

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RELUGOLIX+ESTRADIOL+NORETISTERON

INDICAȚIE: *este indicat la femei adulte de vârstă fertilă pentru:*

- tratamentul simptomatic al endometriozei la femei cu antecedente de tratament medical sau chirurgical pentru endometrioză

Data depunerii dosarului

29.01.2026

Numărul dosarului

6360

Punctaj: 70

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: RELUGOLIX+ESTRADIOL+NORETISTERON

1.2. DC: Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: H01CC54

1.4 Data eliberării APP: iulie 2021

1.5. Deținătorul de APP: Gedeon Richter Plc., Ungaria

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	40 mg/1 mg/0,5 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie 28 compr. film.

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 439/25.05.2026:

Mărimea ambalajului	cutie 28 compr. film.
Concentrație	40 mg/1 mg/0,5 mg
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	447,65 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitate terapeutică	15,98 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicația terapeutică:

Ryeqo este indicat la femei adulte de vârstă fertilă pentru:

- tratamentul simptomatic al endometriozei la femei cu antecedente de tratament medical sau chirurgical pentru endometrioză.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Ryeqo trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul endometriozei, în urma unui diagnostic atent.

Înainte de inițierea tratamentului, trebuie exclusă posibilitatea unei sarcini.

Doze

Doza recomandată este de un comprimat administrat o dată pe zi.

La începerea tratamentului, primul comprimat trebuie luat în decurs de 5 zile de la debutul sângerării menstruale.

Dacă tratamentul este început în altă zi a ciclului menstrual, inițial pot apărea sângerări neregulate și/sau abundente.

Ryeqo poate fi luat fără întrerupere. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare atunci când pacienta ajunge la menopauză, deoarece se cunoaște că simptomele endometriozei regresează la instalarea menopauzei.

Pierdere a DMO (densității minerale osoase) și osteoporoză

Se recomandă efectuarea unei DXA (osteodensitometrie) după 1 an de tratament. La pacientele cu factori de risc pentru osteoporoză sau pierdere osoasă, se recomandă efectuarea unei scanări DXA înainte de inițierea tratamentului cu Ryeqo.

Proprietăți contraceptive

Trebuie oprită administrarea oricărei metode de contracepție hormonală înainte de începerea tratamentului deoarece utilizarea concomitentă de contraceptive hormonale este contraindicată.

Metodele de contracepție nonhormonale trebuie utilizate cel puțin 1 lună după inițierea tratamentului.

După cel puțin 1 lună de tratament, ovulația la femeile care iau doza recomandată este inhibată și asigură o contracepție adecvată.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate că ovulația va reveni rapid după întreruperea tratamentului. Prin urmare, înainte de întreruperea tratamentului trebuie să aibă loc o discuție cu pacienta privind metodele contraceptive adecvate și contracepția alternativă trebuie inițiată imediat după întreruperea tratamentului.

Dacă uitați să administrați dozele

Dacă o doză este omisă, aceasta trebuie luată cât mai curând posibil și tratamentul trebuie continuat cu următorul comprimat la ora obișnuită a zilei următoare.

Dacă două sau mai multe comprimate sunt omise în câteva zile consecutive, protecția contraceptivă poate fi redusă. O metodă contraceptivă nonhormonală trebuie utilizată în următoarele 7 zile de tratament.

Vârstnici

Acest medicament nu prezintă utilizare relevantă la femeile vârstnice (≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacientele cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Acest medicament este contraindicat la femeile cu afecțiuni hepatice severe dacă valorile funcției hepatice nu au revenit la normal.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ryeqo la fete și adolescente cu vârsta sub 18 ani pentru tratamentul endometriozei nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Administrare orală.

Ryeqo poate fi luat împreună cu sau fără alimente, aproximativ la aceeași oră. Comprimatele trebuie luate cu lichid, după cum este necesar.

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Gedeon Richter România SA, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI RELUGOLIX+ESTRADIOL+NORETISTERON și DC Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică *„Ryeqo este indicat la femei adulte de vârstă fertilă pentru: tratamentul simptomatic al endometriozei la femei cu antecedente de tratament medical sau chirurgical pentru endometrioza”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 4 din OMS nr. 861/2014 actualizat, respectiv: *„Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”*.

Compania a depus în cadrul documentației autorizația de studii clinice și raportul care dovedesc derularea pe teritoriul României a studiului clinic *SPIRIT 2: An International Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate Relugolix Administered with and without Low-Dose Estradiol and Norethindrone Acetate in Women with Endometriosis-Associated Pain* (EudraCT nr:2017-001632-19).

Eficacitatea și siguranța administrării Ryeqo, o dată pe zi, la paciente cu vârsta cuprinsă între 18 - 50 ani, cu durere moderată până la severă asociată cu endometrioza, au fost evaluate în cadrul studiului Spirit 2 și a studiului Spirit 1.

În studiul Spirit 2 au fost randomizate 623 de paciente în 95 de centre la nivel global din: Statele Unite ale Americii, Australia, Brazilia, Chile, Republica Cehă, Georgia, Italia, Noua Zeelandă, Polonia, România și Suedia. În România, studiul s-a desfășurat în 7 centre: SC Centrul Medical Unirea SRL - Brașov, Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu Rusescu” - București, Spitalul Clinic „Nicolae Malaxa” - București, SC Centrul Medical Sana SRL - București, SC Quantum Medical Center SRL - București, Spitalul Clinic „Dr. I. Cantacuzino” - București, SC Genesys Fertility Center SRL - București.

Endometrioza

Endometrioza este o boală inflamatorie asociată cu durere pelvină și infertilitate, caracterizată prin leziuni extrauterine formate din țesut asemănător endometrului, afectând 10% dintre femeile aflate în perioada reproductivă. Cel mai frecvent, durerea poate apărea în timpul menstruației (dismenoree), între menstruații (durere pelvină non-menstruală), în timpul actului sexual (dispareunie). Unele femei pot experimenta, de asemenea, urinare dureroasă (disurie) sau defecație dureroasă (dischezie).

Stabilirea unui diagnostic cert necesită intervenție chirurgicală cu vizualizare directă și/sau efectuarea unei biopsii confirmate histologic, iar numeroase femei consultă mai mulți specialiști pe parcursul mai multor ani înainte de stabilirea diagnosticului.

Patogeneza endometriozei constă în prezența glandelor și stromei endometriale în afara cavității uterine.

Menstruația retrogradă reprezintă mecanismul patogenetic descris clasic. Leziunile endometriozeice își păstrează sensibilitatea la hormonii sexuali și manifestă un răspuns hormonal asemănător celui observat la nivelul endometrului normal.

Proliferarea leziunilor endometriozeice depinde de prezența estradiolului, provenit atât din circulația sistemică, cât și din producția locală, favorizată de creșterea expresiei aromatazei și a proteinei reglatoare acute a steroidogenezei, precum și de scăderea expresiei 17 β -hidroxisteroid dehidrogenazei de tip 2 la unele femei.

Comparativ cu endometrul normal, leziunile endometriozeice se caracterizează prin supraproducție de prostaglandine și prin producție locală de estrogeni și citokine, care acționează sinergic și favorizează implantarea endometrului ectopic. În plus, în aceste leziuni este observată o activare accentuată a căilor implicate în sinteza estrogenilor.

Management

Tratamentul pentru endometrioză este adesea chirurgical, constând în excizia sau ablația leziunilor, uneori în cadrul unei intervenții definitive. Intervențiile chirurgicale repetate nu sunt rare, deoarece simptomele pot reapărea după operație.

Managementul chirurgical conservator include rezecția laparoscopică sau ablația cu laser, drenarea sau îndepărtarea endometriomelor, precum și excizia nodulilor rectovaginali (de exemplu, la nivelul ligamentelor uterosacrate). Totuși, chiar și după intervenții conservatoare, simptomele pot recidiva.

Chirurgia definitivă, precum histerectomia asociată cu ooforectomia bilaterală, este indicată în cazurile refractare și determină instalarea menopauzei chirurgicale. În unele situații, simptomele pot reapărea chiar și după histerectomie.

Tratament medicamentos

Tratamentul medicamentos include utilizarea de analgezice și terapii care reduc nivelul de estrogen, având în vedere că estradiolul reprezintă un factor esențial în stimularea creșterii țesutului endometrial și contribuie la inflamația locală și la apariția durerii.

Principalele opțiuni terapeutice sunt:

- Contraceptive orale combinate (estrogen + progestativ) - utilizate continuu (off-label);
- Progestative (de exemplu: medroxiprogesteron, noretisteron, dienogest);
- Danazol;
- Agoniști GnRH - utilizați în Uniunea Europeană, cu o durată limitată de administrare la 6 luni din cauza efectelor adverse asupra densității minerale osoase. Conform ghidurilor internaționale (ESHRE), aceștia sunt recomandați ca tratament de linia a doua, de exemplu în cazurile în care contraceptivele hormonale sau progestativele nu controlează suficient simptomele endometriozei;

- Analgezice și opioide - utilizate atunci când tratamentele medicamentoase și intervențiile chirurgicale nu oferă o ameliorare completă a durerii, unele pacienți recurgând la opioide pentru controlul simptomelor dureroase.

Evoluția clinică a endometriozei poate fi dificilă pentru pacientă. Indiferent de tipul de tratament, aproximativ 50% dintre pacienți prezintă recurența simptomelor în decurs de 5 ani. Indiferent de strategia terapeutică, pentru această afecțiune cronică se recomandă tratament pe termen lung, cu scopul de a inhiba ovulația sau de a reduce producția de estrogen. Durerea pelvină persistentă, alături de severitatea afecțiunii, reprezintă factori majori care afectează calitatea vieții fizice și determină o reducere semnificativă a productivității la locul de muncă.

Combinatia RELUGOLIX+ESTRADIOL+NORETISTERON (DC Ryeqo) a fost autorizată pentru indicația de tratament simptomatic al endometriozei la femeile adulte aflate la vârsta fertilă, cu antecedente de tratament medical sau chirurgical pentru endometrioză, prin Decizia de punere în aplicare a Comisiei Europene nr. C(2023)7507 final din 30 octombrie 2023.

Relugolix este un antagonist non-peptidic al receptorilor GnRH, care se leagă de și inhibă receptorii GnRH din partea anterioară a glandei hipofize. La om, inhibarea receptorilor GnRH determină o scădere dependentă de doză a eliberării hormonului luteinizant (LH) și a hormonului foliculostimulant (FSH) din partea anterioară a glandei hipofize. Prin urmare, concentrațiile circulante de LH și FSH sunt reduse. Reducerea concentrațiilor de FSH previne creșterea și dezvoltarea foliculară, reducând astfel producerea de estrogen. Prevenirea unei creșteri bruște a LH inhibă ovulația și dezvoltarea corpului galben, ceea ce împiedică producerea de progesteron. Prin urmare, acest medicament asigură contracepție adecvată atunci când este utilizat timp de cel puțin 1 lună.

Estradiolul este similar hormonului produs endogen și este un agonist puternic al subtipurilor receptorului estrogenic (RE) nuclear. Estradiolul administrat exogen ameliorează simptomele asociate cu o stare hipoestrogenică, cum sunt simptomele vasomotorii și scăderea densității minerale osoase.

Acetatul de noretisteron este un progestativ sintetic. Deoarece estrogenii promovează creșterea endometrului, estrogenii necontracarați determină creșterea riscului de hiperplazie endometrială și cancer. Adăugarea unui progestativ reduce riscul de hiperplazie endometrială indusă de estrogen la femeile nehisterectomizate.

Eficacitate și siguranță după 24 săptămâni

Eficacitatea și siguranța administrării Ryeqo o dată pe zi la pacienți cu endometrioză au fost evaluate în cadrul a două studii repetate, cu durată de 24 de săptămâni, multinaționale, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, efectuate la pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 - 50 ani cu durere moderată până la severă asociată cu endometrioză (Studiile S1 și S2). Paciente au fost diagnosticate cu endometrioză, iar diagnosticul a fost confirmat prin vizualizare directă în timpul intervenției chirurgicale și/sau confirmare histologică, și au prezentat durere moderată până la severă evaluată pe scale de evaluare numerică (NRS, numerical rating scale) de 11 puncte.

Ambele studii au avut trei grupuri de tratament: Femeile au fost randomizate pentru a li se administra relugolix 40 mg + estradiol 1 mg și acetat de noretisteronă 0,5 mg (E2/NETA) (Ryeqo) timp de 24 săptămâni sau placebo timp de 24 săptămâni sau relugolix 40 mg timp de 12 săptămâni, urmat de relugolix 40 mg administrat concomitent cu E2/NETA timp de 12 săptămâni. Pacientele au fost eligibile pentru includere dacă au prezentat durere moderată până la severă înainte de perioada de screening și până după perioada preliminară (adică cel puțin două cicluri). Un procent mare (83,2%) din populația studiată în Studiile S1 și S2 au raportat că au fost supuse intervențiilor chirurgicale/procedurilor anterioare pentru tratamentul endometriozei. Un procent mic (8%) din populația în studiu nu a raportat tratament chirurgical sau medical anterior includerii în studiu. La momentul inițial, majoritatea pacientelor (92,6%) au utilizat analgezice pentru durere pelvină, respectiv 29,1% dintre pacientele din Studiul S1 și 48,4% dintre pacientele din Studiul S2 care au utilizat opioide. Alte tratamente farmacologice utilizate cel mai frecvent pentru endometrioza au inclus dienogest (19,4%), contraceptive orale estroprogestative (15,2%) și agoniști ai GnRH (7,6%). Vârsta mediană a femeilor a fost 34 ani, iar indicele mediu de masă corporală a fost 26 kg/m². Aproximativ 91% dintre femei au aparținut rasei caucaziene, 6% au aparținut rasei negre și 3% au aparținut altor rase.

Reducerea dismenoreei și a durerilor pelvine non-menstruale

Studiile S1 și S2 au avut două obiective primare, constând în 2 analize de răspuns. În cadrul ambelor studii a fost observat un procent semnificativ statistic mai mare de responderi, definit ca o reducere față de valoarea inițială a dismenoreei cu cel puțin 2,8 puncte în ultimele 35 zile de tratament, fără o creștere a consumului de analgezice (ibuprofen sau opioide) respectiv definit ca o reducere față de valoarea inițială a scorului durerii pelvine non-menstruale cu cel puțin 2,1 puncte în ultimele 35 zile de tratament, fără o creștere a consumului de analgezice (ibuprofen sau opioide) (Tabelul 1).

Tabelul 1. Rezultatele evaluărilor primare ale eficacității în studiul S1 și studiul S2 (endometrioza)

Definirea obiectivului final	Studiul S1		Studiul S2	
	Ryeqo (N = 212)	Placebo (N = 212)	Ryeqo (N = 206)	Placebo (N = 204)
Numărul în (%) de responderi Pentru dismenoree ^{a,c}	158 (74,5%)	57 (26,9%)	155 (75,2%)	62 (30,4%)
Numărul în (%) de responderi pentru durere pelvină nonmenstruală (DPNM) ^{b,c}	124 (58,5%)	84 (39,6%)	136 (66,0%)	87 (42,6%)

^a Un responder este o pacientă al cărei scor NRS pentru dismenoree a scăzut de la momentul inițial la Săptămâna 24/(sfârșitul tratamentului) cu > 2,8 puncte, iar pacienta nu a crescut utilizarea analgezicelor specificate în studiu pentru durere pelvină în Săptămâna 24/(sfârșitul tratamentului) față de momentul inițial.

^b Un responder este o pacientă al cărei scor NRS pentru DPNM a scăzut de la momentul inițial la Săptămâna 24/(sfârșitul tratamentului) cu > 2,1 puncte, iar pacienta nu a crescut utilizarea analgezicelor specificate în studiu pentru durere pelvină în Săptămâna 24/(sfârșitul tratamentului) față de momentul inițial.

^c Valoarea p < 0,0001 este rezultatul comparației Ryeqo versus placebo ajustat în funcție de scorul inițial al durerii, intervalul de timp din momentul stabilirii diagnosticului chirurgical inițial de endometrioza și aria geografică.

Abrevieri: N = numărul de pacienți; DPNM = durere pelvină non-menstruală; NRS = scală de evaluare numerică (numerical rating scale) (unde 0 = absența durerii, 10 = cea mai puternică durere imaginabilă).

Rezultatele pentru criteriile finale secundare de evaluare importante ale eficacității sunt prezentate în Tabelul

2. Toate criteriile finale secundare de evaluare importante au fost alfa controlate.

Tabelul 2. Rezultatele evaluărilor secundare ale eficacității selectate în studiul S1 și studiul S2 (endometrioză)

Definirea obiectivului final	Studiul S1		Studiul S2	
	Ryeqo (N = 212)	Placebo (N = 212)	Ryeqo (N = 206)	Placebo (N = 204)
Modificarea scorului pentru evaluarea durerii EHP-30, Medie CMMP (SE) ^{a,b}	-33,8 (1,83)	-18,7 (1,83)	-32,2 (1,68)	-19,9 (1,69)
Modificarea scorului NRS mediu pentru dismenoree, Medie CMMP (SE) ^{a,b}	-5,1 (0,19)	-1,8 (0,19)	-5,1 (0,19)	-2,0 (0,19)
Modificarea scorului NRS mediu pentru DPNM, Medie CMMP (SE) ^{a,b}	-2,9 (0,18)	-2,0 (0,18)	-2,7 (0,17)	-2,0 (0,17)
Modificarea scorului mediu NRS pentru dispareunie, Medie CMMP (SE) ^{a,b}	-2,4 (0,21)	-1,7 (0,22)	-2,4 (0,19)	-1,9 (0,19)
Numărul în (%) de pacienți care nu utilizează opioide specificate în protocol pentru durerea asociată endometriozei, n (%) ^c	182 (85,8%)	162 (76,4%)	169 (82,0%)	135 (66,2%)

^a Mediile CMMP au folosit modelul cu efecte mixte de tratament, valoarea inițială, vizita, aria geografică (America de Nord, Restul Lumii), timpul de la diagnosticul chirurgical inițial al endometriozei (< 5 ani, ≥ 5 ani) și interacțiunea tratamentului prin vizite inclusă ca efecte fixe; vizita a fost, de asemenea, inclusă în model ca efect aleatoriu la fiecare pacientă și a fost presupusă o matrice de covarianță nestructurată.

^b Modificarea de la momentul inițial la Săptămâna 24 (sfârșitul tratamentului)

^c La Săptămâna 24 (sfârșitul tratamentului) Abrevieri: CMMP = media celor mai mici pătrate; N = număr de pacienți; NETA = acetat de noretisteronă; DPNM = durere pelvină non-menstruală; NRS = scală de evaluare numerică (numerical rating scale); SE = eroare standard

Măsurători ale densității minerale osoase (DMO) pe o perioadă de 104 săptămâni

Efectul asupra DMO a fost evaluat prin scanări DXA la săptămâna 12, 24, 36, 52 și 104. Un total de 477 femei cu fibroame uterine care au finalizat studiile pivot cu durata de 24 săptămâni (Studiul L1 și L2) au fost incluse într-un studiu deschis, de extensie cu un singur braț, cu durata de 28 săptămâni (Studiul L3), în care toate femeile au primit Ryeqo. Un total de 228 femei care au finalizat studiul de extensie au fost incluse într-un studiu suplimentar cu durata de 52 săptămâni (studiu de retragere randomizat), în care au fost re-randomizate pentru a primi fie Ryeqo, fie placebo. În total 802 femei cu endometrioză care au finalizat studiile pivot cu durata de 24 săptămâni (Studiul S1 și S2) au fost incluse în studiul de extensie (Studiul S3) în care toate pacientele au primit Ryeqo. Măsurătorile DMO pe parcursul a 104 săptămâni la pacientele cu fibroame uterine și endometrioză sunt rezumate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Măsurători ale densității minerale osoase (DMO) pe o perioadă de 104 săptămâni la pacientele cu fibroame uterine și endometrioză

	Ryeqo (N = 672)	Placebo (N = 672)
Coloană lombară (L1 – L4)		
Studiul L1 și L2, S1 și S2		
Săptămâna 12		
N	553	545
Modificare % medie a celor mai mici pătrate^a	-0,56	0,15
(ÎI 95%)	(-0,77; -0,36)	(-0,05; 0,36)
Săptămâna 24		
N	528	516
Modificare % medie a celor mai mici pătrate^a	-0,59	0,13
(ÎI 95%)	(-0,82; 0,37)	(-0,09; 0,36)
Studiul L3 și S3	Ryeqo	Placebo → Ryeqo
Săptămâna 36		
N	387	379
Modificare % mediile celor mai mici pătrate^a	-0,66	-0,00
(ÎI 95%)	(-0,93; -0,40)	(-0,27; 0,26)
Săptămâna 52		
N	365	351
Modificare % mediile celor mai mici pătrate^a	-0,69	-0,3
(ÎI 95%)	(-1,00; -0,38)	(-0,61; 0,01)
Studiu de retragere randomizat și Studiul S3	Ryeqo	Placebo^b
Săptămâna 104		
N	221	229
Modificare % medie a celor mai mici pătrate	-0,4	-0,18
IC 95%	(-0,82; 0,02)	(-0,66; 0,23)

Abrevieri: Medie CMMP = media celor mai mici pătrate; ÎI = interval de încredere; N = număr de paciente

^a modificare % față de momentul inițial;

^b Majoritatea pacientelor randomizate în grupul placebo în studiul de retragere randomizat au fost activ tratate în aproximativ 2 cicluri după reluarea HMB.

În grupul Ryeqo, modificările procentuale ale mediei celor mai mici pătrate de la momentul inițial ale DMO până în săptămâna 52 și săptămâna 104 la nivelul coloanei lombare au fost de -0,69% și, respectiv, -0,40%.

Pe o perioadă de 12 luni după încheierea tratamentului cu Ryeqo, la pacientele cu endometrioză care au prezentat pierdere a DMO la nivelul coloanei lombare s-a observat recuperarea sau tendință de recuperare la 100% dintre femei.

Măsurători ale DMO în decurs de 12 săptămâni la femeile cu fibrom uterin și endometrioză, tratate cu relugolix în monoterapie

La femeile tratate cu relugolix în monoterapie timp de 12 săptămâni, în cadrul studiilor L1 și L2, S1 și S2, DMO la nivelul coloanei lombare a scăzut cu 1,86% față de valoarea inițială. Diferența de modificare procentuală a DMO între femeile tratate cu Ryeqo și relugolix în monoterapie în Săptămâna 12 a fost semnificativă statistic, demonstrând eficacitatea utilizării relugolix în asociere cu E2/NETA (Ryeqo) pentru atenuarea pierderii osoase.

Pentru a oferi context pentru efectele Ryeqo asupra modificării procentuale a DMO pe parcursul a 52 săptămâni de tratament, a fost efectuat un studiu observațional la femei netratate, cu fibroame uterine și endometrioză, în funcție de vârstă, pentru a caracteriza DMO longitudinală a femeilor aflate în premenopauză cu vârstă cuprinsă între 18 și 50 ani (studiu al antecedentelor naturale). Pe durata celor 52 săptămâni de supraveghere au existat modificări minime ale DMO în cazul administrării Ryeqo comparativ cu cele din cohorta femeilor cu vârstă echivalentă aflate în premenopauză cu fibroame uterine și endometrioză.

Efecte asupra endometrului

În studiile clinice nu au fost identificate cazuri de hiperplazie endometrială sau carcinom endometrial diagnosticat prin biopsie la femei tratate cu Ryeqo timp de până la 52 săptămâni.

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la pacientele tratate pentru fibrom uterin sau endometrioză au fost cefaleea (13,2%), bufeurile (10,3%) și hemoragia uterină (5,8%).

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS - Haute Autorité de Santé

Comisia de Transparență, prin avizele din 10 iulie 2024 și 9 octombrie 2024, a recomandat rambursarea medicamentului Ryeqo pentru tratamentul simptomatic al endometriozei la femeile adulte de vârstă fertilă cu antecedente de tratament medical sau chirurgical pentru endometrioză, atribuindu-i un beneficiu terapeutic important (SMR important) în cadrul indicației aprobate prin autorizația de punere pe piață.

RYEQO (relugolix/estradiol/acetat de noretisteron) este un tratament de a doua linie, destinat femeilor la care tratamentul medical sau chirurgical anterior a eșuat. În cele două studii de fază III, tratamentele medicale anterioare au inclus contraceptive orale estroprogestative, progestative (inclusiv dispozitivul intrauterin cu levonorgestrel), acetat de medroxiprogesteron, dienogest, agoniști GnRH și antagoniști GnRH, alții decât relugolix.

Având în vedere următoarele:

- RYEQO (relugolix/estradiol/acetat de noretisteron) și-a demonstrat superioritatea față de placebo în reducerea dismenoreei și a durerilor pelvine non-menstruale în două studii clinice de fază III, deși existau tratamente comparatoare relevante clinic care ar fi permis o comparație directă;
- efectul analgezic a fost mai pronunțat asupra durerilor menstruale decât asupra durerilor pelvine non-menstruale, în contextul unui efect placebo important și al unor criterii de evaluare considerate discutabile;

- utilizarea opioidelor s-a redus semnificativ, fără însă a dispărea complet în timpul tratamentului;
- profilul de tolerabilitate pare favorabil, însă datele privind siguranța pe termen lung rămân limitate, întrucât doar 163 de paciente au fost urmărite timp de până la 104 săptămâni, fără a putea exclude complet un posibil impact asupra densității minerale osoase;
- apariția unor sarcini în timpul studiilor ridică semne de întrebare privind eficacitatea contraceptivă a tratamentului, posibil în legătură cu omiterea unor doze,

Comisia pentru Transparență consideră că RYEQO (relugolix/estradiol/acetat de noretisteron) nu aduce un beneficiu medical suplimentar semnificativ (ASMR V) în strategia terapeutică a tratamentului simptomatic al endometriozei la femeile adulte aflate la vârsta fertilă, cu antecedente de tratament medical sau chirurgical pentru această afecțiune.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform raportului de evaluare nr. TA1057, publicat pe website-ul NICE la data de 16 aprilie 2025, terapia combinată Relugolix+Estradiol+Noretisteron poate fi utilizată, în conformitate cu autorizația sa de punere pe piață, ca opțiune pentru tratamentul simptomelor endometriozei la femeile adulte aflate la vârsta fertilă, care au urmat anterior tratament medical sau chirurgical pentru endometrioză.

După tratamentele pentru ameliorarea durerii și terapiile hormonale, opțiunile uzuale de tratament pentru endometrioză sunt agonistii hormonului de eliberare a gonadotropinei (GnRH) și intervenția chirurgicală. Nu există un tratament curativ pentru endometrioză, fiind nevoie de terapii pe termen lung și non-invazive (fără intervenție chirurgicală și fără administrare injectabilă) destinate controlului simptomelor.

Datele din studiile clinice arată că terapia combinată cu relugolix reduce durerea comparativ cu placebo. Terapia combinată cu relugolix nu a fost comparată direct într-un studiu clinic cu tratamentele standard utilizate în practică, iar comparațiile indirecte sugerează că aceasta ar putea reduce durerea pelvină aproape la fel de eficient ca agonistii GnRH. Totuși, nu este clar cât de eficientă este în comparație cu tratamentul chirurgical.

Estimările privind raportul cost-eficiență pentru terapia combinată cu relugolix, comparativ cu agonistii GnRH și intervenția chirurgicală, se încadrează în limitele considerate acceptabile de NICE pentru utilizarea resurselor NHS.

SMC - Scottish Medical Consortium

Conform raportului de evaluare nr. SMC2666/13.01.2025, medicamentul Ryeqo, comprimate filmate, este acceptat pentru utilizare în cadrul NHS Scotland pentru tratamentul simptomatic al endometriozei la femeile adulte aflate la vârsta fertilă, cu antecedente de tratament medical sau chirurgical pentru această afecțiune. Comparativ cu placebo, administrarea combinației relugolix/estradiol/acetat de noretisteron a determinat îmbunătățiri semnificative statistic și clinic ale răspunsului la tratament, atât în ceea ce privește dismenoreea, cât și durerea pelvină non-menstruală, după 24 de săptămâni de tratament la pacientele cu durere moderată până la severă asociată endometriozei.

IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Concluzia raportului de evaluare cu nr. A23-117/27.02.2024 a fost că beneficiul adițional al terapiei cu RELUGOLIX+ESTRADIOL+NORETISTERON față de terapia de comparație adecvată reprezentată de dienogest, pentru tratamentul simptomatic al endometriozei la femeile adulte de vârstă reproductivă, care au fost deja tratate cu medicamente sau au fost supuse unor intervenții chirurgicale și care sunt candidate pentru tratament cu dienogest, nu este dovedit. De asemenea, nu a fost demonstrat un beneficiu terapeutic suplimentar față de terapia de comparație adecvată reprezentată de analogi GnRH (goserelină, buserelină, leuprorelină, triptorelină sau nafarelină) pentru tratamentul simptomatic al femeilor adulte cu endometrioză aflate la vârstă reproductivă, care au fost deja tratate medicamentos sau chirurgical și care nu mai sunt candidate pentru tratament cu dienogest.

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

Prin decizia G-BA din 16 mai 2024, pentru combinația relugolix/estradiol/acetat de noretisteron (Ryeqo), indicată la femeile adulte aflate la vârstă fertilă pentru tratamentul simptomatic al endometriozei, la pacientele cu antecedente de tratament medicamentos sau chirurgical, nu a fost demonstrat un beneficiu terapeutic suplimentar față de terapia de comparație adecvată. Pentru terapia de comparație adecvată, a fost luat în considerare un tratament individualizat, ales în funcție de istoricul terapeutic, eventualele leziuni de organ, precum și localizarea și extinderea endometriozei. Opțiunile terapeutice incluse au fost dienogest, analogi GnRH (goserelină, buserelină, leuprorelină, triptorelină sau nafarelină), precum și intervenții chirurgicale.

Compania farmaceutică și-a bazat solicitarea pe două studii clinice, SPIRIT 1 și SPIRIT 2, care au avut același design: studii randomizate, dublu-orb, în care tratamentul cu relugolix/estradiol/acetat de noretisteron a fost comparat cu placebo timp de 24 de săptămâni. În studii au participat femei cu vârstă între 18 și 50 de ani, cu dureri moderate sau severe cauzate de endometrioză.

Rezultatele au arătat o reducere a durerilor menstruale și a durerilor pelvine, fără creșterea consumului de analgezice, fiind evaluate și calitatea vieții și reacțiile adverse. G-BA a subliniat că în aceste studii nu au fost permise terapiile considerate standard de comparație, adică tratamentul cu dienogest, analogii GnRH sau intervențiile chirurgicale pentru endometrioză. Astfel, G-BA a concluzionat că nu există dovezi suficiente pentru a confirma un beneficiu suplimentar al acestui tratament comparativ cu terapia standard recomandată.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI RELUGOLIX+ESTRADIOL+NORETISTERON ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Ryeqo este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în 16 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Belgia, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Țările de Jos, Portugalia, Ungaria, Slovacia, Spania, Suedia.

4. COSTURILE TERAPIEI

Solicitantul nu a propus niciun comparator pentru calculul costurilor terapiei.

În H.G. nr.720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, au fost identificate următoarele DCI-uri incluse în Sublista B, aferente medicamentelor rambursate în proporție de 50% din prețul de referință, pentru tratamentul endometriozei:

- **DCI Triptorelinum** (DC DIPHERELINE), având indicația "*Endometrioză genitală și extragenitală (stadiul I până la IV). Tratamentul nu trebuie administrat mai mult de 6 luni. Nu se recomandă efectuarea unei o a doua cure de tratament cu triptorelină sau cu alți analogi de GnRH.*"

Acesta poate fi prescris rambursat conform

Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 207 cod (L047E): DCI TRIPTORELINUM

B. ENDOMETRIOZA

Endometrioza se definește prin prezența unui țesut asemănător endometrului (mucoasei uterine) în afara localizării sale normale, cel mai adesea în trompele uterine, ovare sau la nivelul țesuturilor pelvine.

Endometrioza afectează cu precădere femeile cu vârste între 25 și 40 ani și reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale infertilității (30 - 40% dintre pacientele cu endometrioză sunt sterile).

Endometrioza poate fi clasificată în funcție de severitate, în mai multe stadii (conform American Fertility Society AFS):

- Stadiul I - Endometrioza minoră
- Stadiul II - Endometrioza ușoară
- Stadiul III - Endometrioza moderată
- Stadiul IV - Endometrioza severă

Tratamentul medical al endometriozei se poate realiza cu analogi agoniști de GnRH, de tipul triptorelinei, care determină stoparea eliberării pulsatile a FSH și LH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH și intrarea în repaus a țesutului endometrioziac.

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină

Criterii clinice

În timpul menstruației:

- flux menstrual abundent (menoragie)
- menstruație care durează mai mult de 8 zile
- dismenoree (menstruație dureroasă) - durerea survine în general în a doua zi a menstruației, apoi se agravează în mod progresiv. Crampele menstruale pot începe înainte de menstruație, persistă mai multe zile și pot fi asociate cu dureri de spate sau cu dureri abdominale.

Alte simptome survin mai rar și apar de obicei în preajma ovulației (uneori fără nicio legătură cu ciclul menstrual):

- sângerări în afara menstruației
- dureri declanșate de schimbare poziției
- dureri ale membrelor inferioare sau la nivelul vezicii
- dureri în timpul actului sexual (dispareunie)
- probleme urinare

Apariția durerilor, repetabilitatea și caracterul lor progresiv sunt indicii ce pot duce spre diagnosticul de endometrioză.

Criterii paraclinice

Examinarea ultrasonografică transvaginală și/sau RMN-ul cu protocol de endometrioza evidențiază leziuni sugestive de endometrioza.

Laparoscopia cu biopsie nu este obligatorie pentru stabilirea diagnosticului de endometrioza, investigațiile imagistice menționate și examenul clinic pot stabili diagnosticul.

II. Schema de tratament cu triptorelină

Doza recomandată este de 3,75 mg triptorelin i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), numai după o atenă pregătire a injecției, fără nici o pierdere de lichid (efectuat strict conform modului de administrare). Tratamentul trebuie să înceapă în primele 5 zile ale ciclului.

Administrarea dozei de 11.25 mg ca și tratament poate fi o opțiune, iar tratamentul trebuie administrat pentru o perioadă de cel puțin 3 luni dar fără a depăși 6 luni (se administrează deci o fiola i.m., maximum doua fiole, a doua la 3 luni de la prima administrare).

Durata tratamentului: aceasta depinde de gravitatea inițială a endometriozei și de evoluția sub tratament a manifestărilor sale clinice (funcționale și anatomice). Tratamentul cu triptorelină în endometrioza poate fi urmat 3 luni până la maxim 6 luni având în vedere reacțiile adverse ale tratamentului. Nu este indicat să se înceapă un al doilea tratament cu triptorelin sau cu alți analogi GNRH. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelină sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va decide întreruperea terapiei.

III. Prescriptori

Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.

• **DCI Goserelinum** (DC RESELIGO 3,6 mg), având indicația: "endometrioza: în tratamentul endometriozei, goserelina ameliorează simptomatologia, inclusiv durerea și reduce dimensiunile și numărul leziunilor endometriale."

Acesta poate fi prescris rambursat conform

Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 204, cod (L040C): DCI GOSERELINUM

2. ENDOMETRIOZA

I. Definiția afecțiunii:

- Endometrioza

II. Stadializarea afecțiunii:

- Endometrioza stadiile I, II, III și IV

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- vârstă, sex: femei diagnosticate cu endometrioza
- parametrii clinico-paraclinici: prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) și/sau histopatologic

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

- doza: 3,6 mg goserelin (un implant), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile.
- perioada de tratament: numai pe o perioadă de 6 luni

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- parametrii clinico-paraclinici:

- **clinic:** ameliorează simptomatologia, inclusiv durerea
- **paraclinic:** reduce dimensiunile și numărul leziunilor endometriale.

- periodicitate: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcție de evoluția bolii.

Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu goserelinum sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va decide întreruperea terapiei.

V. Criterii de excludere din tratament:

- Contraindicații:

Hipersensibilitate la goserelin, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre excipienți.

- Sarcină.

- Utilizarea implantului cu Goserelin în timpul alăptării nu este recomandată.

Co-morbidități: Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase. S-a dovedit că terapia de substituție hormonală, adițională (un preparat estrogenic și un progestativ, zilnic), la pacientele care primesc Goserelin pentru endometrioza, reduce demineralizarea osoasă, precum și simptomatologia vasomotorie.

Goserelin trebuie folosit cu precauție la femeile cu afecțiuni metabolice osoase

- Non-responder

- Non-compliant

VI. Reluare tratament (condiții) - Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase.

VII. Prescriptori: medici din specialitatea obstetrică-ginecologie.

• **DCI Leuprorelinum** (pentru care la data prezentei evaluări nu a fost identificată o denumire comercială disponibilă pe piața din România), având următorul

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 203 cod (L039C): DCI LEUPRORELINUM

C. ENDOMETRIOZA/LEIOMIOMATOZA UTERINĂ

Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul specific și alegerea schemei terapeutice pentru pacientele cu endometrioză/leiomiomatoză uterină

Endometrioza afectează circa 10% dintre femeile aflate în perioada fertilă, fiind responsabilă pentru aproximativ 15 - 25% dintre cazurile de durere pelviană și corelându-se într-o manieră foarte strânsă cu simptomele de dismenoree.

Prevalența exactă a endometriozei este dificil de evaluat deoarece nu există până în acest moment tehnici de diagnostic non-invasive, "standardul de aur" fiind încă reprezentat de identificarea prin laparoscopie și confirmarea prin examen histopatologic.

Terapia endometriozei este inițiată frecvent pe criterii clinice și/sau teste non-invasive (examen clinic, ultrasonografie) și este adesea empirică, urmărind ameliorarea simptomatologiei clinice anterior unui eventual diagnostic laparoscopic.

Metodele terapeutice adresate endometriozei sunt chirurgicale (excizia implantelor endometriale, efectuată de obicei cu ocazia laparoscopiei exploratorii) și/sau medicale: antiinflamatorii nesteroidiene, contraceptive orale, progestative, norethindone, dispozitive intrauterine cu eliberare de levonogestrel, Depo-provera, agoniști ai GnRH (LHRH), danazol.

Acetatul de leuprorelină este un agonist GnRH care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelurilor de LH și FSH și inhibiție ovariană. De asemenea, există dovezi privitoare la mecanisme de acțiune complementare precum stimularea apoptozei și reducerea proliferării celulare mediate de citokinele proinflamatorii (IL-1B și VEGF).

Acetatul de leuprorelină este o medicație eficientă și bine tolerată în terapia endometriozei, beneficiile constând în ameliorarea simptomatologiei dureroase precum și în reducerea dimensiunilor lezionale. Durata recomandată a terapiei este de maximum 6 luni.

Există experiență clinică privitoare la administrarea acetatului de leuprorelină pe termen lung (peste 6 luni) în asocieră cu terapie de "add-back" (progesteron sau combinații estro-progestative) pentru tratamentul durerii pelviene cronice la pacientele cu endometrioză în stadii avansate. Avantajul asocierii terapiei "add-back" constă în prevenirea efectelor secundare de tip "flare-up" estrogenic precum și în prevenirea demineralizărilor osoase secundare terapiei de lungă durată cu agoniști GnRH.

De asemenea, dovezi clinice recente susțin administrarea acetatului de leuprorelină pentru terapia infertilității asociate endometriozei. Studii clinice atestă că terapia cu acetat de leuprorelină pe o perioadă de 3 - 6 luni anterior fertilizării in vitro crește de peste patru ori rata de succes a sarcinii clinice.

Leiomiomatoza (fibromatoza) uterină survine la 20 - 50% dintre femeile de vârstă fertilă, fiind cel mai frecvent tip de afecțiune tumorală benignă.

Simptomatologia clinică este extrem de asemănătoare cu cea a endometriozei: dureri pelviene/senzație de presiune intrapelvică, dismenoree, menometroragie, disfuncția organelor reproducătoare precum și a celor adiacente.

Este important de subliniat că leiomiomatoza uterină este cauza unui procent semnificativ de histerectomii (de exemplu circa 40% din totalul histerectomiilor practicate în SUA).

Fibroamele uterine sunt tumori dependente de mediul hormonal. Acest fapt justifică utilizarea acetatului de leuprorelină în tratamentul leiomiomatozei uterine.

Mecanismul de acțiune sugerat constă în inhibiția de către acetatul de leuprorelină a căilor de semnalizare mediate de estradiol și progesteron, cu reducere consecutivă a dimensiunilor tumorale.

Administrarea acetatului de leuprorelină pe o perioadă de circa 3 - 4 luni preoperator determină, în afara reducerii semnificative a volumului uterin și lezional, ameliorarea valorilor serice ale hemoglobinei și hematocritului precum și reducerea semnificativă a simptomatologiei dureroase pelviene.

I. Criterii de includere a pacienților în protocolul pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină

1. Categoriile de paciente eligibile pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină

A. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză care nu acceptă intervenția chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei

B. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză ca terapie adjuvantă pre- și/sau postoperatorie

C. Paciente cu infertilitate secundară endometriozei, anterior fertilizării in vitro

D. Paciente cu diagnostic de leiomiomatoză uterină, ca terapie adjuvantă anterior intervenției chirurgicale (miomectomie/histerectomie)

E. Paciente perimenopauzale cu diagnostic de leiomiomatoză uterină și care nu acceptă intervenția chirurgicală sau la care intervenția chirurgicală este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorii pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuporelină

A. Anamneză completă (inclusiv cu istoricul menstrelor)

B. Examen fizic complet

C. Ultrasonografie pelviană

D. Exame de laborator: hemoleucogramă, VSH, sumar de urină, culturi endocervicale (gonococ, chlamidii)

E. Test de sarcină

F. Prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic (protocol operator) și/sau histopatologic

3. Evaluări complementare pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuporelină

a. Nivelul seric al CA-125 (normal < 35 UI/ml) - în anumite cazuri (de ex. paciente cu ascită/endometrioză severă cu infertilitate secundară)

b. Alte investigații paraclinice pentru cazuri speciale (conform deciziei medicului specialist ginecolog)

II. Schema terapeutică a pacientelor cu endometrioză/leiomiomatoză uterină în tratament cu acetat de leuporelină

Terapia cu acetat de leuporelină se prescrie pacientelor care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1. de către medicul specialist ginecolog.

Scheme terapeutice recomandate:

1. Endometrioză

- Acetat de leuporelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni

2. Endometrioză severă, dificil controlată

- Acetat de leuporelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni + terapie "add-back" (progesteron sau combinații estro-progestative) în scopul prevenirii/reducerii efectelor secundare (de ex. bufeuri, insomnie, uscăciune vaginală, demineralizări osoase).

3. Endometrioză cu infertilitate secundară

- Acetat de leuporelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 3 - 6 luni anterior fertilizării in vitro

4. Leiomiomatoză uterină

- Acetat de leuporelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni

Doza de acetat de leuporelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).

Administrarea se poate face subcutanat/intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.

Deși s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice în monitorizarea pacientelor în tratament cu acetat de leuporelină

Reevaluările pentru monitorizarea pacientelor în tratament cu acetat de leuporelină vor fi efectuate lunar de către un medic specialist ginecolog.

Acestea vor include evaluarea dismenoreei, a durerilor/sensibilității pelviene, a dispareuniei severe precum și a indurației pelviene. Sensibilitatea și indurația pelviană vor fi evaluate prin examen fizic pelvian. Pentru evaluarea simptomatologiei dureroase se vor utiliza scale vizuale analoge (de ex. scalele de 4 puncte Biberoglu și Behrman sau chestionarul cu 79 de puncte McGill)

Pentru cazurile la care se consideră oportună/necesară administrarea prelungită (peste 6 luni) de acetat de leuporelină, se recomandă evaluarea prin osteotomodensitometrie a densității minerale osoase lombare la un interval de până la 12 luni de la inițierea terapiei.

IV. Criteriile de excludere de la tratamentul cu acetat de leuporelină ale pacientelor cu endometrioză/leiomiomatoză uterină

A. Paciente care au contraindicații pentru tratamentul cu acetat de leuporelină:

1) hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuporelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienți

2) femei gravide sau care intenționează să rămână gravide în timpul acestui tratament

3) paciente cu sângerare vaginală nediagnosticată

B. Acetatul de leuporelină trebuie administrat cu precauție la femeile care alăptează.

V. PRESCRIPTORI: Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.

Având în vedere definiția comparatorului conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, art.1, lit.c):

"c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată",

cele trei alternative terapeutice menționate anterior nu respectă criteriile privind încadrarea lor ca și comparator pentru DCI RELUGOLIX+ESTRADIOL+NORETISTERON, întrucât nu **se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, respectiv femei cu antecedente de tratament medical sau chirurgical pentru endometrioză. În acest context, nu este aplicabil criteriul de evaluare nr. 4 (costurile terapiei) din tabelul nr. 4 Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.

Cost anual terapie cu Ryego 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimate filmate= 365 zile x PAM= 365 x 15,98 lei= 5.832,7 lei.

Cost lunar terapie cu Ryego 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimate filmate= 5.832,7 lei/12 luni= 486,05 lei.

Statutul de compensare:

Anexa Nr. 1, Art. 1, lit. k) din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare prevede:

k) **statut de compensare** - totalitatea informațiilor referitoare la încadrarea unui medicament în sublistele și secțiunile prevăzute în Listă, procentul de compensare, modul de prescriere; modificarea statutului de compensare a unei DCI compensate cuprinde: mutarea, adăugarea, excluderea sau eliminarea/adăugarea notării cu (*), (**) sau (**)¹; stabilirea nivelului de compensare pentru medicamentele a căror indicații nu se circumscriu categoriilor de boli cronice sau PNS-urilor descrise în sublista C secțiunile C1 și C2 din Listă se realizează după cum urmează: se calculează costul tratamentului/an, se stabilește costul minim lunar, se stabilește nivelul contribuției personale lunare a pacientului pe «procent» de compensare aferente sublistelor A, B și D din costul minim lunar; se stabilește cuantumul maxim de îndatorare aplicând 20% la indemnizația socială minimă pentru pensionari în vigoare la data evaluării; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mare sau egală cu 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista D; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista B; dacă contribuția

personală pe nivelul de compensare 90% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus la nivel de compensare 100% într-o secțiune a sublistei C; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista A;

DCI medicament	Cost tratament lunar	Coplată pentru un nivel de compensare 20% (sublista D)	Coplată pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)	Coplată pentru un nivel de compensare 90% (sublista A)	Indemnizația socială minimă pentru pensionari în vigoare la data evaluării	Grad de îndatorare maxim 20% din Indemnizația socială minimă pentru pensionari în vigoare la data evaluării	50% din grad maxim de îndatorare
Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimate filmate	486,05 lei	388,84 lei	243,025 lei	48,605 lei	1.281 de lei	256,2 lei	128,1 lei

Având în vedere cele specificate anterior, medicamentul cu DCI **RELUGOLIX+ESTRADIOL+NORETISTERON** întrunește condițiile de includere în Sublista A.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.	45
4. Costurile terapiei	NA
Total punctaj	70

NOTĂ:

Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la punctele 1 și 2 ale tabelului nr. 4.

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI RELUGOLIX+ESTRADIOL+NORETISTERON** și **DC Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimate filmate**, pentru indicația: *“Ryeqo este indicat la femei adulte de vârstă fertilă pentru: tratamentul simptomatic al endometriozei la femei cu antecedente de tratament medical sau chirurgical pentru endometrioză”, întrunește punctajul de includere condiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **SUBLISTA A**, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 90% din prețul de referință.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI RELUGOLIX+ESTRADIOL+NORETISTERON** și **DC Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimate filmate**, pentru indicația: *“Ryeqo este indicat la femei adulte de vârstă fertilă pentru: tratamentul simptomatic al endometriozei la femei cu antecedente de tratament medical sau chirurgical pentru endometrioză”.*

Referințe bibliografice:

1. RCP [Ryeqo, INN-Relugolix-Estradiol-Norethisterone acetate](#)
2. EPAR [Ryeqo, INN-Relugolix-Estradiol-Norethisterone acetate](#)
3. Decizia dec_160756_ro.pdf
4. HAS [RYEQO 40 mg/1 mg/0,5 mg.](#)
5. HAS [RYEQO 40 mg/1 mg/0,5 mg.](#)
6. NICE [Relugolix-estradiol-norethisterone for treating symptoms of endometriosis](#)
7. SMC [relugolix-ryeqo-final-dec-2024-for-website.pdf](#)
8. IQWiG [A23-117 - Relugolix/estradiol/norethisterone acetate - Extract of dossier assessment - Version 1.0](#)
9. G-Ba [Beschluss](#)

Raport finalizat la data de: 04.06.2026

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Farm. Sp. Octavian Matei