

Skojarzenie relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryego®) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, marzec 2023

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	8
2 Problem zdrowotny.....	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.2 Etiologia i patogenezą	9
2.3 Rozpoznawanie	9
2.3.1 Klasyfikacja.....	10
2.3.2 Ocena natężenia objawów.....	10
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	13
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	14
2.5.1 Epidemiologia	14
2.5.2 Obciążenie chorobą	17
2.6 Aktualne postępowanie medyczne.....	20
2.6.1 Niezaspokojona potrzeba medyczna	22
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	26
2.8 Wybór populacji docelowej.....	31
3 Interwencja	32
3.1 Charakterystyka interwencji.....	32
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	33
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	33
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	33
3.1.4 Mechanizm działania	34
3.1.5 Przeciwwskazania.....	35
3.1.6 Przedawkowanie	36
3.1.7 Działania niepożądane	36
3.1.8 Kompetencje personelu.....	37
3.2 Status refundacyjny w Polsce	37
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla produktu leczniczego Ryeqo.....	37
3.3.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku	37
■ ■■■■■	38
■ ■■■■■	39
3.4 Rekomendacje refundacyjne	39
3.4.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	39
3.4.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	46
4 Technologie opcjonalne.....	48

4.1	Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	48
4.2	Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	50
5	Efekty zdrowotne	51
6	Rodzaj i jakość dowodów	53
7	Podsumowanie	54
	Spis rysunków	55
	Spis tabel	56
	Bibliografia	57

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	Walijska agencja HTA - All Wales Medicines Strategy Group
b. d.	Brak danych
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DALY	Wskaźnik określający lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. <i>europaean public assessment report</i>)
G-BA	Niemiecka agencja HTA - Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Francuska agencja HTA - Haute Autorite de Sante
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	populacja pacjentek leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n. d.	nie dotyczy
n. r.	nie raportowano
NCPE	Irlandzka agencja HTA - National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence
NIHR	Brytyjski narodowy instytut badawczy - National Institute for Health Research
NNTB	liczba pacjentek, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentek, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)
p	istotność statystyczna
PBS	Australijska agencja HTA - Pharmaceutical Benefits Scheme

PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
■	■
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Szkocka agencja HTA - Scottish Medicines Consortium
SR	Przegląd systematyczny (ang. <i>systematic review</i>)
UK	Zjednoczone Królestwo, Wielka Brytania
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>years of life lost</i>)
ZN	Niderlandzka agencja HTA - Zorginstituut Nederland

Streszczenie

Cel

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

Problem zdrowotny

Mięśniaki macicy (kod ICD-10: D25) są łagodnymi, monoklonalnymi, wrażliwymi na hormony estrogeno- i progesterono- zależnymi guzami mięśni gładkich macicy. Na wrażliwość hormonalną mięśniaków macicy wskazują te same obserwacje kliniczne, które obserwuje się w przypadku endometriozy: rozwój w wieku rozrodczym (aktywność hormonalna) i regresja po menopauzie. Chociaż estrogen jest praktycznie zawsze niezbędny do rozwoju i wzrostu mięśniaków, jasne jest również, że wzrost jest regulowany przez szereg innych mediatorów, takich jak progesteron i lokalne czynniki wzrostu. Jest to najczęstszy nowotwór żeńskiego układu rozrodczego u kobiet przed menopauzą.

Epidemiologia

Zgodnie ze stanowiskiem eksperckim PTGP z 2017 roku, dostępne wyniki badań epidemiologicznych nie precyzują dokładnie częstości występowania mięśniaków macicy. Szacuje się, że u kobiet w wieku prokreacyjnym występują u 20-50% badanych, jednocześnie obserwuje się wzrost częstości występowania tej patologii do 70% w populacji kobiet w wieku około 50 lat oraz do 80% u kobiet rasy czarnej. U kobiet w wieku prokreacyjnym około 30% mięśniaków może dawać objawy kliniczne w postaci nieprawidłowych krwawień z macicy skutkujących anemizacją pacjentki.

Metody leczenia

Leczenie chirurgiczne: histerektomia, miomektomia, embolizacja tętnic macicznych, ablacja endometrium:

Farmakoterapia: octan uliprystalu, zarejestrowany w UE do leczenia kobiet, gdy embolizacja mięśniaka macicy i/lub opcje leczenia chirurgicznego są nieodpowiednie lub zawiodły; agoniści GnRH w krótkotrwałym leczeniu przedoperacyjnym (goserelina, leuprorelina, nafarelina i triptorelina). Stosuje się różne terapie skojarzone GnRH w celu zmniejszenia wpływu na BMD i objawy pomenopauzalne (np. skojarzone estrogeny i progestyny, octan medroksyprogesteronu, tibolon itp.), aby wydłużyć czas leczenia agonistami GnRH, chociaż żaden z nich nie został zatwierdzony do stosowania w połączeniu z agonistą GnRH w UE; antagoniści GnRH (zarejestrowane poza UE);

Sytuacja refundacyjna

Obecnie produkt leczniczy Ryeqo, ani żaden inny produkt zawierający skojarzenie relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu nie jest refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu, co stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną.

Potrzeba refundacji Ryeqo znajduje odzwierciedlenie w fakcie, iż ten produkt leczniczy jako jeden z 27 wyselekcjonowanych przez analityków AOTMiT produktów leczniczych został określony jako technologia o wysokiej innowacyjności, stanowiąca odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne.

Schemat PICOS

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

- Populacja (P)

- Dorosłe kobiety w wieku rozrodczym z umiarkowanymi do ciężkich objawów mięśniaków macicy.
- Interwencja (I)
 - Skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryego®).
- Komparator (C)
 - Standardowe postępowanie.
- Efekty zdrowotne (O)
 - skuteczność:
 - odsetek pacjentek, które osiągnęły objętość utraconej krwi miesięczkowej (ang. Menstrual Blood Loss; MBL) <80 ml;
 - odsetek pacjentek, które osiągnęły ≥50% redukcję objętości utraconej krwi miesięczkowej;
 - zmiana wartości objętości utraconej krwi miesięczkowej;
 - zmiana wartości NRS oceniającej ból związany z mięśniakami macicy;
 - zmiana wartości hemoglobiny we krwi;
 - zmiana rozmiaru mięśniaka/mięśniaków macicy;
 - zmiana rozmiaru macicy;
 - jakość życia:
 - zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu UFS-QoL Bleeding And Pelvic Discomfort Scale;
 - bezpieczeństwo:
 - zdarzenia niepożądane;
 - poważne zdarzenia niepożądane;
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
 - parametry gęstości kości.
- Typ badań (S)
 - Opracowania pierwotne stanowiące randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych literatury oraz opracowania z zakresu efektywności praktycznej.

1 Cel analizy

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

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

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

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

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Mięśniaki macicy (kod ICD-10: D25) są łagodnymi, monoklonalnymi, wrażliwymi na hormony estrogeno- i progesterono- zależnymi guzami mięśni gładkich macicy. Na wrażliwość hormonalną mięśniaków macicy wskazują te same obserwacje kliniczne, które obserwuje się w przypadku endometriozy: rozwój w wieku rozrodczym (aktywność hormonalna) i regresja po menopauzie.

Chociaż estrogen jest praktycznie zawsze niezbędny do rozwoju i wzrostu mięśniaków, jasne jest również, że wzrost jest regulowany przez szereg innych mediatorów, takich jak progesteron i lokalne czynniki wzrostu. Jest to najczęstszy nowotwór żeńskiego układu rozrodczego u kobiet przed menopauzą. [AOTMiT Ryeqo]

2.2 Etiologia i patogeneza

Główną cechą mięśniaków macicy jest ich zależność od hormonów steroidowych, takich jak estrogen czy progesteron. Gwałtowne zmiany stężeń tych hormonów podczas wczesnej ciąży czy okresu poporodowego mają stymulujący wpływ na ich wzrost. [Bulun 2013]

Patogeneza mięśniaków macicy wciąż pozostaje niejasna. Zidentyfikowano kilka czynników ryzyka, związanych zarówno z predyspozycjami genetycznymi jak i ze stylem życia. Czynniki zmiennymi, mogącymi wpływać na częstość występowania mięśniaków macicy są niedobór witaminy D, ćwiczenia i dieta, używki, otyłość, stosowanie antykoncepcji i dyslipidemia. Przy czym suplementacja witaminy D oraz stosowanie statyn posiadają niewielkie działanie ochronne. Podobnie palenie tytoniu, które zmniejsza ryzyko występowania mięśniaków, najprawdopodobniej poprzez indukcję hipoestrogenizmu. [Stewart 2017; Rechberger 2021]

Do 50. roku życia mięśniaki macicy znacznie częściej wykrywane są u Afroamerykanek (>80%) niż u kobiet innych ras, w tym kaukaskiej (zaledwie 70%). Jest to najprawdopodobniej predysponowane genetycznie, jednakże konkretne czynniki nie są poznane. [Baird 2003; Stewart 2017] Na zwiększone ryzyko wystąpienia choroby może się przyczyniać także nieprawidłowe stężenie transformującego czynnika wzrostu B (TGF-β3). [Ciebiera 2016]

2.3 Rozpoznawanie

Mięśniaki macicy najczęściej są diagnozowane u kobiety w okresie rozrodczym podczas rutynowego badania ginekologicznego, gdy diagnozuje się powiększoną macicę lub guz w zakresie miednicy mniejszej albo gdy pacjentka zgłasza obfite krwawienia z jamy macicy. [PTGP 2017]

Badanie ultrasonograficzne stanowi podstawowy test potwierdzający, pozwalający na różnicowanie mięśniaków z guzami jajników oraz ciężarną macicą. [PTGP 2017]

2.3.1 Klasyfikacja

W piśmiennictwie można znaleźć różne rodzaje klasyfikacji mięśniaków. Pomimo pewnych różnic, wszystkie uwzględniają stopień zniekształcenia prawidłowej ściany mięśnia macicy przez wzrastający mięśniak. Najczęściej wykorzystywaną jest klasyfikacja Międzynarodowej Federacji Położników i Ginekologów (FIGO, Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique), w której wyróżniono 8 klas mięśniaków, w tym mięśniaki hybrydowe (połączenie 2 typów mięśniaków). Ponieważ często u tej samej pacjentki można zdiagnozować różne rodzaje mięśniaków, klasyfikacja ta oferuje bardziej reprezentatywną mapę ich dystrybucji. [PTGP 2017; Donnez 2016; Munro 2011]

Tab. 1. Klasyfikacja mięśniaków macicy wg FIGO.

SM (submucosal) – mięśniak podśluzówkowy	0	Mięśniak podśluzówkowy w jamie macicy
	1	Mięśniak zlokalizowany w jamie macicy, ale < 50% jego wymiaru jest umiejscowione śródściennie
	2	Mięśniak zlokalizowany w jamie macicy, ale ≥ 50% jego wymiaru jest umiejscowione śródściennie
O (other) – inny	3	Mięśniak mający kontakt z endometrium, zlokalizowany w 100% śródściennie
	4	Mięśniak śródścienny
	5	Mięśniak zlokalizowany podsurowicówkowo, ale ≥ 50% jego wymiaru jest umiejscowione śródściennie
	6	Mięśniak zlokalizowany podsurowicówkowo, ale < 50% jego wymiaru jest umiejscowione śródściennie
	7	Mięśniak podsurowicówkowy uszypułowany
	8	Inne lokalizacje (np. mięśniak szyjkowy, mięśniak „pasżytniczny” – mięśniak, który wyrasta z otrzewnej pokrywającej inny narząd niż macica)
Hybrid leiomyomas – mięśniak hybrydowy – tzn. mięśniak modelujący jednocześnie endometrium oraz surowicówkę macic	Dwa numery są wymienione razem i oddzielone myślnikiem. Pierwsza cyfra określa stopień kontaktu z endometrium, a druga stopień kontaktu mięśniaka z surowicówką. Przykład poniżej:	
	2-5	opisany mięśniak jest mniej niż połową swojego wymiaru zlokalizowany podsurowicówkowo oraz mniej niż połową swojego wymiaru zlokalizowany podśluzówkowo

2.3.2 Ocena natężenia objawów

Ocena natężenia objawów mięśniaków opiera się głównie na ocenie objętości utraconej krwi oraz ocenie natężenia bólu. Poniżej zestawiono najczęściej stosowane metody oceny natężenia objawów związanych z mięśniakami macicy.

2.3.2.1 Ocena menstruacji za pomocą kwestionariusza PBAC (ang. *Pictorial Bleeding Assessment Chart*)

Kwestionariusz PBAC (ang. *Pictorial Bleeding Assessment Chart*; obrazkowy kwestionariusz oceny krwawienia) służy do oceny utraty krwi menstruacyjnej, a ocenę przeprowadza się oznaczając odpowiednie piktogramy symbolizujące ilość krwi. [Higham 1990]

Całkowity wynik jest obliczany poprzez zsumowanie wszystkich wyników dla tamponów lub podpasek higienicznych użytych w następnym cyklu menstruacyjnym:

- dla tamponów: 1 dla lekko zabrudzonych, 5 dla średnio zabrudzonych i 10 dla całkowicie nasyconych tamponów;

- dla podpasek higienicznych: 1 dla lekko zabrudzonych, 5 dla średnio zabrudzonych i 20 dla całkowicie nasyconych podpasek.

Skrzepy również podlegają ocenie, a wynik może wynosić 1 dla małych i 5 dla dużych skrzepów. [Higham 1990]

Możliwy zakres całkowitej punktacji jest całkowicie zależny od ilościowej i jakościowej ilości krwawienia podczas menstruacji. Zakres opisany przez pacjenta w badaniu pierwotnym wynosił 5-456. [Higham 1990]




Nieprawidłowa skala krwawienia wg kwestionariusza PBAC wynosi ≥ 100 punktów, co koreluje z krwotokiem miesięcznym, zdefiniowanym jako >80 ml utraty krwi menstruacyjnej. [Higham 1990]




Rys. 1. Schemat kwestionariusza PBAC do oceny utraty krwi miesięczkowej.

Name: _____

Day start: Patient No:

year month day

Pads	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Clots/ Flooding								

Tampon	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Clots/ Flooding								

Źródło: Higham 1990

Ograniczenia użyteczności kwestionariusza obejmują następujące kwestie:

- wymaga poświęcenia czasu na wypełnienie przez pacjenta;

- badania pokazują, że odcięcie ≥ 100 pomiędzy może nie być wystarczające do rozróżnienia między osobami z zaburzeniem pod względem ilości traconej krwi i jego brakiem; [Siboni 2009]
- skala może zostać uznana za subiektywną.

2.3.2.2 Skrócona wersja kwestionariusza oceny bólu McGill

Kwestionariusz bólu McGilla może być wykorzystany do oceny osoby doświadczającej silnego bólu. Może być używany do monitorowania bólu w czasie i określania skuteczności jakiegokolwiek interwencji. Został opracowany przez dr. Melzacka z McGill University w Montrealu w Kanadzie i został przetłumaczony na kilka języków. [Melzack 1975]

Kwestionariusz składa się z 3 sekcji:

- Jak odczuwasz ból?
- Jak Twój ból zmienia się z czasem?
- Jak silny jest twój ból?

W każdej sekcji wymienione są słowa (łącznie 78) na określenie bólu, a zadaniem ankietowanego pacjenta jest oznaczyć te słowa, które najlepiej charakteryzują jego ból. [Melzack 1975]

Minimalny wynik bólu wynosi 0, natomiast maksymalna ocena bólu wynosi 78. Im wyższy wynik bólu, tym większe natężenie bólu. [Melzack 1975]

2.3.2.3 Bleeding and Pelvic Discomfort Scale

Skala objawów krwawienia i dyskomfortu w miednicy (BPD) dotycząca objawów mięśniaków macicy i jakości życia związanej ze stanem zdrowia (UFS-QoL) została wyprowadzona z 8-czynnikowej skali objawów UFS-QoL. [Li 2019; Hudgens 2022]

Skala składa się z następujących 3 objawów związanych z mięśniakami macicy: silne krwawienie podczas miesiączki (Pytanie [Q] 1), zakrzepy krwi podczas miesiączki (Q2) oraz uczucie ucisku lub dyskomfortu w okolicy miednicy (Q5). Nieprzetworzone wyniki przekształca się do znormalizowanego wyniku: Przekształcony wynik = $[(\text{Rzeczywisty nieprzetworzony wynik} - \text{najniższy możliwy nieprzetworzony wynik}) / (\text{Możliwy nieprzetworzony zakres wyniku})] * 100$. Przekształcone wyniki mieszczą się w zakresie od 0 do 100 w oparciu o skalę 5-stopniową Likerta (wcale, przez małą część czasu, przez jakiś czas, przez większość czasu i przez cały czas). Niższy wynik oznacza minimalne nasilenie objawów, a wyższy wynik oznacza maksymalne nasilenie objawów.

2.3.2.4 Numerical Rating Scale dla bólu związanego z mięśniakami macicy

Skala numeryczna jest łatwa do zastosowania, wykazano także jej dużą czułość i wiarygodność w porównaniu z innymi skalami pomiaru bólu. Skala zawiera 11 stopni nasilenia bólu - od 0 do 10, gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, natomiast 10 najgorszy wyobraźalny ból. Skala ta cechuje się znaczną powtarzalnością wyników i jest przydatna w zastosowaniach naukowych. Ze względu na jej zrozumiałość dla pacjentek i łatwość

stosowania jest obecnie polecana w praktyce klinicznej zarówno do oceny bólu ostrego, jak i przewlekłego. [MP NRS]

Za pomocą numerycznej skali oceny bólu (NRS) można ocenić także ból związany z mięśniakami macicy. Skala bólu NRS polega na uszeregowaniu przez respondentów bólu w 11-punktowej skali w następujący sposób:

- 0 (brak bólu),
- 1 do 3 (łagodny ból),
- 4 do 6 (umiarkowany ból),
- 7 do 10 (silny ból).

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Wiele kobiet z mięśniakami macicy nie ma objawów i choroba może nie zostać zdiagnozowana. Wśród kobiet, które doświadczają objawów, typowe objawy mięśniaków macicy obejmują obfite krwawienia miesięczkowe, plamienia/krwawienia między miesięczkami, zaparcia/wzdęcia/biegunkę, pasaż skrzepów i ucisk w miednicy. Po obfitych krwawieniach miesięczkowych ból jest drugim najbardziej uciążliwym objawem dla kobiet z mięśniakami macicy. Prawie połowa kobiet z mięśniakami macicy zgłasza znaczne bolesne miesięczkowanie, które może rozpocząć się wcześniej w cyklu menstruacyjnym i trwać dłużej niż zwykłe skurcze menstruacyjne. Zwiększenie obciążenia mięśniakami powoduje charakterystyczne objawy zależne od umiejscowienia mięśniaków w trzonie macicy, czyli czy mięśniak jest podśluzówkowy, śródścienny czy podsurowiczy. Mięśniaki macicy zniekształcające jamę macicy (podśluzówkową i śródścienną) często powodują nieprawidłowe krwawienia z macicy, obfite krwawienia miesięczkowe i/lub krwawienia międzymiesięczkowe w obecności lub braku bolesnego miesięczkowania. Te mięśniaki zniekształcające jamę są często związane z niedokrwistością z niedoboru żelaza (wtórną do krwawienia) i bezpłodnością. Jeśli pacjentka jest w stanie zajść w ciążę z mięśniakiem zajmującym jamę macicy, jest również bardziej prawdopodobne, że doświadczy niekorzystnych wyników ciąży, w tym nawracających poronień, nieprawidłowego łożyska (tj. łożysko przodujące), wad płodu, porodu przedwczesnego, cięcia cesarskiego i krwotoku poporodowego. Mięśniaki w innych lokalizacjach, a mianowicie podtypy śródścienne (dobrze oddzielone od jamy macicy) i podsurowicze, są częściej związane z uciskiem miednicy, bólem miednicy, dyspareunią, dyschezją, przewlekłymi zaparciami i nietrzymaniem moczu. [AOTMiT Ryeqo]

Pęknięcie mięśniaków macicy powodujące zagrażający życiu krwotok jest niezwykle rzadkie (zgłoszono około 10 przypadków w ciągu ostatniej połowy dekady). [AOTMiT Ryeqo]

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.5.1 Epidemiologia

Dane epidemiologiczne w sposób przekrojowy oceniono w przeglądzie systematycznym Stewart 2017 obejmującym badania opublikowane pomiędzy 1995 i 2015 rokiem. [Stewart 2017]

Ocena zachorowalności lub rozpowszechnienia mięśniaków macicy nie była głównym celem większości włączonych badań, ale odnotowano je w 51 z nich. W większości badań diagnoza opierała się na samodzielnym zgłaszaniu przez pacjentki w oparciu o diagnozę postawioną przez lekarza po USG lub histerektomię. W części diagnozę stawiano wskutek zabiegu chirurgicznego. [Stewart 2017]

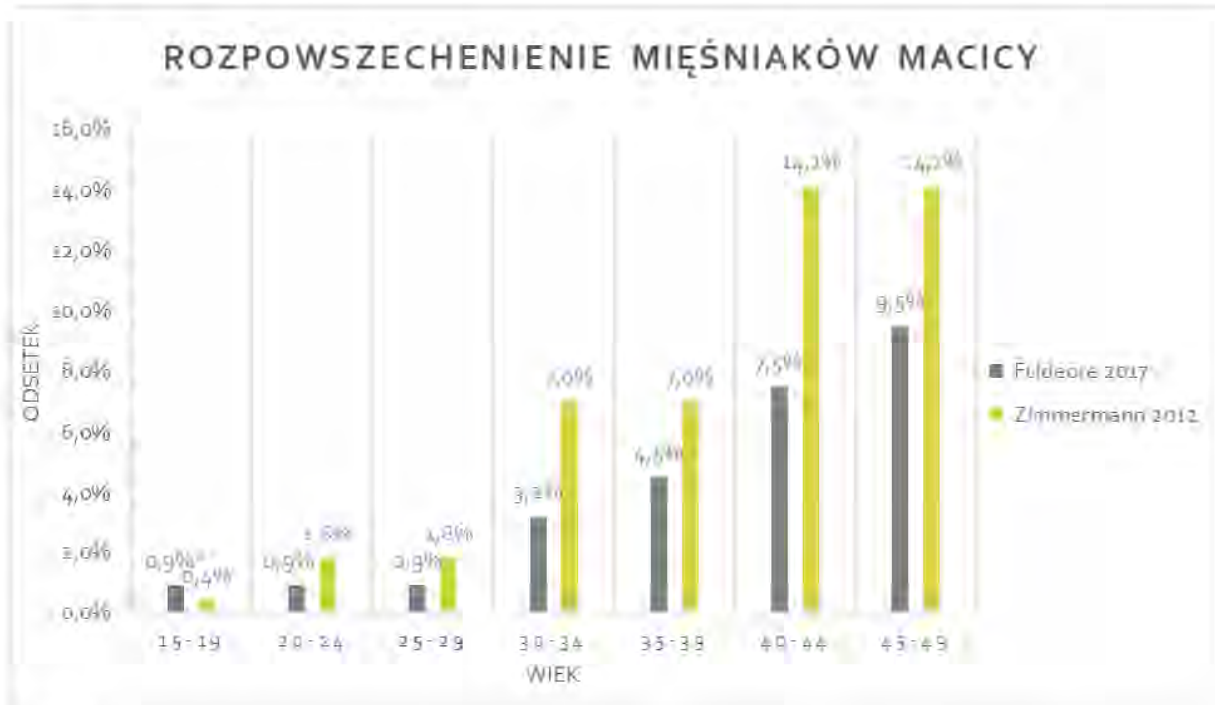
Zarówno pod względem zapadalności na mięśniaki macicy (217-3745 przypadków na 100 000 kobieto-lat), jak i chorobowości (4,5-68,6%) odnotowano szerokie zakresy, w zależności od badanej populacji i metod diagnostycznych. Rasa czarna była jedynym czynnikiem, który w wielu badaniach konsekwentnie zwiększał ryzyko mięśniaków macicy, dwukrotnie-trzykrotnie w porównaniu z rasą białą. [Stewart 2017]

Zgodnie ze stanowiskiem eksperckim PTGP z 2017 roku, dostępne wyniki badań epidemiologicznych nie precyzują dokładnie częstości występowania mięśniaków macicy. Szacuje się, że u kobiet w wieku prokreacyjnym występują u 20-50% badanych, jednocześnie obserwuje się wzrost częstości występowania tej patologii do 70% w populacji kobiet w wieku około 50 lat oraz do 80% u kobiet rasy czarnej. U kobiet w wieku prokreacyjnym około 30% mięśniaków może dawać objawy kliniczne w postaci nieprawidłowych krwawień z macicy skutkujących anemizacją pacjentki. [PTGP 2017]

Analiza Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w analizie dot. Ryeqo wskazuje, że chorobowość wzrasta wraz z wiekiem kobiet i jest największa w grupie wiekowej 50-54 lata. Współczynnik chorobowości dot. mięśniaków macicy u kobiet, które nie przeszły histerektomii wyniósł 0,9%, 3,7%, 6,2%, 9,0% i 11,1% odpowiednio w grupach wiekowych: 18-29, 30-34, 35-39, 40-44 i 50-54 lat. Szacuje się, że mięśniaki macicy są klinicznie widoczne u 25% kobiet w wieku rozrodczym, a u 25% kobiet z mięśniakami macicy objawy są na tyle poważne, że wymagają leczenia. [AOTMiT Ryeqo]

Nie zidentyfikowano danych epidemiologicznych specyficznych dla Polski a jednocześnie wydaje się, że zarówno dane PTGP jak i AOTMiT dotyczące rozpowszechnienia mięśniaków macicy w polskiej populacji kobiet w wieku rozrodczym są zawyżone. W badaniach przekrojowych w populacji kobiet w wieku rozrodczym szacowane rozpowszechnienie mięśniaków macicy jest znacznie niższe od danych podawanych przez PTGP i AOTMiT i waha się od 0,4-0,9% w grupie kobiet do 19 r.ż. do 9,5-14,1% w grupie kobiet w wieku 45-49 lat - patrz Rys. 2.

Rys. 2. Rozpowszechnienie mięśniaków macicy w populacji kobiet w wieku rozrodczym.



od 18 r. ż

Do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano następujące źródła danych:

- dane GUS i NFZ z 2018r. i 2020r.,
- dane z Map Potrzeb Zdrowotnych 2019,
- dane z Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 1999-2019,
- badanie Silverstein 1998,
- badanie Monreal 2019,
- badanie MacCallum 2014,
- badanie Lipton 2002,
- badanie Al-Hendy 2021 (LIBERTY 1 i LIBERTY 2),
- badanie Fuldeore 2017,
- badanie Zimmermann 2012.

Liczebność populacji pacjentek z mięśniakami macicy oszacowano w oparciu o dane GUS przedstawiające dane dotyczące populacji polskiej w 2020 roku oraz badania Fuldeore 2017 i Zimmermann 2012 - patrz Tab. 2.

Tab. 2 Liczebność populacji pacjentek z mięśniakami macicy.

Przedziały wiekowe	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
18-34	98 296	62 730	133 862
18-39	188 741	133 513	243 969
18-44	353 680	248 054	459 306
18-49	517 438	379 893	654 983

Kolejnym etapem w wyznaczaniu populacji docelowej było oszacowanie liczebności populacji kobiet z mięśniakami macicy wymagającymi leczenia. W tym celu wykorzystano dane z badań Fuldeore 2017 i Zimmermann 2012 (odsetki pacjentek z intensywnymi krwawieniami menstruacyjnymi) oraz Al-Hendy 2021 (odsetek pacjentek z bólem od umiarkowanego do silnego) - patrz Tab. 3 i Tab. 4.

Tab. 3. Odsetki pacjentek z intensywnymi krwawieniami menstruacyjnymi oraz z bólem od umiarkowanego do silnego.

		Odsetek	Źródło
Odsetki pacjentek z intensywnymi krwawieniami menstruacyjnymi	Wariant najbardziej prawdopodobny	66,60%	Średnia z badań Fuldeore 2017 i Zimmermann 2012
	Wariant minimalny	59,80%	Zimmermann 2012
	Wariant maksymalny	73,40%	Fuldeore 2017
Odsetek pacjentek z bólem od umiarkowanego do silnego		71,35%	Al-Hendy 2021

Tab. 4 Liczebność populacji pacjentek z intensywnymi krwawieniami menstruacyjnymi oraz z bólem od umiarkowanego do silnego.

Przedziały wiekowe	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
18-34	46 712	26 767	70 109
18-39	89 693	56 970	127 776
18-44	168 076	105 844	240 557
18-49	245 896	162 100	343 041

Ostatnim etapem wyznaczania populacji docelowej było oszacowanie liczebności populacji kobiet wymagających leczenia bez przeciwwskazań. W tym celu wykorzystano odsetki występowania poszczególnych przeciwwskazań - patrz Tab. 5.

Tab. 5 Odsetki występowania poszczególnych przeciwwskazań.

Przedziały wiekowe	18-34	18-39	18-44	18-49	Źródło
ŻChZZ	0,25%	0,30%	0,35%	0,40%	Obliczenia własne na podstawie: Silverstein 1998, Monreal 2019; GUS i NFZ 2020
TChZZ	0,61%	0,76%	0,95%	1,18%	GUS i NFZ 2020; GBD 2019
Zaburzenia krzepnięcia	Dolna granica				MacCallum 2014
	Górna granica				
Ciężkie choroby wątroby	0,70%				NFZ i GUS

Przedziały wiekowe		18-34	18-39	18-44	18-49	Źródło
Choroby nowotworowe	Dolna granica	0,53%				KRN 1999-2019; GBD 2019
	Górna granica	1,29%				
Ciężce		6,67%	5,90%	4,84%	4,08%	GUS
Migreny z aurą		5,80%				Lipton 2002

ŻChZZ - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa; TChZZ - Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa; NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia; GUS - Główny Urząd Statystyczny; KRN - Krajowy Rejestr Nowotworów

Liczebność populacji kobiet wymagających leczenia bez przeciwwskazań przedstawiono w Tab. 6. Populacją docelową dla wnioskowanej technologii medycznej są kobiety należące do przedziału wiekowego 18-49 lat. W ten sposób uzyskano oszacowanie populacji docelowej dla lat 2023-2024 w horyzoncie analizy. Przyjęto, iż populacja pacjentek w 1. oraz 2. roku analizy będzie jednakowa.

Tab. 6 Liczebność populacji kobiet wymagających leczenia bez przeciwwskazań - populacja docelowa.

Przedziały wiekowe	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
18-34	37 221	21 684	52 759
18-39	71 682	46 477	96 887
18-44	135 818	87 230	184 405
18-49	199 471	134 357	264 585

2.5.2 Obciążenie chorobą

Według badania Global Burden of Disease z 2019 roku, [GBD 2019] prowadzonego przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), w Polsce, utrata lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY, ang. *Disability Adjusted Life-Years*) w populacji kobiet w 2019 roku wyniosła 27,0 (12,9 - 51,1)/100 000, natomiast liczba utraconych lat życia (YLL, ang. *Years of Life Lost*) - 0,1 (0,0 - 0,4)/100 000. Powyższe liczby oznaczają, że choć choroba nie wiąże się z istotnym ryzykiem zgonu, to stanowi obciążenie i wpływa na jakość życia dotkniętych nią kobiet.

2.5.2.1 Wpływ na jakość życia

Kobiety z objawowymi mięśniakami macicy doświadczają znacznie gorszej jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) niż kobiety bez mięśniaków, a odpowiednie leczenie mięśniaków macicy prowadzi do poprawy QoL.

Objawy mięśniaków macicy obejmują obfite krwawienia miesięczkowe, krwawienia w połowie cyklu, ból, dysfunkcje seksualne, przekrwienie, wzdęcia, nietrzymanie moczu. Ponadto nieprawidłowe krwawienia mogą prowadzić do niedokrwistości, powodując objawy takie jak zmęczenie, duszność, uczucie osłabienia, a także mogą wpływać na samopoczucie psychiczne. [Stewart 2017, Spies 2010, Williams 2006]

2.5.2.2 Wpływ na płodność i ciążę

Mięśniaki macicy, a zwłaszcza te, które zniekształcają anatomię macicy i zaburzają jej prawidłową fizjologię, mogą mieć niekorzystny wpływ na funkcje rozrodcze, prowadząc do obniżonej płodności, późniejszych powikłań ciąży i poronień. Częstość występowania mięśniaków u nieplodnych kobiet bez innej oczywistej przyczyny nieplodności szacuje się na 1-2,4% [Ezzati 2007].

Na płodność i przebieg ciąży może wpływać wiele czynników, w tym wielkość, lokalizacja i liczba mięśniaków. Dostępne dowody sugerują, że mięśniaki podśluzówkowe, śródścienna i podsurowicze mają wpływ na płodność. Mięśniaki podśluzówkowe są powiązane z 70% redukcją wskaźnika porodu [Ezzati 2007]. Istnieją dane wskazujące na wpływ liczby i rozmiarów zmian na płodność. W szczególności mięśniaki o średnicy powyżej 5 cm i zlokalizowane blisko szyjki macicy stanowią narażenie na problem w zakresie płodności [Bajekal 2000]. Zmniejszenie wielkości mięśniaków, a tym samym zmniejszenie objętości macicy ma pozytywny wpływ na płodność i może pomóc kobietom w poczęciu.

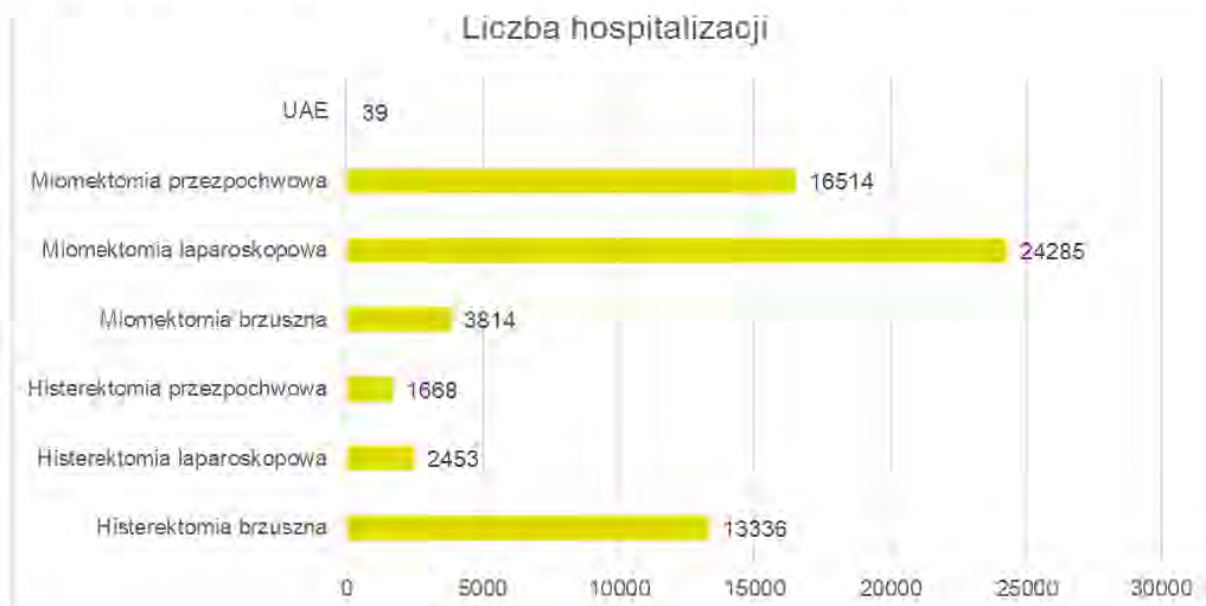
Istnieje zatem potrzeba opracowania zachowawczej opcji leczenia, która nie tylko zachowuje płodność, ale także poprawia możliwość poczęcia i pomaga kobietom uniknąć histerektomii.

2.5.2.3 Obciążenie ekonomiczne i społeczne

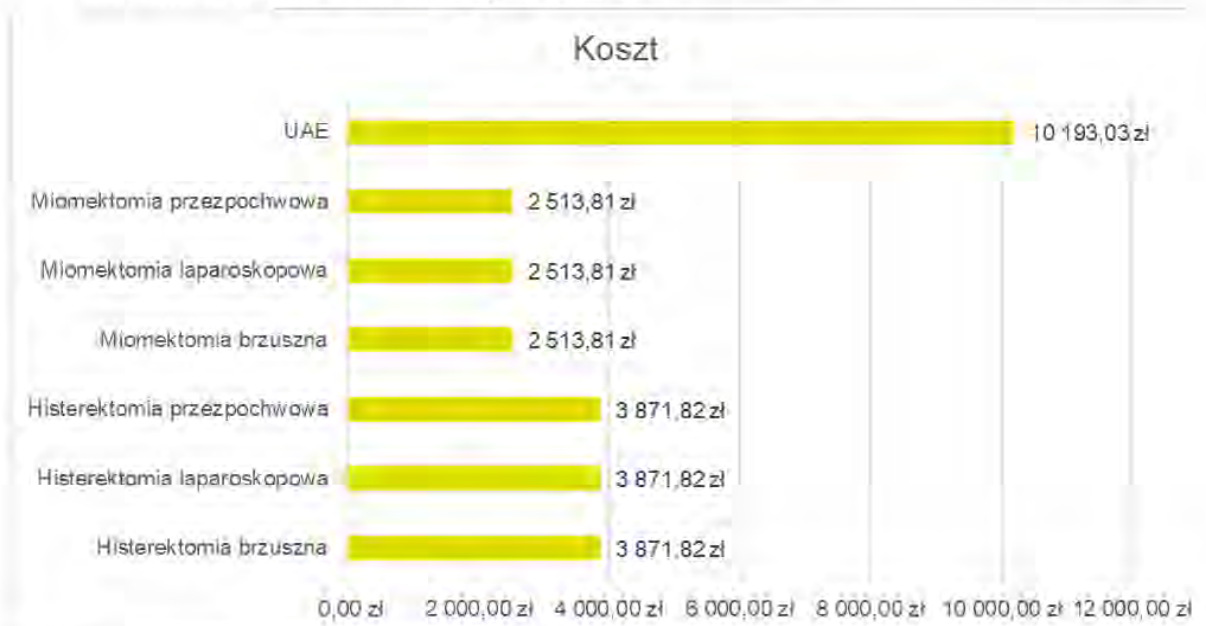
Mięśniaki macicy nie tylko wpływają na same kobiety, ale stanowią również obciążenie ekonomiczne i społeczne. Koszt leczenia chirurgicznego stanowi znaczne obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej i wiąże się z dalszym leczeniem, pobytem w szpitalu i potencjalnymi powikłaniami.

Według statystyk NFZ rocznie w Polsce wykonuje się około 17,5 tys. histerektomii i 44,6 tys. miomektomii w celu leczenia kobiet z mięśniakami macicy (patrz Rys. 3). Leczenie chirurgiczne kosztuje w Polsce około 2,5 tys. oraz 3,9 tys. odpowiednio w przypadku miomektomii i histerektomii (patrz Rys. 4) [Statystyki NFZ (dane za rok 2020)]. Dalsze obciążenie ekonomiczne może wiązać się z powikłaniami związanymi z operacją.

Rys. 3. Statystyki NFZ dotyczące liczby hospitalizacji związanych z leczeniem mięśniaków macicy w roku 2020.



Rys. 4. Statystyki NFZ dotyczące kosztu hospitalizacji związanych z leczeniem mięśniaków macicy w roku 2020.



Wyniki badania CHASM (międzynarodowego, przekrojowego badania dotyczącego HRQoL i objawów mięśniaków, przeprowadzonego w 2010 r. wśród 1 756 kobiet w największych pięciu krajach UE, tj. Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii) potwierdziły, że mięśniaki macicy powodują upośledzenie specyficznej dla choroby HRQoL, ogólnej QoL i produktywności wśród kobiet oraz podkreśliły znaczne społeczne obciążenie absencją i upośledzeniem produktywności.

W zbiorczych analizach absencję zgłaszało średnio 32,7% zatrudnionych kobiet, u których zdiagnozowano mięśniaki macicy. Aż 40,2% kobiet z rozpoznaniem mięśniaków we Włoszech zgłaszało absencję w pracy.

Prezenteizm (nieefektywna obecność w pracy) był również wysoki u kobiet z mięśniakami macicy i wynosił od 26,6% (Francja) do 37,9% (Wielka Brytania). Średnie ogólne odsetki upośledzeń w pracy wahały się od 29,2% (Francja) do 40,8% (Wielka Brytania), podczas gdy średni procent upośledzenia aktywności wśród wszystkich uczestników wahał się od 29,3% (Francja) do 44,1% (Wielka Brytania). Miary obejmowały absencję (nieobecność w pracy), prezenteizm (nieefektywną obecność w pracy), ogólną utratę wydajności pracy (połączenie absencji i prezenteizmu) oraz upośledzenie aktywności. [Downes 2010].

Podsumowując, mięśniaki macicy stanowią obciążenie ekonomiczne dla świadczeniodawców, pacjentek i społeczeństwa ze względu na wysokie koszty związane z operacjami, utratą produktywności i nieobecnością w pracy.

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Histerektomia zapewnia najbardziej skuteczny sposób leczenia mięśniaków macicy oraz eliminuje ryzyko powstawania nowych, ale ten sposób terapii często jest nie do zaakceptowania dla wielu kobiet. Wybór oszczędzającego sposobu leczenia jest uzależniony od wielkości, liczby oraz lokalizacji mięśniaków, a przede wszystkim występujących objawów klinicznych z nimi związanych. W każdym indywidualnym przypadku należy też brać pod uwagę plany prokreacyjne pacjentki.

W porównaniu z laparotomią i minilaparotomią zaletami technik laparoskopowych są między innymi krótszy pobyt w szpitalu oraz mniejsze nasilenie bólu pooperacyjnego zgłaszanego przez pacjentki. W przypadku występowania mięśniaków dużych rozmiarów techniki laparoskopowe wiążą się z większym ryzykiem wystąpienia pooperacyjnej rozsiaanej mięśniakowatości.

Donnez i wsp. proponują następujące kryteria kwalifikacji pacjentek do oszczędzających zabiegów operacyjnych:

- laparoskopową myomektomię należy rozważyć, gdy:
 - mięśniaki mają wielkość < 10-12 cm,
 - występują nie więcej niż 3 lub 4 śródścienne mięśniaki,
 - występują śródścienne mięśniaki wielkości 3-5 cm zniekształcające jamę macicy w przypadku pacjentek leczonych z powodu niepłodności;
- histeroskopową myomektomię należy rozważyć, gdy:
 - mięśniaki podśluzówkowe mają wielkość ≤ 5 cm,
 - występują częściowo śródścienne mięśniaki wielkości > 5-6 cm modelujące jamę macicy (w niektórych przypadkach zabieg może być dwuetapowy);
- laparoskopową histerektomię rekomenduje się wtedy, gdy wielkość macicy nie przekracza jej wielkości w 13.-14. tygodniu ciąży;
- we wszystkich innych przypadkach powinna być brana pod uwagę laparotomia.

Dla pewnej grupy pacjentek skutecznymi metodami leczenia objawowych mięśniaków macicy mogą być embolizacja tętnic macicznych (UAE, ang. *uterine artery embolization*) lub terapia zogniskowaną wiązką ultradźwięków (FUS, ang. *focused ultrasound surgery*), ale ciągle nie są to metody powszechnie stosowane.

Wyniki badań naukowych z ostatnich dwóch dekad dały podstawy do wyjaśnienia molekularnej patogenezы mięśniaków macicy oraz przyczyniły się do zdefiniowania różnic w działaniu steroidów płciowych w tkance mięśniaka oraz prawidłowego myometrium, dzięki czemu powstały teoretyczne podstawy do rozwoju farmakologicznych sposobów leczenia mięśniaków macicy.

Stwierdzono, że odpowiedź tkanek myometrium na leczenie farmakologiczne jest różna od odpowiedzi tkanki mięśniaka. Jest ona uzależniona od liczby i stopnia aktywności receptorów estrogenowych i progesteronowych, ekspresji i aktywności aromatazy oraz od stopnia nasilenia procesów proliferacji i apoptozy. W leczeniu objawowym można stosować progestageny, szczególnie systemy wewnątrzmacicznego uwalniania progestagenów, a także dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne, chociaż nie zostały one zarejestrowane do tego rodzaju leczenia. Stosowanie progestagenów jest obarczone ryzykiem występowania krwawień przelomowych, mogą one też czasami promować wzrost mięśniaków, dlatego ta grupa leków znajduje zastosowanie raczej w zmniejszaniu objawów, a nie zwalczaniu mięśniaków. Grupą leków zarejestrowanych do leczenia mięśniaków macicy przed zabiegiem operacyjnym są agoniści gonadotropiny (goserelina, leuprorelina, nafarelina i triptorelina). Negatywnymi cechami terapii tymi lekami są subiektywne objawy niepożądane zgłaszane przez leczone kobiety oraz następstwa kliniczne hipoestrogenizmu uniemożliwiające ich długotrwałe stosowanie, dlatego zaleca się ich stosowanie przez maksymalnie 3-6 miesięcy. [Donnez 2019]

Progesteron odgrywa kluczową rolę w patogenezie mięśniaków macicy. Udowodniono, że pobudza on proliferację tkanki mięśniaka, a także zmniejsza nasilenie apoptozy komórek. W hodowli *in vitro* komórek mięśniaka macicy wykazano, że selektywne modulatory receptora progesteronowego hamują ich proliferację oraz wzbudzają zewnętrzny oraz wewnętrzny szlak apoptozy. Działania tego nie zaobserwowano w hodowli prawidłowych komórek mięśnia macicy. Selektywne modulatory receptora progesteronowego mają bardzo szeroki zakres działania narządowego – od działania antagonistycznego, przez działanie mieszane, do aktywności antagonistycznej.

Octan uliprystalu (UPA, ang. *ulipristal acetate*) jest selektywnym modulatorem receptora progesteronowego stosowanym do leczenia mięśniaków macicy. Zapewnia skuteczną kontrolę krwawień miesięczkowych oraz powoduje zmniejszenie objętości mięśniaków. Aktywność UPA opiera się na kilku mechanizmach. Wykazuje on bezpośrednie działanie na mięśniaki macicy poprzez hamowanie proliferacji komórek, indukcję apoptozy, hamowanie syntezy kolagenu, stymulowanie degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej, zmniejszenie syntezy czynników wzrostu oraz czynników angiogenezy. Ma również bezpośredni wpływ na śluzówkę macicy, co pozwala na szybkie zatrzymanie krwawienia. Wreszcie UPA działa też na przysadkę mózgową, wywołując brak miesiączki przez hamowanie owulacji, utrzymując jednocześnie stężenie estradiolu na poziomie niewywołującym objawów wypadowych. Opisano także antyproliferacyjne działanie UPA na prawidłowe komórki gruczołu piersiowego zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Europejska Agencja Leków (CHMP, Committee for Medicinal

Products for Human Use) uznała, że korzyści płynące ze stosowania terapii UPA w dawce 5 mg przewyższają ryzyko i dopuściła lek do obrotu. Według CHMP jest on skuteczny w zmniejszaniu obfitości krwawienia oraz niedokrwistości, a także wielkości mięśniaków macicy. Octan ulipristalu okazał się również skuteczny w zmniejszaniu krwawień spowodowanych mięśniakami oraz wielkości mięśniaków podczas terapii stosowanej w sposób przerywany przez dłuższy okres (do 4 cykli leczenia).

W Polsce UPA jest zalecany w przerywanym (okresowym) leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych przed menopauzą, gdy embolizacja mięśniaków macicy i (lub) leczenie chirurgiczne są nieodpowiednie lub nie przyniosły oczekiwanych rezultatów.

Aktualnie, decyzją Głównego Inspektora Farmaceutycznego z dnia 13.03.2020, produkt leczniczy Esmya (ulipristali acetate), tabletki, 5 mg został wstrzymany w obrocie na terenie całego kraju. Również inne produkty lecznicze zawierające substancję czynną ulipristali acetate w dawce 5 mg zostały wstrzymane w obrocie.

2.6.1 Niezaspokojona potrzeba medyczna

Obecnie stosowane terapie mają na celu zmniejszenie lub wyeliminowanie objawów mięśniaków macicy poprzez zmniejszenie krwawienia i bólu, zmniejszenie rozmiaru mięśniaka lub usunięcie macicy lub mięśniaków. Istnieje jednak znaczny niedostatecznie zaspokojony rynek leczenia mięśniaków macicy z powodu braku zadowalających metod leczenia i szerokiego stosowania chirurgii. Na sposób postępowania terapeutycznego ma wpływ nasilenie objawów, charakterystyka mięśniaków oraz życzenia pacjentek dotyczące zachowania macicy i/lub płodności.

Idealnie, leczenie mięśniaków macicy powinno mieć następujące cechy:

- nieinwazyjność;
- łatwość podania;
- korzystność w zakresie aspektu ekonomicznego;
- zachowanie płodności;
- skuteczność;
- szybkość w złagodzeniu objawów;
- prowadzenie do zmniejszenia wielkości mięśniaków;
- akceptowalna tolerancja i bezpieczeństwo (niewiele zdarzeń niepożądanych lub powikłań);
- skutkowanie niską częstością nawrotów mięśniaków;
- możliwość długotrwałego stosowania.

Obecnie nie ma dostępnej opcji leczenia, która odpowiadałaby na te niezaspokojone potrzeby i której wskazania nie byłyby ograniczone u kobiet przed menopauzą.

Niezaspokojona potrzeba medyczna: skuteczne, nieinwazyjne leczenie mięśniaków macicy

Opcje leczenia mięśniaków obejmują głównie leczenie chirurgiczne. Obecnie nie ma możliwości leczenia, które pozwoliłoby na bezpieczne, długoterminowe leczenie mięśniaków macicy oraz miałyby szerokie wskazanie do stosowania. Istniejące leki leczą objawy w celu zmniejszenia krwawienia i/lub bólu (np. doustne środki antykoncepcyjne mogą kontrolować obfite krwawienia miesięczkowe związane z mięśniakami, ale nie zapobiegają wzrostowi mięśniaków) lub mają na celu zmniejszenie objętości macicy, rozmiaru mięśniaków i związanego z nimi krwawienia, ale nie są wskazane do długotrwałego stosowania (agoniści GnRH podani we wstrzyknięciu). Octan uliprystalu leczy objawy związane z mięśniakami macicy i prowadzi do zmniejszenia rozmiaru mięśniaków, ale w Polsce jest wskazany tylko w przerywanym (okresowym) leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych przed menopauzą, gdy embolizacja mięśniaków macicy i (lub) leczenie chirurgiczne są nieodpowiednie lub nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Aktualnie, decyzją Głównego Inspektora Farmaceutycznego z dnia 13.03.2020, octan uliprystalu został wstrzymany w obrocie na terenie całego kraju. (patrz rozdział 2.6).

Niezaspokojona potrzeba medyczna: poprawa łagodzenia objawów wieloczynnikowych związanych z mięśniakami macicy, poza obfitymi krwawieniami miesięczkowymi

Podczas gdy niektóre obecne metody leczenia farmakologicznego, takie jak doustne środki antykoncepcyjne, NLPZ, kwas traneksamowy zapewniają złagodzenie objawów ciężkich krwawień miesięczkowych, terapie te nie usuwają przyczyny krwawienia ani nie zmniejszają rozmiaru mięśniaków; jako takie mogą nie odnosić się do innych objawów związanych z mięśniakami macicy, takich jak ból, częstomocz i bezpłodność.

Dodatkową wadą są działania niepożądane. Podczas gdy agoniści GnRH działają w celu zmniejszenia wielkości mięśniaków, a tym samym zwalczają objawy poza obfitym krwawieniem miesięczkowym, istnieje zapotrzebowanie na terapie, które zapewniają szybsze i długoterminowe złagodzenie objawów. Oprócz faktu, że stosowanie agonistów GnRH jest ograniczone do 3 do 6 miesięcy ze względu na ich profil skutków ubocznych, takich jak utrata gęstości mineralnej kości i objawy menopauzy, kolejną wadą jest to, że nie zapewniają one trwałego efektu.

Łagodzenie objawów ciężkiego krwawienia miesięczkowego

Obecne opcje leczenia farmakologicznego dla pacjentek cierpiących na obfite krwawienia miesięczkowe oferują różne poziomy kontroli krwawienia. Jednak efekty często nie są natychmiast widoczne; na przykład działanie agonistów GnRH może nie być klinicznie istotne w pierwszym cyklu miesięczkowym. Wynika to częściowo z efektu „flare-up” (duży i nagły wyrzut hormonów), który prowadzi do częstszych epizodów krwawień w pierwszym miesiącu leczenia [Levy 2012].

Obfite krwawienia miesięczkowe u kobiet z mięśniakami macicy mają znaczący wpływ społeczny, fizyczny i psychologiczny na dotknięte nimi kobiety, a zatem wiążą się z obniżoną jakością życia oraz wyższymi wskaźnikami bezrobocia i absencji w pracy. Duża utrata krwi może prowadzić do niedokrwistości z niedoboru żelaza, prowadzącej do objawów takich jak zmęczenie, uczucie osłabienia, duszności powysiłkowej i niekorzystnego wpływu na wyniki zabiegów chirurgicznych [Gombotz 2011]. Istnieje zatem zapotrzebowanie na terapie, które zapewniają złagodzenie objawów obfitych krwawień miesięczkowych i poprawiają wyniki w zakresie anemii, zapobiegając potrzebie dodatkowej suplementacji żelaza (podawanej doustnie).

Ustąpienie objawów bólu

Kobiety z mięśniakami macicy cierpią z powodu wielu różnych rodzajów bólu. Najczęściej zgłaszanymi objawami bólowymi są ból miednicy związany z menstruacją (51%-63%), ból dolnej części pleców (58%-65%), ucisk w miednicy (16%-33%), ogólny ból brzucha i niemiesięczkowy ból miednicy (25 %) oraz ból podczas stosunku (17%-24%). Około 24% kobiet oceniło te objawy jako wyjątkowo uciążliwe, wpływające na jakość życia [Osuga 2019]. Z wyjątkiem kwasu traneksamowego (antyfibrynolitycznego), który nie zmniejsza bólu związanego z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi, inne metody leczenia farmakologicznego przynoszą ulgę w bólu. Trudno jest porównywać różne rodzaje leczenia, ponieważ do zbierania danych używano różnych instrumentów QoL, ale w poniższej tabeli (patrz Tab. 7) przedstawiono złagodzenie bólu osiągnięte w każdym przypadku.

Tab. 7 Wpływ poszczególnych terapii na ból w przypadku mięśniaków macicy i/lub ciężkich krwawień miesięczkowych.

Terapia	Wpływ na ból
LNG-IUS	Średnia ocena bólu (RAND-36) od 63 do 13 [Hurskainen 2004] w HMB
Leki doustne (progestageny, pigułki złożone lub danazol)	Średnia ocena bólu (SF-36) od 53,8 do 8,84 [Cooper 1997] w HMB. (Poszczególne rodzaje leków doustnych nie są wyodrębnione; wyniki oceny bólu uległy dalszej poprawie u pacjentek poddawanych interwencjom histeroskopowym, a nie leczeniu medycznemu)
Kwas traneksamowy	Nie zmniejsza bólu związanego z HMB [NICE 2007]
Agoniści GnRH	Redukcja bólu o 8 punktów (SF-MPQ) i 35 mm (VAS)
LNG-IUS – wkładki wewnątrzmaciczne uwalniające lewonorgestrel, ang. <i>levonorgestrel-releasing intrauterine system</i> ; HMB – obfite krwawienia miesięczkowe, ang. <i>heavy menstrual bleeding</i>	

Niezaspokojona potrzeba medyczna: długotrwałe leczenie

Kolejną wadą agonistów GnRH jest to, że są one użyteczne tylko jako tymczasowe leczenie przed operacją. Zazwyczaj czas trwania leczenia wynosi od 3 miesięcy do 6 miesięcy, po czym leczenie zostaje przerwane. Dlatego agoniści GnRH nie są bezpieczną terapią przy długotrwałym stosowaniu i wymagają planowych przerw w leczeniu, ponieważ mają znaczne skutki uboczne, takie jak utrata BMD [Hodgson 2017]. Po zakończeniu leczenia często

dochodzi do ponownego wzrostu mięśniaków. Mięśniaki ulegają powiększeniu w okresie od 4 tygodni po ostatnim podaniu i utrzymują się przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Przerwy w leczeniu mogą być uciążliwe dla kobiet ze względu na nawracające objawy.

Leczenie octanem uliprystalu wymaga intensywnego monitorowania czynności wątroby, tj. badań krwi przed, w trakcie i po leczeniu, co może być uciążliwe dla kobiet [EMA 2020]. Kobiety powinny zostać poddane badaniu krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby przed przyjęciem octanu uliprystalu w dawce 5 mg, w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia. Ponadto decyzją Głównego Inspektora Farmaceutycznego z dnia 13.03.2020, octan uliprystalu został wstrzymany w obrocie na terenie całego kraju

Istnieje zatem zapotrzebowanie na terapie, które można bezpiecznie stosować w dłuższej perspektywie, bez konieczności przerw leczenia oraz które działają szybko, oferując trwałe i lepsze złagodzenie objawów, jak również towarzyszą im mniej skutków ubocznych.

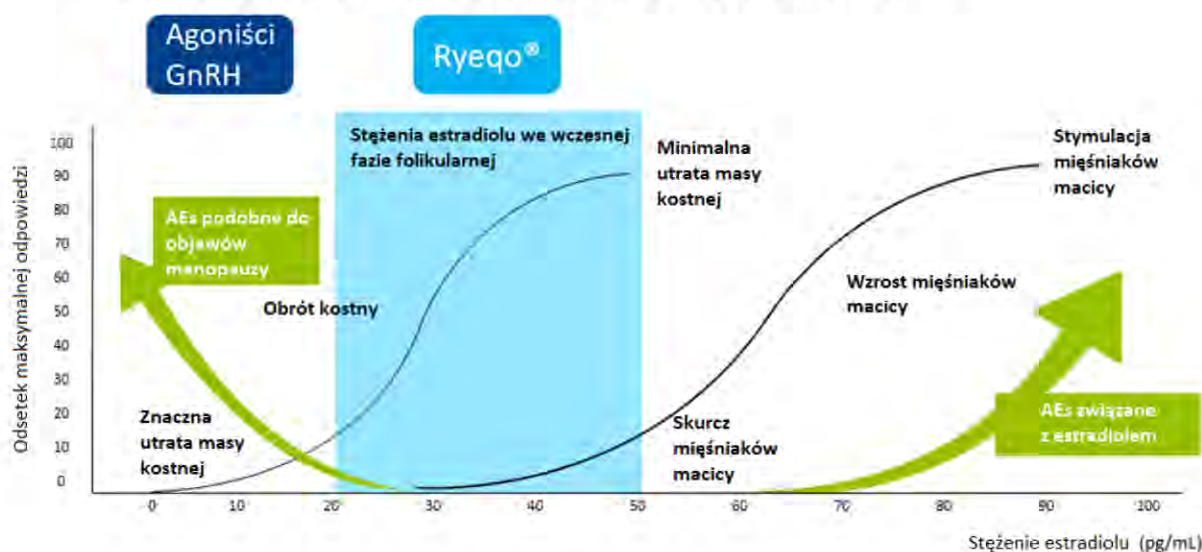
Niezaspokojona potrzeba medyczna: poprawa w zakresie profilu skutków ubocznych

Wszystkie dostępne opcje leczenia mięśniaków macicy wiążą się z istotnymi obawami dotyczącymi ich profilu działań niepożądanych. Wszystkie warianty leczenia wiążą się z ryzykiem wystąpienia niepożądanych zdarzeń niepożądanych o różnym nasileniu. Ponadto terapię octanem uliprystalu wiązano u niektórych pacjentek z poważnymi uszkodzeniami wątroby i nie było możliwe zidentyfikowanie pacjentek w największej grupie ryzyka [Richter 2021]. Inne opcje leczenia farmakologicznego, takie jak stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, również mogą wiązać się z ryzykiem, nawet jeśli jest ono porównywalnie niskie. Nie tylko sama skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych w leczeniu mięśniaków macicy jest ograniczona, ale progesteron może również prowadzić do wzrostu mięśniaków.

Ponieważ agoniści GnRH działają poprzez hamowanie produkcji estrogenów, są one związane z objawami podobnymi do menopauzy (np. uderzenia gorąca, zwiększona potliwość, suchość pochwy, dyspareunia i utrata libido). Ponadto agoniści GnRH są powiązani z efektem „flare up”, w którym pacjenci doświadczają zwiększonej liczby epizodów krwawienia w pierwszym miesiącu [Levy 2012]. Dzięki odmiennemu sposobowi działania antagoniści GnRH nie wykazują tego efektu zaostżenia.

Inną ważną wadą leczenia agonistami GnRH jest negatywny wpływ na obrót kostny i gęstość kości beleczkowej (patrz Rys. 5). Z tego powodu agoniści GnRH nie są uważani za bezpieczną opcję leczenia długoterminowego. Poniższy rysunek pokazuje ponadto, że uzyskanie optymalnego stężenia estradiolu odgrywa kluczową rolę i ma wiele konsekwencji w patologii mięśniaków macicy (patrz Rys. 5).

Rys. 5. Zoptymalizowane zakresy hormonów reprodukcyjnych.



Źródło: Adaptacja z Barbieri 1992

(AEs związane z estradiolem obejmują przyrost masy ciała, tkliwość piersi, wahania nastroju, ryzyko tętniczej i żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej)

Podsumowując, istnieje niezaspokojona potrzeba skutecznego, bezpiecznego i dobrze tolerowanego długoterminowego leczenia medycznego wskazanego w przypadku mięśniaków macicy.

W przypadku Ryeqo® istnieje właściwa równowaga między działaniem antagonistycznym a efektem terapeutycznym, która pozwala na utrzymanie stężenia estradiolu między 20 a 50 pg/ml, co pozwala kontrolować objawy mięśniaków macicy bez powodowania skutków ubocznych.

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 06.10.2022. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano dokumenty wytycznych praktyki klinicznej następujących organizacji:

Tab. 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NICE 2021 (UK)	<p>Leczenie mięśniaków o średnicy poniżej 3 cm</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie LNG-IUS (wkładki wewnątrzmaciczne uwalniające lewonorgestrel ang. <i>levonorgestrel-releasing intrauterine system</i>) jako metody pierwszego wyboru leczenia obfitych krwawień miesięczkowych (HMB; ang. <i>heavy menstrual bleeding</i>) spowodowanych m.in. mięśniakami o średnicy poniżej 3 cm, które nie powodują zniekształceń jamy macicy. W przypadku niektórych systemów LNG-IUS jest to zastosowanie pozarejestracyjne.</p> <p>W przypadku, gdy zastosowanie LNG-IUS jest niewskazane lub nieakceptowane przez pacjentkę, należy rozważyć następujące terapie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> niehormonalne: kwas traneksamowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ); hormonalne: złożona antykoncepcja hormonalna, cykliczne progestageny doustne. <p>Przy czym jest to pozarejestracyjne wskazanie dla NLPZ i niektórych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.</p>

	<p>Antykoncepcja oparta wyłącznie na progestagenach może hamować miesiączkę, co może być korzystne dla kobiet z HMB.</p> <p>W przypadku nieskuteczności lub nieakceptacji przez pacjentkę metod farmakologicznych, należy rozważyć metody chirurgiczne, takie jak ablacja endometrium drugiej generacji i histerektomia.</p> <p>W przypadku kobiet z mięśniakami podśluzówkowymi należy rozważyć ich histeroskopowe usunięcie.</p> <p>Leczenie mięśniaków o średnicy 3 cm lub większej</p> <p>W pierwszej kolejności należy rozważyć zastosowanie kwasu traneksamowego lub NLPZ (pozarejestracyjne zastosowanie NLPZ).</p> <p>Należy kontynuować stosowanie NLPZ lub kwasu traneksamowego tak długo, jak długo będzie obserwowana korzyść z leczenia.</p> <p>W przypadku kobiet z mięśniakami o średnicy 3 cm lub większej należy wziąć pod uwagę rozmiar, lokalizację i liczbę mięśniaków oraz nasilenie objawów i rozważyć następujące sposoby leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ niehormonalne: kwas traneksamowy lub NLPZ; ○ hormonalne: LNG-IUS, łączona antykoncepcja hormonalna, cykliczne doustne progestageny lub octan uliprystalu (jest to wskazane tylko w przypadku niektórych kobiet przed menopauzą); • embolizacja tętnicy macicznej; • chirurgiczne: miomektomia lub histerektomia. <p>Należy mieć na uwadze, że jest to wskazanie pozarejestracyjne dla NLPZ i części LNG-IUS.</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie octanu uliprystalu w celu krótkotrwałego leczenia umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u kobiet przed menopauzą, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • operacja i embolizacja tętnicy macicznej nie są odpowiednie (np. z uwagi na przewagę ryzyka nad korzyściami dla kobiety) lub • operacja i embolizacja tętnicy macicznej nie powiodły się lub • kobieta odmawia zabiegu chirurgicznego i embolizacji tętnicy macicznej. <p>Należy omówić z pacjentką możliwe zagrożenia i korzyści wynikające z leczenia octanem uliprystalu.</p> <p>Należy poinformować, że stosowanie octanu uliprystalu może wiązać się z poważnym uszkodzeniem wątroby prowadzącym do niewydolności wątroby.</p> <p>Należy przeprowadzić pomiar czynności wątroby przed rozpoczęciem stosowania octanu uliprystalu, co miesiąc przez pierwsze 2 kursy terapii i raz przed każdym nowym kursem leczenia, jeśli jest to klinicznie wskazane.</p> <p>Jeśli nie stwierdzono bezobjawowego uszkodzenia wątroby, a operacja i embolizacja mięśniaków macicy są niewskazane lub zakończyły się niepowodzeniem, należy rozważyć zastosowanie octanu uliprystalu w dawce 5 mg (do 4 kursów) u kobiet przed menopauzą z obfitymi krwawieniami miesiączkowymi i mięśniakami o średnicy 3 cm lub większej, szczególnie jeśli poziom hemoglobiny wynosi 10,2 g/l lub mniej.</p> <p>Jeśli u pacjentki pojawiają się objawy niewydolności wątroby, należy odstawić octan uliprystalu i pilnie przeprowadzić badania czynności wątroby.</p> <p>Należy mieć na uwadze, że skuteczność leczenia farmakologicznego HMB może być ograniczona u kobiet z mięśniakami o średnicy znacznie większej niż 3 cm.</p> <p>Przed zaplanowaniem embolizacji tętnicy macicznej lub miomektomii należy wykonać badanie ultrasonograficzne macicy i mięśniaka(-ów). Jeśli potrzebne są dalsze informacje na temat położenia mięśniaków, ich wielkości, liczby i unaczynienia, należy rozważyć MRI.</p> <p>Należy rozważyć ablację endometrium drugiej generacji jako opcję leczenia kobiet z HMB i mięśniakami o średnicy 3 cm lub większej, które spełniają kryteria określone w instrukcjach producenta.</p> <p>Jeśli leczenie nie powiedzie się, należy rozważyć dalsze badania diagnostyczne w celu ponownej oceny przyczyny HMB, biorąc pod uwagę wyniki poprzednich badań i zaoferować alternatywne leczenie, uwzględniając opcje opisane w początkowych zaleceniach.</p> <p>Jeśli mięśniaki macicy powodują powiększenie lub zniekształcenie macicy, należy rozważyć wstępne leczenie analogiem hormonu uwalniającego gonadotropinę przed histerektomią i miomektomią (zastosowanie pozarejestracyjne niektórych analogów hormonów uwalniających gonadotropiny).</p> <p><i>Nie podano siły poszczególnych zaleceń.</i></p>
ACOG 2021 (USA)	<p><i>Zalecenia oparte na dobrych i spójnych dowodach naukowych (poziom A).</i></p> <p>Agoniści hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH), w połączeniu z dodatkową terapią hormonalną lub w monoterapii, są zalecane do krótkotrwałego leczenia nieprawidłowych krwawień macicznych związanych z obecnością mięśniaków (AUB-L; ang. <i>abnormal uterine bleeding associated with leiomyomas</i>) i powiększenia macicy związanego z mięśniakami gładkimi macicy oraz jako terapia pomostowa do innych strategii leczenia.</p>

	<p>Embolizacja tętnic macicznych (UAE; ang. <i>uterine artery embolization</i>) jest zalecana jako zabieg interwencyjny w leczeniu mięśniaków gładkokomórkowych macicy u pacjentek, których celem jest zachowanie macicy i które zostały pouczone o ograniczonych danych dotyczących wyników reprodukcyjnych po takim zabiegu.</p> <p>W przypadku, gdy chirurgiczną terapią z wyboru objawowych mięśniaków gładkokomórkowych macicy jest histerektomia, zawsze, gdy to możliwe, zalecana jest najmniej inwazyjna droga, a preferowany jest dostęp dopochwowy, o ile jest to możliwe.</p> <p><i>Zalecenia oparte na ograniczonych lub niespójnych dowodach naukowych (Poziom B).</i></p> <p>Doustny antagonistą GnRH stosowany łącznie z hormonalną terapią wspomagającą może być rozważony w leczeniu AUB-L przez okres do 2 lat.</p> <p>W leczeniu AUB-L można rozważyć zastosowanie 52 mg LNG-IUD oraz kwasu traneksamowego.</p> <p>Laparoskopowa ablacja falami o częstotliwości radiowej może być uznana za minimalnie inwazyjną opcję leczenia objawowych mięśniaków gładkokomórkowych u pacjentek pragnących zachować macicę i które zostały pouczone o ograniczonych danych dotyczących wyników reprodukcyjnych.</p> <p>Miomektomia jest zalecaną opcją postępowania chirurgicznego w przypadku objawowych mięśniaków gładkokomórkowych u pacjentek, które pragną zachować macicę lub planują w przyszłości ciążę i które są poinformowane o ryzyku nawrotu.</p> <p>W przypadku, gdy wybraną metodą chirurgicznego leczenia objawowych mięśniaków gładkokomórkowych macicy jest miomektomia, należy rozważyć minimalnie inwazyjne podejście, jeśli jest to możliwe i wskazane.</p> <p>Histerektomia jest zalecana jako ostateczna opcja postępowania chirurgicznego w leczeniu AUB-L i istotnych objawów związanych z mięśniakami gładkokomórkowymi macicy u pacjentek, które nie chcą nie planują ciąży w przyszłości lub nie chcą zachować macicy i które zostały poinformowane o długotrwałych zagrożeniach dla zdrowia.</p> <p><i>Rekomendacje oparte przede wszystkim na konsensusie i opinii ekspertów (Poziom C).</i></p> <p>Postępowanie wyczekujące w przypadku mięśniaków gładkokomórkowych macicy można rozważyć u pacjentek z ograniczonymi objawami lub takich, które nie wymagają interwencji.</p> <p>Hormonalne leki antykoncepcyjne złożone, jak i zawierające wyłącznie progestagen, są rozsądną opcją do rozważenia w leczeniu obfitych krwawień miesięczkowych u pacjentek z mięśniakami gładkokomórkowymi macicy, chociaż bezpośrednie dane potwierdzające ich skuteczność są ograniczone.</p> <p><i>Klasyfikacja rekomendacji:</i></p> <p><i>Poziom A – zalecenia oparte są na dobrych i spójnych dowodach naukowych.</i></p> <p><i>Poziom B – zalecenia oparte są na ograniczonych lub niespójnych dowodach naukowych.</i></p> <p><i>Poziom C – Rekomendacje opierają się głównie na konsensusie i opinii ekspertów.</i></p>
<p>AHEQ/AAFP 2019 (USA)</p>	<p>Postawa wyczekująca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wielkości mięśniaka lub objętości macicy - niewiele kobiet wzięło udział w 16 ramionach badań, wyniki są niespójne, dane nieadekwatne do przewidywanego przebiegu uważnego oczekiwania (obserwacja od 3 do 12 miesięcy) <i>[niewystarczająca]</i> • Zmiana krwawienia - niewiele kobiet wzięło udział w 16 ramionach badań, wyniki są niespójne, dane nieadekwatne do przewidywanego przebiegu uważnego oczekiwania (obserwacja od 3 do 12 miesięcy) <i>[niewystarczająca]</i> • Jakość życia - niewiele kobiet wzięło udział w 16 ramionach badań, wyniki są niespójne, dane nieadekwatne do przewidywanego przebiegu uważnego oczekiwania (obserwacja od 3 do 12 miesięcy) <i>[niewystarczająca]</i> <p>Agonista hormonu uwalniającego gonadotropinę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wielkości mięśniaka i objętości macicy - Konsekwentne zmniejszanie rozmiaru lub objętości <i>[umiarkowana]</i> • Zmiana krwawienia - Wyniki z zakresu krwawienia (np. krwotok miesięczkowy, postrzegana utrata krwi, dni krwawienia) stale się poprawiały <i>[umiarkowana]</i> • Jakość życia - Konsekwentna poprawa w zakresie różnych miar jakości życia <i>[niska]</i> <p>Mifepriston</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wielkości mięśniaka lub objętości macicy - Konsekwentne zmniejszanie rozmiaru lub objętości w ramionach badania zgłaszających te wyniki <i>[umiarkowana]</i> • Zmiana krwawienia - Stała poprawa wyników krwawienia (np. hemoglobina, brak miesiączki, nadmierne miesiączkowanie) w ramionach zgłaszających te wyniki <i>[umiarkowana]</i> • Jakość życia - Poprawa jakości życia w grupach badanych, w których przedstawiono różne wskaźniki jakości życia <i>[umiarkowana]</i> <p>Uliprystal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wielkości mięśniaka i objętości macicy - Poprawa w ramionach zgłaszających te wyniki, ze zmniejszeniem na ogół utrzymywanym przez sześć miesięcy obserwacji <i>[umiarkowana]</i>

	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana krwawienia - Wyniki dotyczące krwawień (np. brak miesiączki, stężenie hemoglobiny) stale poprawiały się w ramionach badania zgłaszających te wyniki [umiarkowana] • Jakość życia - Poprawa jakości życia związanej z mięśniakami w badanych ramionach, w których zastosowano różne wskaźniki jakości życia [umiarkowana] <p>System domaciczny uwalniający lewonorgestrel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana krwawienia - Ograniczone dane w jednym małym badaniu z wysokim ryzykiem błędu systematycznego [niewystarczająca] <p>Czynniki receptora estrogenowego (raloksyfen, tamoksyfen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wielkości mięśniaka i objętości macicy - Brak wpływu raloksyfenu na wielkość mięśniaka [niska] • Zmiana krwawienia - Brak zmian we wzorcach krwawień lub hemoglobiny z raloksyfenem [niska] <p>Embolizacja i zamknięcie tętnicy macicznej</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wielkości mięśniaka i objętości macicy z embolizacją tętnicy macicznej - Konsekwentne zmniejszanie rozmiaru w badanych grupach zgłaszających te wyniki, przy czym dwa badania wykazały utrzymujące się skutki przez pięć lat [wysoka] • Zmiana krwawienia związana z embolizacją tętnicy macicznej - Poprawa wyników krwawienia (np. dni krwawienia, poziom hemoglobiny, krwawienie oceniane przez pacjenta) w ramionach badań, gdzie zgłaszano te wyniki [umiarkowana] • Jakość życia związana z embolizacją tętnicy macicznej - poprawa w ramionach badań zgłaszających różne pomiary jakości życia [umiarkowana] • Zmiana krwawienia, wielkość mięśniaka związana z niedrożnością tętnicy macicznej - Niejednorodność metod interwencji uniemożliwia wyciągnięcie wniosków [niewystarczająca] <p>Skoncentrowane ultradźwięki do ablacji mięśniaków</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wielkości mięśniaka i objętości macicy - Zmniejszenie liczby badanych grup zgłaszających te wyniki [niska] <p>Ablacja mięśniaków częstotliwością radiową</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana krwawienia - Dostępne są ograniczone dane umożliwiające ocenę wyników [niewystarczająca] <p>Ablacja endometrium</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana krwawienia - Dostępne są ograniczone dane umożliwiające ocenę wyników [niewystarczająca] <p>Miomektomia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wielkości mięśniaka i objętości macicy - Nie dotyczy, nie mierzone • Zmiana krwawienia - Niewiele badań wykazało wynik; poprawa w zakresie obfitych krwawień odnotowana w jednym badaniu [niewystarczająca] • Jakość życia - Poprawa w ramionach badań zgłaszających różne miary jakości życia [niska] <p>Histerektomia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wielkości mięśniaka i objętości macicy - Nie dotyczy, nie mierzone • Zmiana krwawienia - Nie dotyczy, nie mierzono • Jakość życia - Poprawa w ramionach badań zgłaszających różne miary jakości życia [niska] <p><i>Jakość dowodów:</i> Wysoka: Wysoka pewność, że dowody odzwierciedlają prawdziwy efekt. Jest bardzo mało prawdopodobne, że dalsze badania zmienią zaufanie do oszacowania efektu. Umiarkowana: Umiarkowane przekonanie, że dowody odzwierciedlają prawdziwy efekt. Dalsze badania mogą zmienić wiarygodność oszacowania efektu i mogą zmienić oszacowanie. Niska: Niska pewność, że dowody odzwierciedlają prawdziwy efekt. Dalsze badania prawdopodobnie zmienią zaufanie do oszacowania efektu i prawdopodobnie zmienią oszacowanie. Niewystarczająca: Dowody są niedostępne lub nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków.</p>
PTGP 2017 (Polska)	<p>Wytuczne opublikowane przed datą rejestracji ocenianego leku.</p> <p>Histerektomia zapewnia najbardziej skuteczny sposób leczenia mięśniaków macicy oraz eliminuje ryzyko powstawania nowych, ale ten sposób terapii często jest nie do zaakceptowania dla wielu kobiet. Wybór oszczędzającego sposobu leczenia jest uzależniony od wielkości, liczby oraz lokalizacji mięśniaków, a przede wszystkim występujących objawów klinicznych z nimi związanych. W każdym indywidualnym przypadku należy też brać pod uwagę plany prokreacyjne pacjentki. W porównaniu z laparotomią i minilaparotomią zaletami technik laparoskopowych są między innymi krótszy pobyt w szpitalu oraz mniejsze nasilenie bólu pooperacyjnego zgłaszanego przez pacjentki. W przypadku występowania mięśniaków dużych rozmiarów techniki laparoskopowe wiążą się z większym ryzykiem wystąpienia pooperacyjnej rozianej mięśniakowatości. Donnez i wsp. proponują następujące kryteria kwalifikacji pacjentek do oszczędzających zabiegów operacyjnych:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • laparoskopową miomektomię należy rozważyć, gdy: <ul style="list-style-type: none"> ○ mięśniaki mają wielkość <10-12 cm, ○ występują nie więcej niż 3 lub 4 śródścienne mięśniaki, ○ występują śródścienne mięśniaki wielkości > 3-5 cm zniekształcające jamę macicy w przypadku pacjentek leczonych z powodu niepłodności; • histeroskopową miomektomię należy rozważyć, gdy: <ul style="list-style-type: none"> ○ mięśniaki podśluzówkowe mają wielkość ≤ 5 cm, ○ występują częściowo śródścienne mięśniaki wielkości > 5-6 cm modelujące jamę macicy (w niektórych przypadkach zabieg może być dwuetapowy); • laparoskopową histerektomię rekomenduje się wtedy, gdy wielkość macicy nie przekracza jej wielkości w 13.-14. tygodniu ciąży; • we wszystkich innych przypadkach powinna być brana pod uwagę laparotomia. <p>Dla pewnej grupy pacjentek skutecznymi metodami leczenia objawowych mięśniaków macicy mogą być embolizacja tętnic macicznych (UAE, ang. <i>uterine artery embolization</i>) lub terapia zogniskowaną wiązką ultradźwięków (FUS, ang. <i>focused ultrasound surgery</i>), ale ciągle nie są to metody powszechnie stosowane.</p> <p>W leczeniu objawowym można stosować progestageny, szczególnie systemy wewnątrzmacicznego uwalniania progestagenów, a także dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne, chociaż nie zostały one zarejestrowane do tego rodzaju leczenia. Stosowanie progestagenów jest obarczone ryzykiem występowania krwawień przelomowych, mogą one też czasami promować wzrost mięśniaków, dlatego ta grupa leków znajduje zastosowanie raczej w zmniejszaniu objawów, a nie zwalczaniu mięśniaków. Grupą leków zarejestrowanych do leczenia mięśniaków macicy przed zabiegiem operacyjnym są agonści gonadotropiny. Negatywnymi cechami terapii tymi lekami są subiektywne objawy niepożądane zgłaszane przez leczone kobiety oraz następstwa kliniczne hipoestrogenizmu uniemożliwiające ich długotrwałe stosowanie.</p> <p>Progesteron odgrywa kluczową rolę w patogenezie mięśniaków macicy. Udowodniono, że pobudza on proliferację tkanki mięśniaka, a także zmniejsza nasilenie apoptozy komórek. Selektywne modulatory receptora progesteronowego mają bardzo szeroki zakres działania narządowego – od działania antagonistycznego, przez działanie mieszane, do aktywności antagonistycznej.</p> <p>Octan uliprystalu (UPA, ang. <i>ulipristal acetate</i>) jest selektywnym modulatorem receptora progesteronowego stosowanym do leczenia mięśniaków macicy. Zapewnia skuteczną kontrolę krwawień miesięczkowych oraz powoduje zmniejszenie objętości mięśniaków.</p> <p><i>Nie podano siły poszczególnych zaleceń.</i></p>
SOGC 2019 (Kanada)	<p>Wytyczne opublikowane przed datą rejestracji ocenianego leku.</p> <p>Długotrwałe przerywane podawanie selektywnych modulatorów receptora progesteronu może być stosowane w leczeniu objawów mięśniaków macicy i jest ogółem bezpieczne, dobrze tolerowane i skuteczne. [IB]</p> <p>Kobiety leczone octanem uliprystalu powinny być poddane badaniom przesiewowym pod kątem ryzyka zaburzeń czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz co miesiąc monitorowane pod kątem aktywności enzymów wątrobowych podczas leczenia i od 2 do 4 tygodni po zakończeniu leczenia. Lekarze powinni być świadomi objawów niewydolności wątroby, a pacjenci powinni zostać poinformowani o objawach niewydolności wątroby. [III C]</p> <p>Wykazano, że agonści hormonu uwalniającego gonadotropiny zmniejszają wielkość mięśniaka, łagodzą niedokrwistość i zmniejszają prawdopodobieństwo okołoperacyjnych transfuzji krwi. [IA]</p> <p>Niedokrwistość przedoperacyjna (hemoglobina <12,0 g/dl) przed planowym zabiegiem ginekologicznym wiąże się z niepożądanymi wynikami. Należy podejmować próby skorygowania niedokrwistości za pomocą supresji menstruacyjnej lub terapii żelazem. [IIA]</p> <p><i>Ocena jakości dowodów:</i></p> <p><i>I: Dowody uzyskane z co najmniej 1 prawidłowo przeprowadzonego badania RCT</i></p> <p><i>II1: Dowody z dobrze zaprojektowanych kontrolowanych badań bez randomizacji</i></p> <p><i>II2: Dowody z dobrze zaprojektowanej kohorty (prospektywnej lub retrospektywnej) lub badania kliniczno-kontrolne, najlepiej z więcej niż 1 ośrodka lub grupy badawczej</i></p> <p><i>II3: Dowody uzyskane z porównań między okresami lub miejscami z interwencją lub bez.</i></p> <p><i>III: Opinie uznanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, opracowania opisowe lub sprawozdania komisji eksperckich</i></p> <p><i>Klasyfikacja rekomendacji:</i></p> <p><i>A: Istnieją mocne dowody, aby zalecić interwencję.</i></p> <p><i>B: Istnieją przekonujące dowody, aby zalecić interwencję.</i></p> <p><i>C: Istniejące dowody są sprzeczne i nie pozwalają na sformułowanie zalecenia za lub przeciw zastosowaniu danej interwencji; jednakże inne czynniki mogą wpłynąć na podjęcie decyzji.</i></p>

2.8 Wybór populacji docelowej

Populacja docelowa jest zgodna z zarejestrowaną, tj. dorosłe kobiety w wieku rozrodczym z umiarkowanymi do ciężkich objawów mięśniaków macicy.

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego zawierającego skojarzenie relugoliku, estradiolu i noretysteronu octanu w leczeniu mięśniaków macicy została wydana 16 lipca 2021 r.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące produktu leczniczego Ryeqo. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 9 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Ryeqo].

Tab. 9. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ryeqo, 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, tabletki powlekane - 28 szt. - 5997001370742
Kod ATC	H01CC54
Substancja czynna	Relugoliks, estradiol i noretysteron octanu
Wnioskowane wskazanie	Leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.
Dawkowanie	Jedną tabletkę produktu leczniczego Ryeqo należy przyjmować raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, niezależnie od posiłku.
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 10. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 10. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	16.07.2021, European Medicines Agency
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Ryeqo jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.
Status leku sierocego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Ryeqo jest wskazany do stosowania w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

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

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

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

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ryeqo konieczne jest wykluczenie ciąży.

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

Antykoncepcyjne właściwości produktu leczniczego Ryeqo

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

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

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

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

Pominięcie dawki

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

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

Specjalne grupy pacjentek

Pacjenci w podeszłym wieku

Stosowanie produktu leczniczego Ryeqo u pacjentek w podeszłym wieku nie jest właściwe w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich objawów mięśniaków macicy.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

3.1.4 Mechanizm działania

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

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

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

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

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, w wywiadzie lub obecnie występująca (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna).

Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie lub obecnie występujące (np. zawał mięśnia sercowego, incydent mózgowo-naczyniowy, choroba niedokrwienna serca).

Rozpoznana skłonność do zakrzepów (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny bądź oporność na aktywowane białko C (APC), w tym czynnik V Leiden).

Rozpoznana osteoporoza.

Bóle głowy z ogniskowymi objawami neurologicznymi lub migrenowe bóle głowy z aurą.

Rozpoznane nowotwory złośliwe zależne od steroidowych hormonów płciowych lub podejrzenie takich nowotworów (np. narządów płciowych lub piersi).

Nowotwory wątroby (łagodne lub złośliwe), obecnie występujące lub w wywiadzie.

Ciężka choroba wątroby, obecnie występująca lub w wywiadzie, chyba że parametry czynności wątroby powróciły do normy.

Ciąża lub podejrzenie ciąży i karmienie piersią.

Krwawienie z narządów rodnych o nieznannej etiologii.

Jednoczesne stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

3.1.6 Przedawkowanie

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

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

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

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

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej występującymi niepożądanymi działaniami leku były uderzenia gorąca (8,3%) i krwawienie z macicy (4,7%).

Tabelaryczny wykaz niepożądanych działań leku

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

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

Zaburzenia psychiczne	
Często	Drażliwość
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Uderzenia gorąca
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Łysienie Nadmierna potliwość Poty nocne
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Krwawienie z macicy (w tym krwotok miesięczkowy i krwotok maciczny) Torbíel w piersi Zmniejszone libido
Niezbyt często	Wydalenie mięśniaka macicy

3.1.8 Kompetencje personelu

Niewymagane.

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

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie produkt leczniczy Ryeqo, ani żaden inny produkt zawierający skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu nie jest refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu, co stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną.

Potrzeba refundacji Ryeqo znajduje odzwierciedlenie w fakcie, iż ten produkt leczniczy jako jeden z 27 wyselekcjonowanych przez analityków AOTMiT produktów leczniczych został określony jako technologia o wysokiej innowacyjności, stanowiąca odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne. [AOTMiT Ryeqo]

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla produktu leczniczego Ryeqo

3.3.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.4 Rekomendacje refundacyjne

3.4.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Nie zidentyfikowano wcześniejszych ocen wniosków refundacyjnych dla produktu leczniczego Ryeqo, z tego względu w niniejszym rozdziale zdecydowano się przedstawić wszystkie zidentyfikowane oceny technologii lekowych stosowanych w terapii mięśniaków macicy.

Stanowiska i rekomendacje Agencji dotyczące finansowania ze środków publicznych w Polsce terapii mięśniaków macicy przedstawiono w Tab. 13.

Jedynie zidentyfikowane oceny dotyczyły preparatu Esmya, tj. octanu uliprystalu we wskazaniu dotyczącym przedoperacyjnego leczenia mięśniaków macicy - ocena z 2014 i 2016 roku. W przypadku obu, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji wydali pozytywną opinię wskazując na niekwestionowane korzyści z terapii, polegające w szczególności na

zmniejszeniu rozległości planowanej operacji, jednak jednocześnie podkreślono potrzebę obniżenia ceny produktu leczniczego i uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka mającego na celu zabezpieczenie przez niekontrolowanym wzrostem liczebności populacji, wynikającym między innymi z nadużyć i stosowania produktu u osób niekwalifikujących się do takiego leczenia.

Aktualnie, wskutek decyzji Głównego Inspektora Farmaceutycznego z dnia 13.03.2020, produkt leczniczy Esmya (ulipristali acetate) w postaci tabletek 5 mg, a także inne produkty lecznicze zawierające substancję czynną ulipristali acetate w dawce 5 mg, takie jak Ulipristal Acetate Gedeon Richter, Ulipristal acetate, tabletki, 5 mg; Ulimyo, Ulipristali acetate, tabletki, 5 mg oraz Ulipristal Alvogen, Ulipristali acetate, tabletki powlekane, 5 mg zostały wstrzymane w obrocie na terenie całego kraju. [Decyzja GIS Esmya] Decyzja miała związek z powzięciem przez prezesa URPL informacji o ciężkim działaniu niepożądanym produktu Esmya, zmieniającym stosunek korzyści do ryzyka, tj. ciężkim uszkodzeniem wątroby skutkującym koniecznością przeszczepu. Obecnie produkt leczniczy Esmya nie znajduje się na liście leków refundowanych. [Obwieszczenie MZ]

Tab. 13. Wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące farmakoterapii mięśniaków macicy.

Nr zlecenia	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
162/2016	Esmya, uliprystal acetate, tabl., 5 mg, 28 tabl., EAN 5909990958436	przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy	<p>SRP 108/2016</p> <p>Pozytywne warunkowe</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Występowanie mięśniaków macicy w wieku rozrodczym może być przyczyną niemożności zajścia w ciążę lub jej donoszenia. Postępowaniem leczniczym w tych przypadkach jest operacyjne usunięcie (wyluszczenie), w zależności od ich lokalizacji, na drodze laparotomii, laparoskopii, czy też histeroskopii. Możliwość farmakologicznej redukcji wielkości guzów w oczywisty sposób wpływa korzystnie na ograniczenie rozległości zabiegów, co łączy się z lepszym efektem odtworzenia narządu i mniejszą ilością ewentualnych powikłań. W przypadkach, w których patologia ta staje się przyczyną obfitych krwawień z macicy, może prowadzić do znacznego stopnia niedokrwistości. Farmakologiczne zatrzymanie krwawienia, w okresie przedoperacyjnym prowadzi do wyrównania parametrów morfologicznych, a tym samym poprawia stan ogólny pacjentki.</p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w tych przypadkach produktu leczniczego Esmya w terapii ciągłej lub cyklicznej. Należy zaznaczyć, że takie postępowanie jest rekomendowane przez wiele towarzystw naukowych, zarówno krajowych, jak i zagranicznych. Również powołani eksperci wydali pozytywne opinie. Obecnie stosowanie octanu uliprostalu w omawianym wskazaniu jest refundowane w 24 krajach UE, w tym w 5 o podobnym do Polski PKB.</p> <p>Warunek</p> <p>Rada uważa, że cena detaliczna leku powinna ulec znacznemu obniżeniu oraz uznać zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.</p>	<p>REK 64/2016</p> <p>Pozytywna warunkowa</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>W ramach analizy skuteczności wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy wnioskowaną technologią a naturalnym przebiegiem choroby w zakresie m.in. zmniejszenia objętości mięśniaków macicy, redukcji krwawienia oraz poprawy jakości życia. Należy jednak zaznaczyć, że w ramach analizy klinicznej nie udowodniono, że stosowanie terapii przed zabiegiem wpłynie na jego rodzaj oraz przebieg. Zatem niemożliwe jest jednocześnie stwierdzenie, że zastosowane leczenie przedoperacyjne ma istotny wpływ na wynik operacji, jej inwazyjność oraz stan zdrowia pacjentki po zabiegu.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała efektywność kosztową względem komparatora. Należy mieć jednak na uwadze, że charakteryzowała się ona wieloma ograniczeniami wpływającymi na jej wiarygodność, obejmującymi m.in. przyjęcie założeń (na podstawie opinii ekspertów) o zmianie operacji na mniej inwazyjną oraz braku rezygnacji pacjentek z operacji.</p> <p>W ramach analizy wpływu na budżet największe wątpliwości budzą oszacowania dotyczące liczebności populacji, która w realnych warunkach będzie stosować produkt leczniczy Esmya. Należy wskazać, że w rzeczywistej praktyce klinicznej prawdopodobny jest scenariusz, w którym dojdzie do niekontrolowanego wzrostu liczby pacjentek, ze względu na możliwy nawrót choroby po zastosowaniu miomektomii, bądź związany z rezygnacją pacjentki z operacji i konieczności ponownego przyjęcia preparatu.</p> <p>Jednocześnie należy wskazać, że zaproponowany w ramach wniosku instrument dzielenia ryzyka nie jest wystarczający, aby zabezpieczyć budżet płatnika publicznego. Liczne wątpliwości dotyczące możliwych nadużyć stosowania leku oraz brak narzędzi kontrolujących uzasadniają wprowadzenie mechanizmu typu „cap”, dzięki któremu płatnik publiczny nie będzie ponosił kosztów refundacji poza określoną liczbą pacjentek, w przypadku niekontrolowanego wzrostu populacji docelowej.</p>

Nr zlecenia	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
				<p>Należy również podkreślić, że stosowanie octanu uliprystalu jest działaniem rekomendowanym zarówno w wytycznych, jak i w ocenach ekspertów. Stanowić on może opcję terapeutyczną przyczyniającą się do zwiększenia prawdopodobieństwa zachowania płodności u kobiet z mięśniakami macicy. Ponadto lek ten jest refundowany w 24 krajach Unii Europejskiej, w tym w 5 o zbliżonym do Polski PKB.</p> <p>Warunek Wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka typu „cap”.</p>
237/2014	Esmya, uliprystal acetate, tabl., 5 mg, 28 tabl., EAN 5909990958436	Leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia	<p>SRP 371/2014 Pozytywna warunkowa Uzasadnienie Dowody naukowe wskazują na skuteczność w likwidowaniu patologicznych krwawień z macicy oraz redukcję objętości guzów przy stosunkowo dobrej tolerancji leczenia. Stosowanie preparatu w przypadkach odroczonej operacji u kobiet poniżej 40 roku życia jest akceptowane przez wiele towarzystw naukowych krajowych i zagranicznych (w tym NICE). Postępowanie takie stwarza warunki do właściwego przygotowania pacjentki do zabiegu (wyrównanie niedokrwistości) i umożliwia wdrożenie mniej inwazyjnych technik (laparoscopia) i procedury oszczędzających narząd (wyluszczenie zmian). Octan uliprystolu jest refundowany w większości (22) państw Unii Europejskiej w tym kilku (4) krajach o podobnym do Polski PKB.</p> <p>Warunek Wobec niepewności analizy ekonomicznej, Rada Przejrzystości uważa za konieczne obniżenie kosztów terapii, na przykład poprzez wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka.</p>	<p>REK 264/2014 Pozytywna warunkowa Uzasadnienie Leczenie przedoperacyjne może stwarzać warunki do właściwego przygotowania pacjentki do zabiegu (wyrównanie niedokrwistości), jednak nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i placebo w wynikach dotyczących odwołania operacji lub wyboru operacji mniej inwazyjnej. Polskie Towarzystwo Menopauzy i Andropauzy wskazuje, że stosowanie octanu uliprystalu w porównaniu z placebo skutkowało istotnie częstszym zahamowaniem krwawienia z macicy oraz znamienne większą redukcją objętości mięśniaków.</p> <p>Polskie Towarzystwo Ginekologiczne podkreśla, że efektywności terapeutycznej stosowania octanu uliprystalu nie towarzyszą objawy subiektywne a przede wszystkim metaboliczne, będące następstwem hipostrogenizmu, efekt leczniczy trwa długo, a działania niepożądane występują rzadko.</p> <p>Octan uliprystalu jest refundowany w większości (22) państw Unii Europejskiej w tym czterech krajach o podobnym do Polski PKB.</p> <p>Warunek Prezes Agencji uważa za konieczne obniżenie kosztów terapii poprzez wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka.</p>

Pomimo niezidentyfikowania rekomendacji refundacyjnej dla Ryeqo, przeprowadzonej wskutek złożenia wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny, odnaleziono opracowanie analityczne AOTMiT dotyczące Ryeqo (relugoliks, estradiol, octan noretysteronu) we wskazaniu: W leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, opublikowane jako załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji utworzyła wykaz 27 technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, który opublikowano w dniu 25 lutego 2022 r. w Biuletynie Informacji Publicznej. Prace nad niniejszym wykazem zostały rozpoczęte we wrześniu 2021 r., uczestniczył w nich zespół 40 analityków Agencji. Pracami zespołu kierowali doświadczeni koordynatorzy. Prace zespołu były prowadzone pod bezpośrednim nadzorem Prezesa Agencji oraz dyrektorów wydziałów analitycznych. Kwestie metodyki były konsultowane z ekspertami Rady Przejrzystości. [AOTMiT Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności]

Dokonując wyboru technologii spośród zakwalifikowanych przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości kierowała się następującymi kryteriami:

- Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się: ciężkość skutków i występowanie w Polsce.
- Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej - dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekowych w tym schorzeniu.
- Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu.
- Istotność najważniejszego punktu końcowego.
- Jakość dostępnych dowodów naukowych.

Rada przyznawała wagi poszczególnym kryteriom, w zależności od rodzaju wskazań oraz charakterystyki danych klinicznych.

Wyboru dokonywano spośród technologii przedstawionych w raporcie AOTMiT, które Europejska Agencja Leków zarejestrowała jako leki służące do terapii. Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT nr 25/2022 z dnia 21.02.2022 r. chorób nowotworowych lub określonych jako sieroce w okresie od 27 listopada 2020 r. do 26 listopada 2021 r. [ORP 25/2022]

Ryeqo jako jeden z 27 wyselekcjonowanych przez analityków produktów leczniczych został określony jako technologia o wysokiej innowacyjności, stanowiąca odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne. Szczegółowe dane dotyczące opracowania przedstawiono w tabeli poniżej. [AOTMiT Ryeqo]

Tab. 14. Opracowanie analityczne dotyczące produktu leczniczego Ryeqo jako załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022.

<p>Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej</p>	<p>Według EMA potencjalnym obszarem terapeutycznym, gdzie może występować niezaspokojona potrzeba zdrowotna jest długotrwałe leczenie mięśniaków macicy.</p> <p>Tylko jeden produkt leczniczy jest dopuszczony do długotrwałego leczenia mięśniaków o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, tj. Esmya (octan uliprystalu). Jednak jego zastosowanie ograniczono do leczenia kobiet, gdy embolizacja mięśniaka macicy i/lub opcje leczenia chirurgicznego nie są odpowiednie lub zawodły. Ponadto w Polsce produkty lecznicze zawierające octan uliprystalu w dawce 5 mg decyzją GIF zostały wycofane z obrotu.</p> <p>Agonisty GnRH (goserelina, leuprorelina, nafarelina i triptorelina) są dopuszczone tylko do krótkotrwałego stosowania przedoperacyjnego (3-6 miesięcy) ze względu na niekorzystny wpływ na BMD. Długotrwałe leczenie objawów mięśniaków macicy, które można bezpiecznie podawać przez dłuższy czas bez niekorzystnego wpływu na BMD, spełnia niezaspokojoną potrzebę medyczną u kobiet w wieku rozrodczym, które nadal chcą mieć dzieci i dlatego niechętnie poddają się operacji.</p> <p>Ponadto, w przeciwieństwie do agonistów GnRH, które są podawane jako 1-miesięczny depot przez implant podawany podskórnie, produkt Ryeqo można podawać doustnie raz dziennie.</p> <p>Zapoznając się z powyższymi informacjami przedstawionymi przez EMA należy mieć na uwadze, że wśród wymienianych w EPAR i wytycznych klinicznych nielekowych metod leczenia mięśniaków macicy znalazły się też mniej inwazyjne procedury, zwłaszcza gdy pacjentka chce zachować płodność i/lub macicę. Mniej inwazyjne procedury obejmują miomektomię i embolizację tętnicy macicznej.</p> <p>Istotną kwestią jest również fakt, że celem leczenia analizowanym produktem Ryeqo (skojarzenie relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu - REL/E2/NETA) nie jest wyleczenie, ale łagodzenie objawów.</p>
<p>Ocena populacji docelowej</p>	<p>Jakość badań rejestracyjnych RCT (MVT-601-3001, MVT-601-3002 oraz MVT-601-035) oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen. Tym samym ogólne ryzyko błędu systematycznego oszacowano jako niskie.</p> <p>Jakość badania jednoramiennego MVT-601-3003 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt (brak informacji, czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny). Pomimo wysokiej jakości włączonych badań należy mieć na uwadze niepewności opisane w rozdziale Ocena niepewności wnioskowania.</p>
<p>Ocena sity interwencji</p>	<p>Badania główne RCT MVT-601-3001 i MVT-601-3002</p> <p>W grupie leczonej skojarzonym relugoliksem w badaniach MVT-601-3001 i MVT-601-3002 odpowiedź (pierwszorzędowy punkt końcowy) uzyskało łącznie odpowiednio 73% i 71% pacjentek w porównaniu do grup placebo, gdzie odpowiedź uzyskało odpowiednio 19% i 15% pacjentek ($p < 0,001$ dla obu porównań).</p> <p>W obu badaniach uzyskano poprawy w grupach leczonych skojarzonym relugoliksem w porównaniu z grupami placebo, w sześciu z siedmiu kluczowych drugorzędowych punktach końcowych, w tym pomiarach utraty krwi miesięczkowej (w tym brak miesiączki), bólu, stresu związanego z krwawieniem i dyskomfortem w obrębie miednicy, niedokrwistości i objętości macicy. Istotnej statystycznie różnicy nie wykazano w przypadku redukcji objętości największego mięśniaka.</p> <p>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie leczonej skojarzonym relugoliksem i grupie placebo.</p> <p>Uderzenia gorąca były najczęstszym zgłaszanym AE związanym z lekiem i nieodłącznym elementem obniżenia poziomu estrogenów. Różnica między monoterapią relugoliksem (REL + opóźnione REL/E2/NETA, 12 tygodni), a terapią skojarzoną relugoliksem (7,9% w porównaniu z 36%) była znacząca i wskazuje, że dodanie E2/NETA znacząco zmniejsza częstość występowania objawów pomenopauzalnych. Różnica między REL/E2/NETA a placebo była niewielka, tj. 7,9% w porównaniu z 5,9%.</p> <p>Inne zdarzenia niepożądane związane z lekiem zgłaszane przez >1% pacjentek w grupie REL/E2/NETA w porównaniu z placebo to ból głowy (7,1% w porównaniu do 7,0%), nudności (2,8% w porównaniu z 3,9%), ciśnienie (2,8% w porównaniu z 0,8%), krwotok miesięczkowy (2,8% w porównaniu z 0%), nadciśnienie (2,4% vs 0,8%), ból brzucha (2,4% vs 0,4%), obniżone libido (2,0% vs 0%), nadpotliwość (2,0 vs 0,8%), lęk (1,2% vs 0,4%), wzrost masy ciała (1,2 vs 0,4%), zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi (1,2% vs 0,4%), bezsenność (1,2% vs 0,8%), nieregularne miesiączki (1,2% vs 0,4%), a także wahania nastroju (1,2% vs 0%).</p> <p>Poważne AE zgłoszono u 8 pacjentek (3,1%) grupie REL/E2/NETA i 6 (2,3%) grupie placebo. W grupie REL/E2/NETA odnotowano dwa (0,8%) SAE związane z badanym lekiem: wydalenie mięśniaka macicy i ból miednicy. W ciągu 24 tygodni leczenia nie zidentyfikowano żadnych szczególnych obaw dotyczących bezpieczeństwa.</p> <p>Gęstość mineralna kości była podobna w grupie leczonej skojarzonym relugoliksem i grupie placebo, ale zmniejszyła się w przypadku monoterapii relugoliksem.</p> <p>Badanie otwarte przedłużone MVT-601-3003</p>

	<p>Analiza skuteczności w badaniu otwartym MVT-601-3003 (pacjentki z dwóch badań nadrzędnych) wykazały, że skuteczność w ciągu 52 tygodni leczenia została utrzymana, na co wskazują wyniki pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności w trzech różnych grupach leczenia: w uprzedniej grupie REL/E2/NETA 87,73% osiągnięto objętość MBL <80 ml i co najmniej 50% zmniejszenie objętości MBL w stosunku do wartości początkowej w ciągu ostatnich 35 dni leczenia, w uprzedniej grupie REL + opóźnione REL/E2/NETA ten punkt końcowy osiągnięto u 79,87% pacjentek, a w uprzedniej grupie placebo u 75,61% pacjentek.</p> <p>Profil zdarzeń niepożądanych w ciągu 52 tygodni w dowolnej grupie był zgodny z profilem obserwowanym w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia. Nie zaobserwowano żadnych istotnych wyników sugerujących niepokojący trend w zakresie bezpieczeństwa związany z narażeniem lub czasem trwania. W ciągu 28-tyg. trwania badania przedłużonego nie zgłoszono żadnych nowych zdarzeń niepożądanych związanych z utratą masy kostnej (złamania kostki, złamania z oderwaniem, złamania nadgarstka, zmniejszenie gęstości kości, utrata masy kostnej, złamanie kości twarzy, osteopenia, złamanie kości promieniowej) w grupie REL/E2/NETA.</p> <p>Badanie RCT MVT-601-035 (ocena odstawienia)</p> <p>W 76. tygodniu 78,4% kobiet, które kontynuowały leczenie REL/E2/NETA, osiągnięto wskaźnik trwałej odpowiedzi (odsetek kobiet, które utrzymały MBL <80 ml w 76. tygodniu [24 tyg. randomizowanego okresu leczenia] w porównaniu z odsetkiem 15,1% kobiet, które przerwały leczenie REL/E2/NETA i rozpoczęły przyjmowanie placebo w 52. tygodniu.</p> <p>Do 104. tygodnia u 88,3% kobiet przydzielonych losowo do grupy placebo w 52. tygodniu nastąpił nawrót z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi z medianą czasu do nawrotu wynoszącą 5,9 tygodnia. Z kolei do 104. tygodnia u 30,2% kobiet przydzielonych losowo do grupy REL/E2/NETA w 52. tygodniu wystąpił nawrót obfitego krwawienia miesięczkowego. Mediana czasu do nawrotu nie została osiągnięta w grupie REL/E2/NETA ze względu na małą liczbę pacjentek, u których wystąpił nawrót.</p> <p>Spśród 26 i 89 pacjentek w grupach REL/E2/NETA i placebo, u których doszło do nawrotu i otrzymały otwarte leczenie ratunkowe, 25 i 87 pacjentek odpowiedziało na REL/E2/NETA z MBL <80 ml. W porównaniu z grupą placebo, kobiety w grupie REL/E2/NETA miały o 87% mniejsze ryzyko nawrotu. W 104 tygodniu leczenia 69,8% kobiet, które kontynuowały leczenie REL/E2/NETA, utrzymywały odpowiedź w porównaniu z 11,8% kobiet, które otrzymywały placebo, co potwierdza trwałość efektu leczenia.</p> <p>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłoszono u podobnego odsetka kobiet w obu grupach leczenia (58,6% w grupie REL/E2/NETA i 64,3% w grupie placebo). Najczęściej ($\geq 3\%$) zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentek przyjmujących REL/E2/NETA podczas dodatkowych 52 tygodni leczenia były zapalenie nosogardzieli, ból głowy, ból pleców, ból stawów, ból piersi, zapalenie tkanki łącznej i zapalenie zatok. W sumie, 26 (22,4%) w grupie REL/E2/NETA i jednocześnie 27 (24,1%) AE zostało uznanych przez badacza za związane z leczeniem. Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono u 4 pacjentek, dwóch (1,7%) w grupie REL/E2/NETA i dwóch (1,8%) w grupie placebo.</p> <p>Pod koniec (tydzień 104) niniejszego badania, w podgrupie pacjentek (n=32), które przyjmowali REL/E2/NETA przez okres do 104 tygodni, 1 pacjent (3,1%) miał utratę BMD od > 5% do $\leq 8\%$.</p>
Ocena ekonomiczna	W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.
Ocena niepewności wnioskowania	<ul style="list-style-type: none"> niepewność wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania leku Ryeqo u młodszych pacjentek; średnia wieku pacjentek włączonych do badań MVT-601-3001 i MVT-601-3002 wyniosły odpowiednio 42 lata (SD: 5,38) i 42,1 lata (SD: 5,29), tymczasem lek został zarejestrowany u dorosłych pacjentek w wieku rozrodczym, tj. w wieku od 18 do 49 lat. niepewność wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania leku Ryeqo dłużej niż 104 tygodnie (maksymalny łączny czas trwania badań klinicznych) oraz brak informacji o optymalnym czasie terapii; we włączonych badaniach nie oceniano punktów końcowych dotyczących wyleczenia, uniknięcia hospitalizacji czy uniknięcia operacji (czy innej metody inwazyjnej). Pozostaje kwestią nierozstrzygniętą, czy zastosowanie leku pozwoli na uniknięcie w przyszłości (albo odłożenie w czasie) zastosowania inwazyjnej procedury leczenia; pacjentki pochodzące z Europy stanowiły 16% pacjentek włączonych do badań; stosunkowo niewielka liczba pacjentek włączonych do badania, mając na uwadze względnie duże rozpowszechnienie schorzenia; brak analizy ekonomicznej mający źródło w istotnych ograniczeniach danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego. niepewność dotycząca wielkości populacji i rocznego kosztu terapii.

3.4.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Ryeqo. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 05.10.2022):

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

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Rekomendacje refundacyjne dla skojarzenia relugoliksu, estradiolu i noretysteronu (produkt leczniczy Ryeqo).

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
NICE 2022	Umiarkowane do ciężkich objawy mięśniaków macicy u dorosłych w wieku reprodukcyjnym.	Pozytywna rekomendacja.	<p>Dowody z badań klinicznych pokazują, że relugoliks-estradiol-octan noretysteronu jest skuteczniejszy niż placebo w zmniejszaniu obfitych krwawień miesięczkowych. Porównywano go tylko pośrednio z agonistami GnRH, co sugeruje, że jest podobnie skuteczny jak oni, ale wyniki są niepewne.</p> <p>Prawdopodobnie istnieją dodatkowe korzyści płynące ze stosowania relugoliksu-estradiolu- octanu noretysteronu, które nie zostały uchwycone w modelu ekonomicznym, w tym to, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jest skutecznym leczeniem niechirurgicznym • jest przyjmowany doustnie • może być stosowany długoterminowo, co może oznaczać poprawę i trwałą ulgę w objawach • jest dobrze tolerowany • chroni macicę i płodność. <p>Tak więc, pomimo niepewności w dowodach klinicznych, biorąc pod uwagę te korzyści, szacunki opłacalności dla relugoliksu-estradiolu-octanu noretysteronu mieszczą się prawdopodobnie w granicach tego, co NICE zwykle uważa za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego jest to zalecane.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
SMC 2022	Umiarkowane do ciężkich objawy mięśniaków macicy u dorosłych w wieku reprodukcyjnym.	Pozytywna warunkowa rekomendacja. Warunkiem ograniczenie do stosowania u pacjentek, u których zawiodły lub które nie nadają się do konwencjonalnych terapii (leczenie pierwszego rzutu), takich jak kwas traneksamowy, hormonalne środki antykoncepcyjne i systemy domaciczne.?	Tabletki Relugolix, estradiol, octan noretysteronu (Ryeqo®) w porównaniu z placebo znacznie zmniejszyły objętość utraty krwi menstruacyjnej u pacjentek z mięśniakami macicy i obfitymi krwawieniami miesięczkowymi.
AWMSG 2022	Umiarkowane do ciężkich objawy mięśniaków macicy u dorosłych w wieku reprodukcyjnym.	Odniesienie do rekomendacji NICE.	Utrzymuje gęstość mineralną kości i chroni macicę przed przerostem endometrium u kobiet, które decydują się na stosowanie relugolixu w leczeniu mięśniaków macicy.
NCPE 2022	Umiarkowane do ciężkich objawy mięśniaków macicy u dorosłych w wieku reprodukcyjnym.	Negatywna rekomendacja.	Negatywna rekomendacja w oparciu o wnioskowaną cenę.
HAS 2022	Umiarkowane do ciężkich objawy mięśniaków macicy u dorosłych w wieku reprodukcyjnym.	Pozytywna rekomendacja.	RYEQO (relugolix/estradiol/octan noretysteronu) jest alternatywnym sposobem leczenia umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym. RYEQO (relugolix/estradiol/octan noretysteronu) był skuteczniejszy od placebo w zmniejszaniu krwawienia związanego z mięśniakami. W przypadku braku badania w porównaniu z klinicznie istotnym komparatorem, nie jest możliwe uszeregowanie produktu RYEQO (relugolix/estradiol/octan noretysteronu) w odniesieniu do innych leków wskazanych w przypadku krwotoku miesięczkowego i krwotoku macicznego mięśniaków.
ZN	Leczenie pacjentek z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi z powodu mięśniaków macicy.	Rekomendacja w trakcie przygotowania.	Rekomendacja w trakcie przygotowania.
G-BA 2022	Umiarkowane do ciężkich objawy mięśniaków macicy u dorosłych w wieku reprodukcyjnym, u których uważne czekanie nie jest odpowiednią, indywidualnie ocenioną strategią.	Rekomendacja pozytywna.	Dodatkowe korzyści w stosunku do technologii opcjonalnych.

Podsumowując, zidentyfikowano 5 pozytywnych rekomendacji dla produktu leczniczego Ryeqo uzasadnionych skutecznością leczenia pod względem redukcji objawów mięśniaków macicy. Jedyna negatywna rekomendacja, irlandzkiej agencji NCPE, została wydana w oparciu o wysoką cenę leku - nie podważano skuteczności ani bezpieczeństwa leczenia. Rekomendacja agencji niderlandzkiej jest w trakcie przygotowania.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2021].

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

Terapia chirurgiczna

Leczenie chirurgiczne mięśniaków macicy jest najbardziej skuteczną opcją terapeutyczną. Stosowane zabiegi to: histerektomia, miomektomia, embolizacja tętnic macicznych i ablacja endometrium. Zabiegi chirurgiczne niejednokrotnie skutkują utratą zdolności rozrodczych, co jest zaprzeczeniem celu stosowania produktu leczniczego Ryeqo, którego zamierzeniem jest uniknięcie terapii chirurgicznej i utrzymanie zdolności rozrodczych u kobiet w wieku reprodukcyjnym. Z tego względu zabiegi operacyjne nie stanowią technologii opcjonalnej względem produktu leczniczego Ryeqo.

Octan uliprystalu

Na stronie AOTMiT jedyne zidentyfikowane rekomendacje z zakresu farmakoterapii mięśniaków macicy dotyczyły preparatu Esmya, tj. octanu uliprystalu we wskazaniu dotyczącym przedoperacyjnego leczenia mięśniaków macicy - ocena z 2014 i 2016 roku.

Wskazaniem do zastosowania produktu leczniczego Esmya jest leczenie okresowe. Produkt Esmya jest wskazany w przerywanym (okresowym) leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych przed menopauzą, gdy embolizacja mięśniaków macicy i (lub) leczenie chirurgiczne są nieodpowiednie lub nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Jest to więc odmienne wskazanie od wnioskowanego.

Mimo pozytywnej opinii AOTMiT, produkt nie jest obecnie refundowany> Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że wskutek decyzji Głównego Inspektora Farmaceutycznego z dnia 13.03.2020, produkt leczniczy Esmya (ulipristali acetate) w postaci tabletek 5 mg, a także inne produkty lecznicze zawierające substancję czynną ulipristali acetate w dawce 5 mg, takie jak Ulipristal Acetate Gedeon Richter, Ulipristal acetate, tabletki, 5 mg; Ulimyo, Ulipristali acetate, tabletki, 5 mg oraz Ulipristal Alvogen, Ulipristali acetate, tabletki powlekane, 5 mg zostały wstrzymane w obrocie na terenie całego kraju. [Decyzja GIS Esmya] Decyzja miała związek z powzięciem przez prezesa URPL informacji o ciężkim działaniu

niepożądanym produktu Esmya, zmieniającym stosunek korzyści do ryzyka, tj. ciężkim uszkodzeniem wątroby skutkującym koniecznością przeszczepu. Obecnie produkt leczniczy Esmya nie znajduje się na liście leków refundowanych. [Obwieszczenie MZ]

W związku z powyższym (odmienne wskazanie od wskazania dla wnioskowanego produktu leczniczego, brak refundacji w przedmiotowym wskazaniu, wycofanie produktu przez GIS ze względów bezpieczeństwa), produkt leczniczy Esmya nie stanowi technologii opcjonalnej względem produktu Ryeqo.

Agoniści GnRH

Spśród leków dopuszczonych do obrotu na terenie Polski w leczeniu mięśniaków macicy zarejestrowano jedynie następujące produkty lecznicze zawierające agonistów GnRH:

- tryptorelinę (ze względu na możliwy wpływ na gęstość kości, leczenie bez zastosowania terapii addycyjnej nie powinno trwać dłużej niż 6 miesięcy):
 - Diphereline SR 3,75 w „leczeniu włókniami mięśniaków macicy w zakresie przygotowania do zabiegu chirurgicznego lub u pacjentek, których nie zakwalifikowano do zabiegu chirurgicznego”
 - Decapeptyl Depot w „przygotowaniu do leczenia operacyjnego objawowych mięśniaków macicy w przypadku, kiedy wskazane jest zmniejszenie wielkości mięśniaków przed planowanym zabiegiem”
- goserelinę:
 - Reseligo 3,6 mg we wskazaniu „włókniaki macicy: przed zabiegiem operacyjnym, w połączeniu z preparatami żelaza w celu poprawy parametrów hematologicznych u pacjentek z niedokrwistością”
 - Xanderla 3,6 mg we wskazaniu „włókniaki macicy: przed zabiegiem operacyjnym, w połączeniu z preparatami żelaza w celu poprawy parametrów hematologicznych u pacjentek z niedokrwistością z włókniami”
 - Zoladex 3,6 mg we wskazaniu „włókniaki macicy: w połączeniu z preparatami żelaza przed zabiegiem operacyjnym prowadzi do poprawy parametrów hematologicznych”.
- leuprorelinę:
 - Lucrin Depot 3,75 mg we wskazaniu „leczenie mięśniaków gładkokomórkowych macicy (leiomyoma uteri) przez okres nie dłuższy niż 6 miesięcy. Leczenie można stosować przed zabiegiem chirurgicznym usunięcia mięśniaków lub macicy. Może też być ono stosowane w celu zmniejszenia nasilenia objawów u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, które nie chcą poddać się zabiegowi chirurgicznemu.”

Wyżej wymienione leki nie są refundowane we wskazaniu stanowiącym przedmiot niniejszej analizy - wszystkie mają na celu przygotowanie do zabiegu chirurgicznego, natomiast wskazanie rejestracyjne Ryeqo nie adresuje kwestii terapii chirurgicznej, a celem leczenia jest uniknięcie radykalnej terapii i tym samym utrzymanie funkcji reprodukcyjnych. Co więcej, zapisy Charakterystyk Produktów Leczniczych wyżej wymienionych leków wskazują,

że można je stosować maksymalnie przez okres 6 miesięcy, a więc w przeciwieństwie do Ryeqo nie jest to leczenie długotrwałe. Z tego powodu tryptorelina, goserelina i leuprorelina nie stanowią technologii opcjonalnej względem produktu leczniczego Ryeqo.

Mając na uwadze powyższe, poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Standardowe postępowanie	Obecnie brak jest technologii opcjonalnych dla Ryeqo, co stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną tej grupy pacjentek.

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przeгляд systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2021]..*

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 [Obwieszczenie MZ] ustalono, że w chwili obecnej brak jest refundowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu, co prowadzi do ograniczenia leczenia wyłącznie do leczenia standardowego i stanowi niezaspokojoną potrzebę leczniczą pacjentek z umiarkowanymi do ciężkich objawami mięśniaków macicy, które chcą zachować funkcje rozrodcze.

Nie zidentyfikowano substancji refundowanych w Polsce, które można byłoby zakwalifikować jako standardowe postępowanie w przypadku pacjentek z umiarkowanymi do ciężkich objawami mięśniaków macicy, które chcą zachować funkcje rozrodcze.

W leczeniu krwotoku miesiączkowego i krwotoku macicznego zarejestrowany jest kwas traneksamowy (Exacyl), jednak lek ten nie jest refundowany.

W leczeniu bolesnego miesiączkowania refundowane są preparaty zawierające ibuprofen (Ibuprofen Hasco i Ibuprofen Polfarmex), jednak ze względu na leczenie jedynie objawowe, oraz brak wpływu na chorobę leżącą u podstaw bólu, nie uznano ibuprofenu za komparator dla produktu leczniczego Ryeqo.

5 Efekty zdrowotne

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

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

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- odsetek pacjentek, które osiągnęły objętość utraconej krwi miesięczkowej (ang. *Menstrual Blood Loss; MBL*) <80 ml;
- odsetek pacjentek, które osiągnęły $\geq 50\%$ redukcję objętości utraconej krwi miesięczkowej;
- zmiana wartości objętości utraconej krwi miesięczkowej;
- zmiana wartości NRS oceniającej ból związany z mięśniami macicy;
- zmiana wartości hemoglobiny we krwi;
- zmiana rozmiaru mięśniaka/mięśniaków macicy;
- zmiana rozmiaru macicy;
- odsetek chorych poddanych interwencji chirurgicznej.

W ocenie jakości życia uwzględniono:

- zmianę wartości uzyskanej w kwestionariuszu UFS-QoL Bleeding And Pelvic Discomfort Scale.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

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

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

Poniżej przedstawiono punkty końcowe uwzględnione w ramach oceny GRADE wraz z wagami poszczególnych punktów. [GRADE]

Tab. 17. Wagi punktów końcowych wg GRADE.

Punkt końcowy	Waga punktu słownie	Waga punktu numerycznie
Odsetek uczestniczek, które osiągnęły objętość utraty krwi menstruacyjnej (MBL) < 80 ml i zmniejszenie objętości MBL o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości początkowej	Krytyczna	9
Procentowa zmiana od wartości wyjściowej w 24. tygodniu w objętości MBL	Wysoka	8
Odsetek uczestniczek z maksymalnym wynikiem NRS ≤ 1 dla bólu związanego z mięśniakami macicy w ciągu ostatnich 35 dni leczenia	Wysoka	8
Odsetek pacjentek z wyjściowym poziomem hemoglobiny $\leq 10,5$ g/dl, u których nastąpił wzrost hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl	Wysoka	8
Procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu w objętości mięśniaków macicy	Wysoka	6
Zmiana objętości macicy	Wysoka	6
Zmiana od wartości wyjściowej w 24. tygodniu w skali UFS-QoL krwawienia i dyskomfortu miednicy mierzonej za pomocą UFS-QoL (Q1, Q2, Q5)	Wysoka	8
Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane	Wysoka	6
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Wysoka	6

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*) bezpośrednio porównujące skojarzenie relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo[®]) i standardowe postępowanie lub, w przypadku braku ww. doniesień - badania obserwacyjne. Uwzględniano także opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwoje badaczy) oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie skojarzenia relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo[®]) w analizowanej populacji pacjentek.

7 Podsumowanie

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

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorosłe kobiety w wieku rozrodczym z umiarkowanymi do ciężkich objawów mięśniaków macicy.
Interwencja (I)	Skojarzenie relugoliksu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryeqo®).
Komparator (C)	Standardowe postępowanie.
Efekty zdrowotne (O)	<p>skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentek, które osiągnęły objętość utraconej krwi miesięczkowej (ang. <i>Menstrual Blood Loss</i>; MBL) <80 ml; • odsetek pacjentek, które osiągnęły ≥50% redukcję objętości utraconej krwi miesięczkowej; • zmiana wartości objętości utraconej krwi miesięczkowej; • zmiana wartości NRS oceniającej ból związany z mięśniakami macicy; • zmiana wartości hemoglobiny we krwi; • zmiana rozmiaru mięśniaka /mięśniaków macicy; • zmiana rozmiaru macicy; • odsetek chorych poddanych interwencji chirurgicznej. <p>jakość życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu UFS-QoL Bleeding And Pelvic Discomfort Scale; <p>bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane; • poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • parametry gęstości kości.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne stanowiące randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych literatury oraz opracowania z zakresu efektywności praktycznej.

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat kwestionariusza PBAC do oceny utraty krwi miesięczkowej.	11
Rys. 2. Rozpowszechnienie mięśniaków macicy w populacji kobiet w wieku rozrodczym.	15
Rys. 3. Statystyki NFZ dotyczące liczby hospitalizacji związanych z leczeniem mięśniaków macicy w roku 2020.	19
Rys. 4. Statystyki NFZ dotyczące kosztu hospitalizacji związanych z leczeniem mięśniaków macicy w roku 2020.	19
Rys. 5. Zoptymalizowane zakresy hormonów reprodukcyjnych.	26

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja mięśniaków macicy wg FIGO.	10
Tab. 2 Liczebność populacji pacjentek z mięśniakami macicy.	16
Tab. 3. Odsetki pacjentek z intensywnymi krwawieniami menstruacyjnymi oraz z bólem od umiarkowanego do silnego.	16
Tab. 4 Liczebność populacji pacjentek z intensywnymi krwawieniami menstruacyjnymi oraz z bólem od umiarkowanego do silnego.	16
Tab. 5 Odsetki występowania poszczególnych przeciwwskazań.	16
Tab. 6 Liczebność populacji kobiet wymagających leczenia bez przeciwwskazań - populacja docelowa.	17
Tab. 7 Wpływ poszczególnych terapii na ból w przypadku mięśniaków macicy i/lub ciężkich krwawień miesięczkowych.	24
Tab. 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej	26
Tab. 9. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	32
Tab. 10. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	33
.....	39
.....	39
Tab. 13. Wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące farmakoterapii mięśniaków macicy.	41
Tab. 14. Opracowanie analityczne dotyczące produktu leczniczego Ryeqo jako załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022.	44
Tab. 15. Rekomendacje refundacyjne dla skojarzenia relugolixu, estradiolu i noretysteronu (produkt leczniczy Ryeqo).	46
Tab. 16. Zestawienie wybranych komparatorów.	50
Tab. 17. Wagi punktów końcowych wg GRADE.	52
Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	54

Bibliografia

- ACOG 2021** American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas. 2021. Dostęp online: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2021/06/management-of-symptomatic-uterine-leiomyomas>
- AHEQ/AAFP 2019** Rogers TS, Bieck AM. Implementing AHRQ Effective Health Care Reviews. Helping Clinicians Make Better Treatment Choices. Management of Uterine Fibroids. Practice Pointers. 2019.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [Dostęp: 01.10.2020].
- AOTMiT Ryeqo** Ryeqo (relugoliks, estradiol, octan noretysteronu) we wskazaniu: W leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022
Nr: 22/2022 Data ukończenia: 07.02.2022 Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Ryeqo_2_2022_BIP.pdf
- AOTMiT Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności** Dostęp online: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/wykaz-technologii-lekowych-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci-2/>
- AWMSG 2022** Relugolix / estradiol / norethisterone acetate (Ryeqo®) Dostęp online: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/relugolix-estradiol-norethisterone-acetate-ryeqo/>
- Baird 2003** Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jan;188(1):100-7.
- Bajekal 2000** Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Human reproduction update*, 2000. 6(6): p. 614-620.
- Barbieri 1992** Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogenthreshold hypothesis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1992. 166(2): p. 740-745.
- Bulun 2013** Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1344-55.
- Ciebiera 2016** Ciebiera M, Włodarczyk M, Słabuszewska-Józwiak A, Nowicka G, Jakiel G. Influence of vitamin D and transforming growth factor B3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2016 Dec;106(7):1787-1792.
- Cooper 1997** Cooper KG et al. A randomised comparison of medical and hysteroscopic management in women consulting a gynaecologist for treatment of heavy menstrual loss. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1997. 104(12): p. 1360-1366.
- Decyzja GIS Esmya** Dostęp online: <https://rdg.ezdrowie.gov.pl/Decision/DownloadAttachment?id=1217>
- Donnez 2016** Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update.* 2016 Nov;22(6):665-686. doi: 10.1093/humupd/dmw023. Epub 2016 Jul 27. PMID: 27466209; PMCID: PMC5853598.

- Downes 2010** Downes E et al. The burden of uterine fibroids in five European countries. See Budget Impact section. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2010. 152(1): p. 96-102.
- EMA 2020** EMA, Suspension of ulipristal acetate for uterine fibroids during ongoing EMA review of liver injury risk. 2020.
- Ezzati 2007** Ezzati M, Norian JM, Segars JH. Management of uterine fibroids in the patient pursuing assisted reproductive technologies. *Women's Health*, 2009. 5(4): p. 413-421.
- G-BA 2022** Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyom) Dostęp online: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5281/>
- GBD 2019** Dostęp online: <https://www.healthdata.org/gbd/2019>
- Gombotz 2011** Gombotz H. Patient blood management is key before elective surgery. *Lancet (London, England)*, 2011. 378(9800): p. 1362.
- HAS 2022** RYEQO (relugolix/ noréthistérone/ estradiol) - Fibromes utérins [AVIS CT19555] Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3341327/fr/ryeqo-relugolix/-norethisterone/-estradiol-fibromes-uterins
- Higham 1990** Higham JM et al. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol*1990; 97: 734-739.
- Hodgson 2017** Hodgson R, Chittawar PB, Farquhar C. GnRH agonists for uterine fibroids. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017. 2017(10).
- Hudgens 2022** Hudgens S, Gauthier M, Hunsche E, Kang J, Li Y, Scippa K, As-Sanie S. Development of the Bleeding and Pelvic Discomfort Scale for Use in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids. *Value Health*. 2022 Jul 18:S1098-3015(22)02041-1. doi: 10.1016/j.jval.2022.06.005. Epub ahead of print. PMID: 35863945.
- Levy 2012** Levy G et al. Leiomyoma: genetics, assisted reproduction, pregnancy and therapeutic advances. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2012. 29(8): p. 703-712.
- Li 2019** Li, J. et al. PIH57 The bleeding and pelvic discomfort scale: measuring patient-reported symptoms in uterine fibroids. *Value in Health*, Volume 22, S637 - S638
- Melzack 1975** Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975 Sep;1(3):277-299.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535. PMID: 19622551; PMCID: PMC2714657.
- MP NRS** Dostęp online: <https://www.mp.pl/bol/wytyczne/91404,skale-oceny-bolu>
- Munro 2011** Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Apr;113(1):3-13.
- NCPE 2022** Relugolix with estradiol and norethisterone acetate (Ryego®). HTA ID: 21055 Dostęp online: <https://www.ncpe.ie/drugs/relugolix-with-estradiol-and-norethisterone-acetate-ryego-hta-id-21055/>
- NCT03049735** LIBERTY 1: Efficacy & Safety Study of Relugolix in Women With Heavy Menstrual Bleeding Associated With Uterine Fibroids. Dostęp online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03049735>

NICE 2007	National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, N. NICE Clinical Guidelines, No. 44. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. 2007, London: RCOG Press.
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE guideline [NG88] Published: 14 March 2018 Last updated: 24 May 2021. Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/ng88
NICE 2022	Relugolix-estradiol-norethisterone acetate for treating moderate to severe symptoms of uterine fibroids [ID3842] In development [GID-TA10734] Expected publication date: TBC. Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10734/documents
ORP 25/2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf
Osuga 2019	Osuga Y et al. Relugolix, a novel oral gonadotropin-releasing hormone antagonist, in the treatment of pain symptoms associated with uterine fibroids: a randomized, placebo-controlled, phase 3 study in Japanese women. <i>Fertility and sterility</i> , 2019. 112(5): p. 922-929. e2.
PTGP 2017	Sławomir Woźniak, Bronisława Pietrzak, Tomasz Paszkowski, Stanisław Radowicki, Leszek Pawelczyk, Mirosław Wielgoś. Farmakoterapia mięśniaków macicy. <i>Ginekologia i Perinatologia Praktyczna</i> 2017 tom 2, nr 2, strony 43-47
Rechberger 2021	Tomasz Rechberger, Jan Kotarski, Tomasz Paszkowski, Leszek Pawelczyk, Mirosław Wielgoś. Opinia zespołu ekspertów dotycząca stosowania relugolixu w leczeniu objawowych mięśniaków macicy. <i>Medycyna Praktyczna</i> 2021.
Rekomendacja Prezesa 264/2014	Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/237/REK/RP_264_2014_Esmya.pdf
Rekomendacja Prezesa 64/2016	Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/162/REK/RP_Esmya_64_2016_KW.pdf
Richter 2021	Richter G. European Commission decision adopts CHMP opinion on restricting the use of Esmya®. 2021.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Siboni 2009	Siboni SM et al. Gynaecological and obstetrical problems in women with different bleeding disorders. <i>Haemophilia</i> 2009; 15: 1291-1299.
SMC 2022	Relugolix 40mg, estradiol 1mg, norethisterone acetate 0.5mg film-coated tablets (Ryeqo®) [SMC2442] Dostęp online: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/relugolixestradiolnorethisterone-acetate-ryeqo-full-smc2442/
Spies 2010	Spies JB et al. Outcomes from leiomyoma therapies: comparison with normal controls. <i>Obstetrics & Gynecology</i> , 2010. 116(3): p. 641-652.
Stanowisko RP 108/2016	Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/162/SRP/U_406_20161017_stanowisko_108_Esmya_w_ref.pdf

Stanowisko RP 371/2014	Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/237/SRP/U_46_732_141229_stanowisko_371_Esmya_w_ref.pdf
Statystyki NFZ	https://statystyki.nfz.gov.pl/
Stewart 2017	Stewart EA et al. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. <i>BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology</i> , 2017. 124(10): p. 1501-1512.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Williams 2006	Williams VS et al. Uterine fibroids: a review of health-related quality of life assessment. <i>Journal of Women's Health</i> , 2006. 15(7): p. 818-829.
Zlecenie 162/2016	Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4685-162-2016-zlc
Zlecenie 237/2014	Dostęp online: https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3508
ZN	GVS-advies relugolix in combinatie met estradiol en norethisteronacetaat (Ryeqo®) voor de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies als gevolg van baarmoederfibromen Dostęp online: https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/zwangerschap-geboorte-en-gynaecologische-aandoeningen/gvs-advies-relugolix-in-combinatie-met-estradiol-en-norethisteronacetaat-ryeqo-voor-de-behandeling-van-hevig-menstrueel-bloedverlies-als-gevolg-van-baarmoederfibromen