

**SÖKANDE**

Gedeon Richter Nordics  
Barnhusgatan 22, 5 tr  
111 23 Stockholm

**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 20 april 2024 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer de alternativa försäljningspriserna till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Ryeqo	Tabletter	40 mg/1 mg/0,5 mg	28	565815	1025,25	1099,13
Ryeqo	Tabletter	40 mg/1 mg/0,5 mg	84	456735	2921,96	3043,26

## ANSÖKAN M.M.

Gedeon Richter Nordics (företaget) har ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Ryeqo ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna för behandling av patienter med måttliga till svåra symtom på myom. Den 30 oktober 2023 godkändes Ryeqo även för symtomatisk behandling av endometriosis hos kvinnor som tidigare behandlats med läkemedel eller operation för sin endometriosis.

Företaget har nu ansökt om att Ryeqo ska ingå i läkemedelsförmånerna även för den utökade indikationen och på så sätt beviljas generell subvention.

## UTREDNING I ÄRENDET

Endometriosis är en kronisk, inflammatorisk och östrogenberoende sjukdom som bland annat kan orsaka smärta och infertilitet. Symtom som tarm- och miktionsbesvär är till en början vanligast i samband med menstruation. Smärtorna kommer ofta i skov och skiljer sig från vanlig menstruationsvärk då smärtan i detta fall ofta strålar ut i ryggen eller benen.

Sjukdomen innebär att det växer livmodersslemhinna (endometrium) utanför livmoderhålan. Livmodersslemhinna kan därför finnas på livmoderns utsida, bukhinnan, äggstockarna, i övriga bukhålan och som ytliga eller djupa vävnadsförändringar (endometrioshärdar). Endometriosis kan även växa utanför bukhålan. Det är exempelvis relativt vanligt att slemhinnan lokaliseras sig i ärr efter tidigare kirurgi i bukväggen.

Symtomen innefattar rikliga blödningar, svår menstruationsvärk och tarmbesvär. Omfattningen varierar mellan olika patienter, samtidigt som uppemot hälften av patienterna kan sakna dessa helt. Utifrån en sammanställning gjord av Statens beredning för medicinsk och social utvärdering år 2018 drar TLV slutsatsen att majoriteten av patienterna svarar bra på tillgängliga behandlingar. Endometriosis innebär även en ökad risk för infertilitet.

Ryeqo innehåller de aktiva substanserna relugolix, estradiol och noretisteron.

Relugolix är en så kallad gonadotropinfrisättande hormon (GnRH)-antagonist som stoppar ägglossningen och hindrar progesteron- och minskar östrogenproduktionen. Denna reducering av hormonproduktion (progesteron och östrogen) bidrar till en minskad tillväxt av endometriosis. Vid låga östrogennivåer riskerar dock patienten biverkningar, till exempel låg benmineraltäthet (benskörhet) och läkemedlets övriga substanser begränsar dessa biverkningar.

Estradiol är ett kvinnligt könshormon som lindrar symtom vid låga östrogennivåer, såsom värmevallningar och minskad benmineraltäthet.

Noretisteron (noretisteronacetat, syntetiskt progesteron) minskar effekten av estradiol, som främjar tillväxt av livmodersslemhinnan med en tillhörande potentiellt ökad cancerrisk.

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård vid endometriosis (2018) samt Svensk förening för obstetrik och gynekologis (SFOG:s) arbets- och referensgrupp för endometriosis (Endometriosis-ARG) uppdaterade råd från Endometriosis-ARG (2021) anger att basal hormonell behandling, i form av gestagena läkemedel eller kombinerade monofasiska preventivmedel, i kombination med smärtstillande läkemedel, såsom paracetamol och COX-

4075/2023

inhibitorer, utgör första linjens behandling vid symtomatisk behandling av endometriosis för vuxna kvinnor i fertil ålder.

Vidare, då den basala hormonella behandlingen och smärtstillande läkemedel inte har tillräcklig effekt, kan det behövas mer avancerad hormonell behandling i form av kombinationsbehandling eller GnRH-agonister i syfte att få kontroll över smärtan.

Behandling med GnRH-agonister stänger närmast totalt av äggstockarna och ger därmed mycket låga nivåer av östrogen. De låga östrogennivåerna leder dock till klimakteriebesvär med risk för att utveckla benskörhet (osteoporos). Den som behandlas med GnRH-agonister får därför också så kallad "add-back-terapi" (ABT) med kombinerad menopausal hormonterapi (MHT), det vill säga lågdos östrogen samt lågdos gestagen. Syftet med ABT är att kompensera för den låga östrogennivån som GnRH-agonisterna orsakar och lindra kliniska symtom till följd av denna behandling.

Det är inte alltid möjligt att uppnå blödningsfrihet (amenorré) på hormonell väg och det kan då vara aktuellt att behandla endometriosis med kirurgiska åtgärder. Det gäller främst när symtomen inte kan lindras tillräckligt med farmakologisk och icke-farmakologisk behandling, men kirurgi kan vara aktuellt även utan svåra symtom.

Kirurgin kan vara av olika typer, men det är vanligt att ta bort endometrioshärdar i bukhinnan, cystor i äggstockarna eller lösa upp sammanväxningar. Det kan också vara aktuellt att operera bort hela livmodern (hysterektomi) eller en eller båda äggstockarna (ooforektomi). Avgörande för en sådan rekommendation är att tillståndet har en mycket stor svårighetsgrad. Det är dock svårare att förutsäga effekten av hysterektomi för blödningsfria endometriospatienter som har genomgått optimerad hormonell behandling men ändå har kvar svår smärta. Kirurgisk borttagning av äggstockarna, med eller utan samtidig hysterektomi, medför en menopaus som kan leda till symtomlindring.

Företaget anger att GnRH-agonister i kombination med ABT är relevant jämförelsealternativ. Detta mot bakgrund av att företagens anlitade experter anger att GnRH-agonister, i linje med svensk klinisk praxis, används av kvinnor med endometriosis som först provat hormonell behandling utan att ha erhållit tillräcklig effekt av denna.

TLV:s kliniska expert i ärendet bekräftar att behandlingsriktlinjerna endast med få undantag följs. Vidare anger TLV:s expert att Ryeqo kommer att användas i andra linjens behandling, det vill säga när hormonell basbehandling och smärtstillande läkemedel inte har haft avsedd effekt, och att Ryeqo därmed utgör ett behandlingsalternativ till GnRH-agonister.

Produktresumérerna för GnRH-agonister anger att en sådan behandling (med GnRH-agonister) inte bör överstiga sex månader, medan behandlingsriktlinjerna anger att denna behandling kan pågå i flera år. Enligt TLV:s expert behandlas endast ett fåtal patienter med GnRH-agonister under längre tid än sex månader. Efter avslutad GnRH-agonistbehandling återgår patienten enligt experten till första linjens behandling, det vill säga hormonell basbehandling och smärtstillande läkemedel.

Då det saknas direkt jämförande studier mellan Ryeqo och GnRH-agonister för premenopausala kvinnor med måttlig till svår smärta associerad med endometriosis, har företaget kommit in med en indirekt jämförelse. I denna uppskattas relativ behandlingseffekt av Ryeqo respektive GnRH-agonister utifrån resultat av separata kliniska studier där respektive

4075/2023

behandling jämförs med bästa understödande vård. Utfallsmåtten var genomsnittlig bäckensmärta (overall pelvic pain, OPP) respektive total bäckensmärta (TPP).

Inga signifikanta skillnader identifierades när det gällde behandlingseffekten på OPP för Ryeqo jämfört med GnRH-agonisten leuprolidacetat. Utifrån detta resultat gör företaget bedömningen att Ryeqo och GnRH-agonisterna kan antas ha likvärdig behandlingseffekt.

Syftet med de randomiserade fas III-studierna SPIRIT 1 och SPIRIT 2 var att utvärdera effekt och säkerhet av dagligt administrerat Ryeqo jämfört med placebo, under 24 veckor hos kvinnor med dysmenorré och smärta associerad med endometrios. SPIRIT 2 utfördes som en replikationsstudie av SPIRIT 1, utifrån US FDA:s regulatoriska krav om reproducerbarhet. SPIRIT EXTENSION-studiens mål var att utvärdera långsiktig effekt och säkerhet i upp till 104 veckors behandling med Ryeqo (med samma utfallsmått som i SPIRIT 1 och 2).

De kliniska studierna SPIRIT 1 och 2 visade på en signifikant bättre effekt för Ryeqo, utifrån smärtbedömningskriterierna för dysmenorré respektive icke-menstruell bäckensmärta (NMPP), jämfört med placebo. SPIRIT EXTENSION visade en varaktig signifikant bättre effekt av Ryeqo, med samma utfallsmått som i SPIRIT 1 och 2, jämfört med placebo efter två års behandling.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys i form av en markovmodell. I modellen utvärderas kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår för Ryeqo jämfört med GnRH-agonister. Det kliniska effektmåttet i modellen är andelen patienter som responderat respektive inte responderat på Ryeqo och GnRH-agonisterna. Företaget antar likvärdig behandlingseffekt mellan Ryeqo och GnRH-agonisterna med stöd av resultat från en indirekt jämförelse. Företaget antar att patienter kan behandlas med GnRH-agonister i maximalt tre år.

Den utvärderade patientpopulationen är vuxna kvinnor med endometrios som tidigare behandlats med läkemedel eller operation för endometrios, utan att ha fått tillräcklig effekt av denna.

I företagets grundscenario presenteras Ryeqo som en dominant behandlingsstrategi (kostnaden för behandling med Ryeqo är lägre och vinsten i kvalitetsjusterade levnadsår är högre) för vuxna patienter med endometrios som tidigare behandlats med läkemedel eller operation jämfört med behandling med GnRH-agonister.

## **SKÄLEN FÖR BESLUTET**

### **Tillämpliga bestämmelser m.m.**

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att:

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 §

4075/2023

hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och

2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

### **TLV gör följande bedömning**

#### *Svårighetsgrad*

TLV bedömer att endometriosis har en medelhög svårighetsgrad. Detta då symtomen så som rikliga blödningar, svår menstruationsvärk och tarmbesvär varierar kraftigt mellan olika patienter, samtidigt som endometriosis innebär en ökad risk för infertilitet.

#### *Relevant jämförelsealternativ*

TLV bedömer i enlighet med företaget, med stöd av anlita expert och behandlingsriktlinjer, att GnRH-agonister utgör relevant jämförelsealternativ under de första sex månadernas behandling med Ryeqo för kvinnor med endometriosis som först provat första linjens hormonella behandling men inte har fått tillräcklig effekt av denna. Ryeqo återfinns på samma steg i behandlingstrappan som GnRH-agonister och är tänkt att ersätta dessa.

Efter sex månaders behandling bedömer TLV att inget tillägg till bästa understödande vård (smärtstillande läkemedel vid behov) utgör relevant jämförelsealternativ. Detta utifrån att TLV:s expert, med stöd av behandlingsriktlinjer, anger att GnRH-agonister med endast få undantag används under längre tid än sex månader.

#### *Relativ effekt*

TLV bedömer, med stöd av företagets indirekta jämförelse, att Ryeqo kan antas ha jämförbar effekt med GnRH-agonister med avseende på utfallsmåttet genomsnittlig bäckensmärta (OPP) respektive total bäckensmärta (TPP). Bedömningen är dock förknippad med hög osäkerhet, eftersom konfidensintervallen är breda och studierna som den indirekta jämförelsen är baserad på har olika utformning sinsemellan såsom skillnad i medicinering, olika behandlingsfrekvens av kirurgi och olika bästa understödande vård.

TLV bedömer, med stöd av de kliniska studierna, att Ryeqo vid behandling av endometriosis har bättre effekt än placebo avseende utfallsmåttet andel patienter som uppvisade en fastslagen minskning av dysmenorré (smärtsam menstruation) respektive icke-menstruell bäckensmärta (NMPP) enligt NRS-skalan. TLV anser att det vetenskapliga underlag som baseras på dessa studier har lämplig design, god kvalitet och god överförbarhet till avsedd patientgrupp, enligt indikation.

4075/2023

### *Hälsoekonomisk analys*

TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modellstruktur innefattar samtliga relevanta hälsotillstånd associerade med sjukdomsförloppet för endometrios. TLV konstaterar, med stöd av TLV:s anlitade expert, att företagets antagande om tre års behandling inte är förenlig med svensk klinisk praxis. TLV väljer mot denna bakgrund att i sitt grundscenario jämföra Ryeqo med behandling med GnRH-agonister i maximalt sex månader och därefter med bästa understödjande vård.

Det modellerade effektmåttet är andelen patienter som svarar respektive inte svarar på behandling. Mot bakgrund av att Ryeqo och GnRH-agonister bedöms ha jämförbar effekt antar TLV ingen skillnad mellan behandlingsarmarna avseende effekt under de första sex månaderna. Därefter, i jämförelsen mellan Ryeqo och bästa understödjande vård hämtas den relativa behandlingseffekten från de kliniska studierna SPIRIT 1 och SPIRIT 2.

TLV bedömer att företagets uppskattning av antalet patienter som genomgår en kirurgisk behandling är orimligt hög. TLV bedömer vidare att företagets livskvalitetsavdrag för hysterektomi är för högt. Båda antagandena justeras ner i TLV:s analys.

Resultatet i TLV:s grundscenario visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Ryeqo i jämförelse med GnRH-agonister är cirka 80 000 kronor.

TLV bedömer utifrån genomförda känslighetsanalyser att osäkerheten i resultaten är medelhög. Detta beror främst på osäkerheter i den beräknade skillnaden i livskvalitet mellan de som svarar och de som inte svarar på behandling, antaganden om behandlingens längd med GnRH-agonister i jämförelsearmen samt hur stor andel av patienterna som genomgår kirurgi efter avslutad behandling med bästa understödjande vård.

Kostnaden per vunnet QALY är lägre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med medelhög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för användning av Ryeqo för den utvärderade patientpopulationen är rimlig och att kriterierna i 15 § förmånslagen även i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas.

Ryeqo ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna med förmånsbegränsning för behandling av patienter med måttliga till svåra symtom på myon. Genom detta beslut får Ryeqo generell subvention.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), överläkaren Margareta Berglund Rödén, överläkaren Inge Eriksson, universitetslektorn Martin Henriksson, läkemedelschefen Maria Landgren, docenten Gerd Lärfars, professorn Sofia Kälvemark Sporrang och forskningsansvarige Monica Persson. Ärendet har föredragits av medicinske utredaren Stefan Borg. I den slutliga handläggningen har även juristen Patricia Isakson Rivas och hälsoekonomen Örjan Åkerborg deltagit.

Staffan Bengtsson

Stefan Borg

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.