką wewnątrzmaciczną LNG lub implantem etonogestrelu w celu łagodzenia bólu i krwawienia (zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów). Sugeruje się, aby leczenie pierwszego rzutu adenomiozy zostało sprawdzone po trzech miesiącach pod kątem leczenia bólu, krwawienia i tolerancji. Należy zaproponować alternatywne leczenie pierwszego rzutu lub formułację lub skierowanie do ginekologa, jeśli pierwsza opcja nie była tolerowana lub była nieskuteczna (dobra praktyka kliniczna). Rozważ zaoferowanie agonistów GnRH jako leczenia drugiej linii w leczeniu bólu i krwawienia związanego z adenomiozą (zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów). Sugeruje się, aby w przypadku osób z objawami wskazującymi na adenomiozę rozważyć zaproponowanie terapii hormonalnej przed histerektomią, ponieważ jest to opcja bardziej konserwatywna (dobra praktyka kliniczna). Sugeruje się, aby u osób z głęboką endometriozą (w tym endometriozą obejmującą jelita, pęcherz lub moczowód), które starają się o dziecko, lekarze omawiali korzyści i ryzyko związane z operacją laparoskopową jako opcją leczenia, ponieważ nie ma dowodów na poprawę wyników płodności (zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów). Nie zaleca się oferowania leczenia hormonalnego samodzielnie lub w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym osobom z endometriozą, które starają się o dziecko, ponieważ nie poprawia to wskaźników niewspomaganej ciąży (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). W przypadku kobiet z endometriozą, które nie chcą zajść w ciążę bezpośrednio po zabiegu, zaleca się zastosowanie leczenia hormonalnego, ponieważ nie ma ono negatywnego wpływu na płodność i wiąże się ze zmniejszeniem bólu i nawrotu endometriozy (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). Wtórna profilaktyka endometriozy Osobom z endometriozą, które nie starają się o dziecko, należy zaproponować supresję hormonalną (minimum 6–12 miesięcy) po zabiegu wycięcia lub ablacji endometriozy w celu zmniejszenia choroby lub bólu nawrotu (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). Zaproponuj jedną z następujących opcji osobom, które nie starają się o dziecko, a przeszły operację z powodu endometriozy: złożone doustne środki antykoncepcyjne, progestageny (doustne, w formie zastrzyków, implantów lub wkładki wewnątrzmacicznej) lub agonisty GnRH, ponieważ wiążą się one ze zmniejszeniem nawrotów (silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów). Sila zaleceń: GRADE Zalecenie oparte na dowodach: zalecenie sformułowane na podstawie dowodów pochodzących z wytycznych źródłowych i/lub nowych wyszukiwań literaturowych. Zalecenie oparte na konsensusie: Zalecenie sformułowane w drodze konsensusu, w przypadku, gdy poszukiwano dowodów, ale żadnych nie zidentyfikowano lub zidentyfikowane dowody były ograniczone przez pośredniość. Silne rekomendacje opierają się na dowodach o wysokiej lub umiarkowanej pewności. Zalecenia warunkowe opierają się na dowodach o niskiej pewności. Jakość dowodów: Wysoka: dowody o wysokiej pewności pochodzą z dobrze przeprowadzonych badań, z minimalnym ryzykiem

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	stronniczości i spójnymi wynikami; .jest bardzo mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły naszą pewność co do szacowanego efektu. Umiarkowana: istnieje wystarczająca ilość dowodów na poparcie szacowania, pochodzą z badań z pewnymi ograniczeniami, niespójnościami lub możliwością wystąpienia stronniczości. ale dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na naszą pewność co do szacowanego efektu i mogą zmienić szacunki; Niska: ograniczenie dostępnych dowodów, co może wynikać z wad metodologicznych, pośredniości lub niespójności dowodów lub wysokiego ryzyka stronniczości; jest bardzo prawdopodobne, że dalsze badania będą miały istotny wpływ na nasze zaufanie do oszacowania efektu i prawdopodobnie zmienią oszacowanie. Bardzo niska: dostępne dowody są niewystarczające do wyciągnięcia wniosków, a prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie nieznany.

PTGiP - Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników; ESHRE - European Society of Human Reproduction and Embryology; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; RANZCOG - The Royal Australian and New Zealand College Of Obstetricians and Gynaecologists

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac wykorzystano 1 opinię ekspercką od: prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Czajkowskiego, Kierownika II Katedry i Kliniki Położnictwa i Ginekologii.

Ponadto otrzymano opinię od przedstawiciela organizacji pacjentów – Prezes Zarządu Fundacji „Pokonać Endometriozę”, Lucyny Jaworskiej-Wojtas.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 7 Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski Kierownik II Katedry i Kliniki Położnictwa i Ginekologii
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji prewencji	<i>W przypadku endometriozy nie istnieje leczenie prewencyjne. Stosowane terapie</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Wprowadzenie refundacji na Ryego jako lek drugiego rzutu leczenia hormonalnego w endometriozie.</i>
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Dostępne współcześnie dane wskazują, że lek może być skutecznie i bezpiecznie stosowany przez okres przynajmniej 2 lat. Problem wpływu antagonisty GnRH na mineralną gęstość kości w przypadku Ryego został skutecznie rozwiązany poprzez dodanie CT. U około < 30% kobiet leczonych mogą pojawić się uderzenia gorąca, ale zwykle na poziomie akceptowalnym przez pacjentkę.</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Lek powinien być stosowany jako leczenie hormonalne drugiego wyboru po próbie zastosowania gestagenów lub doustnych dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych przez okres minimum 3 miesięcy. W mojej ocenie w przypadku endometriozy głębokiej powinien być możliwym wyborem jako leczenie hormonalne pierwszego wyboru.</i>
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby bardziej skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii	<i>Tak – w przypadku endometriozy głębokiej (około 10% wszystkich przypadków)</i>
Subpopulacja pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii	<i>Tak. Dotyczy jedynie osób z przeciwwskazaniami do leku.</i>
Istotny klinicznie punkt końcowy	<i>Zmniejszenie lub zniesienie dolegliwości bólowych* i umożliwienie normalnego funkcjonowania zarówno społecznego, jak i zawodowego</i>
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	<i>W przypadku zastosowania leku różnica stanowi około 60-80% rozumiana zarówno jako ustąpienie lub znaczne zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz jako ograniczenie stosowania leków przeciwbólowych.</i>
Kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych	<i>Endometrioza jest chorobą przewlekłą, nawrotową a jej podstawową manifestacją są silne i uporczywe dolegliwości bólowe. Leczenie Ryego jest skuteczne i bezpieczne (przynajmniej w okresie 2 lat) i powinno być dostępne. Na świecie zalecane jako leczenie drugiego wyboru co jest istotne ze względu na spory odsetek pacjentek, u których leczenie pierwszego wyboru (gestageny, dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne) nie jest skuteczne.</i>
Kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych	Nie wskazano
Inne uwagi	Nie wskazano

* podstawową dolegliwością w endometriozie jest ból uniemożliwiający normalne funkcjonowanie. Ból na początkowym etapie dotyczy tylko okresu przed i w trakcie miesiączki, następnie jest ciągły. Może dotyczyć miesiączki, stosunków, defekacji, mikcji lub być przewlekłym bólem miednicy mniejszej. Wtórnie dochodzi do wyłączenia społecznego i zawodowego oraz zaburzeń depresyjnych.

Poniżej zaprezentowano informacje o technologiach aktualnie stosowanych we wnioskowanym wskazaniu oraz o technologiach, które będą stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii na podstawie opinii eksperta.

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

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	Aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski Kierownik II Katedry i Kliniki Położnictwa i Ginekologii			
Leczenie operacyjne	50%*, **	Bz	Patrz komentarz
Progestageny, dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne	35%* Technologia najtańsza	20-25%	
Danazol	1%* Technologia najtańsza	Prawdopodobnie rezygnacja	

Żadna forma leczenia nie daje 100% skuteczności. Podstawowym celem terapii jest osiągnięcie możliwie długiego okresu ograniczenia lub zniesienia dolegliwości bólowych.

* Szacunki oparto na danych zebranych bezpośrednio z ankiet wysłanych do oddziałów szpitalnych za I kwartał 2023.

** skuteczność leczenia operacyjnego jest ograniczona w czasie i zależy od stopnia zaawansowania choroby. W przypadku pojedynczych ognisk endometriozy leczenie jednorazowe jest skuteczne (około 30% chorych). W przypadkach wieloogniskowych leczenie nawroty są obserwowane po roku w około 3-5%, po 5 latach w 30-40%. W endometriozie głębokiej w większości przypadków następuje nawrót w okresie do 3 lat od operacji. Najbardziej efektywne jest wykonanie operacji z następowym leczeniem hormonalnym.

Tabela 9. Opinia organizacji pacjentów

Pytanie	Lucyna Jaworska-Wojtas Prezes Zarządu Fundacji „Pokonać Endometriozę”
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	Najbardziej dotkliwe objawy endometriozy z punktu widzenia chorej to silny, przewlekły ból (zwłaszcza menstruacyjny i w obrębie miednicy), zmęczenie oraz trudności z zajściem w ciążę. Uciążliwe są także bóle podczas stosunku, wypróżniania i oddawania moczu, a także dolegliwości jelitowe. Objawy te znacząco obniżają jakość życia, wpływają na zdrowie psychiczne i codzienne funkcjonowanie.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Współczesne rekomendacje dotyczące leczenia endometriozy skupiają się na maksymalizacji leczenia farmakologicznego oraz minimalizacji zabiegów chirurgicznych. Obecnie refundowane terapie hormonalne nie zawsze przynoszą oczekiwane rezultaty u wszystkich pacjentek. Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami PTGiP, które ukazały się 01.08.2024 r. w czasopiśmie Ginekologia i Perinatologia Praktyczna: 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.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentek w omawianych wskazaniach?	Aby poprawić sytuację pacjentek z endometriozą w systemie ochrony zdrowia, można wprowadzić następujące rozwiązania: 1. Refundacja nowoczesnych leków (np. Ryego) – zapewnienie dostępu do skutecznych terapii dla kobiet, u których standardowe leki nie działają. 2. Stworzenie ośrodków referencyjnych leczenia endometriozy – wyspecjalizowane placówki z zespołem interdyscyplinarnym (ginekolog, chirurg, urolog, psycholog, dietetyk). 3. Dostęp do opieki psychologicznej i rehabilitacyjnej – kompleksowe wsparcie dla pacjentek cierpiących na przewlekły ból.
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby bardziej skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii	Z leku Ryego mogą szczególnie skorzystać pacjentki, u których dotychczasowe leczenie hormonalne było nieskuteczne lub wywoływało silne działania niepożądane. Jest to również dobra opcja dla kobiet, które mają przeciwwskazania do operacji bądź cierpiących na wywołany endometriozą ból o nasileniu umiarkowanym do silnego. Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ryego
Subpopulacja pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii	Ze stosowania Ryego mogą nie skorzystać pacjentki, które planują w najbliższym czasie ciążę, a także te u których istnieją przeciwwskazania do stosowania leku. Ostrożność należy zachować również u pacjentek źle tolerujących terapię hormonalną.

Pytanie	Lucyna Jaworska-Wojtas Prezes Zarządu Fundacji „Pokonać Endometriozę”
Kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych	1. Wysoka skuteczność udowodniona badaniami. Zgodnie z European Medicines Agency (EMA): Ryego wykazano jako skuteczny w leczeniu objawów endometriozy w dwóch badaniach z udziałem kobiet w wieku rozrodczym (od 18 do 50 lat) cierpiących na umiarkowany do silnego ból. 2. Poprawa jakości życia u pacjentek – skuteczne leczenie pozwala na zmniejszenie przewlekłego bólu, co przekłada się na lepsze funkcjonowanie w życiu osobistym i zawodowym. 3. Alternatywa dla refundowanych leków hormonalnych (progestagenów) – Ryego stanowi skuteczną opcję dla kobiet, u których progestageny nie przynoszą ulgi.
Kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych	Brak uwag.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	Działania niepożądane – jak każdy lek hormonalny, Ryego może powodować skutki uboczne. Zgodnie z European Medicines Agency (EMA): Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Ryego (mogące wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób) to bóle głowy, uderzenia gorąca oraz krwawienia z macicy. Ryego nie może być stosowany u kobiet, które mają lub miały zakrzepicę żylną (zakrzepy krwi w żyłach), udar mózgu lub zawał serca. Nie powinien być również stosowany u kobiet z zaburzeniami krzepnięcia krwi, osteoporozą, migrenami lub bólami głowy z objawami neurologicznymi, nowotworami zależnymi od hormonów płciowych (takimi jak rak piersi czy nowotwory narządów płciowych), guzami wątroby, zaburzeniami czynności wątroby ani u kobiet w ciąży, karmiących piersią lub mających niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych. Ryego nie może być stosowany jednocześnie z hormonalną antykoncepcją. Pełną listę działań niepożądanych i przeciwwskazań można znaleźć w ulotce dołączonej do opakowania. Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ryego

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r., obecnie ze środków publicznych w Polsce nie są finansowane żadne leki z grupy agonistów GnRH we wnioskowanym wskazaniu. Jedynymi refundowanymi preparatami w leczeniu endometriozy są tylko preparaty dienogestu (pochodna nortestosteronu) oraz danazol.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu wskazał preparaty agonistów GnRH. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
preparaty agonistów GnRH (goserelina, tryptorelina)	Zgodnie ze zidentyfikowanymi wytycznymi klinicznymi, 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 agoniści 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 • pozycjonowanie wnioskowanej technologii w wytycznych klinicznych • wnioskowane wskazanie (objawowym leczeniu endometriozy u kobiet, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie	Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zasadny. Komentarz przedstawiono pod tabelą.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<i>należy wnioskować, że technologią opcjonalną dla wnioskowanej technologii powinny być preparaty agonistów GnRH. Wnioskodawca wskazuje jednocześnie, że w Polsce dostępne są również preparaty leuproreliny, która była w Polsce zarejestrowana i stosowana we wskazaniu leczenia endometriozy, ale w chwili obecnej preparaty te nie są dostępne w sprzedaży.</i> <i>Jedynymi refundowanymi preparatami w leczeniu endometriozy są tylko preparaty dienogestu (pochodna nortestosteronu) oraz danazol (pochodna 17-α-etynylotestosteronu).</i>	

Wybór komparatora przez wnioskodawcę jest prawidłowy. Dodatkowo, zgodnie z polskimi wytycznymi PTGiP z 2024 r. *przy braku skuteczności innej kombinacji DTA + NLPZ lub wyjściowo przy dużym nasileniu bólu (uniemożliwiającym codzienne funkcjonowanie) można zaproponować analog GnRH + estrogen w małej dawce w terapii add-back lub leczenie operacyjne*, co wskazuje, że w części populacji komparatorem dla Ryeqo może być (obok agonistów GnRH) także leczenie operacyjne.

Należy też zwrócić uwagę na niezgodność pomiędzy przyjętymi komparatorami w analizach Wnioskodawcy. W AKL wyszukiwano badania dla wszystkich agonistów GnRH (gosereliny, leuproreliny i tryptoreliny). W ocenie Wnioskodawcy możliwe było tylko przeprowadzenie porównania z leuproreliną (wynikało to m.in. z braku wspólnych punktów końcowych, heterogenicznej populacji badanej obejmującej populację pacjentek z i bez endometriozy oraz sposobu raportowania wyników, który uniemożliwiał przeprowadzenie syntezy ilościowej dla gosereliny i tryptoreliny). Ponadto według Wnioskodawcy mechanizm działania wszystkich wymienionych powyżej agonistów GnRH jest taki sam, co daje wysoką wiarygodność leuproreliny jako technologii opcjonalnej użytej do porównania z relugoliksem:

- AKL str. 56: *W przeglądzie systematycznym Samy 2019, w 15 badaniach oceniano analogi GnRH w postaci nafareliny, gosereliny, leuproreliny i tryptoreliny. Wszystkie te substancje będące technologiami opcjonalnymi w niniejszej analizie zostały włączone do jednej grupy. Można zatem wnioskować, że mechanizm działania wszystkich wymienionych powyżej agonistów GnRH jest taki sam, co daje w konsekwencji wysoką wiarygodność leuproreliny jako technologii opcjonalnej użytej do porównania z relugoliksem-CT.*
- AKL str. 57: *Na podstawie przeglądu od Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee (Komitetu ds. Przeglądu i Doradztwa Terapeutycznego Midlands) dotyczącego grupy analogów gonadoliberyny w skład której wchodzi: buserelina, goserelina, leuprorelina, nafarelina i tryptorelina, opartego na przeglądzie Cochrane, w który dokonano metaanalizy 11 badań RCT dotyczących endometriozy u kobiet w wieku 18-50 lat, można wyciągnąć wnioski że mechanizm działania wszystkich wymienionych powyżej agonistów GnRH jest taki sam.*

W AE i BIA z kolei jako komparator uwzględniono goserelinę, ponieważ leuprorelina nie posiada w Polsce zarejestrowanego wskazania w leczeniu endometriozy (preparaty leuproreliny posiadające rejestrację w leczeniu endometriozy nie są dostępne w Polsce). W Polsce stosowane i zarejestrowane są: goserelina (31.12.2015 r.) i tryptorelina (31.08.2001 r.).

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania skojarzenia relugolixu, estradiolu i noretysteronu octanu (Ryego) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<i>Dorośle kobiety w wieku rozrodczym w objawowym leczeniu endometriozy, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie.</i>	<i>Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.</i>	-
Interwencja	<i>Skojarzenie relugolixu z estradiolem oraz octanem noretysteronu (Ryego).</i>	<i>Preparat Ryego podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.</i>	-
Komparatory	<i>Agonisty GnRH.</i>	<i>Agonisty GnRH stosowane w innym schemacie niż ten opisany w ChPL.</i>	-
Punkty końcowe	<i>Skuteczność:</i> <i>ocena dolegliwości bólowych</i> <i>zmiana w stosowaniu leków przeciwbólowych</i> <i>Jakość życia.</i> <i>Bezpieczeństwo:</i> <i>zdarzenia niepożądane</i> <i>Inne:</i> <i>parametry biochemiczne</i>	<i>Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.</i>	-
Typ badań	<i>Badania randomizowane z grupą kontrolną.</i> <i>Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych).</i> <i>Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa).</i> <i>Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu.</i> <i>Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase.</i> <i>Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.</i>	<i>Opisy przypadków.</i> <i>Odpowiedzi/komentarze na badania.</i> <i>Badania pogładowe.</i> <i>Badania retrospektywne.</i> <i>Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.</i> <i>Abstrakty konferencyjne badań.</i> <i>Analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.</i> <i>Niewłaściwa interwencja, relugoliks w monoterapii.</i> <i>Niewłaściwa populacja.</i> <i>Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego.</i> <i>Streszczenie publikacji.</i> <i>Opracowania nie mające cech opracowania wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne).</i> <i>Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodzie (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii).</i>	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji. Przegląd niesystematyczny	
Inne kryteria (selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym)	Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym: - populacja, interwencja i punkty końcowe zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych - Nie ograniczano przeszukiwania ze względu na komparator. - Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world data, real world evidence): • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji. Publikacja mająca cechy przeglądu. Niewłaściwa interwencja (relugoliks w monoterapii).	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania baz: Medline (via PubMed), EMBASE, The Cochrane Library.

W procesie wyszukiwania korzystano również z rejestrów badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>), wykonano przeszukiwanie pod względem raportów oceny technologii medycznej. Przeszukano też bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 09.07.2024 – 14.08.2024 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 20.05.2025 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do AKL.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

1. Badania pierwotne, w tym:
- dwa randomizowane, podwójnie zaślepiene badania III fazy SPIRIT 1 i SPIRIT 2, dotyczące porównania skojarzenia relugoliksu CT (relugoliksu, estradiolu i noretysteronu octanu) z placebo w analizowanej populacji;
 - cztery badania RCT dotyczące stosowania octanu leuproreliny w analizowanej populacji (Osuga 2021, Dlugi 1990, D'Hooghe 2019, Acs 2015).
2. Badanie SPIRIT EXTENSION (LTE) (faza przedłużonej obserwacji pacjentów z badań SPIRIT 1 i 2) w celu przeprowadzenia poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa (Becker 2024, As-Sanie 2024).
3. opracowanie wtórne Viviano 2024, które dotyczyło zastosowania skojarzenia relugoliksu, estradiolu i noretysteronu octanu w analizowanej populacji.

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z poszczególnymi komparatorami (badania typu head-to-head), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia relugoliksu CT z leuproreliną przy użyciu metody Buchera, poprzez wspólny komparator placebo.

Wnioskodawca wskazał, że w toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano prac, które pozwoliłyby na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii Ryeqo z gosereliną i tryptoreliną. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania z zakresu efektywności praktycznej.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań RCT dla relugolixu CT włączonych do AKL wnioskodawcy. Charakterystykę badań dla leuproreliny przedstawiono w aneksach 5-9 AKL.

Tabela 12. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (PK)
SPIRIT 1 (Giudice 2022) <u>Źródło finansowania</u> Myovant Sciences GmbH.	Badanie 3 fazy: randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepię, międzynarodowe, wieloośrodkowe (219). <u>Interwencja:</u> - terapia skojarzona relugolixu 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg - opóźniona terapia skojarzona relugolixem (monoterapia relugolixem 40 mg, a następnie terapia skojarzona relugolixem, każda przez 12 tygodni) - placebo <u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie <u>Hipoteza:</u> superiority	<u>Kryteria włączenia:</u> - Kobiety w wieku przedmenopauzalnym od 18 do 50 roku życia w dniu podpisania formularza świadomej zgody. - Zgoda na stosowanie wyłącznie leków przeciwbólowych określonych w badaniu bez stwierdzonej nietolerancji na te leki. - Pacjentka ma zdiagnozowaną endometriozę i w ciągu 10 lat przed podpisaniem formularza świadomej zgody miała chirurgiczną lub bezpośrednią ocenę i/lub histopatologiczne potwierdzenie endometriozy np. podczas laparoskopii lub laparotomii. - W okresie wstępnym (od 35 do 70 dni przed rozpoczęciem leczenia) pacjentka uzyskała wynik NRS w skali bolesnego miesiączkowania $\geq 4,0$ przez co najmniej 2 dni oraz: - średni wynik w skali NRS NMPP $\geq 2,5$ lub, - średni wynik w skali NRS NMPP $\geq 1,25$ i wynik w skali NRS NMPP $\geq 5,0$ przez ≥ 4 dni. <u>Kryteria wykluczenia</u> - Przewlekły ból miednicy w wywiadzie, który nie jest spowodowany endometriozą. - Występujący przewlekły lub często nawracający ból, inny niż związany z endometriozą, który jest leczony opioidami lub wymaga stosowania leków przeciwbólowych przez ≥ 7 dni w miesiącu. - Pacjentka przeszła zabieg chirurgiczny w celu leczenia endometriozy w ciągu 3 miesięcy przed wizytą przesiewową. - Obecność (również w wywiadzie) osteoporozy lub innej metabolicznej choroby kości. - Pacjentka ma klinicznie istotne schorzenie ginekologiczne, inne niż endometrioza, zidentyfikowane podczas badania przesiewowego lub dopochwowego badania ultrasonograficznego lub biopsji endometrium. <u>Liczba pacjentów:</u> N=638 Interwencja: n=212 (terapia skojarzona relugolixu CT); Placebo: n=212	<u>Pierwszorzędowy</u> - Wskaźnik odpowiedzi dla bolesnego miesiączkowania*. - Wskaźnik odpowiedzi dla niemiesiączkowego bólu miednicy**. <u>Pozostałe</u> - Wynik dla domeny bólu EHP-30. - Wynik w średniej ocenie w skali NRS dla bolesnego miesiączkowania. - Średni wynik w skali NRS dla bólu w obrębie miednicy (nie miesiączkowy). - Średni ogólny wynik w skali NRS dla bólu miednicy. - Średni wynik w skali NRS dla dyspareunii. - Odsetek pacjentek niestosujących opioidów w leczeniu bólu związanego z endometriozą. - Odsetek pacjentek niestosujących leków przeciwbólowych z powodu bólu związanego z endometriozą. - Jakość życia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (PK)																					
		<u>Opis utraty chorych z badania:</u> Po randomizacji w badaniu przerwało badanie łącznie 70 pacjentów z 425 zrandomizowanych, w tym: spośród 212 chorych z grupy relugolixu CT przerwało badanie łącznie 31 chorych: 7 (3%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (2%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 12 (6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (2%) z powodu braku skuteczności leczenia; spośród 213 chorych z grupy placebo przerwało badanie łącznie 39 chorych: 4 (2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (1%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 15 (7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 8 (4%) z powodu braku skuteczności leczenia. Liczba pacjentek uwzględnionych w analizie skuteczności i bezpieczeństwa w ramieniu relugolixu CT / placebo wyniosła odpowiednio 212/212 pacjentów. <u>Charakterystyka populacji</u> (wybrane parametry) <table><tr><th>Parametr</th><th>Relugoliks-CT (212)</th><th>Placebo (212)</th></tr><tr><td>Wiek, lata [średnia (SD)]</td><td>33,9 (6,3)</td><td>34,2 (6,6)</td></tr><tr><td>BMI, kg/m2 [średnia (SD)]</td><td>25,6 (6,0)</td><td>26,1 (6,4)</td></tr><tr><td>Czas od chirurgicznego rozpoznania endometriozy (lata) Średnia (SD)</td><td>3,8 (3,2)</td><td>3,8 (3,3)</td></tr><tr><td>Gęstość mineralna kości, Z score† [średnia (SD)]</td><td>Kręgosłup lędźwiowy: 0,17 (1,1) Biodro: -0,01 (0,9)</td><td>Kręgosłup lędźwiowy: 0,18 (1,1) Biodro: 0,05 (0,9)</td></tr><tr><td>Stosowanie leków przeciwbólowych na początku badania¶ [n (%)]</td><td>Opioidy: 64 (30%) Tylko leki nieopiodowe: 128 (60%)</td><td>Opioidy: 52 (26%) Tylko leki nieopiodowe: 137 (65%)</td></tr><tr><td>Wcześniejsze leczenie chirurgiczne^</td><td>b.d.</td><td>b.d.</td></tr></table>	Parametr	Relugoliks-CT (212)	Placebo (212)	Wiek, lata [średnia (SD)]	33,9 (6,3)	34,2 (6,6)	BMI, kg/m2 [średnia (SD)]	25,6 (6,0)	26,1 (6,4)	Czas od chirurgicznego rozpoznania endometriozy (lata) Średnia (SD)	3,8 (3,2)	3,8 (3,3)	Gęstość mineralna kości, Z score† [średnia (SD)]	Kręgosłup lędźwiowy: 0,17 (1,1) Biodro: -0,01 (0,9)	Kręgosłup lędźwiowy: 0,18 (1,1) Biodro: 0,05 (0,9)	Stosowanie leków przeciwbólowych na początku badania¶ [n (%)]	Opioidy: 64 (30%) Tylko leki nieopiodowe: 128 (60%)	Opioidy: 52 (26%) Tylko leki nieopiodowe: 137 (65%)	Wcześniejsze leczenie chirurgiczne^	b.d.	b.d.	Ocena bezpieczeństwa
Parametr	Relugoliks-CT (212)	Placebo (212)																						
Wiek, lata [średnia (SD)]	33,9 (6,3)	34,2 (6,6)																						
BMI, kg/m2 [średnia (SD)]	25,6 (6,0)	26,1 (6,4)																						
Czas od chirurgicznego rozpoznania endometriozy (lata) Średnia (SD)	3,8 (3,2)	3,8 (3,3)																						
Gęstość mineralna kości, Z score† [średnia (SD)]	Kręgosłup lędźwiowy: 0,17 (1,1) Biodro: -0,01 (0,9)	Kręgosłup lędźwiowy: 0,18 (1,1) Biodro: 0,05 (0,9)																						
Stosowanie leków przeciwbólowych na początku badania¶ [n (%)]	Opioidy: 64 (30%) Tylko leki nieopiodowe: 128 (60%)	Opioidy: 52 (26%) Tylko leki nieopiodowe: 137 (65%)																						
Wcześniejsze leczenie chirurgiczne^	b.d.	b.d.																						
SPiRiT 2 (Giudice 2022) <u>Źródło finansowania:</u> Myovant Sciences GmbH.	Badanie 3 fazy: kontrolowane, podwójnie zaślepione, międzynarodowe wieloośrodkowe (219). <u>Interwencja:</u> - terapia skojarzona relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan	<u>Kryteria włączenia:</u> - Kobiety w wieku przedmenopauzalnym od 18 do 50 roku życia w dniu podpisania formularza świadomej zgody. - Zgoda na stosowanie wyłącznie leków przeciwbólowych określonych w badaniu bez stwierdzonej nietolerancji na te leki.	<u>Pierwszorzędowy</u> - Wskaźnik odpowiedzi dla bolesnego miesiączkowania*. - Wskaźnik odpowiedzi dla niemiesiączkowego bólu miednicy**.																					

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (PK)						
	noretysteronu 0,5 mg - opóźniona terapia skojarzona relugoliksem (monoterapia relugoliksem 40 mg, a następnie terapia skojarzona relugoliksem, każda przez 12 tygodni) - placebo <u>Okres obserwacji</u>: 24 tygodnie <u>Hipoteza</u>: superiority	• Pacjentka ma zdiagnozowaną endometriozę i w ciągu 10 lat przed podpisaniem formularza świadomej zgody miała chirurgiczną lub bezpośrednią ocenę i/lub histopatologiczne potwierdzenie endometriozy np. podczas laparoskopii lub laparotomii. • W okresie wstępnym (od 35 do 70 dni przed rozpoczęciem leczenia) pacjentka uzyskała wynik NRS w skali bolesnego miesiączkowania $\geq 4,0$ przez co najmniej 2 dni oraz: ○ średni wynik w skali NRS NMPP $\geq 2,5$ lub, ○ średni wynik w skali NRS NMPP $\geq 1,25$ i wynik w skali NRS NMPP $\geq 5,0$ przez ≥ 4 dni. <u>Kryteria wykluczenia</u>: • Przewlekły ból miednicy w wywiadzie, który nie jest spowodowany endometriozą. • Występujący przewlekły lub często nawracający ból, inny niż związany z endometriozą, który jest leczony opioidami lub wymaga stosowania leków przeciwbólowych przez ≥ 7 dni w miesiącu. • Pacjentka przeszła zabieg chirurgiczny w celu leczenia endometriozy w ciągu 3 miesięcy przed wizytą przesiewową. • Obecność (również w wywiadzie) osteoporozy lub innej metabolicznej choroby kości. • Pacjentka ma klinicznie istotne schorzenie ginekologiczne, inne niż endometrioza, zidentyfikowane podczas badania przesiewowego lub dopochwowego badania ultrasonograficznego lub biopsji endometrium. Liczba pacjentów N=623 Terapia skojarzona relugoliks CT: n = 206, Placebo: n = 204 <u>Opis utraty chorych z badania</u>: Po randomizacji w badaniu przerwało badanie łącznie 73 pacjentów z 416 zrandomizowanych, w tym: spośród 208 chorych z grupy relugoliku CT przerwało badanie łącznie 34 chorych: 11 (5%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (1%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 12 (6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (2%) z powodu braku skuteczności leczenia; spośród 208 chorych z grupy placebo przerwało badanie łącznie 39 chorych: 8 (4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (1%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 13 (6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 9 (4%) z powodu braku skuteczności leczenia. Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności i bezpieczeństwa w ramieniu relugoliku CT / placebo wyniosła odpowiednio 206/204 pacjentów. <u>Charakterystyka populacji</u> (wybrane parametry) <table><tr><th>Parametr</th><th>Relugoliks-CT (206)</th><th>Placebo (204)</th></tr><tr><td>Wiek, lata</td><td>33,8 (6,7)</td><td>33,6 (6,5)</td></tr></table>	Parametr	Relugoliks-CT (206)	Placebo (204)	Wiek, lata	33,8 (6,7)	33,6 (6,5)	<u>Pozostałe</u> • Wynik dla domeny bólu EHP-30. • Wynik w średniej ocenie w skali NRS dla bolesnego miesiączkowania. • Średni wynik w skali NRS dla niemiesiączkowego bólu w obrębie miednicy. • Średni ogólny wynik w skali NRS dla bólu miednicy. • Średni wynik w skali NRS dla dyspareunii. • Odsetek pacjentek niestosujących opioidów w leczeniu bólu związanego z endometriozą. • Zmiana w stosowaniu leków przeciwbólowych w stosunku do wartości wyjściowej. • Jakość życia • Ocena bezpieczeństwa
Parametr	Relugoliks-CT (206)	Placebo (204)							
Wiek, lata	33,8 (6,7)	33,6 (6,5)							

Badanie	Metodyka	Populacja			Punkty końcowe (PK)
		[średnia (SD)]			
		BMI, kg/m2 [średnia (SD)]	26,1 (6,5)	25,8 (6,0)	
		Czas od chirurgicznego rozpoznania endometriozy (lata) Średnia (SD)	4,1 (3,5)	3,8 (3,0)	
		Gęstość mineralna kości, Z score† [średnia (SD)]	Kręgosłup lędźwiowy: 0,23 (1,1) Biodro: -0,10 (1,0)	Kręgosłup lędźwiowy: 0,35 (1,0) Biodro: 0,12 (1,0)	
		Stosowanie leków przeciwbólowych na początku badania¶ [n (%)]	Opioidy: 100 (49%) Tylko leki nieopiodowe: 97 (47%)	Opioidy: 95 (47%) Tylko leki nieopiodowe: 97 (48%)	
		Wcześniejsze leczenie chirurgiczne^	b.d.	b.d.	
SPIRIT LTE (SPIRIT EXTENSION) (Becker 2024, As-Sanie 2024) <u>Źródło finansowania:</u> Myovant Sciences GmbH	Badanie międzynarodowe, otwarte, jednoramienne, długoterminowe badanie 3 fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Przedłużenie badań SPIRIT 1 i SPIRIT 2. <u>Interwencja:</u> Relugoliks 40 mg + estradiol 1 mg + octan noretysteronu 0,5 mg <u>Komparator:</u> Brak <u>Czas obserwacji</u> 80 tygodni (104 tygodnie łącznie z badaniami macierzystymi SPIRIT 1 i SPIRIT 2). <u>Hipoteza:</u> Nie dotyczy <i>Do udziału w badaniu kwalifikowały się pacjentki, które ukończyły 24-tygodniowy okres leczenia w jednej z trzech grup badanych w badaniach głównych i u których nie spodziewano się wykonywania zabiegów</i>	<u>Kryteria włączenia</u> • Ukończenie 24-tygodniowego leczenia badanym lekiem w ramach badań macierzystych SPIRIT 1 lub SPIRIT 2 • Pacjentka nie przewiduje poddania się operacji ginekologicznej lub innym zabiegom chirurgicznym w celu leczenia endometriozy (w tym ablacji, „golenia” (wycięcie zmian z powierzchni jelita bez naruszenia ciągłości jego ściany) lub wycięcia) podczas badania w tym w okresie obserwacji oraz nie chce takiego leczenia w tym czasie. • Pacjentka wyraziła zgodę na dalsze stosowanie wyłącznie leków przeciwbólowych określonych w badaniu i nie stwierdzono u niej nietolerancji na te leki. <u>Kryteria wykluczenia</u> • Pacjentka przeszła zabieg chirurgiczny w celu leczenia endometriozy w dowolnym momencie podczas badania macierzystego SPIRIT 1 i SPIRIT 2. • Występujący przewlekły ból lub często nawracający ból inny niż związany z endometriozą, który jest leczony opioidami lub wymaga stosowania leków przeciwbólowych przez ≥ 7 dni w miesiącu. • Wynik Z < -2,0 lub spadek gęstości mineralnej kości o ≥ 7% w stosunku do wartości wyjściowej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, biodrze całkowitym lub szyjce kości udowej na podstawie oceny gęstości mineralnej kości przeprowadzonej metodą DXA w 24. tygodniu badania macierzystego. • Jakiegokolwiek przeciwwskazania do leczenia niskimi dawkami E2 i NETA, w tym: ○ znany, podejrzewany lub występujący w przeszłości rak piersi;			<u>Pierwszorzędowy</u> • Odsetek pacjentek z bolesnym miesiączkowaniem. • Odsetek pacjentek z niemiesiączkowym bólem miednicy w 52. i 104. tygodniu leczenia. <u>Pozostałe</u> • Wynik dla domeny bólu EHP-30. • Ocena wpływu bólu związanego z endometriozą na codzienne czynności (funkcjonowanie). • Wynik w skali NRS dla bolesnego miesiączkowania. • Wynik w skali NRS dla niemiesiączkowego bólu w obrębie miednicy. • Wynik w skali NRS dla dyspareunii. • Ogólny wynik dla bólu w obrębie miednicy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (PK)									
	chirurgicznych z powodu endometriozy w okresie badania.	- znany lub podejrzewany nowotwór estrogenozależny; - aktywna zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna lub historia tych schorzeń przed wizytą w 24. tygodniu / wizytą początkową; - choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic w wywiadzie lub czynna choroba zakrzepowo-zatorowa tętnic, w tym udar mózgu i zawał mięśnia sercowego; - znana reakcja anafilaktyczna lub obrzęk naczynioruchowy lub nadwrażliwość na E2 lub NETA; - znany niedobór białka C, białka S lub antytrombiny lub inne znane zaburzenia trombofilii, w tym czynnik V Leiden; - migrena z aurą; - porfiria w wywiadzie; - wystąpiła którakolwiek z poniższych klinicznych nieprawidłowości laboratoryjnych podczas wizyty w 20. tygodniu badania macierzystego lub, jeśli jest dostępna, podczas późniejszej wizyty w jednym z badań macierzystych (SPIRIT 1, SPIRIT 2): - aminotransferaza alaninowa lub aminotransferaza asparaginianowa > 2,0-krotności górnej granicy normy (GGN); lub - bilirubina (bilirubina całkowita) > 1,5 x GGN (lub > 2,0 x GGN, jeśli wtórna do zespołu Gilberta lub wzorzec zgodny z zespołem Gilberta). <u>Liczba pacjentów</u> Placebo-relugoliks CT: n = 275, relugoliks CT: n=277 <u>Opis utraty chorych z badania:</u> Po randomizacji w badaniu przerwało badanie łącznie 208 pacjentów z 555 zrandomizowanych, w tym: spośród 277 chorych z grupy placebo-relugoliks-CT przerwało łącznie 102 chorych: 24 (9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (2%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 33 (12%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 7 (3%) z powodu braku skuteczności leczenia; spośród 278 chorych z grupy relugolix-CT przerwało badanie łącznie 106 chorych: 19 (7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 8 (3%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 46 (17%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (1%) z powodu braku skuteczności leczenia. Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności i bezpieczeństwa w ramieniu placebo - relugoliks CT / relugoliks CT wyniosła odpowiednio 275/277 pacjentów. <u>Charakterystyka populacji</u> (wybrane parametry) <table><tr><th>Parametr</th><th>Placebo- Relugoliks-CT (275)</th><th>Relugoliks-CT (277)</th></tr><tr><td>Wiek, lata [średnia (SD)]</td><td>34,3 (6,48)</td><td>34,1 (6,55)</td></tr><tr><td>BMI, kg/m2 [średnia</td><td>26,3 (6,5)</td><td>25,6 (6,0)</td></tr></table>	Parametr	Placebo- Relugoliks-CT (275)	Relugoliks-CT (277)	Wiek, lata [średnia (SD)]	34,3 (6,48)	34,1 (6,55)	BMI, kg/m2 [średnia	26,3 (6,5)	25,6 (6,0)	- Stosowanie leków przeciwbólowych lub opioidów. - Ocena bezpieczeństwa
Parametr	Placebo- Relugoliks-CT (275)	Relugoliks-CT (277)										
Wiek, lata [średnia (SD)]	34,3 (6,48)	34,1 (6,55)										
BMI, kg/m2 [średnia	26,3 (6,5)	25,6 (6,0)										

Badanie	Metodyka	Populacja			Punkty końcowe (PK)
		(SD)]			
		Czas od chirurgicznego rozpoznania endometriozy (lata) Średnia (SD)	3,9 (3,2)	4,0 (3,5)	
		Gęstość mineralna kości, Z score† [średnia (SD)]	Kręgosłup lędźwiowy: 0,30 (1,0) Biodro: 0,09 (0,9)	Kręgosłup lędźwiowy: 0,18 (1,1) Biodro: 0,03 (0,9)	
		Stosowanie leków przeciwbólowych na początku badania¶ [n (%)]	Opioidy: 95 (35%) Tylko leki nieopiodowe: 245 (89%)	Opioidy: 109 (39%) Tylko leki nieopiodowe: 249 (90%)	
		Wcześniejsze leczenie chirurgiczne^	b.d.	b.d.	

Relugoliks-CT – terapia skojarzona relugolixu (relugoliks combination therapy); SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); BMI – wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index); n – liczba pacjentów; CT- terapia skojarzona (ang. combination therapy)

* Odsetek pacjentek, które spełniły kryteria odpowiedzi na leczenie bólu menstruacyjnego w 24. tygodniu lub w okresie oceny bólu na zakończenie leczenia, osiągając średnie zmniejszenie wyniku NRS dla bólu menstruacyjnego o co najmniej 2,8 punktu i nie zwiększając jednocześnie stosowania leków przeciwbólowych, jak zapisano w codziennym elektronicznym dzienniku

** Odsetek pacjentek, które spełniły kryteria odpowiedzi na leczenie bólu miednicy niezwiązanego z menstruacją w 24. tygodniu lub w okresie oceny bólu na zakończenie leczenia, osiągając średnie zmniejszenie wyniku NRS dla bólu miednicy niezwiązanego z menstruacją o co najmniej 2,1 punktu i nie zwiększając jednocześnie stosowania leków przeciwbólowych, jak zapisano w codziennym elektronicznym dzienniku

^ zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL: Wysoki odsetek (83,2%) badanej populacji w badaniach S1 i S2 zgłosił, że przeszedł wcześniejsze zabiegi chirurgiczne/procedury w celu leczenia endometriozy. Mały odsetek (8%) badanej populacji nie zgłosił wcześniejszego leczenia chirurgicznego lub medycznego przed włączeniem do badań. Na początku badania większość pacjentek (92,6%) stosowała leki przeciwbólowe z powodu bólu miednicy, w tym 29,1% pacjentek w badaniu S1 i 48,4% pacjentek w badaniu S2 stosowało opioidy. Najczęściej zgłaszane inne farmakoterapie w przypadku endometriozy obejmowały dienogest (19,4%), doustny środek antykoncepcyjny zawierający estrogen i progestagen (15,2%) i agonistów GnRH (7,6%).

Ocena heterogeniczności porównania pośredniego

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

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

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

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę kwestionariuszy używanych w celu oceny stanu pacjentek w badaniach włączonych do AKL.

Tabela 13 Charakterystyka kwestionariuszy/skal używanych w celu oceny stanu pacjenta w badaniach SPIRIT 1 i 2 (Źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Definicja
Kwestionariusz EHP-30 (ang. 30-item Endometriosis Health Profile)	Kwestionariusz EHP-30 to 30-elementowa skala oceniająca jakość życia chorych na endometriozę. Składa się z dwóch części. Pierwszą stanowi 30-punktowy formularz podstawowy, który można zastosować u wszystkich kobiet z endometriozą i obejmuje 5 skal, tj.: • ból (11 elementów), • kontrola i bezsilność (6 elementów), • emocje (6 elementów), • wsparcie społeczne (4 elementy), • ocena własna (3 elementy). Druga część to 23-punktowy kwestionariusz modułowy zawierający 6 skal dotyczących następujących zagadnień: • życie zawodowe (5 elementów), • relacja z dziećmi (2 elementy), • współżycie (5 elementów), • relacja z lekarzami (4 elementy), • leczenie (3 elementy), • niepłodność (4 elementy). Niektóre składowe poszczególnych skal z drugiej części kwestionariusza mogą nie być możliwe do zastosowania u wszystkich pacjentek z endometriozą. Odpowiedzi są oceniane w 5-punktowej skali Likerta (od 0 do 4 punktów). Suma punktów w każdej skali jest przeliczana na ostateczny wynik w zakresie od 0 do 100 punktów (każdy poszczególny wynik jest dzielony przez maksymalną liczbę punktów, a następnie mnożony przez 100). Im niższa liczba punktów, tym stan zdrowia pacjentki jest lepszy.
Skala numeryczna NRS (Numerical Rating Scale)	Skala NRS jest wykorzystywana do pomiaru bólu. Obejmuje 11 stopni nasilenia bólu – od 0 do 10, gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, natomiast 10 najgorszy wyobrażalny ból.
Skala Biberoglu and Behrman	Skala Biberoglu and Behrman (B&B) składa się z dwóch części - jednej dotyczącej objawów bólowych i drugiej dotyczącej objawów występujących podczas badania fizykalnego. Skala ta jest wykorzystywana do oceny trzech objawów bólowych: bólu w miednicy, bólów miesiączkowych (dysmenorrhea) i bólu podczas współżycia (dyspareunia). W części dotyczącej badania fizykalnego oceniana jest twardość miednicy oraz twardość (zmiany guzkowe). W skali B&B uczestniczki proszone są o wskazanie, czy różne objawy są nieobecne = 0, łagodne = 1, umiarkowane = 2 lub ciężkie = 3. Wyniki dla każdego objawu bólowego są łączone w pojedynczy wynik B&B dotyczący bólu miednicowego. Objawy występujące w badaniu fizykalnym również sumowane są w jeden wspólny wynik. Łączny wynik całej skali otrzymuje się przez dodanie do siebie wyników ze wszystkich domen (wynik należy do przedziału 0-15). Im niższa liczba punktów, tym stan zdrowia pacjentki jest lepszy.

Punkt końcowy	Definicja
Skala VAS (analogowo-wizualna skala oceny, ang. visual analogue scale)	Analogowa, wizualna skala oceny bólu jest wiarygodnym narzędziem umożliwiającym określenie nasilenia bólu. Cyklicznie powtarzane pomiary intensywności bólu za pomocą skali VAS umożliwiają ocenę skuteczności leczenia przeciwbólowego. Skala ma postać linii o długości 10 cm. Pacjent wskazuje palcem lub suwakiem nasilenie bólu od 0 – zupełny brak bólu do 10 – najsilniejszy wyobrażalny ból. Stosuje się również zmodyfikowaną skalę zawierającą na skrajnych biegunkach rysunki twarzy – uśmiechniętej (brak bólu) i wykrzywionej grymasem bólu (najsilniejszy ból) lub opatrzone dodatkowo słownymi określeniami bólu pod osią graficzną (graficzna skala opisowa).

EHP - Endometriosis Health Profile; NRS - Numerical Rating Scale; VAS - Visual Analogue Scale

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań z randomizacją uwzględnionych w AKL wykorzystując narzędzie RoB2 (Cochrane Risk of Bias 2). Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w każdej z 5 domen w obu badaniach dla relugolixu CT oraz w badaniach dla leuproreliny. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną przeprowadzoną przez Wnioskodawcę.

Tabela 14. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach włączonych do AKL wg Cochrane

Domena	SPIRIT 1	SPIRIT 2
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie	Niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie	Niskie

Jakość przeglądu Viviano 2024 oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 i określono jako niską. Szczegóły przedstawiono w aneksie 11 AKL Wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 7 AKL):

- nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze zdefiniowanymi w APD komparatorami, w związku z czym analizę oparto na wynikach porównania pośredniego (z placebo jako wspólnym komparatorem). Porównanie pośrednie cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie. (...) W przeglądzie systematycznym Samy 2019, w 15 badaniach oceniano analogi GnRH w postaci nafareliny, gosereliny, leuproreliny i tryptoreliny. Wszystkie te substancje będące technologiami opcjonalnymi w niniejszej analizie zostały włączone do jednej grupy. Można zatem wnioskować, że mechanizm działania wszystkich wymienionych powyżej agonistów GnRH jest taki sam, co daje w konsekwencji wysoką wiarygodność leuproreliny jako technologii opcjonalnej użytej do porównania z relugolixem-CT. W Polsce stosowane i zarejestrowane są: goserelina (31.12.2015 r.) i tryptorelina (31.08.2001 r.), natomiast leuprorelina nie ma w Polsce zarejestrowanego wskazania w leczeniu endometriozy (preparaty leuproreliny posiadające rejestrację leczenia endometriozy nie są dostępne w Polsce). Na podstawie przeglądu od Midlands Therapeutics Review & Advisory Committee (Komitetu ds. Przeglądu i Doradztwa Terapeutycznego Midlands) dotyczącego grupy analogów gonadoliberyny w skład której wchodzi: buserelina, goserelina, leuprorelina, nafarelina i tryptorelina, opartego na przeglądzie Cochrane, w którym dokonano metaanalizy 11 badań RCT dotyczących endometriozy u kobiet w wieku 18-50 lat, można wyciągnąć wnioski, że mechanizm działania wszystkich wymienionych powyżej agonistów GnRH jest taki sam [MTRAC Gonadorelin 2010]. Wnioski te również mogą potwierdzić wiarygodność porównania pośredniego relugolixu-CT vs leuprorelina wykonanego na potrzeby niniejszej analizy. Porównanie pośrednie cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie. Jednak dobre dopasowanie populacji z badań dla relugolixu-CT do populacji z badań dla komparatora wiąże się z niską heterogenicznością porównywanych populacji, co wpływa na zwiększenie wiarygodności wniosków płynących z takiego porównania pośredniego.

Komentarz analityków AOTMiT: wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa relugolixu CT oparto na porównaniu pośrednim, które charakteryzuje się ograniczeniami wynikającymi z ewentualnych różnic między

badaniami włączonymi do porównania. Jako komparatory w APD obrano goserelinę i tryptorelinę. W AKL wyszukiwano badania dla wszystkich agonistów GnRH (gosereliny, leuproreliny i tryptoreliny), natomiast w ocenie Wnioskodawcy możliwe było tylko przeprowadzenie porównania z leuproreliną (wynikało to m.in. z braku wspólnych punktów końcowych, heterogenicznej populacji badanej obejmujących populację pacjentów z i bez endometriozy oraz sposobu raportowania wyników, który uniemożliwiał przeprowadzenie syntezy ilościowej dla gosereliny i tryptoreliny). Należy zauważyć, że preparaty leuproreliny dostępne w Polsce nie posiadają rejestracji w leczeniu endometriozy. Ponadto według Wnioskodawcy mechanizm działania wszystkich wymienionych powyżej agonistów GnRH jest taki sam, co daje wysoką wiarygodność leuproreliny jako technologii opcjonalnej użytej do porównania z relugoliksem CT. Niemniej jednak otrzymane wyniki należy interpretować z ostrożnością, z uwagi na niewielką liczbę punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

- *Nie zidentyfikowano opracowań efektywności praktycznej, które spełniłyby kryteria włączenia do niniejszej analizy.*
- *Zidentyfikowano tylko jedno opracowanie wtórne, w którym uwzględnione są badania SPIRIT 1 oraz SPIRIT 2, nie ma natomiast badań dotyczących technologii opcjonalnej – leuproreliny.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

- Do badań SPIRIT 1 i 2 włączano pacjentki, które w ciągu 10 lat przed podpisaniem formularza świadomej zgody miały chirurgiczną lub bezpośrednią ocenę i/lub histopatologiczne potwierdzenie endometriozy np. podczas laparoskopii lub laparotomii, a czas od chirurgicznego rozpoznania endometriozy wynosił od 3,8-4,1 lat. Ponadto zgodnie z ChPL Ryeqo: *Wysoki odsetek (83,2%) badanej populacji w badaniach S1 i S2 zgłosił, że przeszedł wcześniejsze zabiegi chirurgiczne/procedury w celu leczenia endometriozy. Mały odsetek (8%) badanej populacji nie zgłosił wcześniejszego leczenia chirurgicznego lub medycznego przed włączeniem do badań. Na początku badania większość pacjentek (92,6%) stosowała leki przeciwbólowe z powodu bólu miednicy, w tym 29,1% pacjentek w badaniu S1 i 48,4% pacjentek w badaniu S2 stosowało opioidy. Najczęściej zgłaszane inne farmakoterapie w przypadku endometriozy obejmowały dienogest (19,4%), doustny środek antykoncepcyjny zawierający estrogen i progestagen (15,2%) i agonistów GnRH (7,6%). Należy też zauważyć, że kryteria włączenia nie odnoszą się do stosowanego leczenia przed włączeniem do badania: nie ma warunku wcześniejszej operacji lub leczenia farmakologicznego (8% badanej populacji nie zgłosiło wcześniejszego leczenia chirurgicznego lub medycznego przed włączeniem do badań, czyli nie spełniało kryteriów włączenia do AKL).*
- Wytyczne PTGiP 2024 wskazują, że *skuteczność farmakoterapii zazwyczaj spada wraz z upływem czasu jej stosowania. Wówczas obserwuje się nawrót dolegliwości, podobnie jak ma to miejsce po jej pełnym odstawieniu.* Długoterminowe przedłużenie badania Spirit LTE trwało 104 tyg., w związku z powyższym nie jest jasne, jak długo będzie utrzymywać się skuteczność relugolixu CT stosowanego powyżej 104 tyg. Jednocześnie ChPL nie ogranicza czasu stosowania leku Ryeqo, zgodnie z jego treścią należy rozważyć zaprzestanie leczenia, gdy pacjentka wchodzi w okres menopauzy. Jednocześnie zgodnie z ChPL Reseligo (goserelina): *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.* Z kolei wg ChPL Decapeptyl (tryptorelina) *czas leczenia bez zastosowania terapii addycyjnej nie powinien przekraczać 6 miesięcy.*
- Z badań SPIRIT 1 i 2 wykluczano pacjentki, które miały 4 lub więcej wcześniejszych laparoskopowych lub otwartych zabiegów chirurgicznych jamy brzusznej lub miednicy z powodu endometriozy; z historią wcześniejszego braku reakcji na ból miednicy niezwiązany z menstruacją lub bolesne miesiączki na agonisty GnRH, antagonisty GnRH lub octan medroksyprogesteronu w postaci depot na podstawie raportu pacjentki lub oceny dokumentacji wykresu przez lekarza prowadzącego (częściowa odpowiedź na te leki nie była wykluczająca).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *Analizowano drugorzędowe punkty końcowe, ale większość z nich była związana z bólem, który jest głównym objawem endometriozy.*

Komentarz analityków AOTMiT: W AKL nie odniesiono się do kwestii zachowania płodności u pacjentek z endometriozą, leczonych relugoliksem CT. Ryeqo hamuje owulację u kobiet przyjmujących zalecaną dawkę i zapewnia odpowiednie działanie antykoncepcyjne po co najmniej jednym miesiącu stosowania. Punkty końcowe

oceniane w badaniach odnosiły się głównie do oceny nasilenia bólu. Badania nie umożliwiają oceny korzyści ze stosowania terapii w postaci uniknięcia operacji lub zachowaniu płodności. Niemniej należy mieć na uwadze trudności w ocenie tych efektów. Należy też zauważyć, że także wytyczne kliniczne wskazują, że głównym celem terapii jest ograniczenie lub wyeliminowanie przewlekłego bólu wywołanego przez zmiany endometrialne. Również ekspert ankietowany przez Agencję, prof. Krzysztof Czajkowski wskazuje, że podstawowym celem terapii jest osiągnięcie możliwie długiego okresu ograniczenia lub zniesienia dolegliwości bólowych.

- *Analizowano punkt końcowy dotyczący gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz w stawie biodrowym, będący surogatem. Terapia skojarzona preparatem Ryeqo została opracowana w celu zminimalizowania utraty gęstości mineralnej kości poprzez utrzymanie stężenia estradiolu na poziomie terapeutycznym. Jest to istotny punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa terapii, ponieważ niska gęstość kości może być związana z ryzykiem złamania kości.*

Komentarz analityków AOTMiT: należy zauważyć, że z badań SPIRIT 1 i 2 wykluczono pacjentki z osteoporozą, a z badania SPIRIT LTE pacjentki z wynikiem $Z < -2,0$ lub spadkiem gęstości mineralnej kości o $\geq 7\%$ w stosunku do wartości wyjściowej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, biodrze całkowitym lub szyjce kości udowej na podstawie oceny gęstości mineralnej kości przeprowadzonej metodą DXA w 24. tygodniu badania macierzystego. Również ChPL Ryeqo jako przeciwwskazanie wymienia osteoporozę. Średnie zmniejszenie gęstości mineralnej kości podczas pierwszego roku leczenia produktem leczniczym Ryeqo wynosiło 0,69%, ponadto nie należy rozpoczynać stosowania produktu leczniczego Ryeqo, jeśli ryzyko związane z ubytkiem masy kostnej przewyższa potencjalne korzyści z leczenia.

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

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Porównanie pośrednie relugolixu-CT oraz leuproreliny

Odnotowano IS różnicę na korzyść relugolixu CT w porównaniu z leuproreliną w odniesieniu do średniej zmiany wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania ocenianego w skali NRS/VAS zarówno w 12. jak i 24. tygodniu. Odnotowano także IS różnicę na niekorzyść relugolixu CT w porównaniu do leuproreliny w zakresie średniej zmiany wyniku dotyczącego bolesnego miesiączkowania i bólu miednicy niezwiązanego z miesiączką ocenianych w skali Biberoglu and Behrman w 24. tygodniu. Nie odnotowano różnic IS pomiędzy obiema grupami w odniesieniu do średniej zmiany wyniku w skali NRS/VAS oceniającej ogólny ból miednicy w 12. i 24. tygodniu oraz średniej zmiany wyniku w skali poziomu bólu wg kwestionariusza: Profil Zdrowotny Endometriozy-30 (EHP-30) w 24. tyg. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15 Analiza skuteczności, wyniki porównania pośredniego relugolixu CT (SPIRIT 1, SPIRIT 2) z leuproreliną (Osuga 2021, Osuga 2021a, ACS 2015)

Punkt końcowy	Analizowany punkt czasowy	Porównanie bezpośrednie MD/WMD (95% CI)		Porównanie pośrednie MD/WMD (95% CI)
		Relugoliks-CT vs placebo	Leuprorelina vs placebo	Relugoliks-CT vs Leuprorelina
Bolesne miesiączkowanie w skali NRS/VAS	Zmiana w 12. tyg.	-3,14 (-3,52; -2,76)	0,00 (-0,15; 0,15)*	-3,14 (-3,55; -2,73)
	Zmiana w 24. tyg.	-3,20 (-3,57; -2,83)	-2,40 (-2,60; -2,20)*	-0,80 (-1,22; -0,38)
Ogólny ból miednicy w skali NRS/VAS	Zmiana w 12. tyg.	-0,75 (-1,05; -0,44)	-0,43 (-0,51; -0,36)*	-0,17 (-1,02; 0,67)*
	Zmiana w 24. tyg.	-1,05 (-1,37; -0,72)	-0,95 (-1,31; -0,58)*	-0,10 (-0,59; 0,39)*
Ocena poziomu bólu wg kwestionariusza EHP-30	24 tydz.	-13,58 (-17,02; -10,15)	-21,00 (-27,72; -14,28)	7,42 (-0,13; 14,97)
Bolesne miesiączkowanie w skali Biberoglu and Behrman	24 tydz.	-0,80 (-1,00; -0,60)	-1,80 (-2,00; -1,60)	1,00 (0,72; 1,28)
Ból miednicy niezwiązany z miesiączką w skali Biberoglu and Behrman	24 tyg.	-0,15 (-0,25; -0,05)	-0,60 (-0,87; -0,33)	0,45 (0,16; 0,74)

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

* Osuga 2021 i Osuga 2021a prezentuje wyniki w skali VAS, które przeliczono na skalę NRS dzieląc wynik przez 10.

Wyniki przedłużonej, niekontrolowanej obserwacji badań SPIRIT 1 i 2 (SPIRIT LTE)

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

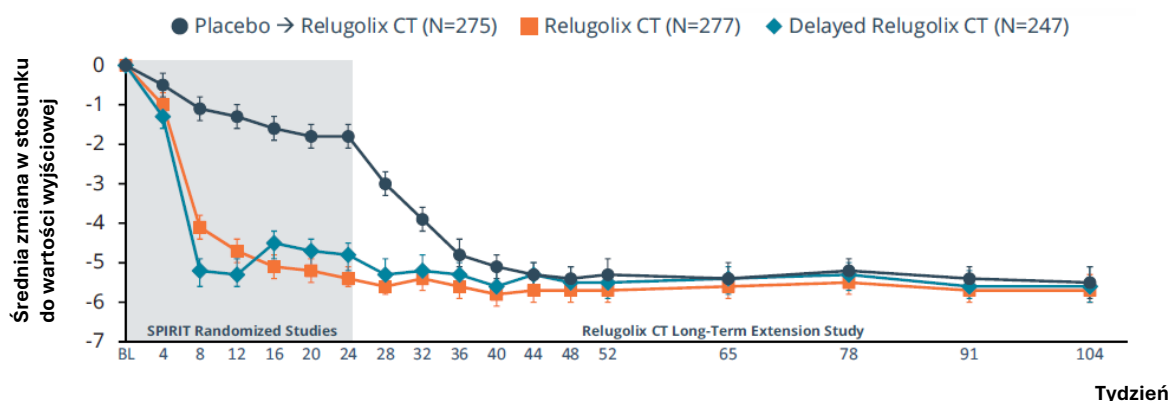
Pacjentki z grupy leczonej placebo w ramach SPIRIT, a następnie terapią skojarzoną relugolixem-CT (SPIRIT LTE), wykazały poprawę w zakresie bolesnego miesiączkowania, wyników związanych z niemiesiączkowym bólem miednicy (NMPP, ang. non-menstrual pelvic pain), dyspareunii oraz poprawy w domenie bólu kwestionariusza EHP-30 wkrótce po rozpoczęciu stosowania relugolixu-CT.

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

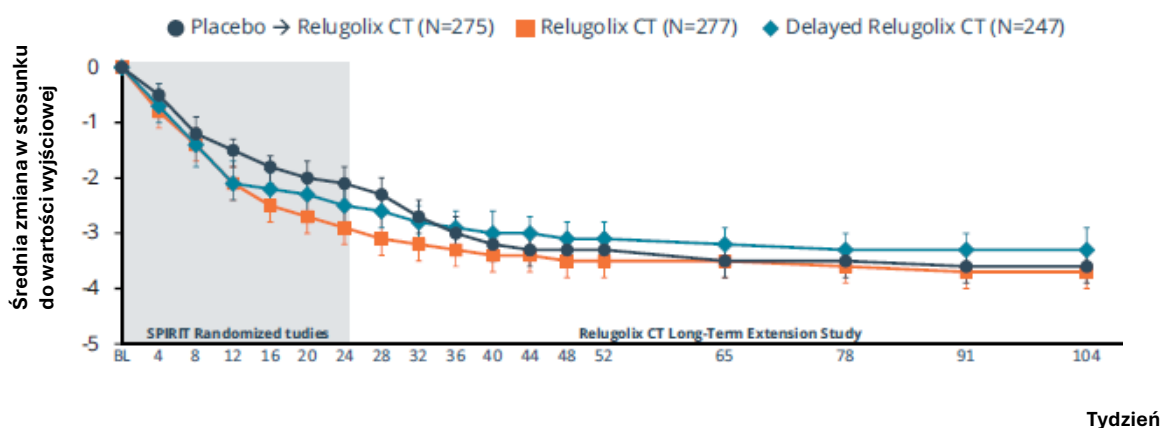
Po 104 tygodniach leczenia, w grupie relugolixu-CT, 95,3% kobiet miało minimalne lub zerowe bolesne miesiączkowanie, a 70,5% miało minimalne lub zerowe NMPP.

Odsetek kobiet z klinicznie istotną poprawą w domenie bólu EHP-30 wynosił 75,9%, 83,6% i 88,6% odpowiednio w 24., 52. i 104. tygodniu leczenia.

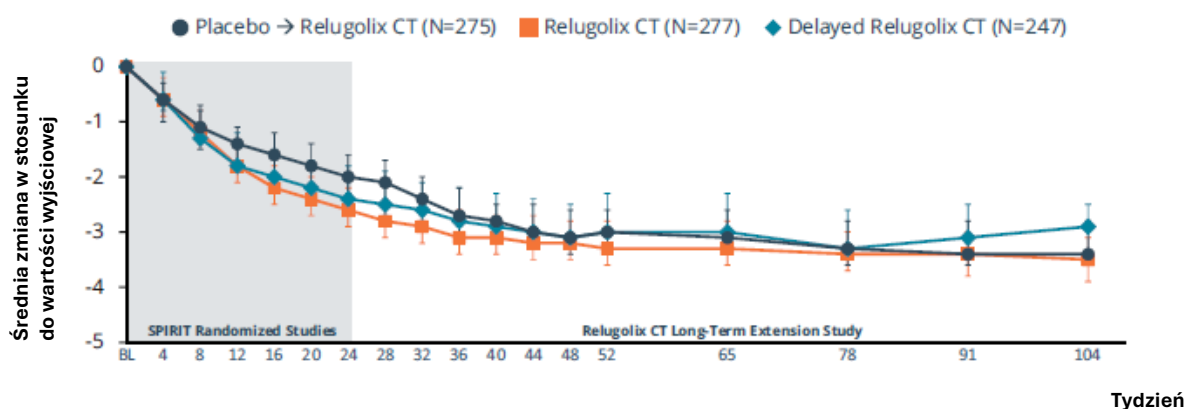
Szczegóły przedstawiono na rysunkach poniżej.



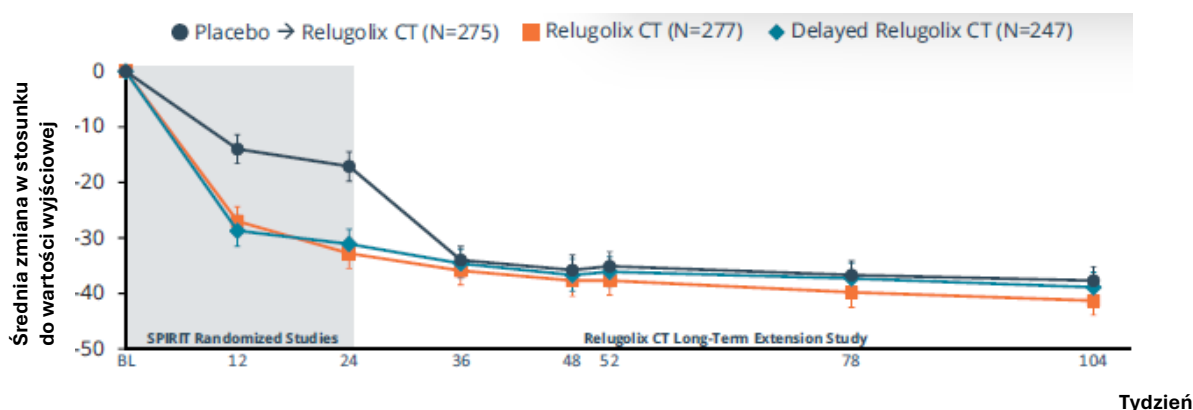
Rys. 1 Zmiana średniej wartości bolesnego miesiączkowania w stosunku do wartości wyjściowej.



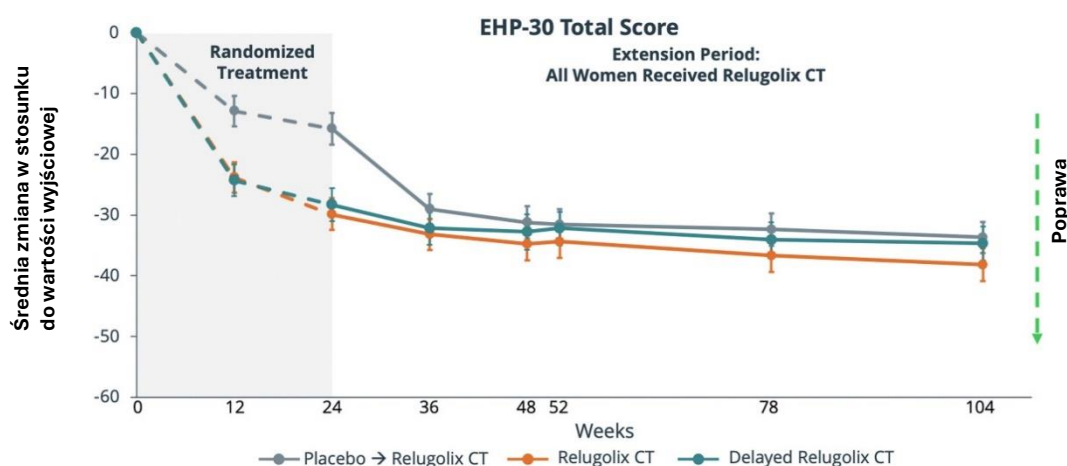
Rys. 2 Zmiana średniej wartości bólu miednicy niezwiązanego z miesiączkowaniem w stosunku do wartości wyjściowej w skali NRS.



Rys. 3. Zmiana średniej wartości dyspareunii w stosunku do wartości wyjściowej w skali NRS.



Rys. 4. Zmiana średniej wartości w domenie bólu kwestionariusza EHP-30 w stosunku do wartości wyjściowej.



Rys. 5. Całkowity wynik EHP-30 w ciągu 104 tygodni.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

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

Porównanie pośrednie relugolixu CT z leuproreliną

Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane występowały znacznie rzadziej w grupie relugolixu CT w porównaniu z grupą leuproreliny. Nie odnotowano różnic IS pomiędzy obiema grupami w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16 Profil bezpieczeństwa – wynik porównania pośredniego

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

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

Gęstość mineralna kości

Odnotowano różnicę IS pomiędzy porównywanymi interwencjami na korzyść grupy pacjentów stosujących relugoliks-CT w zakresie procentowej zmiany gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w porównaniu z wartością wyjściową w 12. i 24. tygodniu. Nie odnotowano różnic IS pomiędzy obiema grupami pacjentów w odniesieniu do procentowej zmiany gęstości mineralnej kości w całym stawie biodrowym w 12 tyg. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17 Profil bezpieczeństwa – wyniki porównania pośredniego, gęstość mineralna kości (SPIRIT 1, SPIRIT 2 – dla relugoliku-CT, Osuga 2021a, ACS 2015, Osuga 2021 dla leuproreliny)

Punkt końcowy	Analizowany punkt czasowy	Porównanie bezpośrednie MD/WMD [zmiana % (95% CI)]		Porównanie pośrednie MD/WMD [zmiana % (95% CI)]
		Relugoliks-CT vs placebo	Leuprorelina vs placebo	Relugoliks-CT vs Leuprorelina
Gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa	Zmiana w 12. tyg.	1,30 (0,85; 1,74)	-2,01 (-2,44; -1,57)	3,31 (2,69; 3,93)
	Zmiana w 24. tyg.	1,21 (0,73; 1,69)	-4,20 (-4,82; -3,58)	5,41 (4,63; 6,19)
Gęstość mineralna kości w stawie biodrowym	Zmiana w 12. tyg.	-0,27 (-0,65; 0,12)	-0,22 (-0,86; 0,41)	-0,05 (-0,79; 0,69)

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

Zmiana poziomu cholesterolu

Odnotowano różnicę IS pomiędzy porównywanymi interwencjami na korzyść grupy stosującej relugoliks w zakresie zmiany poziomu cholesterolu względem wartości wyjściowej w 24 tyg.

Tabela 18 Profil bezpieczeństwa – wyniki porównania pośredniego,

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

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

* Długi 1990 prezentuje wyniki w jednostkach mg/dL, a w badaniu SPIRIT 1 i SPIRIT 2 poziom cholesterolu wyrażony jest w jednostkach mmol/L. W związku z tym należało przeliczyć mmol/L na mg/dL i wartości wyrażone w mmol/L pomnożono przez 38,67 aby otrzymać mg/dL

Porównanie bezpośrednie relugoliks-CT vs placebo (SPIRIT 1 i SPIRIT 2)

Bezpieczeństwo analizowano w populacji mITT (modified intent-to-treat population) i obejmowało ono wszystkie randomizowane pacjentki, które przyjęły co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Znamiennie częściej w grupie relugoliku CT w porównaniu z grupą placebo występowały ból głowy, uderzenia gorąca, ból zębów oraz spadek libido. Z kolei IS rzadziej w grupie relugoliku CT w porównaniu z grupą placebo występowały trądzik oraz obniżony poziom witaminy D.

Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie pomiędzy grupami w częstości wystąpienia jakichkolwiek oraz poważnych zdarzeń niepożądanych, myśli samobójczych, AE stopnia 3. lub wyższego oraz AE prowadzących do przerwania leczenia. W obu grupach nie odnotowano zgonów. Z porównywalną częstością w obu grupach pacjentów występowały też zapalenie nosa i gardła, ból pleców, nudności, ból stawów, zmniejszenie gęstości kości i infekcje układu moczowego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19 Profil bezpieczeństwa – wyniki porównania bezpośredniego relugoliks-CT vs placebo

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

Zdarzenia niepożądane	SPIRIT 1		SPIRIT 2		Metaanaliza			
	Relugoliks-CT n/N (%)	Placebo n/N (%)	Relugoliks-CT n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD	
					OR (95% CI)	P	RD (95% CI)	p
Trądzik	2/212 (0,9)	13/212 (6,1)	7/206 (3,4)	11/204 (5,4)	0,36 (0,16; 0,78)	0,0100	-3,62 (-6,25; -0,98)	0,0071
Obniżony poziom witaminy D	4/212 (1,9)	15/212 (7,1)	1/206 (0,5)	3/204 (1,5)	0,27 (0,10; 0,72)	0,0095	-3,12 (-5,32; -0,93)	0,0053

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

Wyniki przedłużonej, niekontrolowanej obserwacji badań SPIRIT 1 i 2 (SPIRIT LTE)

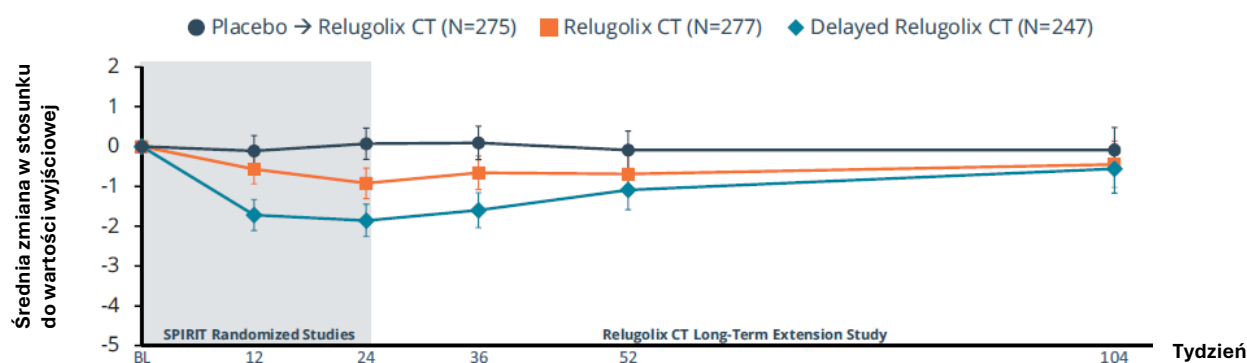
W grupie relugoliku-CT, w łącznym 104. tygodniowym okresie leczenia, najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane obejmowały ból głowy (52,7%), zapalenie nosa i gardła (22,7%) i uderzenia gorąca (14,8%). W większości przypadków, zdarzenia niepożądane były zgłaszane w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia. Nie odnotowano zgonów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20 Profil bezpieczeństwa, wyniki SPIRIT LTE

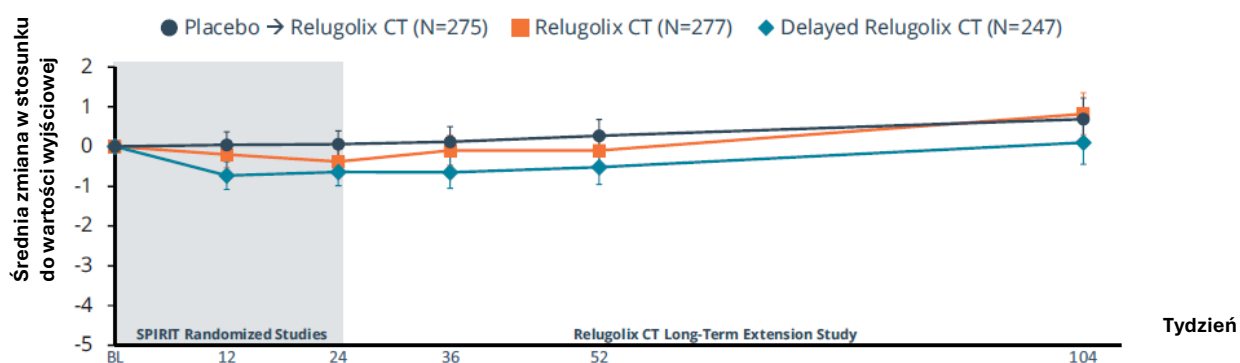
Zdarzenie niepożądane n(%)	Placebo -> Relugoliks-CT (N=275)	Relugoliks-CT (N=277)	Delayed Relugoliks-CT (N=247)
Jakiegokolwiek AE	215 (78,2%)	204 (73,6%)	177 (71,7%)
AE prowadzące do przerwania leczenia	22 (8,0%)	15 (5,4%)	17 (6,9%)
AE związane z leczeniem	135 (49,1%)	94 (33,9%)	93 (37,7%)
AE stopnia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

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

W badaniu SPIRIT LTE oceniano również zmiany gęstości mineralnej kości. Niewielki średni spadek gęstości mineralnej kości obserwowany w grupie relugoliku-CT w ciągu początkowych 24. tygodni leczenia nie postępował podczas kontynuacji leczenia do 104 tygodni. Po początkowym spadku o <1%, średnia gęstość mineralna kości pozostała stabilna podczas kontynuacji leczenia. Szczegóły przedstawiono na poniższych rysunkach.



Rysunek 1. Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości w stosunku do wartości wyjściowej dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa



Rysunek 2 Procentowa zmiana gęstości mineralnej kości w stosunku do wartości wyjściowej dla całego stawu biodrowego.

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono.

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

Informacje na podstawie ChPL

Utrata gęstości mineralnej kości (ang. bone mineral density, BMD) i osteoporoza

Zaleca się wykonanie dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA) po 1 roku leczenia. U pacjentek z czynnikami ryzyka rozwoju osteoporozy lub ubytku masy kostnej zaleca się wykonanie badania DXA przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ryego.

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.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

- Ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych

Stosowanie produktów leczniczych zawierających estrogen i progestagen zwiększa ryzyko wystąpienia tętniczej lub żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ATE, ang. arterial thromboembolism lub VTE, ang. venous thromboembolism) w porównaniu do sytuacji, gdy takie produkty lecznicze nie są stosowane. Nie ustalono ryzyka wystąpienia ATE/VTE związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Ryego. (...) W przypadku wystąpienia ATE/VTE leczenie należy natychmiast przerwać. Stosowanie produktu leczniczego Ryego jest przeciwwskazane u kobiet z żylną lub tętniczą chorobą zakrzepowo-zatorową występującą obecnie lub stwierdzoną w wywiadzie

- Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE)

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

- Czynniki ryzyka tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (ATE)

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

- Ryzyko ubytku masy kostnej

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

- Nowotwory wątroby lub choroby wątroby

Stosowanie produktu leczniczego Ryego jest przeciwwskazane u kobiet z łagodnymi lub złośliwymi nowotworami wątroby lub z chorobami wątroby, dopóki parametry czynności wątroby nie powrócą do wartości prawidłowych.

- Wypadnięcie lub wydalanie mięśniaka macicy

Podśluzówkowe mięśniaki macicy występują często (u 15% do 20% kobiet z mięśniakami macicy). Niektóre z nich mogą wypaść przez szyjkę macicy lub ulec wydaleniu, czasem z przemijającym nasileniem krwawienia z macicy. (...)

- Depresja

Należy ściśle obserwować kobiety z depresją w wywiadzie i odstawić produkt leczniczy Ryego, jeśli dojdzie do nawrotu depresji o dużym nasileniu. (...)

- Nadciśnienie tętnicze

U kobiet stosujących produkt leczniczy Ryego zgłaszano niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Wzrost ciśnienia tętniczego o znaczeniu klinicznym występuje rzadko. (...)

- Choroba pęcherzyka żółciowego

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

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%).

Informacje z European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports (dane na dzień 10.07.2024)

Dane o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków wskazują, że najczęstsze pojedyncze przypadki zidentyfikowane w bazie EudraVigilance dla leku Ryego dotyczyły chorób układu rozrodczego i piersi (177), zaburzeń ogólnych i zmian w miejscu podania (107), chorób układu nerwowego (90). Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 5.3 AKL Wnioskodawcy.

Informacje z VigAccess (dane na dzień 10.07.2024)

Zgodnie z przedstawionym zestawieniem zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Ryego w bazie WHO Uppsala Monitoring Centre najczęstsze zgłoszenia dotyczyły chorób układu rozrodczego i piersi (610), procedur chirurgicznych i medycznych (420), zaburzeń ogólnych i zmian w miejscu podania (254), chorób układu nerwowego (193), chorób psychicznych (180), chorób skóry i tkanki podskórnej (174). Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 5.4 AKL Wnioskodawcy.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania skojarzenia relugolixu, estradiolu i noretysteronu octanu (Ryego) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

Badania pierwotne, w tym:

- dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie badania III fazy SPIRIT 1 i SPIRIT 2, dotyczące porównania skojarzenia relugolixu CT (relugolixu, estradiolu i noretysteronu octanu) z placebo w analizowanej populacji;
- cztery badania RCT dotyczące stosowania octanu leuproreliny w analizowanej populacji.

Ponadto włączono badanie SPIRIT EXTENSION (LTE) (faza przedłużonej obserwacji pacjentów z badań SPIRIT 1 i 2) w celu przeprowadzenia poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa oraz opracowanie wtórne Viviano 2024, które dotyczyło zastosowania skojarzenia relugolixu, estradiolu i noretysteronu octanu w analizowanej populacji.

Nie zidentyfikowano prac, które pozwoliłyby na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii Ryego z gosereliną i tryptoreliną

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z poszczególnymi komparatorami (badania typu head-to-head), wykonano porównanie pośrednie skuteczności leczenia relugolixu

CT z leuproreliną przy użyciu metody Buchera, poprzez wspólny komparator placebo. W ocenie Wnioskodawcy populacja uwzględniona we wszystkich badaniach analizowanych w porównaniu pośrednim była pod względem kryteriów włączenia populacją homogeniczną. Pewną heterogeniczność zaobserwowano w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentek pomiędzy poszczególnymi badaniami (natężenie i sposób oceny dolegliwości bólowych w obrębie miednicy, ból miesięczkowego, pochodzenia pacjentek).

Wyniki porównania pośredniego relugolixu-CT oraz leuproreliny wskazują na IS różnicę na korzyść relugolixu CT w odniesieniu do średniej zmiany wyniku dotyczącego bolesnego miesięczkowania ocenianego w skali NRS/VAS zarówno w 12., jak i 24. tygodniu. Odnotowano także IS różnice na niekorzyść relugolixu CT w porównaniu do leuproreliny w zakresie średniej zmiany wyniku dotyczącego bolesnego miesięczkowania i bólu miednicy niezwiązanego z miesiączką ocenianych w skali Biberoglu and Behrman w 24. tygodniu. Nie odnotowano różnic IS pomiędzy obiema grupami w odniesieniu do średniej zmiany wyniku w skali NRS/VAS oceniającej ogólny ból miednicy w 12. i 24. tygodniu oraz średniej zmiany wyniku w skali poziomu bólu wg kwestionariusza: Profil Zdrowotny Endometriozy-30 (EHP-30) w 24. tyg.

W przedłużonej, niekontrolowanej obserwacji badań SPIRIT 1 i 2 (SPIRIT LTE) wykazano poprawę w zakresie bólu związanego z endometriozą wśród pacjentek randomizowanych do leczenia relugolixem-CT na początku badania kluczowego i które kontynuowały udział w badaniu przedłużonym. Odsetek osób z odpowiedzią w 104. tygodniu (24 tyg. fazy RCT i 80 tyg. fazy LTE) dla bolesnego miesięczkowania i nie miesięczkowego bólu miednicy wynosił odpowiednio 84,8% i 75,8%.

Pacjentki z grupy leczonej placebo w ramach SPIRIT, a następnie terapią skojarzoną relugolixem-CT (SPIRIT LTE), wykazały poprawę w zakresie bolesnego miesięczkowania, wyników związanych z niemiesięczkowym bólem miednicy (NMPP, ang. non-menstrual pelvic pain), dyspareunii oraz poprawy w domenie bólu kwestionariusza EHP-30 wkrótce po rozpoczęciu stosowania relugolixu-CT.

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

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

Odsetek kobiet z klinicznie istotną poprawą w domenie bólu EHP-30 wynosił 75,9%, 83,6% i 88,6% odpowiednio w 24., 52. i 104. tygodniu leczenia.

Wyniki badania wtórnego

Celem przeglądu Viviano 2024 była ocena bezpieczeństwa i skuteczności antagonistów GnRH, z lub bez dodatkowej hormonalnej terapii zastępczej. Do przeglądu włączono 7 badań RCT, w których porównywano zastosowanie różnych doustnych antagonistów GnRH (relugoliks, elagoliks, linzagoliks) z placebo w różnych dawkach. Okres obserwacji w badaniach wynosił od 4 tyg. do 12 mies. Do przeglądu włączono badania SPIRIT 1 i 2. Wyniki przeglądu Viviano 2024 wskazują, że pacjentki leczone najniższą dawką antagonistów GnRH miały IS większą średnią redukcję bólu w porównaniu z kobietami leczonymi placebo ($OR=-13,12$, 95% CI $(-17,35$ do $-8,89)$ i $OR=-3,08$, 95% CI $(-4,39$ do $-1,76)$), odpowiednio dla bolesnego miesięczkowania i niemiesięczkowego bólu miednicy). Zgodnie z efektem odpowiedzi na dawkę, stwierdzono dodatnią korelację między odpowiedziami a zdarzeniami niepożądanymi. Ogólna tendencja wskazuje, że antagoniści GnRH są skuteczni w zmniejszaniu bólu związanego z endometriozą, niezależnie od tego, czy jest to bolesne miesięczkowanie, niecykliczny ból miednicy, czy dyspareunia. Ponadto oferują przewagę w zakresie redukcji bólu związanego z endometriozą, nowsze piśmiennictwo sugeruje stosowanie antagonistów GnRH z ABT (add-back therapy), co przy jednoczesnym ograniczeniu skutków hipoestrogenizmu antagonistów GnRH utrzymuje skuteczność, umożliwiając jednocześnie ich długotrwałe stosowanie.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie pośrednie relugolixu CT z leuproreliną wykazało, że jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane występowały zmiennie rzadziej w grupie relugolixu CT w porównaniu z grupą leuproreliny. Nie odnotowano różnic IS pomiędzy obiema grupami w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa (poważne AEs, AEs prowadzące do przerwania leczenia, ból głowy, uderzenia gorąca, zapalenie nosa i gardła). Odnotowano różnicę IS pomiędzy porównywanymi interwencjami na korzyść grupy pacjentów stosujących relugoliks-CT w zakresie procentowej zmiany gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w porównaniu z wartością wyjściową w 12. i 24. tygodniu oraz w zakresie zmiany poziomu cholesterolu względem wartości wyjściowej w 24 tyg. Nie odnotowano różnic IS pomiędzy obiema grupami pacjentów w odniesieniu do procentowej zmiany gęstości mineralnej kości w całym stawie biodrowym w 12 tyg.

Podczas przedłużonej, niekontrolowanej obserwacji badań SPIRIT 1 i 2 (SPIRIT LTE) w grupie relugolixu-CT, w łącznym 104. tygodniowym okresie leczenia, najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane obejmowały ból głowy (52,7%), zapalenie nosa i gardła (22,7%) i uderzenia gorąca (14,8%). W większości przypadków, zdarzenia niepożądane były zgłaszane w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia. Nie odnotowano zgonów. Niewielki średni spadek gęstości mineralnej kości obserwowany w grupie relugolixu-CT w ciągu początkowych 24. tygodni leczenia nie postępował podczas kontynuacji leczenia do 104 tygodni. Po początkowym spadku o <1%, średnia gęstość mineralna kości pozostała stabilna podczas kontynuacji leczenia.

Wyniki porównania bezpośredniego relugolixu-CT vs placebo wykazały, że znamienne częściej w grupie relugolixu CT w porównaniu z grupą placebo występowały ból głowy, uderzenia gorąca, ból zębów oraz spadek libido. Z kolei IS rzadziej w grupie relugolixu CT w porównaniu z grupą placebo występowały trądzik oraz obniżony poziom witaminy D.

Nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy grupami w częstości wystąpienia jakichkolwiek oraz poważnych zdarzeń niepożądanych, myśli samobójczych, AE stopnia 3. lub wyższego oraz AE prowadzących do przerwania leczenia. W obu grupach nie odnotowano zgonów. Z porównywalną częstością w obu grupach pacjentów występowały też zapalenie nosa i gardła, ból pleców, nudności, ból stawów, zmniejszenie gęstości kości i infekcje układu moczowego.

Jako ograniczenie analizy należy wskazać brak badań RCT bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze zdefiniowanymi w APD komparatorami. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa relugolixu CT oparto na porównaniu pośrednim, które charakteryzuje się ograniczeniami wynikającymi z ewentualnych różnic między badaniami włączonymi do porównania. Jako komparatory w APD obrano goserelinę i tryptorelinę. W AKL wyszukiwano badania dla wszystkich agonistów GnRH (gosereliny, leuproreliny i tryptoreliny), natomiast w ocenie Wnioskodawcy możliwe było tylko przeprowadzenie porównania z leuproreliną (wynikało to m.in. z braku wspólnych punktów końcowych, heterogenicznej populacji badanej obejmujących populację pacjentów z i bez endometriozy oraz sposobu raportowania wyników, który uniemożliwiał przeprowadzenie syntezy ilościowej dla gosereliny i tryptoreliny). Należy zauważyć, że preparaty leuproreliny dostępne w Polsce nie posiadają rejestracji w leczeniu endometriozy. Ponadto według Wnioskodawcy mechanizm działania wszystkich wymienionych powyżej agonistów GnRH jest taki sam, co daje wysoką wiarygodność leuproreliny jako technologii opcjonalnej użytej do porównania z relugolixem CT. Niemniej jednak otrzymane wyniki należy interpretować z ostrożnością, z uwagi na niewielką liczbę punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Nie zidentyfikowano też opracowań efektywności praktycznej, które spełniłyby kryteria włączenia do niniejszej analizy. Należy też zauważyć, że do badań SPIRIT 1 i 2 włączano pacjentki, które w ciągu 10 lat przed podpisaniem formularza świadomej zgody miały chirurgiczną lub bezpośrednią ocenę i/lub histopatologiczne potwierdzenie endometriozy np. podczas laparoskopii lub laparotomii, a czas od chirurgicznego rozpoznania endometriozy wynosił od 3,8-4,1 lat. Wysoki odsetek (83,2%) badanej populacji w badaniach S1 i S2 zgłosił, że przeszedł wcześniejsze zabiegi chirurgiczne/procedury w celu leczenia endometriozy, a 8% badanej populacji nie zgłosiło wcześniejszego leczenia chirurgicznego lub medycznego przed włączeniem do badań (czyli nie spełniało kryteriów włączenia do AKL). Najczęściej zgłaszane farmakoterapie (oprócz leków przeciwbólowych) w przypadku endometriozy obejmowały dienogest (19,4%), doustny środek antykoncepcyjny zawierający estrogen i progestagen (15,2%) i agonistów GnRH (7,6%). Kryteria włączenia nie odnosiły się do stosowanego leczenia przed włączeniem do badania: nie zawierały warunku wcześniejszej operacji lub leczenia farmakologicznego. Punkty końcowe oceniane w badaniach odnosiły się głównie do oceny nasilenia bólu, stąd badania nie umożliwiają oceny korzyści ze stosowania terapii w postaci uniknięcia operacji lub zachowaniu płodności, niemniej należy mieć na uwadze trudności w ocenie tych efektów. Należy też zauważyć, że wytyczne kliniczne wskazują, że głównym celem terapii jest ograniczenie lub wyeliminowanie przewlekłego bólu wywołanego przez zmiany endometrialne. Ponadto nie jest jasne, jak długo będzie utrzymywać się skuteczność relugolixu CT stosowanego powyżej 104 tyg. (okres stosowania w badaniach) - ChPL nie ogranicza czasu stosowania leku Ryeqo, zgodnie z jego treścią należy rozważyć zaprzestanie leczenia, gdy pacjentka wchodzi w okres menopauzy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania preparatu Ryego (relugoliks/estradiol/octan noretysteronu, *relugoliks CT*) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie.

Technika analityczna i porównywane interwencje

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA).

Preparat Ryego porównano z agonistami GnRH (goserelina). Najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. best supportive care) oraz leczenie chirurgiczne, zgodnie z wyjaśnieniem wnioskodawcy: (...) *wykorzystywane są w szacunkach kosztów kolejnych linii leczenia (po niepowodzeniu terapii analogami GnRH lub wnioskowaną technologią).*

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

Przyjęto 15-letni horyzont czasowy – czas do wystąpienia menopauzy.

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

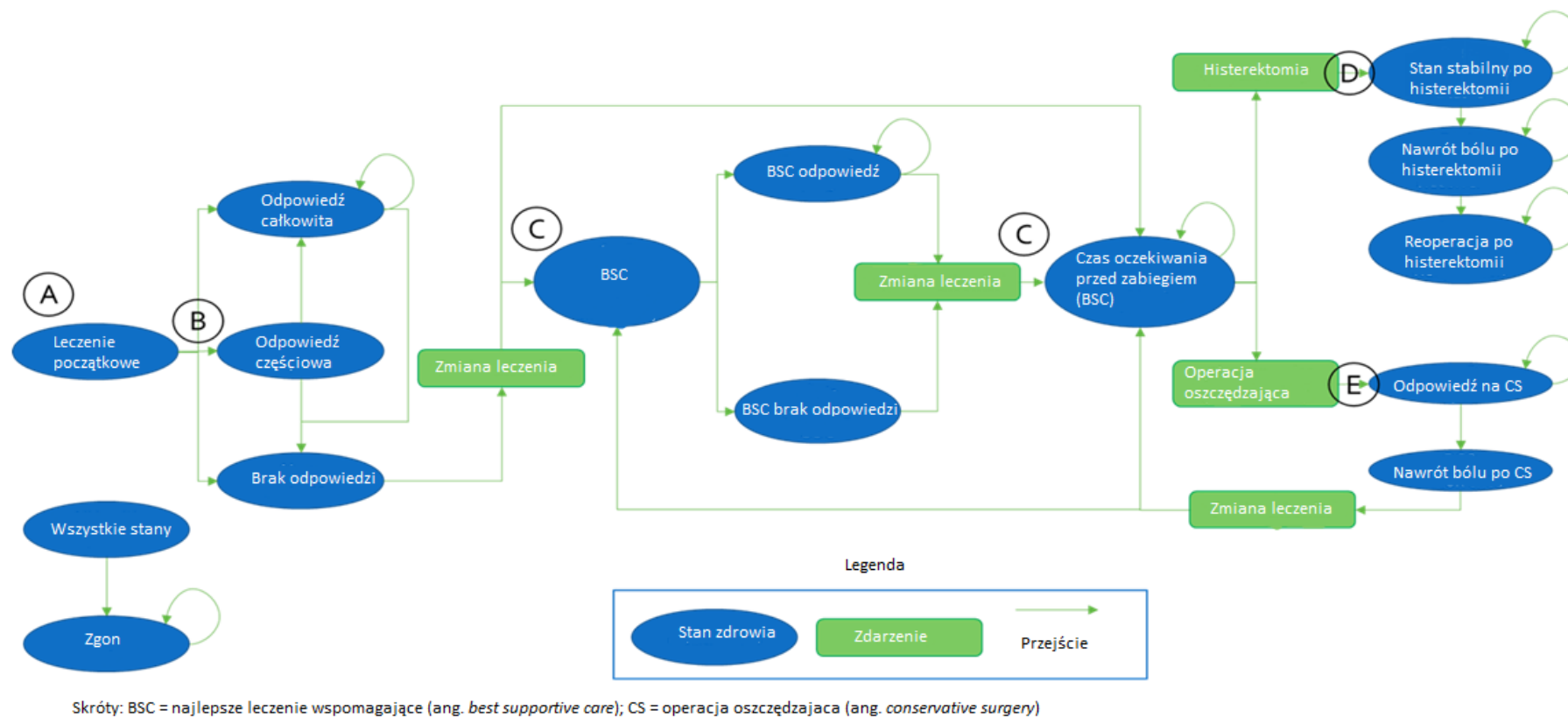
Model

Opracowano globalny model Markowa w programie MS Excel dostosowany do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych, tablic śmiertelności, zużycia zasobów wskazanego przez ekspertów klinicznych.

W modelu uwzględniono następujące stany:

- 1) *Leczenie początkowe (relugoliks CT lub agoniści GnRH):*
 - *Całkowita odpowiedź na leczenie;*
 - *Częściowa odpowiedź na leczenie;*
 - *Brak odpowiedzi na leczenie;*
- 2) *BSC:*
 - *Odpowiedź na leczenie BSC;*
 - *Brak odpowiedzi na leczenie BSC;*
- 3) *Czas oczekiwania przed zabiegiem;*
- 4) *Stan stabilny po wykonanym zabiegu histerektomii;*
- 5) *Nawrót bólu po wykonanym zabiegu histerektomii;*
- 6) *Reoperacja po uprzednio wykonanym zabiegu histerektomii;*
- 7) *Odpowiedź na leczenie po wykonanym zabiegu oszczędzającym;*
- 8) *Nawrót bólu po wykonanym zabiegu oszczędzającym;*
- 9) *Zgon*

Długość cyklu w modelu wynosi 3 miesiące. Zastosowano korektę połowy cyklu. Strukturę modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rys. 3. Struktura modelu – źródło: AE wnioskodawcy

Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Wyjściowe dane demograficzne w modelu ekonomicznym przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badań SPIRIT 1 i SPIRIT 2 na podstawie publikacji do badań oraz CRS (ang. Clinical Study Report). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21 Charakterystyka pacjentów włączonych do modelu – źródło: AE wnioskodawcy

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

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków i ich podania (w tym koszty interwencji, agonistów GnRH, BSC i terapii towarzyszącej);
- koszty monitorowania leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty zabiegu chirurgicznego i powikłań po zabiegu operacyjnym.

Dawkowanie, udział leków i czas leczenia

Dawkowanie poszczególnych substancji zdefiniowano w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych i dane raportowane na stronie WHO, a udział poszczególnych substancji w ramach terapii oszacowano jako średni udział poszczególnych substancji w sprzedaży DDD dla wszystkich uwzględnionych preparatów. Udział leków nieopiodowych względem leków opiodowych przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w badaniach SPIRIT 1 i 2.

Zgodnie z AE wnioskodawcy: *W modelu nie wprowadzono żadnego maksymalnego czasu trwania leczenia preparatem Ryego innego niż zaprzestanie leczenia w okresie menopauzy. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL Ryego nie ma żadnego ograniczenia czasowego co do czasu jego stosowania. Czas trwania terapii agonistami GnRH, przyjęto w modelu zgodnie z danymi przekazanymi przez ekspertów klinicznych. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL produktów zawierających goserelinę może trwać maksymalnie 6 miesięcy.*

Koszty leku Ryego

Proponowaną cenę zbytu netto leku Ryego wraz z ceną urzędową oraz hurtową zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wnioskowana cena leku Ryego

Nazwa, postać, dawka leku i zawartość opakowania	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD / WLF [PLN]	PO	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Ryego (28 tabletek; 40 mg + 1 mg + 0,5 mg) – bez RSS							
Ryego (28 tabletek; 40 mg + 1 mg + 0,5 mg) – z RSS							

CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; CZN – cena zbytu netto; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu, WLF – wysokość limitu finansowania

Koszt agonistów GnRH

W modelu uwzględniono koszty agonistów GnRH oraz BSC (dienogest, doustna antykoncepcja i lewonorgestrel) na podstawie danych IQVIA¹¹ założono udział poszczególnych preparatów w rynku, a koszt poszczególnych leków przyjęto na podstawie obwieszczenia MZ¹². Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23 Koszt agonistów GnRH i BSC przyjęty w modelu

Preparat	Średni koszt opakowania z perspektywy wspólnej [PLN]	Średni koszt opakowania z perspektywy NFZ [PLN]	Źródło
Koszt agonistów GnRH			
Reseligo (goserelina), implant w amp.-strz., 3,6 mg	194,832	0,00	Udział poszczególnych subst.: IQVIA; Koszt: Obwieszczenie MZ
Xanderla (goserelina), implant w amp.-strz., 3,6 mg			
Zoladex (goserelina), implant podskórny, 3,6 mg			
Całkowity koszt leczenia na cykl [PLN]	635,38	0,00	
Koszt BSC			
Dienogest, 2 mg, 28 tabletek	33,28	43,87	Udział poszczególnych subst.: IQVIA; Koszt: Obwieszczenie MZ
Doustna antykoncepcja (tabletki jednoskładnikowe i dwuskładnikowe), 21 tabletek	0,00	30,50	
Wewnątrzmaciczny system uwalniający lewonorgestrel, 1 system	0,00	667,66	
Całkowity koszt leczenia na cykl [PLN]			

Koszt terapii towarzyszącej

Wnioskodawca założył, że w ramach terapii towarzyszącej tj.: przyjmowanej równocześnie z Ryego lub agonistami GnRH / BSC pacjentki przyjmują leki przeciwbólowe tj.: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz słabe opioidy. Ponadto uwzględniono zastosowanie terapii add-back przepisywanej jako dodatek do terapii agonistami GnRH oraz po zabiegu operacyjnego usunięcia jajników.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24 Koszt terapii towarzyszącej przyjęty w modelu

Preparat	Koszt na cykl perspektywa NFZ [PLN]	Koszt na cykl perspektywa wspólna [PLN]	Źródło
Leki przeciwbólowe			
NLPZ	5,13	7,55	Częstotliwość stosowania: badania SPIRIT; Koszt: Obwieszczenie MZ
Słabe opioidy	13,98	21,00	
NLPZ + słabe opioidy	8,88	13,24	
Terapia add-back			
Estradiol	53,57	80,87	Opinie ekspertów klinicznych Koszt leków nierefundowanych (Tibolon): Medycyna Praktyczna; koszt leków refundowanych: obwieszczenie MZ
Preparaty skojarzone estrogenowo-progesteronowe	20,70	60,73	
Tibolon	0,00	157,56	

Koszty świadczeń

Uwzględniono koszty podania leku¹³, monitorowania leczenia, badań wykonywanych w ramach monitorowania, koszt badania przed zabiegiem chirurgicznym, koszt zabiegu chirurgicznego oraz koszt leczenia powikłań po zabiegu operacyjnym. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

¹¹ uwzględniono dane dotyczące liczby pacjentek stosujących poszczególne preparaty w ciągu ostatniego roku (dane za okres od września 2023 do marca 2024)

¹² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r.

¹³ zgodnie z AE wnioskodawcy: Relugoliks jest lekiem podawanym doustnie, w związku z czym przyjmowanie leczenia nie generuje żadnych kosztów podania. W zakresie agonistów GnRH w modelu uwzględniono preparaty zawierające goserelinę (...) mogą zostać podane przez

Tabela 25. Koszty świadczeń

Rodzaj świadczenia	Kod produktu / grupa JPG	Koszt [PLN]	Źródło
Koszt monitorowania leczenia			
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	79,42	64/2024/DSOZ
Koszt badań wykonywanych w ramach monitorowania / Koszt badania przed zabiegiem chirurgicznym			
USG jamy brzusznej, DEXA W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000012	135,37	64/2024/DSOZ
MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż kręgosłup bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000076	1 154,40	64/2024/DSOZ
MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000079		
MR badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000102		
MR badanie trzech okolic anatomicznych innych niż trzy odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000122		
MR badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000103		
MR badanie trzech okolic anatomicznych innych niż trzy odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	5.03.00.0000123		
Koszt zabiegu chirurgicznego			
Operacja oszczędzająca (Laparoskopia) M14 średnie zabiegi górnej części układu rozrodczego		4 817,12	06/2025/DSO
Histerektomia M13 duże zabiegi górnej części układu rozrodczego		6 968,08	
Owariektomia M13 duże zabiegi górnej części układu rozrodczego		6 968,08	
Koszt leczenia powikłań po zabiegu operacyjnym			
L07 Zakażenia nerek lub dróg moczowych		2 607,28	6/2025/DSO
L24 Zabiegi w zakresie przetok odprowadzających mocz		9 452,08	
L27 Zaburzenia odpływu moczu		1 845,52	

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

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono koszty wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem >3 stopnia nasilenia odnotowanych w ramach badań SPIRIT 1 i 2. Dodatkowo w modelu uwzględniono również możliwość wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego w grupie pacjentów leczonych preparatem Ryego lub agonistą GnRH. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, źródło: AE wnioskodawcy

Zdarzenie niepożądane	Grupa JPG	Koszt całkowity	Źródło
Uderzenia gorąca	K53F nadczynność gruczołów dokrewnych poza hiperprolaktynemią, nadczynnością tarczycy i guzami	7 481,44	6/2025/DSO

lekarza lub pielęgniarkę w przychodni. Świadczenia udzielane w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, rozliczane są w formie stawki kapitałowej (...) podanie preparatów zawierających goserelinę nie generuje dodatkowych kosztów. Substancje uwzględnione w ramach BSC w większości przypadków podawane są doustnie, z wyjątkiem wewnątrzmacicznego systemu uwalniającego lewonorgestrel, który musi zostać założony przez lekarza specjalistę — ginekologa. (...) Koszt podania wewnątrzmacicznego systemu uwalniającego lewonorgestrel uwzględniono koszt wizyty u lekarza specjalisty.

Zdarzenie niepożądane	Grupa JPG	Koszt całkowity	Źródło
	neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego i układu oddechowego < 66 r.ż.		
Bóle głowy	A59 bóle głowy	3 150,08	6/2025/DSO
Nadciśnienie	E86 nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne	5 430,35	6/2025/DSO
	E87 ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.		
Depresja	Wartość refundacji świadczeń udzielonych z rozpoznaniem głównym depresji (F31.3–F31.6, F32, F33, F34.1, F34.8, F34.9, F38, F39 wg ICD-10) w przeliczeniu na pacjenta w 2023 roku	1 658,34	Raport NFZ Depresja ¹⁴
Zdarzenie sercowo-naczyniowe	E04 pomostowanie naczyń wieńcowych z plastyką	18 457,00	6/2025/DSO
	E05G pomostowanie naczyń wieńcowych z pw >=2		
	E06G pomostowanie naczyń wieńcowych bez pw		
	E10 OZW - diagnostyka inwazyjna		
	E11 OZW - leczenie inwazyjne dwuetapowe > 3 dni		
	E12G OZW - leczenie inwazyjne		
	E15 OZW - leczenie inwazyjne > 7 dni z pw		
	E17G OZW - leczenie zachowawcze		
	A48 kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym		
	A49 udar mózgu - leczenie > 3 dni		
	A50 udar mózgu - leczenie		
Złamanie biodra	T07 leczenie zachowawcze urazów	3 070	6/2025/DSO
	T08 leczenie zachowawcze obrażeń mnogich z pw		
	T09 leczenie zachowawcze obrażeń mnogich		

Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu określono na podstawie danych z badań SPIRIT 1 oraz SPIRIT 2. W modelu uwzględniono trzy różne odpowiedzi na leczenie: odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową i brak odpowiedzi oraz wybór dwóch możliwych definicji całkowitej odpowiedzi na leczenie: zmiana w stosunku do wartości wyjściowych lub próg.

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

W modelu uwzględniono również możliwość przerwania leczenia z powodu utraty skuteczności lub nietolerancji stosowanej metody leczenia. Odsetek pacjentek przerywających leczenie w przypadku ramienia relugoliks CT, przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w fazie wydłużonej badań SPIRIT 1 i 2. Odsetek pacjentek przerywających leczenie antagonistami GnRH przyjęto na tym samym poziomie co odsetek przerywających leczenie Relugoliks CT (założenie własne wnioskodawcy).

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.2 i 2.3 AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia zarówno dla terapii wnioskowanej i komparatora określono na podstawie danych dotyczących jakości życia uzyskanych z badań SPIRIT 1 i SPIRIT 2, w których oceniono jakość życia pacjentek z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L.

W poniższej tabeli zaprezentowano wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej.

¹⁴ <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-depresja>

Tabela 27 Wartości użyteczności przyjęte w modelu w ramach analizy podstawowej, źródło: AE wnioskodawcy

Stan	Wartość użyteczności	Stan zdrowia	Źródło
Leczenie początkowe	0,5838	Leczenie początkowe	Badanie SPIRIT 1 i 2, CSR
Odpowiedź na leczenie: zmiana względem wartości wyjściowej — analiza podstawowa			
Odpowiedź całkowita	0,8839	- Całkowita odpowiedź na leczenie - Odpowiedź na leczenie BSC - Stan stabilny po wykonanym zabiegu histerektomii - Odpowiedź na leczenie po wykonanym zabiegu oszczędzającym - Reoperacja po uprzednio wykonanym zabiegu histerektomii	Badanie SPIRIT 1 i 2, CSR
Odpowiedź częściowa	0,8014	Częściowa odpowiedź na leczenie	Średnia z wartości dla stanu odpowiedź całkowita i odpowiedź częściowa
Brak odpowiedzi	0,7189	- Brak odpowiedzi na leczenie - Brak odpowiedzi na leczenie BSC - Czas oczekiwania przed zabiegiem - Nawrót bólu po wykonanym zabiegu histerektomii - Nawrót bólu po wykonanym zabiegu oszczędzającym	Badanie SPIRIT 1 i 2, CSR

W modelu uwzględniono również spadki użyteczności w ramieniach modelu spowodowane występowaniem zdarzeń niepożądanych, spadki użyteczności związane z przeprowadzonym zabiegiem chirurgicznym, komplikacjami po zabiegu chirurgicznym na podstawie danych literaturowych. Szczegółowe wartości spadków użyteczności dla danych zdarzeń zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28 Spadki użyteczności przyjęte w modelu, źródło: AE wnioskodawcy

Zdarzenie	Spadek użyteczności	Źródło
Zdarzenia niepożądane		
Uderzenia gorąca	-0,060	Hux 2015 ¹⁵
Ból głowy	-0,340	Xu 2011 ¹⁶
Depresja	-0,120	Wang 2019 ¹⁷
Nadciśnienie	0	Założenie
Zabiegi operacyjne		
Operacja oszczędzająca	-0,040	Sculpher 2004, Geale 2017 ¹⁸ , Dane NFZ
Histerektomia	-0,058	
Owariektomia	-0,058	
Spadek użyteczności o charakterze długoterminowym uwzględniony po wykonanym zabiegu chirurgicznym.		
Operacja oszczędzająca	0,00	Założenie
Histerektomia	-0,18*	WHO 2004 - Dekrement użyteczności dla niepłodności raportowany w danych WHO
Spadek użyteczności dla komplikacji po zabiegu chirurgicznym		

¹⁵ Badanie, w którym oszacowano wartości użyteczności dla kobiet w wieku przedmenopauzalnym z objawami mięśniaków macicy. Badanie przeprowadzone w populacji kobiet z Kanady.

¹⁶ Badanie przeprowadzane w grupie 330 dorosłych osób w wieku 20–65 lat, o dobrym zdrowiu fizycznym, którzy mieli od 1 do 6 umiarkowanych/ciężkich ataków migreny miesięcznie w ciągu 2 miesięcy poprzedzających włączenie do badania. Pacjenci ze Stanów Zjednoczonych.

¹⁷ Badanie przekrojowe, populacyjne, w którym uwzględniono dorosłych pacjentów, którzy przeszli kompleksową ocenę wzroku i wypełnili kwestionariusz EQ-5D w Singapurskim badaniu dotyczącym epidemiologii chorób oczu.

¹⁸ Analiza ekonomiczna, w której porównano histerektomię wykonaną laparoskopowo z tradycyjną histerektomią (wykonaną przez pochwę lub przez brzuch).

Zdarzenie	Spadek użyteczności	Źródło
Zakażenie dróg moczowych	-0,019	Looby 2023 ¹⁹
Przetoka	-0,150	Boyd 2015 ²⁰
Zatrzymanie moczu	-0,019	Looby 2023

5.1.3. Wyniki analizy podstawowej

Analiza kosztów użyteczności (CUA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie Ryeqo (relugolix CT) w miejsce antagonisty GnRH (goserelina) jest [redacted], zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. W wariancie bez uwzględnienia RSS oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 39 528 PLN/QALY z perspektywy NFZ i 49 317 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. W wariancie uwzględniającym RSS oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła [redacted] z perspektywy NFZ [redacted] w z perspektywy wspólnej. Oszacowane wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności²¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29 Wyniki analizy CUA

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Ryeqo	Agonista GnRH	Ryeqo	Agonista GnRH
bez RSS				
Koszt całkowity [PLN]	10 000	10 000	10 000	10 000
Koszt inkrementalny [PLN]	0		0	
Efekt [QALY]	0,5	0,5	0,5	0,5
Efekt inkrementalny [QALY]	0		0	
ICUR [PLN/QALY]	39 528		49 317	
z RSS				
Koszt całkowity [PLN]	10 000	10 000	10 000	10 000
Koszt inkrementalny [PLN]	0		0	
Efekt [QALY]	0,5	0,5	0,5	0,5
Efekt inkrementalny [QALY]	0		0	
ICUR [PLN/QALY]	0		0	

ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)

5.1.4. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczone przez wnioskodawcę wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy mieszczą się w zakresie (w zależności od uwzględnionej perspektywy i RSS) od [redacted]

¹⁹ Badanie miało na celu oszacowanie dekrementów użyteczności dla stanów zdrowia związanych z zabiegiem cewnikowania. W badaniu analizowano populację pacjentów z urazem rdzenia kręgowego. Dekrement użyteczności raportowano również dla ogólnej populacji z Wielkiej Brytanii. Dekreментy użyteczności oszacowano za pomocą metody handlowania czasem.

²⁰ Model analizy kosztów i efektywności porównujący krioterapię prostaty z terapią pozbawiającą androgenów w leczeniu nawrotowego raka prostaty po radioterapii

²¹ 217 641 zł/QALY

Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 30 Progowa CZN za opak. leku Ryeqo

Cena progowa leku Ryeqo		
Wariant	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
bez RSS	2 082	1 476
z RSS		

Ze względu na brak refundowanego komparatora, okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą.

5.1.5. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy:

- Scenariusz A – brak dyskontowania;
- Scenariusz B – krótszy horyzont czasowy: 2 lata;
- Scenariusz C1 – odpowiedź na leczenie: zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, ocena po 3 miesiącach leczenia;
- Scenariusz C2 – odpowiedź na leczenie: próg, ocena po 6 miesiącach leczenia;
- Scenariusz C3 – odpowiedź na leczenie: próg, ocena po 3 miesiącach leczenia;
- Scenariusz D – charakter zdarzeń niepożądanych: stały;
- Scenariusz E – zmiana gęstości mineralnej kości w ramieniu agonistów GnRH: 0%;
- Scenariusz F1 – dekrement użyteczności dla bólu głowy na podstawie Hvidberg 2023a;
- Scenariusz F2 – dekrement użyteczności dla depresji na podstawie Hvidberg 2023;
- Scenariusz F3 – dekrement użyteczności dla depresji na podstawie Roberts 2014;
- Scenariusz F4 – dekrement użyteczności dla nadciśnienia na podstawie Hvidberg 2023;
- Scenariusz F5 – dekrement użyteczności dla nadciśnienia na podstawie Hvidberg 2023a;
- Scenariusz G1 – odsetek pacjentek stosujących add-back z agonistami GnRH: 5%;
- Scenariusz G2 – odsetek pacjentek stosujących add-back z agonistami GnRH: 100%;
- Scenariusz H – moment rozpoczęcia terapii add-back z agonistami GnRH: w momencie rozpoczęcia leczenia agonistami GnRH;
- Scenariusz I – czas trwania leczenia agonistami GnRH: 12 miesięcy;
- Scenariusz J – wyjściowy wiek pacjentek wchodzących do modelu: 18 lat.

W żadnym z wariantów analizy wrażliwości (niezależnie od perspektywy analizy i uwzględnienia RSS) nie dochodzi do zmiany wnioskowania. Produkt leczniczy Ryeqo pozostaje technologią droższą i skuteczniejszą.

Największy wpływ na zmianę wartości ICUR ($> \pm 10\%$ odchylenia względem wariantu podstawowego) odnotowano dla scenariuszy zakładających: krótszy horyzont czasowy – wartości parametru ICUR o ok. (zakres) w zależności od perspektywy analizy i uwzględnienia RSS). Żaden z pozostałych analizowanych scenariuszy nie wpłynął na wzrost wartości ICUR $> 10\%$.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zaprezentowano w rozdz. 3.2 AE Wnioskodawcy oraz w modelu farmakoekonomicznym.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono wykonując 1 000 symulacji. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej dla leku Ryeqo wynosi

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie graficznej wnioskodawca zamieścił w rozdz. 3.3 AE.

5.2. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Wejściowy wiek do modelu ustalono na 34 lata (średni wiek z badań klinicznych SPIRIT 1 i 2). Szerszy komentarz w rozdz. 5.2.1
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	W analizie ekonomicznej jako komparator obrano agonistę GnRH (goserelinę). Natomiast w ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie z leuproreliną. Szczegółowy komentarz dot. komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Komentarz w rozdz. 5.2.1.1
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	W analizie ekonomicznej jako komparator obrano agonistę GnRH (goserelinę). Natomiast w ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie z leuproreliną. W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wyjaśnia, że: „W APD wnioskodawcy nie przedstawiono ChPL leuproreliny ze względu na fakt, że w chwili obecnej nie ma w Polsce preparatu leuproreliny zarejestrowanego w leczeniu endometriozy. Jednocześnie w APD wyjaśniono, że agonisty GnRH traktowane są w piśmiennictwie jako homogenna grupa leków o podobnej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania, co uzasadnia podejście przyjęte w analizie wnioskodawcy tj. uznanie wyników dla leuproreliny reprezentatywnych dla gosereliny i tryptoreliny.” Szczegółowy komentarz dot. komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Wnioskodawca przyjął 15-letni horyzont czasowy rozumiany jako czas do wystąpienia menopauzy. Jako wejściowy wiek pacjentek w modelu przyjęto na 34 lata (średni wiek z badań klinicznych SPIRIT 1 i 2). Komentarz w rozdz. 5.2.1.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	Przegląd użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony w 1 bazie informacji medycznej Medline (PubMed).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	Wykorzystane wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu pochodziły z danych raportowanych w badaniach SPIRIT 1 i 2. Spadki użyteczności związane z przeprowadzonym zabiegiem chirurgicznym, komplikacjami po zabiegu chirurgicznym oraz ze zdarzeniami niepożądanymi przyjęto na podstawie danych literaturowych. Komentarz w rozdz. 5.2.1.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.2.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 4 AE):

- *Brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną terapię z uwzględnionym komparatorem, tj. agonistami GnRH. Brak badań przyczynił się do konieczności przyjęcia założeń po stronie agonistów GnRH, tj. w przypadku części parametrów uwzględnionych w modelu, ze względu na brak danych założono takie same dane w ramieniu relugolixu CT jak i w ramieniu agonistów GnRH, tj. dane dotyczące odpowiedzi na leczenie, dane dotyczące stosowania leków przeciwbólowych, dane dotyczące odsetka pacjentów przerywających leczenie. Przyjęcie takich samych danych w przypadku obu porównywanych grup należy uznać za konserwatywne podejście, ponieważ jak wykazano w ramach analizy klinicznej, dla części ocenianych punktów końcowych uzyskano wyniki wskazujące na przewagę terapii relugoliksem CT nad terapią agonistami GnRH.*

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca jako technikę przyjął technikę użyteczności kosztów. Brak jest badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną technologię z agonistami GnRH, z tego względu wyniki CUA oparto na wynikach porównania pośredniego relugolixu CT z leuprorelina. Należy zauważyć, że w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie z gosereliną, z uwagi na to, że w chwili obecnej w Polsce nie ma zarejestrowanego preparatu leuproreliny w leczeniu endometriozy. W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wyjaśnia, że *agonisty GnRH traktowane są w piśmiennictwie jako homogenna grupa leków o podobnej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania, co uzasadnia podejście przyjęte w analizie wnioskodawcy tj. uznanie wyników dla leuproreliny reprezentatywnych dla gosereliny i tryptoreliny.* Ponadto w ramach porównania pośredniego w AKL uzyskano niejednoznaczne wyniki w zakresie punktów końcowych dotyczących objawów bólowych w różnych skalach. Przy czym w modelu przyjęto taką samą skuteczność w zakresie uzyskiwania odpowiedzi na leczenie dla obu porównywanych terapii (Ryeqo i gosereliny). Jak wskazuje wnioskodawca: *Zarówno w przypadku terapii relugolixu CT jak i agonistów GnRH w modelu uwzględniono takie same wartości dotyczące częstości występowania całkowitej/częściowej odpowiedzi na leczenie, jak i braku odpowiedzi na leczenie, tj. w przypadku obu porównywanych ramion przyjęto dane z badań SPIRIT 1/2 raportowane dla ramienia relugolixu CT.* Nie podano uzasadnienia dla założenia polegającego na przyjęciu w modelu dla Ryeqo oszczędności wynikających z mniejszej liczby operacji, niż w ramieniu komparatora. Nie wykazano takiego punktu końcowego w AKL jako przewaga nad leuproreliną, stąd takie założenie zdaniem analityków jest obciążone niepewnością.

W związku z powyższym zdaniem analityków Agencji wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej metodą użyteczności kosztów cechuje niska wiarygodność. Zdaniem analityków AOTMiT z uwagi na niejednoznaczne wyniki porównania pośredniego i jego ograniczenia (przedstawione w AKL) zasadne jest w tym przypadku przedstawienie analizy kosztów konsekwencji. Z tego względu w ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono zestawienie kosztów Ryeqo i agonistów GnRH (rozdz. 5.2.4).

- *Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań SPIRIT 1 i 2, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja danych w czasie. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają przyjęcie długiego horyzontu, co z kolei zazwyczaj wiąże się z koniecznością ekstrapolacji danych pochodzących z badań klinicznych. Niepewność oszacowania parametrów uzyskanych w wyniku ekstrapolacji testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. testowano krótszy horyzont czasowy analizy.*

Komentarz analityków AOTMiT: Należy wskazać, że nie ma danych dotyczących skuteczności stosowania ocenianego leku w perspektywie długoterminowej (dostępne jest badanie dla 104 tyg. leczenia). W modelu nie wprowadzono maksymalnego czasu trwania leczenia preparatem Ryeqo innego niż zaprzestanie leczenia w okresie menopauzy. Zgodnie z zapisami ChPL Ryeqo nie ma żadnego ograniczenia co do czasu jego stosowania i można go stosować w sposób ciągły tak długo, jak to konieczne. Niemniej ekspert ankietowany przez Agencję zaznaczył, że *dostępne współcześnie dane wskazują, że lek może być skutecznie i bezpiecznie stosowany przez okres przynajmniej 2 lat.* Do kwestii czasu leczenia odniesiono się w szkockiej rekomendacji refundacyjnej SMC z 2024 r., gdzie na podstawie opinii eksperckich stwierdzono, że wydłużony czas trwania leczenia do menopauzy jest prawdopodobny. Należy jednak podkreślić, że brak badań dotyczących długoterminowego stosowania leku wpływa znacząco na niepewność dotyczącą wnioskowania o długoterminowych efektach terapii technologią Ryeqo. Dodatkowo zgodnie z wytycznymi PTGIP 2024: *„Skuteczność farmakoterapii zazwyczaj spada wraz z upływem czasu jej stosowania. Wówczas obserwuje się*

nawrót dolegliwości, podobnie jak ma to miejsce po jej pełnym odstawieniu”. Tym samym długofalowy efekt leczenia terapią Ryego jest niepewny.

- Wnioskodawca przyjął 15-letni horyzont czasowy rozumiany jako czas do wystąpienia menopauzy. W ramach analizy wrażliwości testowano również scenariusz zakładający krótszy tj.: 2-letni horyzont czasowy. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przyjęcie krótszego horyzontu czasowego wiązało się ze spadkiem wartości parametru ICUR o ok. (zakres) [] w zależności od perspektywy analizy i uwzględnienia RSS. Przyjęcie krótszego horyzontu czasowego nie wpłynęło na wnioski płynące z analizy – Ryego pozostaje technologią skuteczniejszą i opłacalną kosztowo (wartość parametru ICUR poniżej progu opłacalności).
- *Brak możliwości zróżnicowania kosztu terapii add-back w przypadku agonistów GnRH i zabiegu owariektomii. W obu przypadkach, w analizowanym modelu ekonomicznym uwzględniany jest taki sam koszt terapii add-back (koszt wyznaczono jako średnią ważoną odsetkiem pacjentek, które stosują terapię uzupełniającą w przypadku agonistów GnRH i zabiegu owariektomii). Dane dotyczące terapii add-back testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. uwzględniono różny udział pacjentek stosujących add-back z agonistami GnRH.*

Komentarz analityków AOTMiT: Przyjęcie alternatywnych odsetków pacjentek stosujących add-back z agonistami GnRH (5% lub 100%) nie ma wpływu na wyniki analizy – zmiana parametru ICUR $\pm 1\%$ względem analizy podstawowej.

- *W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnych alternatywnych prac, które umożliwiłyby wykonanie analizy wrażliwości w zakresie wartości użyteczności uwzględnionych w modelu (wartości użyteczności raportowane dla głównych stanów zdrowia: wartość wyjściowa, odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie). W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 6 badań, w których raportowano dane dotyczące wyjściowej wartości użyteczności dla pacjentek z objawowym bólem macicy. We wszystkich zidentyfikowanych badaniach uwzględniono nieco inną definicję populacji względem definicji pacjentek z badań SPIRIT 1 i 2. W związku z faktem, że nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym raportowano dane dotyczące wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym podano wartości użyteczności dla stanu odpowiedzi czy też braku odpowiedzi na leczenie), a zidentyfikowane wyjściowe wartości użyteczności dla objawowej endometriozy dotyczą nieco inaczej zdefiniowanych populacji niż w badaniach SPIRIT (badania stanowiące główne źródło danych w omawianym modelu ekonomicznym, badania rejestracyjne dla wnioskowanej terapii), w ramach analizy wrażliwości nie testowano danych zidentyfikowanych w trakcie wykonanego przeglądu. W ramach analizy wrażliwości testowano za autorami modelu zestaw użyteczności wyznaczony w oparciu o alternatywną definicję odpowiedzi na leczenie: próg.*

Komentarz analityków AOTMiT: Wykorzystane wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu pochodziły z danych raportowanych w badaniach SPIRIT 1 i 2. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym testowano „próg” jako definicję odpowiedzi na leczenie. W przypadku tego scenariusza zmianie ulegają wartości użyteczności dla głównych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. wstępne leczenie, odpowiedź na leczenie, odpowiedź częściowa, brak odpowiedzi. Uwzględnienie powyższego scenariusza nie ma jednak wpływu na wyniki analizy – wzrost wartości parametru ICUR $< 2\%$.

Spadki użyteczności związane z przeprowadzonym zabiegiem chirurgicznym, komplikacjami po zabiegu chirurgicznym oraz ze zdarzeniami niepożądanymi przyjęto na podstawie danych literaturowych. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym przyjęto alternatywne wartości dekrementu użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych lub komplikacji po zabiegu chirurgicznym – dla bólu głowy, depresji i nadciśnienia. Uwzględnienie powyższego scenariusza również nie ma wpływu na wyniki analizy – zmiana wartości parametru ICUR $< 1\%$.

- *W zakresie dekrementu użyteczności związanego z powikłaniami po zabiegach chirurgicznych (dekrement dla infekcji dróg moczowych i zatrzymania moczu), uwzględniono dane raportowane w badaniu Looby 2023. W badaniu dekrement użyteczności oszacowano z wykorzystaniem bezpośredniej metody pomiaru jakości życia, tj. metody handlowania czasem. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych AOTMiT, w pierwszej kolejności należy poszukiwać wartości użyteczności oszacowanych za pomocą metod pośrednich. W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnych badań, w których wartości użyteczności mierzono za pomocą EQ-5D czy też przy wykorzystaniu innego kwestionariusza. W związku z powyższym, w ramach analizy podstawowej, ze względu na brak innych danych wykorzystano dane raportowane w publikacji Lobby 2023.*

Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem przetoki oszacowano w oparciu o dane raportowane w badaniu Boyd 2015 – badanie uwzględnione przez autorów modelu. Badanie Boyd 2015 dotyczy mężczyzn. W toku własnego przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano lepszych danych, w związku z powyższym założono, że dane raportowane dla mężczyzn będą reprezentatywne również dla kobiet.

Komentarz analityków AOTMiT: analitycy Agencji zgadzają się z ograniczeniami wskazanymi przez wnioskodawcę. Publikacje Boyd 2015 oraz Looby 2023 zostały wykorzystane przez wnioskodawcę do oszacowania obniżki użyteczności dla komplikacji po zabiegu chirurgicznym. Ze względu na brak alternatywnych danych w ramach analizy wrażliwości nie testowano innych wartości dekrementu użyteczności co wiąże się z niepewnością wyników w tym zakresie.

- *Ze względu na brak adekwatnych danych, niektóre parametry sparametryzowano w oparciu o wyniki badania ankietowego. W celu uzyskania jak najbardziej wiarygodnych wyników, badaniem ankietowym objęto 6 ekspertów klinicznych. W przypadku niektórych pytań, eksperci mieli trudności z podaniem adekwatnych danych, w związku z czym część odpowiedzi pominęto.*

Komentarz analityków AOTMiT: opinie ekspertów stanowiły podstawę założeń dotyczących m.in.: definicji oceny i momentu oceny odpowiedzi na leczenie, czasu trwania terapii agonistami GnRH, substancji stosowanych w ramach terapii add-back, częstotliwości wizyt u lekarzy specjalistów, częstości i rodzaju wykonywanych badań specjalistycznych przed zabiegiem chirurgicznym czy też odsetka pacjentek stosujących terapię add-back razem z leczeniem agonistami GnRH. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne odpowiedzi ekspertów w zakresie definicji oceny i momentu oceny odpowiedzi na leczenie, momentu rozpoczęcia terapii add-back w przypadku leczenia agonistami GnRH, czasu trwania leczenia agonistami GnRH i udziału pacjentek stosujących terapię add-back razem z leczeniem agonistami GnRH. Testowane scenariusze nie miały wpływu na wyniki analizy – zmiana wartości parametru ICUR <2%. Nie testowano natomiast alternatywnego, dla opinii eksperckich, źródła danych dla omawianych parametrów. Należy podkreślić, że fakt, na który sam wskazuje wnioskodawca: „*eksperti mieli trudności z podaniem adekwatnych danych, w związku z czym część odpowiedzi pominęto*” wpływa znacząco na wiarygodność przyjętych założeń.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wnioskodawca przyjął wiek wejściowy do modelu na podstawie badań klinicznych – 34 lata. Tym samym przyjęto 15-letni horyzont czasowy rozumiany jako czas do wystąpienia menopauzy. W badaniu SPIRIT uwzględniono kobiety w przedziale wiekowym 18–50 lat. Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wyjaśnił, iż „*Model ekonomiczny został opracowany w przeliczeniu na jednego pacjenta, dla którego należało zdefiniować dane demograficzne, w tym wiek. Zgodnie z założeniami autorów modelu, przyjęto średni wiek pacjentek uczestniczących w badaniach SPIRIT 1 i 2. Pacjentki wchodziły do modelu w wieku 34 lat i są obserwowane do momentu wystąpienia menopauzy, tj. do 49. roku życia, co odpowiada górnej granicy wieku rozrodczego w Polsce. W ramach uzupełnienia minimalnych wymagań, w zakresie analizy wrażliwości, uwzględniono dodatkowy scenariusz (scenariusz J), w którym przetestowano wpływ przyjęcia niższego wieku początkowego — 18 lat. Zastosowanie tego założenia skutkuje wydłużeniem horyzontu analizy oraz poprawą wyników ekonomicznych — wartość ICUR spada o 4%.*” Analitycy Agencji pozostają na stanowisku, iż 18 r.ż. jako wiek początkowy pacjentek wchodzących do modelu lepiej odzwierciedla rzeczywistą populację pacjentek chorych na endometriozę, przy jednoczesnym wydłużeniu horyzontu czasowego.
- Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie danych literaturowych i badań, które nie zostały przeprowadzone w populacji zgodnej z wnioskowaną. Badania przeprowadzone były m.in. w populacji pacjentów z chorobami oczu, migreną czy z mięśniakami macicy.
- W modelu założono, że odsetek osób przerywających leczenie antagonistami GnRH po 24 miesiącach jest taki sam jak odsetek osób przerywających leczenie w 24 miesiącu Relugoliks CT – nie przedstawiono wyjaśnienia założenia własnego wnioskodawcy.

5.2.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 4 AE):

- *Brak możliwości walidacji zewnętrznej modelu co wynika z braku opublikowanych badań obserwacyjnych dla dłuższego niż 2 lata horyzontu obserwacji dla preparatu Ryego (w ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano żadnych badań obserwacyjnych).*

5.2.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu poprzez użycie wartości zerowych dla poszczególnych parametrów oraz zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów. Przeprowadzona walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów modelu.

Walidacja zewnętrzna

Ze względu na brak badań obserwacyjnych, w których oceniano preparat Ryeqo stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów odstąpiono od przeprowadzenia weryfikacji zewnętrznej.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca wykonał porównanie modelu opisanego w AE z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 1 publikację NICE 2024 – populację w analizie NICE stanowiły dorosłe kobiety w wieku rozrodczym z objawową endometriozą, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie. Komparator w analizie stanowili antagoniści GnRH. Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności, w ramach której wykazano, że leczenie Ryeqo jest droższe i skuteczniejsze.

W ramach wyszukiwań własnych analityków odnaleziono inne raporty agencji HTA dot. leku Ryeqo, które nie zostały uwzględnione w ramach walidacji konwergencji AE wnioskodawcy. Szczegółowy opis odnalezionych wytycznych refundacyjnych znajduje się w rozdz. 8 niniejszej AWA.

5.2.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej oraz danych wejściowych do modelu wnioskodawcy wykazała ograniczenia, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Jednakże ze względu na wątpliwości związane z zasadnością przeprowadzenia analizy kosztów użyteczności (komentarz rozdz. 5.2.1 niniejszej AWA) przeprowadzono obliczenia własne, w których zestawiono jedynie koszty porównywalnych interwencji.

W obliczeniach uwzględniono średni koszt produktów zawierających goserelinę tj.: Roseligo, Xanderla i Zoladex w proporcji udziałów w rynku zgodnych z założeniami wnioskodawcy tj.: kolejno [redacted] ze średnim kosztem za opakowanie równym 194,83 PLN. Koszt Ryeqo przyjęto zgodnie z ceną z wniosku. Ze względu na fakt, że produkty zawierające goserelinę nie podlegają refundacji we wnioskowanym wskazaniu, koszt gosereliny z perspektywy NFZ przyjęto jako 0,00 PLN.

Innym analogiem GnRH stosowanym w leczeniu endometriozy jest tryptorelina. Produkt leczniczy zawierający tryptorelinę zarejestrowany w leczeniu endometriozy to Decapeptyl 0,1 mg - roztwór do wstrzykiwań. Koszt tryptoreliny przyjęto na podstawie ceny z portalu medycyna praktyczna (mp.pl), gdyż produkt nie podlega refundacji – cena za opakowanie 345,00 PLN.

Zgodnie z zapisami ChPL Roseligo, Xanderla i Zoladex: *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.* Tym samym w obliczeniach przyjęto maksymalny możliwy okres leczenia gosereliną jako 6 mies. Zgodnie z zapisami ChPL Decapeptyl leczenie również nie powinno przekraczać 6 mies.

W obliczeniach nie uwzględniono pozostałych kosztów medycznych tj.: kosztów podania, monitorowania i leczenia zdarzeń niepożądanych, czy terapii add-back.

Zestawienie kosztów na cykl / pół roku i rok w przeliczeniu na 1 pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32 Zestawienie kosztów w przeliczeniu na 1 pacjenta

Perspektywa / koszt	Perspektywa NFZ			Analiza dopłat pacjenta		
	Ryeqo	Analog GnRH (goserelina)	Analog GnRH (tryptorelina)	Ryeqo	Analog GnRH (goserelina)	Analog GnRH (tryptorelina)
Koszt leku na cykl* [PLN]	[redacted]	0,00	0,00	[redacted]	635,38	1 124,7

	bez RSS: 814,55					
Koszt leku – 6 mies. [PLN]	bez RSS: 1 629,1	0,00	0,00		1 270,76	2 249,4
Koszt leku – rok [PLN]	bez RSS: 3 258,2	n.d	n.d		n.d	n.d

n.d. – nie dotyczy

* za modelem wnioskodawcy przyjęto długość cyklu równy 3 miesiące, zużycie opakowań na cykl: 3,26 op.

5.3. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania preparatu Ryeqo (relugoliks/estradiol/octan noretysteronu, *relugoliks CT*) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie. Jako technikę obrano analizę kosztów-użyteczności (CUA) i przyjęto 15-letni horyzont czasowy. Preparat Ryeqo porównano z agonistami GnRH (goserelina).

Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie Ryeqo (relugoliks CT) w miejsce antagonisty GnRH (goserelina) jest droższe i skuteczniejsze, zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. W wariancie bez uwzględnienia RSS oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 39 528 PLN/QALY z perspektywy NFZ i 49 317 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. W wariancie uwzględniającym RSS oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła [redacted] z perspektywy NFZ [redacted] w z perspektywy wspólnej. Oszacowane wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności²², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczone przez wnioskodawcę wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy mieszczą się w zakresie (w zależności od uwzględnionej perspektywy i RSS) od [redacted]

Ze względu na brak refundowanego komparatora, okoliczności, o których mowa w **art. 13 ust. 3** ustawy o refundacji nie zachodzą.

Ograniczenia analizy

Wnioskodawca jako technikę przyjął technikę użyteczności kosztów. Brak jest badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną technologię z agonistami GnRH, z tego względu wyniki CUA oparto na wynikach porównania pośredniego relugoliku CT z leuproreliną. Należy zauważyć, że w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie z gosereliną, z uwagi na to, że w chwili obecnej w Polsce nie ma zarejestrowanego preparatu leuproreliny w leczeniu endometriozy. Ponadto w ramach porównania pośredniego w AKL uzyskano niejednoznaczne wyniki w zakresie punktów końcowych dotyczących objawów bólowych w różnych skalach. Ponadto w modelu przyjęto taką samą skuteczność w zakresie uzyskiwania odpowiedzi na leczenie dla obu porównywanych terapii (Ryeqo i gosereliny). Jak wskazuje wnioskodawca: *Zarówno w przypadku terapii relugoliks CT jak i agonistów GnRH w modelu uwzględniono takie same wartości dotyczące częstości występowania całkowitej/częściowej odpowiedzi na leczenie, jak i braku odpowiedzi na leczenie, tj. w przypadku obu porównywanych ramion przyjęto dane z badań SPIRIT 1/2 raportowane dla ramienia relugoliku CT.* Nie podano uzasadnienia dla założenia polegającego na przyjęciu w modelu dla Ryeqo oszczędności wynikających z mniejszej liczby operacji, niż w ramieniu komparatora. Nie wykazano takiego punktu końcowego w AKL jako przewaga nad leuproreliną, stąd takie założenie zdaniem analityków jest obarczone niepewnością. W związku z powyższym zdaniem analityków Agencji wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej metodą użyteczności kosztów charakteryzuje niska wiarygodność. Zdaniem analityków AOTMiT z uwagi na niejednoznaczne wyniki

²² 217 641 zł/QALY

porównania pośredniego i jego ograniczenia zasadne w tym przypadku jest przedstawienie również analizy kosztów konsekwencji.

Jako kolejne ograniczenie należy wskazać brak danych dotyczących skuteczności stosowania ocenianego leku w perspektywie długoterminowej. W modelu nie wprowadzono maksymalnego czasu trwania leczenia preparatem Ryeqo innego niż zaprzestanie leczenia w okresie menopauzy. Zgodnie z zapisami ChPL Ryeqo nie ma żadnego ograniczenia co do czasu jego stosowania i można go stosować w sposób ciągły tak długo, jak to konieczne. Niemniej ekspert ankietowany przez Agencję zaznaczył, że *dostępne współcześnie dane wskazują, że lek może być skutecznie i bezpiecznie stosowany przez okres przynajmniej 2 lat*. Brak badań dotyczących długoterminowego stosowania leku wpływa znacząco na niepewność dotyczącą wnioskowania o długoterminowych efektach terapii technologią Ryeqo.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ryego (skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo przeprowadzono analizę dopłat pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym okres od kwietnia 2025 r. do marca 2027 r.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym produkt Ryego nie podlega refundacji ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, a pacjenci stosują terapię agonistami GnRH oraz terapię hormonalną (BSC) w postaci preparatów progesteronowych oraz preparatów estrogenowo-progesteronowych.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie produktu Ryego ze środków publicznych w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w aptece na receptę i wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania.

Warianty analizy

Każdy ze scenariuszy rozważano w 3 wariantach (minimalnym, prawdopodobnym, maksymalnym), w ramach których uwzględniono zmienność kluczowych założeń analizy (odsetek pacjentów po nieskuteczności terapii BSC/PEP/PP oraz odsetek pacjentów, którzy będą leczeni analogami GnRH po nieskuteczności).

Instrument podziału ryzyka

Grupa limitowa

Wnioskodawca zaproponował refundację leku w ramach istniejącej grupy limitowej: *78.3, Hormony podwzgórza i przysadki — antygonadotropiny w skojarzeniu z analogami hormonów.*

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu oszacowania populacji pacjentek leczonych preparatem Ryego w II roku analizy (kwiecień 2026 – marzec 2027) wykorzystano dane dot. współczynników rozpowszechnienia i zapadalności na endometriozę w Niemczech, Hiszpanii oraz Islandii. Obliczono średnią ważoną stosunku zapadalności do chorobowości, wynoszącą 9,8%, którą następnie przemnożono przez liczbę pacjentek kwalifikujących się do leczenia agonistami GnRH lub aktualnie je stosujących oszacowanymi w I. roku analizy. Tym samym liczba pacjentów która będzie mogła kwalifikować się do leczenia preparatem Ryego wyniosła [REDACTED] kolejno w I. II. roku.

Udziały w rynku

W końcowym etapie oszacowano populację docelową pacjentek, w której wnioskowana technologia może być stosowana, tj. w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie. W tym celu wykorzystano opinie ekspertów klinicznych dotyczące przewidywanego udziału preparatu Ryego w przejściu rynku terapii opartych na analogach GnRH oraz terapii hormonalnej (BSC). W scenariuszu istniejącym przyjęto, że pacjentki w populacji wnioskowanej stosują analogi GnRH oraz terapię hormonalną (BSC). Udziały produktu Ryego w rynku w scenariuszu nowym w wariancie podstawowym przyjęto na podstawie opinii 6 ekspertów klinicznych [REDACTED]. Tym samym w ramach wariantu najbardziej prawdopodobnego lek Ryego stosować będzie [REDACTED] pacjentek kolejno w I. i II. roku.

Koszty

W modelu uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków; koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; koszt leczenia złamań kości; koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych; koszt operacji (chirurgia zachowawcza, histerektomia); koszt leczenia powikłań pooperacyjnych.

Bezpośrednie koszty medyczne zostały oparte na modelowaniu ekonomicznym, szerzej opisanym w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA oraz w rozdz. 2.5 AWB wnioskodawcy.

Dawkowanie

Dawkowanie leku przyjęto na podstawie ChPL Ryego jako 1 tabletka na dobę stosowana aż do okresu menopauzy.

Inne założenia

Założono, że w pierwszym roku analizy wszystkie pacjentki w ramieniu agonistów GnRH i BSC rozpoczynają leczenie jednocześnie, natomiast w drugim roku włączane są liniowo.

W przypadku produktu Ryego założono liniowe włączanie pacjentek od początku analizy. Uwzględniono dwa scenariusze przejścia pacjentek leczonych: i) agonistami GnRH oraz ii) BSC. Liczebność tych populacji określono przez odjęcie ich od odpowiednich ramion porównawczych.

Przyjęto cykl analizy trwający 3 miesiące.

²³ *dienogest oraz antykoncepcja hormonalna, preparaty jednoskładnikowe*

²⁴ *antykoncepcja hormonalna, preparaty dwuskładnikowe*

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Ryego w wariantie podstawowym scenariusza nowego wynosi [REDACTED]

Tabela 33 Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min – max)	II rok (min – max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	570	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Ryego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 16,3 mln PLN w I. roku refundacji oraz spadek wydatków o ok. 8,4 mln PLN w II. roku refundacji w wariantie bez RSS, oraz [REDACTED]
refundacji z uwzględnieniem RSS. [REDACTED]

Łączne wydatki z perspektywy NFZ w wariantie z/ bez RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa NFZ: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	z RSS		bez RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty Ryego	[REDACTED]	[REDACTED]	0	0
Koszty pozostałe*	[REDACTED]	[REDACTED]	9,26	59,06
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	9,26	59,06
Scenariusz nowy				
Koszty Ryego	[REDACTED]	[REDACTED]	15,32	18,66
Koszty pozostałe*	[REDACTED]	[REDACTED]	10,20	32,04
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	25,52	50,70
Koszty inkrementalne				
Koszty Ryego	[REDACTED]	[REDACTED]	15,32	18,66
Koszty pozostałe*	[REDACTED]	[REDACTED]	0,94	-27,02
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	16,26	- 8,36

* koszty pozostałe obejmują: koszt terapii agonistami GnRH/BSC, koszt podania leczenia, koszt leczenia farmakologicznego, koszt monitorowania leczenia (w tym koszt wizyt u lekarzy specjalistów oraz koszt badań), koszt leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych, koszt leczenia złamań, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt leczenia chirurgicznego (chirurgia zachowawcza oraz histerektomia), koszt leczenia powikłań pooperacyjnych

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 3.2 AWB Wnioskodawcy.

Dodatkowo przedstawiono analizę dopłat pacjenta. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Ryego nastąpi [REDACTED]

[REDACTED] Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.5 AWB Wnioskodawcy.

Tabela 35 Wyniki analizy wpływu na budżet – analiza dopłat pacjenta

Kategoria kosztów	Perspektywa pacjenta	
	I rok [PLN]	II rok [PLN]
Scenariusz istniejący		
Koszty Ryego		
Koszty agonistów GnRH		
Koszt pozostałe*		
Koszty sumaryczne		
Scenariusz nowy		
Koszty Ryego		
Koszty agonistów GnRH		
Koszt pozostałe*		
Koszty sumaryczne		
Koszty inkrementalne		
Koszty Ryego		
Koszty agonistów GnRH		
Koszt pozostałe*		
Koszty sumaryczne		

* w skład kosztów pozostałych ponoszonych przez pacjenta wchodzi koszt leczenia farmakologicznego (leki przeciwbólowe, BSC, add-back therapy)

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem 6 opinii eksperckich, oraz danych literaturowych. Ekspert ankietowany przez Agencję wskazał, iż liczba pacjentów, którzy będą stosować lek Ryego w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej może mieścić się w zakresie od 50 tys. do 160 tys. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca na podstawie opinii eksperckich założył, że lek Ryego Komentarz rozdz. 6.3.1.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie z leuproreliną. Według Wnioskodawcy mechanizm działania wszystkich wymienionych powyżej agonistów GnRH jest taki sam, W analizie ekonomicznej jako komparator obrano agonistę GnRH (goserelinę), ponieważ leuprorelina nie posiada w Polsce zarejestrowanego wskazania w leczeniu endometriozy. Komentarz rozdz. 3.6.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Lek Ryego podlegał ocenie Agencji w 2023 r. w <i>leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym</i> . Wykorzystano dane dot. sprzedaży produktu Ryego na rynku szwedzkim, które zostały przekazane przez Wnioskodawcę. Na podstawie liczby sprzedanych opakowań w Szwecji wykonano prognozę liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w Polsce w analizowanym horyzoncie czasowym. Wnioskodawca oszacował wówczas populację docelową na [REDAKTOWANO] pacjentek kolejno w I. i II. roku. Lek Ryego podlega aktualnie refundacji w <i>leczeniu 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</i> . Zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę lek Ryego stosuje aktualnie 570 pacjentek. Produkt leczniczy Ryego nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	Zadeklarowana liczba opakowań we wniosku refundacyjnym produktu Ryego wystarczy na [REDAKTOWANO].
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – 30% w aptece na receptę, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji. Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 78.3, <i>Hormony podwzgórza i przysadki — antygonadotropiny w skojarzeniu z analogami hormonów</i> . dla wnioskowanej technologii przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań populacyjnych, a także przeprowadzono analizę scenariuszy dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 6 i 7 AWB wnioskodawcy):

W zakresie ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Niepewności dotyczące rzeczywistego stosowania leku — w analizie wykorzystano dane przekazane przez ekspertów klinicznych, którzy wskazali, że praktycznie wszyscy pacjenci przejdą na leczenie preparatem Ryego (3 z 6 ankietowanych ekspertów wskazało, że 100% pacjentek będzie stosowało

preparat Ryego). W ramach niniejszej analizy, założono, że w przypadku 1 roku leczenia odsetek pacjentek stosujących preparat Ryego® będzie osiągniany stopniowo, w horyzoncie 1 roku (pacjentki będą liniowo przechodzić na leczeni wnioskowaną interwencją);

Komentarz analityków Agencji: Wnioskodawca, na podstawie opinii eksperckich, założył, że lek Ryego przejmie

– różnica względem analizy podstawowej. Należy podkreślić, że oparcie udziałów rynkowych i rozpowszechnienia terapii jedynie na opinii ekspertów wiąże się z niepewnością.

- Niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej. Populację oszacowano w oparciu o dane dostarczone przez IQVIA oraz dane wskazane przez ekspertów klinicznych. Wciąż jest brak wiarygodnych źródeł, które wskazywałyby, ile pacjentek w Polsce cierpi na endometriozę. Dane literaturowe wskazują, że nawet 3 mln kobiet w Polsce może żyć z niezdiagnozowaną endometriozą [Stelmach 2022]. W analizie uwzględniono rzeczywiste liczby pacjentek z endometriozą, które aktualnie stosują leczenie, w związku z powyższym można przypuszczać, że populacja kwalifikująca się do leczenia preparatem Ryego® nie powinna być wyższa niż oszacowana w ramach niniejszej analizy.

Komentarz analityków Agencji: Ze względu na brak publikacji raportujących jednocześnie zapadalność i zachorowalność na endometriozę w Polsce współczynnik zapadalności i zachorowalności oszacowano na podstawie danych europejskich (dane z 3 krajów: Niemcy, Hiszpania i Islandia). W przeglądzie odnalezionym przez wnioskodawcę (publikacja Harder 2024), którego celem była ocena częstości występowania endometriozy, znazono, że nie zidentyfikowano danych odnoszących się do Polski. Tym samym współczynnik zapadalności i chorobowości wyznaczono jako średnią ważoną wartość w oparciu o dane raportowane dla 3 krajów europejskich. Należy jednak podkreślić znaczne różnice raportowanych danych między analizowanymi krajami. Parametr ten nie był również testowany w ramach analizy wrażliwości. Powyższe założenie wiąże się z niepewnością i może wpływać na niedoszacowanie populacji. Jednak zgodnie z informacjami przedstawionymi w opracowaniu AOTMiT „Model kompleksowej opieki specjalistycznej nad pacjentką z endometriozą – propozycje kierunków zmian w organizacji udzielania świadczeń” z 30.09.2024 r. (nr WS.422.34.2024): *Obecnie brak jest rzetelnych informacji na temat epidemiologii endometriozy na terenie Polski, ze względu na brak specyficznego biochemicznego markera nie można w jednoznaczny sposób ocenić częstości występowania endometriozy. Dostępne dane NFZ nie oddają rzeczywistej częstości występowania rozpoznania w naszym kraju.*

Ograniczenia AWB zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Lek Ryego podlega aktualnie refundacji w leczeniu mięśniaków macicy²⁵. Należy zwrócić uwagę, że mięśniaki macicy i endometrioza to dwie odrębne choroby ginekologiczne, które mogą występować jednocześnie i dawać podobne objawy. Tym samym istnieje możliwość leczenia pacjentek z podwójnym wskazaniem, co może nieznacznie wpłynąć na zmniejszenie populacji.
- Populację oszacowano na podstawie stosujących preparaty PP i PEP, nie uwzględniono możliwości zastosowania leku po leczeniu chirurgicznym.
- Nie podano uzasadnienia dla założenia polegającego na przyjęciu w modelu dla Ryego oszczędności wynikających z mniejszej liczby operacji, niż w ramieniu komparatora. Nie wykazano takiego punktu końcowego w AKL jako przewaga nad leuproreliną, stąd takie założenie zdaniem analityków jest wątpliwe.

²⁵ 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.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości przyjmując wartości skrajne liczebności populacji (wariant minimalny i maksymalny²⁶), oraz jednokierunkową analizę wrażliwości dla alternatywnych wartości poniższych parametrów:

- odsetek pacjentek po nieskuteczności terapii (min/max):
 - preparatami progesteronu - [REDACTED]
 - oraz preparatami estrogenowo-progesteronowymi – [REDACTED]
- odsetek pacjentek kwalifikujących się do leczenia agonistami/ antagonistami GnRH po nieskuteczności terapii (min/max):
 - preparatami progesteronu - [REDACTED]
 - oraz preparatami estrogenowo-progesteronowymi – [REDACTED]
- odsetek przejęcia rynku przez produkt leczniczy Ryeqo w scenariuszu nowym (min/max) – [REDACTED]

W wariancie minimalnym pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze:

- [REDACTED],
- w wariancie bez RSS - wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ o 8,6 mln PLN w 1. roku analizy oraz oszczędnościami po stronie NFZ w 2. roku analizy – oszczędności na poziomie 4,8 mln PLN.

W wariancie maksymalnym pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze:

- [REDACTED],
- w wariancie bez RSS - wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ o 19,4 mln PLN w 1. roku analizy oraz oszczędnościami po stronie NFZ w 2. roku analizy – oszczędności na poziomie 9,6 mln PLN.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wskazała ograniczenia, które zostały częściowo zaadresowane w analizie ekonomicznej z tego względu odstąpiono od przeprowadzenia oszacowań własnych w AWB.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ryeqo (skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Ryeqo w wariancie podstawowym scenariusza nowego wynosi [REDACTED]. W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Ryeqo nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 16,3 mln PLN w I. roku refundacji oraz spadek wydatków o ok. 8,4 mln PLN w II. roku refundacji w wariancie bez RSS, oraz [REDACTED] refundacji z uwzględnieniem RSS.

[REDACTED] W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej nastąpi również [REDACTED]

W wariancie minimalnym z RSS pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze [REDACTED]

[REDACTED], natomiast w wariancie bez RSS - ze wzrostem

²⁶ Wariant min/max - odpowiednio 1. i 3. kwartył danych przekazanych przez sześciu ekspertów klinicznych

wydatków refundacyjnych NFZ o 8,6 mln PLN w 1. roku analizy oraz oszczędnościami po stronie NFZ w 2. roku analizy – oszczędności na poziomie 4,8 mln PLN. W wariancie maksymalnym

natomiast bez RSS - wzrost wydatków refundacyjnych NFZ o 19,4 mln PLN w 1. roku analizy oraz oszczędnościami po stronie NFZ w 2. roku analizy – oszczędności na poziomie 9,6 mln PLN.

Wnioskodawca, na podstawie opinii eksperckich, założył, że lek Ryeqo przejmie

– różnica względem analizy podstawowej. Należy podkreślić, że oparcie udziałów rynkowych i rozpowszechnienia terapii jedynie na opinii ekspertów wiąże się z niepewnością.

Ponadto w ramach przeglądu publikacji raportujących jednocześnie zapadalność i zachorowalność na endometriozę wnioskodawca nie odnalazł danych dotyczących populacji polskiej, w związku z czym wykorzystał dostępne dane dla innych krajów europejskich (Niemiec, Hiszpanii i Islandii). W założeniach analizy nie podano również uzasadnienia przyjęcia oszczędności wynikających z mniejszej liczby operacji w ramieniu wnioskowanego leku, niż w ramieniu komparatora. Ponieważ w analizie klinicznej nie wykazano przewagi nad leuproreliną w zakresie tego punktu końcowego, takie założenie zdaniem analityków nie jest zasadne.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że mięśniaki macicy i endometrioza to dwie odrębne choroby ginekologiczne, które mogą występować jednocześnie i dawać podobne objawy. Tym samym istnieje możliwość leczenia pacjentek z podwójnym wskazaniem, co może nieznacznie wpłynąć na zmniejszenie populacji.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Ryego (relugolixum + estradiolum + norethisterone acetate) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.06.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Ryego i relugolixum.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji finansowych dla leku Ryego: 5 pozytywnych (NICE 2025, SMC 2025, PBAC 2024, HAS 2024, ZN 2024) oraz 1 dokument niemieckiej GBA dot. oceny dodatkowej korzyści klinicznej.

W Wielkiej Brytanii organizacja NICE w 2025 roku wydała pozytywną rekomendację, uznając Ryego za skuteczny i opłacalny lek w leczeniu objawów endometriozy u kobiet, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie. Chociaż brakuje bezpośrednich badań porównawczych z leczeniem chirurgicznym i agonistami GnRH, analiza ekonomiczna oraz dane z porównań pośrednich wskazują na efektywność kosztową leku, co pozwala na jego rutynowe stosowanie w ramach NHS.

SMC w 2025 r. wydała pozytywną opinię, wskazując, że Ryego (na podstawie badań SPIRIT 1 i 2) zmniejsza dolegliwości bólowe związane z endometriozą w porównaniu z placebo, natomiast podkreślono brak badań typu head-to-head z agonistami GnRH. Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że dłuższe utrzymywanie odpowiedzi na leczenie w przypadku Ryego może ograniczyć potrzebę bardziej inwazyjnych interwencji i związanych z nimi kosztów (co ma bezpośredni wpływ na zwiększone QALY).

Australijski komitet PBAC w 2024 roku również wydał pozytywną rekomendację z ograniczeniami. Uznano, że Ryego jest skuteczny u pacjentek, u których nie uzyskano odpowiedniej ulgi w bólu przy zastosowaniu leczenia hormonalnego i leków przeciwbólowych. Podkreślono niepewności dotyczące czasu trwania leczenia lekiem Ryego i stwierdzono, że okres leczenia powinien zostać ograniczony do 24 miesięcy. Decyzja PBAC wymagała zastosowania mechanizmu podziału ryzyka z uwagi na niepewność kosztową i możliwe znaczne wydatki publiczne w przypadku dłuższego stosowania.

HAS w 2024 roku pozytywnie zaopiniował stosowanie Ryego, choć zaznaczono brak badań bezpośrednio porównujących lek z innymi terapiami drugiego rzutu oraz leczeniem chirurgicznym. Podkreślono również potrzebę monitorowania gęstości mineralnej kości podczas terapii lekiem Ryego, zwłaszcza że dane na ten temat pochodzą z badań z ograniczoną liczbą pacjentek.

W holenderskiej pozytywnej rekomendacji ZIN 2024 zaznaczono niepewność dotyczącą udziałów w rynku i docelowej liczby pacjentów.

W ramach oceny dodatkowej korzyści w Niemczech (GBA / IQWiG 2024) nie wykazano dodatkowych korzyści w stosunku do uwzględnionych technologii opcjonalnych.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla Ryego (relugolixum + estradiolum + norethisterone acetate) we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2025 (Wielka Brytania)	Leczenie endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które poddały się leczeniu farmakologicznemu lub chirurgicznemu endometriozy.	Rekomendacja: pozytywna NICE rekomenduje stosowanie Ryego zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, jako opcji leczenia objawów endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które poddały się leczeniu farmakologicznemu lub chirurgicznemu endometriozy. Obowiązują dodatkowe zapisy obniżające cenę. Istnieją wystarczające dowody potwierdzające, że relugoliks CT przynosi korzyści i jest opłacalny, dlatego może być stosowany rutynowo w ramach brytyjskiej służby zdrowia (NHS). <u>Uzasadnienie:</u> Nie istnieją dowody kliniczne bezpośrednio porównujące relugoliks CT ze standardowym leczeniem. Firma przeprowadziła porównanie pośrednie Ryego z agonistą GnRH – octanem leuprolireliny. Porównania pośrednie wskazują, że Ryego łagodzi ból miednicy niemal tak skutecznie jak agonisty GnRH. Nie jest jednak jasne, jak dobrze relugoliks CT działa w porównaniu z zabiegiem chirurgicznym. Szacunki opłacalności stosowania relugoliku CT w porównaniu z agonistami GnRH* i zabiegiem chirurgicznym mieszczą się w zakresie, który NICE uznaje za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS.
SMC 2025 (Szkocja)	Leczenie objawowe endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, u których w wywiadzie stwierdzono wcześniejsze leczenie farmakologiczne lub chirurgiczne endometriozy.	Rekomendacja: pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> w porównaniu z placebo przyniósł statystycznie i klinicznie istotną poprawę odpowiedzi na leczenie (ból miednicy związany i niezwiązany z menstruacją) po 24 tygodniach u kobiet z bólem o nasileniu od umiarkowanego do silnego związanym z endometriozą. Brak bezpośrednich danych z badań typu head-to-head porównujących relugoliks CT z agonistami GnRH. W związku z tym firma przeprowadziła porównanie pośrednie (ITC, ang. indirect treatment comparison). W modelu ekonomicznym zarówno w przypadku terapii relugoliks CT jak i agonistów GnRH przyjęto takie same wartości dotyczące wskaźników przerwania leczenia i odsetków pacjentów stosujących leki przeciwbólowe. <u>Ograniczenia:</u> Brak danych z bezpośrednich badań porównujących relugoliks CT z agonistami GnRH. Chociaż badania SPIRIT sugerowały, że relugoliks CT jest skuteczniejszy niż placebo, porównanie pośrednie (ITC) nie wykazało statystycznych różnic między relugoliksem CT a agonistami GnRH. Jednakże ze względu na nominalną przewagę przyjmuje się, że wskaźnik odpowiedzi agonistów GnRH jest lepszy niż w przypadku relugoliku CT, co wynika z zastosowanych w modelu ilorazów szans w porównaniu pośrednim ITC. Jednakże wyniki modelu ekonomicznego wykazały, że zysk QALY dla relugolixu CT wynika z czasu trwania odpowiedzi. Scenariusz analizy wrażliwości (gdzie w modelu zastosowano bardziej konserwatywną definicję odpowiedzi) ilustruje minimalną zmianę parametru ICER. Brak wpływu na wyniki ICER sugeruje, że wyniki modelowania zależały przede wszystkim od czasu trwania leczenia, a nie od danych klinicznych pochodzących z badań SPIRIT i porównania pośredniego ITC. W wyniku wydłużonego czasu trwania leczenia pacjenci w grupie otrzymującej relugoliks-CT pozostają w stanie całkowitej odpowiedzi na leczenie przez dłuższy czas, unikając przechodzenia do późniejszych stanów zdrowia, takich jak późniejsze opcje leczenia (BSC lub zabieg chirurgiczny). Natomiast pacjenci w grupie kontrolnej po roku przechodzą do tych późniejszych stanów zdrowia, co wiąże się z dodatkowymi kosztami i spadkami użyteczności, w szczególności tymi związanymi z długoterminowymi wynikami operacji chirurgicznej. Oznacza to, że długoterminowe spadki użyteczności spowodowane zabiegiem chirurgicznym, które były kluczowym czynnikiem w deterministycznej analizie wrażliwości, miały większy wpływ na komparator.
PBAC 2024 (Australia)	Leczenie endometriozy u kobiet, u których nie udało się uzyskać odpowiedniej ulgi w bólu za pomocą leczenia hormonalnego i środków przeciwbólowych.	Rekomendacja: pozytywna z ograniczeniami PBAC zalecił umieszczenie relugoliku z estradiolem i octanem noretysteronu (Ryego) na liście General Schedule Authority Required (STREAMLINED) w leczeniu umiarkowanego do silnego bólu związanego z endometriozą u kobiet, u których nie udało się uzyskać odpowiedniej ulgi w bólu za pomocą leczenia hormonalnego i środków przeciwbólowych. Wykazano efektywność kosztową Ryego w porównaniu z agonistami GnRH (gosereliną i nafareliną). W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki badań SPIRIT 1 i 2. Przedstawiono również wyniki porównania pośredniego porównujące Ryego z BSC i analogami GnRH.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<u>Ograniczenia refundacji:</u> Aby uniknąć niepewności co do czasu trwania leczenia, jego długość nie może przekraczać 24 miesięcy. PBAC uznał, że umieszczenie Ryego na liście leków o stałej dawce (FDC) z możliwością leczenia przez okres 2 lat lub dłużej prawdopodobnie wygeneruje znaczne koszty netto dla PBS, ponieważ Ryego będzie stosowany dłużej niż obecnie stosowane terapie. PBAC uznał, że oszacowania kosztowe cechują się wysokim poziomem niepewności ze względu na niepewne założenia co do rozpowszechnienia terapii. PBAC zaznaczył, że konieczne jest wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka typu CAP zapobiegającego dodatkowym wydatkom płatnika publicznego.
HAS 2024 (Francja)	Objawowa endometrioza u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie	Rekomendacja: pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> Wobec braku badania klinicznego porównującego bezpośrednio Ryego z obranymi komparatorami (leki aktualnie dostępne w obrocie na terenie Francji) nie jest możliwe ustalenie priorytetu Ryego (relugoliks/estradiol/octan noretysteronu) w porównaniu z innymi lekami zalecanymi jako leczenie drugiego rzutu endometriozy. Zaznaczono, że miejsce Ryego w odniesieniu do zabiegu chirurgicznego jest trudne do określenia. Nie zaobserwowano zauważalnego wpływu preparatu Ryego na gęstość mineralną kości po maksymalnym okresie obserwacji wynoszącym 104 tygodnie w badaniach klinicznych, ale z udziałem małej liczby pacjentek. Ponadto z badań wyłączono pacjentki 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 Ryego, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL. Należy regularnie oceniać stosunek korzyści do ryzyka leczenia produktem Ryego.
ZIN 2024 (Holandia)	Endometrioza	Rekomendacja: pozytywna Holenderski Instytut Opieki Zdrowotnej zarekomendował refundację relugolixu w połączeniu z estradiolem i octanem noretysteronu (Ryego) w ramach podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego. <u>Ograniczenia:</u> niepewność dotycząca udziałów w rynku i docelowej liczby pacjentów – podkreślono trudności z precyzyjnym oszacowaniem populacji
IQWiG 2023/ G-BA 2024 (Niemcy)	Objawowa endometrioza u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie	Ocena dodatkowych korzyści Nie wykazano dodatkowych korzyści w stosunku do uwzględnionych technologii opcjonalnych.

* przypis analityka: nie sprecyzowano o jakich analogach GnRH mowa

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 — National Centre for Pharmacoeconomics; NICE — National Institute for Health and Care Excellence; PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC — Scottish Medicine Consortium.; ZN — Zorginstituut Nederland

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Ryego			
	Dostępność w obrocie	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	
Austria	Tak	100%	Zgodnie z ChPL	
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Bułgaria	Tak	100%	Mięśniaki macicy	
Chorwacja	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Czechy	Tak	82%	Mięśniaki macicy	
Dania	Tak	100%	Zgodnie z ChPL	
Estonia	Tak	75%	Mięśniaki macicy	
Finlandia	Tak	40%	Zgodnie z ChPL	
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Hiszpania	Tak	90%	Zgodnie z ChPL	
Holandia	Tak	100%	Mięśniaki macicy	
Irlandia	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Islandia	Tak	100%	Zgodnie z ChPL	
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Litwa	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Łotwa	Tak	100%	Mięśniaki macicy	
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Niemcy	Tak	100%	Zgodnie z ChPL	
Norwegia	Tak	100%	Zgodnie z ChPL	
Portugalia	Tak	37%	Zgodnie z ChPL	
Rumunia	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowacja	Tak	100%	Zgodnie z ChPL	
Słowenia	Tak	70%	Mięśniaki macicy	
Szwajcaria	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Szwecja	Tak	100%	Zgodnie z ChPL	
Węgry	Tak	90%	Zgodnie z ChPL	
Włochy	Tak	100%	Mięśniaki macicy	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Ryego jest refundowany we wszystkich wskazaniach rejestracyjnych, w tym we wskazaniu wnioskowanym w 11 krajach spośród 30 wskazanych krajów UE i EFTA. Poziom refundacji leku różni się między krajami i wynosi od 37 do 100%.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 31.03.2025 r., znak PLR.4500.543.2025.2.MKO (data wpływu do AOTMiT 31.03.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ryego, relugolixum + estradiolum + norethisterone acetate, tabl. powł., 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, 28 tabl., GTIN: 05997001377949,

we wskazaniu: objawowe leczenie endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.05.2025 r., znak OT.423.0.10.2025.4.PZ. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.06.2025 r.

Problem zdrowotny

Endometrioza jest chorobą narządów płciowych kobiety charakteryzującą się obecnością komórek błony śluzowej trzonu macicy (endometrium) poza jamą macicy. Komórki te przypominają budową komórki znajdujące się wewnątrz jamy macicy 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.

W chwili obecnej brak jest rzetelnych informacji na temat epidemiologii endometriozy na terenie Polski. Dostępne dane NFZ nie oddają rzeczywistej częstości występowania endometriozy w naszym kraju. Szacowana częstość endometriozy w krajach rozwiniętych wskazuje, że choroba ta dotyka 6 do 10% populacji kobiet w wieku rozrodczym. Najdokładniej opracowane dane z ostatnich lat pochodzą z Francji, gdzie endometriozę rozpoznawano u co 10 kobiety w wieku rozrodczym. Przy założeniu, że w Polsce w 2022 roku mieszkało około 10 milionów kobiet w wieku rozrodczym endometrioza może dotyczyć około 1 miliona. Efektywność leczenia zarówno farmakologicznego, jak i zabiegowego jest ograniczona. W miarę upływu czasu w ciągu 4–5 lat u około 40% dochodzi do nawrotu choroby.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu przyjął preparaty agonistów GnRH. Zdaniem analityków AOTMiT, w części populacji komparatorem dla Ryego może być (obok agonistów GnRH) także leczenie operacyjne.

Należy zwrócić uwagę na niezgodność pomiędzy przyjętymi komparatorami w analizach Wnioskodawcy. W AKL wyszukiwano badania dla wszystkich agonistów GnRH (gosereliny, leuproreliny i tryptoreliny). W ocenie Wnioskodawcy możliwe było tylko przeprowadzenie porównania z leuproreliną (wynikało to m.in. z braku wspólnych punktów końcowych, heterogenicznej populacji badanej obejmującej populację pacjentek z i bez endometriozy oraz sposobu raportowania wyników, który uniemożliwiał przeprowadzenie syntezy ilościowej dla gosereliny i tryptoreliny). Ponadto według Wnioskodawcy mechanizm działania wszystkich wymienionych powyżej agonistów GnRH jest taki sam, co daje wysoką wiarygodność leuproreliny jako technologii opcjonalnej użytej do porównania z relugoliksem.

W AE i BIA z kolei jako komparator uwzględniono goserelinę, ponieważ leuprorelina nie posiada w Polsce zarejestrowanego wskazania w leczeniu endometriozy (preparaty leuproreliny posiadające rejestrację leczenia endometriozy nie są dostępne w Polsce). W Polsce stosowane i zarejestrowane są: goserelina (31.12.2015 r.) i tryptorelina (31.08.2001 r.).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

Badania pierwotne, w tym:

- dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie badania III fazy SPIRIT 1 i SPIRIT 2, dotyczące porównania skojarzenia relugolixu CT (relugolixu, estradiolu i noretysteronu octanu) z placebo w analizowanej populacji;
- cztery badania RCT dotyczące stosowania octanu leuproreliny w analizowanej populacji.

Ponadto włączono badanie SPIRIT EXTENSION (LTE) (faza przedłużonej obserwacji pacjentów z badań SPIRIT 1 i 2) w celu przeprowadzenia poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa oraz opracowanie wtórne Viviano 2024, które dotyczyło zastosowania skojarzenia relugolixu, estradiolu i noretysteronu octanu w analizowanej populacji.

Nie zidentyfikowano prac, które pozwoliłyby na porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii Ryeqo z gosereliną i tryptoreliną

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z poszczególnymi komparatorami (badania typu head-to-head), wykonano porównanie pośrednie skuteczności leczenia relugolixu CT z leuproreliną przy użyciu metody Buchera, poprzez wspólny komparator placebo. W ocenie Wnioskodawcy populacja uwzględniona we wszystkich badaniach analizowanych w porównaniu pośrednim była pod względem kryteriów włączenia populacją homogeniczną. Pewną heterogeniczność zaobserwowano w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentek pomiędzy poszczególnymi badaniami (natężenie i sposób oceny dolegliwości bólowych w obrębie miednicy, ból miesięczkowego, pochodzenia pacjentek).

Wyniki porównania pośredniego relugolixu-CT oraz leuproreliny wskazują na IS różnicę na korzyść relugolixu CT w odniesieniu do średniej zmiany wyniku dotyczącego bolesnego miesięczkowania ocenianego w skali NRS/VAS zarówno w 12., jak i 24. tygodniu. Odnotowano także IS różnice na niekorzyść relugolixu CT w porównaniu do leuproreliny w zakresie średniej zmiany wyniku dotyczącego bolesnego miesięczkowania i bólu miednicy niezwiązanego z miesięczką ocenianych w skali Biberoglu and Behrman w 24. tygodniu. Nie odnotowano różnic IS pomiędzy obiema grupami w odniesieniu do średniej zmiany wyniku w skali NRS/VAS oceniającej ogólny ból miednicy w 12. i 24. tygodniu oraz średniej zmiany wyniku w skali poziomu bólu wg kwestionariusza: Profil Zdrowotny Endometriozy-30 (EHP-30) w 24. tyg.

W przedłużonej, niekontrolowanej obserwacji badań SPIRIT 1 i 2 (SPIRIT LTE) wykazano poprawę w zakresie bólu związanego z endometriozą wśród pacjentek randomizowanych do leczenia relugolixem-CT na początku badania kluczowego i które kontynuowały udział w badaniu przedłużonym. Odsetek osób z odpowiedzią w 104. tygodniu (24 tyg. fazy RCT i 80 tyg. fazy LTE) dla bolesnego miesięczkowania i nie miesięczkowego bólu miednicy wynosił odpowiednio 84,8% i 75,8%.

Pacjentki z grupy leczonej placebo w ramach SPIRIT, a następnie terapią skojarzoną relugolixem-CT (SPIRIT LTE), wykazały poprawę w zakresie bolesnego miesięczkowania, wyników związanych z niemiesięczkowym bólem miednicy (NMPP, ang. non-menstrual pelvic pain), dyspareunii oraz poprawy w domenie bólu kwestionariusza EHP-30 wkrótce po rozpoczęciu stosowania relugolixu-CT.

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

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

Odsetek kobiet z klinicznie istotną poprawą w domenie bólu EHP-30 wynosił 75,9%, 83,6% i 88,6% odpowiednio w 24., 52. i 104. tygodniu leczenia.

Wyniki badania wtórnego

Celem przeglądu Viviano 2024 była ocena bezpieczeństwa i skuteczności antagonistów GnRH, z lub bez dodatkowej hormonalnej terapii zastępczej. Do przeglądu włączono 7 badań RCT, w których porównywano

zastosowanie różnych doustnych antagonistów GnRH (relugoliks, elagoliks, linzagoliks) z placebo w różnych dawkach. Okres obserwacji w badaniach wynosił od 4 tyg. do 12 mies. Do przeglądu włączono badania SPIRIT 1 i 2. Wyniki przeglądu Viviano 2024 wskazują, że pacjentki leczone najniższą dawką antagonistów GnRH miały IS większą średnią redukcję bólu w porównaniu z kobietami leczonymi placebo (OR=-13,12, 95% CI (-17,35 do -8,89) i OR=-3,08, 95% CI (-4,39 do -1,76)), odpowiednio dla bolesnego miesiączkowania i niemiesiączkowego bólu miednicy). Zgodnie z efektem odpowiedzi na dawkę, stwierdzono dodatnią korelację między odpowiedziami a zdarzeniami niepożądanymi. Ogólna tendencja wskazuje, że antagoniści GnRH są skuteczni w zmniejszaniu bólu związanego z endometriozą, niezależnie od tego, czy jest to bolesne miesiączkowanie, niecykliczny ból miednicy, czy dyspareunia. Ponadto oferują przewagę w zakresie redukcji bólu związanego z endometriozą, nowsze piśmiennictwo sugeruje stosowanie antagonistów GnRH z ABT (add-back therapy), co przy jednoczesnym ograniczeniu skutków hipostrogenizmu antagonistów GnRH utrzymuje skuteczność, umożliwiając jednocześnie ich długotrwałe stosowanie.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie pośrednie relugoliksu CT z leuproreliną wykazało, że jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane występowały znamienne rzadziej w grupie relugoliksu CT w porównaniu z grupą leuproreliny. Nie odnotowano różnic IS pomiędzy obiema grupami w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa (poważne AEs, AEs prowadzące do przerwania leczenia, ból głowy, uderzenia gorąca, zapalenie nosa i gardła). Odnotowano różnicę IS pomiędzy porównywanymi interwencjami na korzyść grupy pacjentów stosujących relugoliks-CT w zakresie procentowej zmiany gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w porównaniu z wartością wyjściową w 12. i 24. tygodniu oraz w zakresie zmiany poziomu cholesterolu względem wartości wyjściowej w 24 tyg. Nie odnotowano różnic IS pomiędzy obiema grupami pacjentów w odniesieniu do procentowej zmiany gęstości mineralnej kości w całym stawie biodrowym w 12 tyg.

Podczas przedłużonej, niekontrolowanej obserwacji badań SPIRIT 1 i 2 (SPIRIT LTE) w grupie relugoliksu-CT, w łącznym 104. tygodniowym okresie leczenia, najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane obejmowały ból głowy (52,7%), zapalenie nosa i gardła (22,7%) i uderzenia gorąca (14,8%). W większości przypadków, zdarzenia niepożądane były zgłaszane w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia. Nie odnotowano zgonów. Niewielki średni spadek gęstości mineralnej kości obserwowany w grupie relugoliksu-CT w ciągu początkowych 24. tygodni leczenia nie postępował podczas kontynuacji leczenia do 104 tygodni. Po początkowym spadku o <1%, średnia gęstość mineralna kości pozostała stabilna podczas kontynuacji leczenia.

Wyniki porównania bezpośredniego relugoliks-CT vs placebo wykazały, że znamienne częściej w grupie relugoliksu CT w porównaniu z grupą placebo występowały ból głowy, uderzenia gorąca, ból zębów oraz spadek libido. Z kolei IS rzadziej w grupie relugoliksu CT w porównaniu z grupą placebo występowały trądzik oraz obniżony poziom witaminy D.

Nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy grupami w częstości wystąpienia jakichkolwiek oraz poważnych zdarzeń niepożądanych, myśli samobójczych, AE stopnia 3. lub wyższego oraz AE prowadzących do przerwania leczenia. W obu grupach nie odnotowano zgonów. Z porównywalną częstością w obu grupach pacjentów występowały też zapalenie nosa i gardła, ból pleców, nudności, ból stawów, zmniejszenie gęstości kości i infekcje układu moczowego.

Jako ograniczenie analizy należy wskazać brak badań RCT bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze zdefiniowanymi w APD komparatorami. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa relugoliksu CT oparto na porównaniu pośrednim, które charakteryzuje się ograniczeniami wynikającymi z ewentualnych różnic między badaniami włączonymi do porównania. Jako komparatory w APD obrano goserelinę i tryptorelinę. W AKL wyszukiwano badania dla wszystkich agonistów GnRH (gosereliny, leuproreliny i tryptoreliny), natomiast w ocenie Wnioskodawcy możliwe było tylko przeprowadzenie porównania z leuproreliną (wynikało to m.in. z braku wspólnych punktów końcowych, heterogenicznej populacji badanej obejmujących populację pacjentów z i bez endometriozy oraz sposobu raportowania wyników, który uniemożliwiał przeprowadzenie syntezy ilościowej dla gosereliny i tryptoreliny). Należy zauważyć, że preparaty leuproreliny dostępne w Polsce nie posiadają rejestracji w leczeniu endometriozy. Ponadto według Wnioskodawcy mechanizm działania wszystkich wymienionych powyżej agonistów GnRH jest taki sam, co daje wysoką wiarygodność leuproreliny jako technologii opcjonalnej użytej do porównania z relugoliksem CT. Niemniej jednak otrzymane wyniki należy interpretować z ostrożnością, z uwagi na niewielką liczbę punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Nie zidentyfikowano też opracowań efektywności praktycznej, które spełniłyby kryteria włączenia do niniejszej analizy. Należy też zauważyć, że do badań SPIRIT 1 i 2 włączano pacjentki, które w ciągu 10 lat przed podpisaniem formularza świadomej zgody miały chirurgiczną lub bezpośrednią ocenę i/lub histopatologiczne potwierdzenie endometriozy np. podczas laparoskopii lub laparotomii, a czas od chirurgicznego rozpoznania endometriozy wynosił od 3,8-4,1 lat. Wysoki odsetek (83,2%) badanej populacji w badaniach S1 i

S2 zgłosił, że przeszedł wcześniejsze zabiegi chirurgiczne/procedury w celu leczenia endometriozy, a 8% badanej populacji nie zgłosiło wcześniejszego leczenia chirurgicznego lub medycznego przed włączeniem do badań (czyli nie spełniało kryteriów włączenia do AKL). Najczęściej zgłaszane farmakoterapie (oprócz leków przeciwbólowych) w przypadku endometriozy obejmowały dienogest (19,4%), doustny środek antykoncepcyjny zawierający estrogen i progestagen (15,2%) i agonistów GnRH (7,6%). Kryteria włączenia nie odnosiły się do stosowanego leczenia przed włączeniem do badania: nie zawierały warunku wcześniejszej operacji lub leczenia farmakologicznego. Punkty końcowe oceniane w badaniach odnosiły się głównie do oceny nasilenia bólu, stąd badania nie umożliwiają oceny korzyści ze stosowania terapii w postaci uniknięcia operacji lub zachowaniu płodności, niemniej należy mieć na uwadze trudności w ocenie tych efektów. Należy też zauważyć, że wytyczne kliniczne wskazują, że głównym celem terapii jest ograniczenie lub wyeliminowanie przewlekłego bólu wywołanego przez zmiany endometrialne. Ponadto nie jest jasne, jak długo będzie utrzymywać się skuteczność relugolixu CT stosowanego powyżej 104 tyg. (okres stosowania w badaniach) - ChPL nie ogranicza czasu stosowania leku Ryeqo, zgodnie z jego treścią należy rozważyć zaprzestanie leczenia, gdy pacjentka wchodzi w okres menopauzy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania preparatu Ryeqo (relugoliks/estradiol/octan noretysteronu, *relugoliks CT*) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie. Jako technikę obrano analizę kosztów-użyteczności (CUA) i przyjęto 15-letni horyzont czasowy. Preparat Ryeqo porównano z agonistami GnRH (goserelina).

Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie Ryeqo (relugoliks CT) w miejsce antagonisty GnRH (goserelina) jest droższe i skuteczniejsze, zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. W wariancie bez uwzględnienia RSS oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 39 528 PLN/QALY z perspektywy NFZ i 49 317 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. W wariancie uwzględniającym RSS oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła [redacted] z perspektywy NFZ [redacted] w z perspektywy wspólnej. Oszacowane wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności²⁷, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczone przez wnioskodawcę wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy mieszczą się w zakresie (w zależności od uwzględnionej perspektywy i RSS) od [redacted]

Ze względu na brak refundowanego komparatora, okoliczności, o których mowa w **art. 13 ust. 3** ustawy o refundacji nie zachodzą.

Ograniczenia analizy

Wnioskodawca jako technikę przyjął technikę użyteczności kosztów. Brak jest badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną technologię z agonistami GnRH, z tego względu wyniki CUA oparto na wynikach porównania pośredniego relugolixu CT z leuprorelina. Należy zauważyć, że w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie z gosereliną, z uwagi na to, że w chwili obecnej w Polsce nie ma zarejestrowanego preparatu leuproreliny w leczeniu endometriozy. W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wyjaśnia, że *agonisty GnRH traktowane są w piśmiennictwie jako homogenna grupa leków o podobnej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania, co uzasadnia podejście przyjęte w analizie wnioskodawcy tj. uznanie wyników dla leuproreliny reprezentatywnych dla gosereliny i tryptoreliny.* Ponadto w ramach porównania pośredniego w AKL uzyskano niejednoznaczne wyniki w zakresie punktów końcowych dotyczących objawów bólowych w różnych skalach. Przy czym w modelu przyjęto taką samą skuteczność w zakresie uzyskiwania odpowiedzi na leczenie dla obu porównywanych terapii (Ryeqo i gosereliny). Jak wskazuje wnioskodawca: *Zarówno w przypadku terapii relugoliks CT jak i agonistów GnRH w modelu uwzględniono takie same wartości dotyczące częstości występowania całkowitej/częściowej odpowiedzi na leczenie, jak i braku odpowiedzi na leczenie, tj. w przypadku obu porównywanych ramion przyjęto dane z badań SPIRIT 1/2 raportowane dla ramienia relugolixu CT.* Nie podano uzasadnienia dla założenia polegającego na przyjęciu w modelu dla Ryeqo oszczędności wynikających z mniejszej liczby operacji, niż w ramieniu

²⁷ 217 641 zł/QALY

komparatora. Nie wykazano takiego punktu końcowego w AKL jako przewaga nad leuproreliną, stąd takie założenie zdaniem analityków jest obarczone niepewnością.

Jako kolejne ograniczenie należy wskazać brak danych dotyczących skuteczności stosowania ocenianego leku w perspektywie długoterminowej. W modelu nie wprowadzono maksymalnego czasu trwania leczenia preparatem Ryeqo innego niż zaprzestanie leczenia w okresie menopauzy. Zgodnie z zapisami ChPL Ryeqo nie ma żadnego ograniczenia co do czasu jego stosowania i można go stosować w sposób ciągły tak długo, jak to konieczne. Niemniej ekspert ankietowany przez Agencję zaznaczył, że *dostępne współcześnie dane wskazują, że lek może być skutecznie i bezpiecznie stosowany przez okres przynajmniej 2 lat*. Brak badań dotyczących długoterminowego stosowania leku wpływa znacząco na niepewność dotyczącą wnioskowania o długoterminowych efektach terapii technologią Ryeqo.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Ryeqo nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 16,3 mln PLN w I. roku refundacji oraz spadek wydatków o ok. 8,4 mln PLN w II. roku refundacji w wariantcie bez RSS, oraz [REDAKTOWANE] refundacji z uwzględnieniem RSS.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej nastąpi również [REDAKTOWANE]

W wariantcie minimalnym z RSS pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE], natomiast w wariantcie bez RSS - ze wzrostem wydatków refundacyjnych NFZ o 8,6 mln PLN w 1. roku analizy oraz oszczędnościami po stronie NFZ w 2. roku analizy, oszczędności na poziomie 4,8 mln PLN. W wariantcie maksymalnym [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] natomiast bez RSS - wzrost wydatków refundacyjnych NFZ o 19,4 mln PLN w 1. roku analizy oraz oszczędnościami po stronie NFZ w 2. roku analizy, oszczędności na poziomie 9,6 mln PLN.

W ramach ograniczeń analizy należy wskazać niepewności związane z oszacowaniem populacji docelowej i przyjętych udziałów w rynku, które oparto na opiniach ekspertów. Testowane w ramach analizy wrażliwości [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ponadto w ramach przeglądu publikacji raportujących jednocześnie zapadalność i zachorowalność na endometriozę wnioskodawca nie odnalazł danych dotyczących populacji polskiej, w związku z czym wykorzystał dostępne dane dla innych krajów europejskich (Niemiec, Hiszpanii i Islandii). W założeniach analizy nie podano również uzasadnienia przyjęcia oszczędności wynikających z mniejszej liczby operacji w ramieniu wnioskowanego leku, niż w ramieniu komparatora. Ponieważ w analizie klinicznej nie wykazano przewagi nad leuproreliną w zakresie tego punktu końcowego, takie założenie zdaniem analityków nie jest zasadne. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że mięśniaki macicy i endometrioza to dwie odrębne choroby ginekologiczne, które mogą występować jednocześnie i dawać podobne objawy. Tym samym istnieje możliwość leczenia pacjentek z podwójnym wskazaniem, co może nieznacznie wpłynąć na zmniejszenie populacji.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji finansowych dla leku Ryeqo: 5 pozytywnych (NICE 2025, SMC 2025, PBAC 2024, HAS 2024, ZN 2024) oraz 1 dokument niemieckiej GBA dot. oceny dodatkowej korzyści klinicznej.

W brytyjskiej rekomendacji NICE 2025 roku uznano lek Ryeqo za skuteczny i opłacalny w leczeniu objawów endometriozy u kobiet, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie, zaznaczając, iż brakuje bezpośrednich badań porównawczych z leczeniem chirurgicznym i agonistami GnRH. podobne wnioski zawarto w rekomendacji szkockiej SMC 2025 podkreślając, że dłuższe utrzymywanie odpowiedzi na leczenie w przypadku Ryeqo może ograniczyć potrzebę bardziej inwazyjnych interwencji i związanych z nimi kosztów.

Australijski komitet PBAC w 2024 roku również wydał pozytywną rekomendację z ograniczeniami. Uznano, że Ryeqo jest skuteczny u pacjentek, u których nie uzyskano odpowiedniej ulgi w bólu przy zastosowaniu leczenia hormonalnego i leków przeciwbólowych. Podkreślono niepewności dotyczące czasu trwania leczenia lekiem Ryeqo i stwierdzono, że okres leczenia powinien zostać ograniczony do 24 miesięcy. Decyzja PBAC wymagała

zastosowania mechanizmu podziału ryzyka z uwagi na niepewność kosztową i możliwe znaczne wydatki publiczne w przypadku dłuższego stosowania.

HAS w 2024 roku pozytywnie zaopiniował stosowanie Ryego, choć zaznaczono brak badań bezpośrednio porównujących lek z innymi terapiami drugiego rzutu oraz leczeniem chirurgicznym. Podkreślono również potrzebę monitorowania gęstości mineralnej kości podczas terapii lekiem Ryego, zwłaszcza że dane na ten temat pochodzą z badań z ograniczoną liczbą pacjentek.

W holenderskiej pozytywnej rekomendacji ZIN 2024 zaznaczono niepewność dotyczącą udziałów w rynku i docelowej liczby pacjentów.

Niemiecka agencja GBA (oraz IQWiG) w 2024 roku wskazała, że nie wykazano dodatkowych korzyści Ryego w stosunku do uwzględnionych technologii opcjonalnych.

Uwagi dodatkowe

Brak.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Uwagi do całości analiz		
Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. (...) proszę o ujednolicenie i aktualizację przedstawionych analiz, z uwzględnieniem komparatorów odzwierciedlających rzeczywistą praktykę kliniczną oraz aktualne wytyczne kliniczne.	?	Przedstawiono wyjaśnienie. Zdaniem Wnioskodawcy <i>terapia opcjonalna w analizach jest spójna w obrębie analiz. W analizie klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet są to analogi GnRH. Inne leki oraz postępowanie operacyjne, wykorzystywane są w szacunkach kosztów kolejnych linii leczenia (po niepowodzeniu terapii analogami GnRH lub wnioskowaną technologią).</i> Komentarz analityków przedstawiono w rozdz. 3.6 AKL.
W ramach analizy klinicznej:		
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). W analizie ekonomicznej wskazano, że użyteczności stanów zdrowia zostały oszacowane na podstawie wyników oceny jakości życia przedstawionych w badaniu SPIRIT. Należy jednak zaznaczyć, że w AKL nie przedstawiono wspomnianych wyżej wyników, stąd proszę o jej uzupełnienie o wyniki wykorzystane w ramach AE.	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie. <i>Dane dt. użyteczności stanów zdrowia pochodzą z raportu technicznego do modelu ekonomicznego wnioskodawcy – są to dane nieopublikowane i nie odnalezione na etapie przygotowania AKL. Format danych uniemożliwia ich ocenę w ramach analizy klinicznej – wartości użyteczności są podane dla stanów zdrowia w modelu bez różnicowania pomiędzy interwencją i komparator.</i>
W ramach analizy wpływu na budżet		
AWB nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W szacowaniu populacji docelowej nie uwzględniono możliwości zastosowania leku Ryego po kolejnych liniach leczenia (wskazanie wnioskowane nie zawęży zastosowania leku Ryego jedynie do drugiej linii leczenia). Ponadto w oszacowaniach populacji nie uwzględniono pacjentek leczonych wszystkimi dostępnymi lekami oraz tych po leczeniu operacyjnym (zgodnie ze wskazaniem wnioskowanym populacja obejmuje dorosłe kobiety w wieku rozrodczym, które wcześniej były leczone farmakologicznie lub chirurgicznie).	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie. Zdaniem Wnioskodawcy <i>oparcie analizy na danych sprzedażowych (dane IQVIA) w naszej opinii obejmuje zarówno leczenie drugiej i kolejnych linii leczenia, w tym również pacjentki leczone wcześniej chirurgicznie.</i>

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Giudice 2022	Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, Brown E, Dynowski K, Wilk K, Li Y, Mathur V, Warsi QA, Wagman RB, Johnson NP. Once daily oral relugoliks combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). Lancet. 2022 Jun 18;399(10343):2267-2279. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00622-5. Erratum in: Lancet. 2022 Aug 27;400(10353):660. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01581-1. PMID: 35717987.
Osuga 2021	Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugoliks, an oral gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor antagonist, in women with endometriosis-associated pain: phase 2 safety and efficacy 24-week results. BMC Womens Health. 2021;21(1):250. Published 2021 Jun 21.
Osuga 2021a	Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugoliks, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Fertil Steril. 2021;115(2):397-405.
Dlugi 1990	Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Lupron Study Group. Fertil Steril. 1990 Sep;54(3):419-27. doi: 10.1016/s0015-0282(16)53755-8. PMID: 2118858
D'Hooghe 2019	D'Hooghe T, Fukaya T, Osuga Y, et al. Efficacy and safety of ASP1707 for endometriosis-associated pelvic pain: the phase II randomized controlled TERRA study. Hum Reprod. 2019;34(5):813-823.
Acs 2015	Ács N, O'Brien C, Jiang P, et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagoliks, an Oral GnRH Antagonist: Results from a Phase 2, Randomized Controlled Study. Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. 2015;7(2):56-62
Becker 2024	Becker CM, Johnson NP, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Abrao MS, Wilk K, Imm SJ, Mathur V, Perry JS, Wagman RB, Giudice LC. Two-year efficacy and safety of relugoliks combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study. Hum Reprod. 2024 Mar 1;39(3):526-537. doi: 10.1093/humrep/dead263. PMID: 38243752; PMCID: PMC10905503.
As Sanie 2024	Sawsan As-Sanie, Mauricio S. Abrao, Galina Reznichenko, Krzysztof Wilk, Yi Zhong, Julie Perry, Elke Hunsche, Graziella Soulban, Christian M. Becker, Impact of Relugoliks Combination Therapy on Functioning and Quality of Life in Women with Endometriosis-Associated Pain., Fertility and Sterility, 2024. ISSN 0015-0282, https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.06.009 .
Viviano 2024	Viviano M, Benagiano G, Guo SW, Pluchino N. Why do oestrogens matter: systematic review and meta-analysis assessing GnRH antagonists, considering add-back therapy, for endometriosis-associated pain. Reprod Biomed Online. 2024 Jun 12;49(4):104321. doi: 10.1016/j.rbmo.2024.104321. Epub ahead of print. PMID: 39098266
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ESHRE 2022	Endometriosis. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology, 2022 ESHRE Endometriosis Guideline Development Group, https://www.eshre.eu/guideline/endometriosis
HAS 2024	RYEQO (relugolix/estradiol/norethisterone acetate) - Endometriosis, uterine, fibroids; https://www.has-sante.fr/jcms/p_3554612/en/ryego-relugolix/estradiol/norethisterone-acetate-endometriosis-uterine-fibroids
NICE 2025	Relugolix–estradiol–norethisterone for treating symptoms of endometriosis https://www.nice.org.uk/guidance/ta1057
PBAC 2024	Public Summary Document – November 2024 PBAC Meeting; https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-11/files/relugolix-with-estradiol-and-with-norethisterone-acetate-psd-nov-2024.pdf
PTGiP 2024	M. Kędzia i in., Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące postępowania u kobiet z endometriozą, Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2024 tom 9, nr 2, strony 89–123 Copyright © 2024 Via Medica ISSN 2451–0122 e-ISSN 2451–1943, https://ginekologia-poznan.pl/wp-content/uploads/2024/12/101846-439375-1-SM.pdf
RANZCOG 2025	Australian Living Evidence Guideline: Endometriosis. A Living Evidence Guideline incorporating current research to provide evidence-based recommendations to health care practitioners who diagnose and manage people with suspected or confirmed endometriosis or adenomyosis. The Royal Australian and New Zealand College Of Obstetricians and Gynaecologists, 2025, https://ranzcoq.edu.au/womens-health/endometriosis/
SMC 2025	Relugolix, estradiol, norethisterone acetate film-coated tablets (Ryego®); https://scottishmedicines.org.uk/media/8851/relugolix-ryego-final-dec-2024-for-website.pdf

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.

Pozostałe publikacje

ChPL Ryeqo

Charakterystyka Produktu Leczniczego Ryeqo (data dostępu 26.06.2025 r.)

13. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo®) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym; Analiza Problemu Decyzyjnego, Health Quest Sp. z o.o., Warszawa, 2025
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE]
Skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo®) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym. Analiza efektywności klinicznej, Health Quest Sp. z o.o., Warszawa, 2025
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo®) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym. Analiza ekonomiczna, Health Quest Sp. z o.o., Warszawa, 2025
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo®) w objawowym leczeniu endometriozy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, Analiza wpływu na budżet, Health Quest Sp. z o.o., Warszawa, 2025
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE]
Odpowiedź na pismo OT.423.0.10.2025.4.PZ z dnia 21 maja 2025 r.