

Underlag för beslut om subvention  
Nämnden för läkemedelsförmåner

# Ryeqo (relugolix, estradiol, noretiste- ron)

## Utvärderad indikation

Ryeqo är avsett för vuxna kvinnor i fertil ålder för symtomatisk behandling av endometrios hos kvinnor som tidigare behandlats med läkemedel eller operation för sin endometrios.

Denna ansökan avser en utökad indikation för läkemedlet Ryeqo, som sedan tidigare ingår i läkemedelsförmånen med indikationen för vuxna kvinnor i fertil ålder för behandling av måttliga till svåra symtom på myom.

## FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Bifall**

## GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

<b>Produkt</b>	Ryeqo (relugolix, estradiol, noretisteron), filmdragerad tablett, ATC-kod: H01CC54
<b>Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen</b>	Ryeqo är avsett för vuxna kvinnor i fertil ålder för symtomatisk behandling av endometrios hos kvinnor som tidigare behandlats med läkemedel eller operation för sin endometrios.
<b>Företagets prognostiserade försäljning</b>	Enligt företaget förväntas [---] patienter behandlas med Ryeqo vilket motsvarar en förväntad fullskalig försäljning om cirka [---] miljoner kronor år 2027.
<b>Trepartsöverläggning</b>	Nej
<b>Sista beslutsdag</b>	2024-06-30

## ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Ryeqo	40 mg/1 mg/0,5 mg	28 tabletter	1 025,25	1 099,13
Ryeqo	40 mg/1 mg/0,5 mg	84 tabletter	2 921,96	3 043,26

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Stefan Borg (medicinsk utredare), Örjan Åkerberg (hälsoekonom) och Patricia Isakson Rivas (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Mathias Pålsson, överläkare, Carlakliniken, Carlanderska sjukhuset Göteborg. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter över vilka antaganden som kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
<b>Sjukdomens svårighetsgrad</b>	TLV bedömer att endometriosis har en medelhög svårighetsgrad. Detta då symtomen såsom rikliga blödningar, svår menstruationsvärk och tarmbesvär varierar kraftigt mellan olika patienter, samtidigt som endometriosis innebär en ökad risk för infertilitet.
<b>Relevant jämförelsealternativ</b>	<p>TLV bedömer 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. Detta utifrån behandlingsriktlinjerna och att TLV:s expert anger att Ryeqo återfinns på samma steg i behandlingstrappan som GnRH-agonister och är tänkt att ersätta dessa.</p> <p>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.</p>
<b>Relativ effekt och säkerhet</b>	<p>TLV bedömer, med stöd av en indirekt jämförelse, att Ryeqo kan antas ha jämförbar effekt med GnRH-agonister med avseende på utfallsmåtten 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.</p> <p>TLV bedömer, med stöd av de kliniska studierna, att Ryeqo vid behandling av endometriosis har bättre effekt än placebo avseende utfallsmåtten andel patienter som uppvisade en fastslagen minskning av dysmenorré (smärtsam menstruation) respektive icke-menstruell bäckensmärta (NMPP) enligt NRS-skalan.</p>
<b>Beskrivning av hälsoekonomisk analys</b>	<p>Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys i form av en Markovmodell. I modellen utvärderas kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) för Ryeqo jämfört med GnRH-agonister. Den utvärderade patientpopulationen är vuxna kvinnor med endometriosis som tidigare behandlats med läkemedel eller operation för sin endometriosis, men inte fått tillräcklig effekt av dessa.</p> <p>TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modellstruktur innefattar samtliga relevanta hälsotillstånd associerade med sjukdomsförloppet för endometriosis. I TLV:s grundscenari jämförs behandling med Ryeqo mot GnRH-agonister i maximalt sex månader och därefter med bästa understödande vård (BUV).</p>
<b>Modellering av klinisk effekt</b>	<p>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, antas ingen skillnad i behandlingseffekt under de första sex månaderna. Därefter, i jämförelsen mellan Ryeqo och BUV hämtas den relativa behandlingseffekten från de kliniska studierna SPIRIT 1 och SPIRIT 2.</p> <p>Företaget antar att andelen patienter som får kirurgisk behandling är 37,3 procent av de som inte svarar på behandlingsalternativet BUV. TLV bedömer att denna uppskattning är orimligt hög givet att det årliga antalet operationer av endometriosis vid specialistcentra uppgår till endast 324, och justerar andelen till 4,1 procent. TLV utvärderar antagandet om andel patienter som behandlas med kirurgi i en känslighetsanalys.</p>
<b>Hälsorelaterad livskvalitet</b>	<p>TLV noterar att den beräknade skillnaden i livskvalitet mellan patienter som svarar och de som inte svarar är hög [---] och drivande för resultaten. Företaget genomförde analysen på insamlade EQ-5D-5L data från de kliniska studierna. TLV bedömer att analysen är korrekt gjord men redovisar en separat känslighetsanalys för att belysa vikten av denna parameter.</p> <p>TLV bedömer att företagets livskvalitetsavdrag efter hysterektomi är för hög. Företaget antar ett avdrag på [---] från tiden mellan operationen och klimakteriet; detta värde är högre än den smärtlindrande effekt hysterektomi antas ha på livskvalitén [---]. Dessa antaganden ger tillsammans att hysterektomi skulle ha en</p>

	<p>netto negativ behandlingseffekt. TLV antar i stället ett livskvalitetsavdrag på [---] [23] och utvärderar antagandet i en känslighetsanalys.</p>
<b>Viktigaste kostnaderna</b>	<p>Ansökt pris för Ryeqo är 1,099 kronor (AUP) för 28 tabletter. Det motsvarar en läkemedelskostnad per person och år på cirka 14 300 kronor. Jämförelsealternativet GnRH-agonister (nafarelin) kostar 1 059 kronor per förpackning (cirka 12 900 kronor per patient och år).</p> <p>Kostnaderna för bästa understödande vård är förhållandevis låg, den årliga kostnaden är 529 kronor (viktat medelvärde av de olika behandlingsalternativen i svensk klinisk praxis).</p> <p>Kostnaden för kirurgi utgör i företagets grundscenario en stor andel av totalkostnaden. Tre alternativa kirurgiska procedurer ingår i analysen. Priserna för dessa är för konservativ kirurgi [---], för hysterektomi [---] och för oophorektomi [---]. I TLV:s grundscenario är bara ett fåtal patienter föremål för någon av dessa och inverkan på resultatet blir därför begränsad.</p>
<b>Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet</b>	<p>Det antagande som har störst påverkan på resultatet i den hälsoekonomiska analysen gäller livskvalitetsförbättring för patienter som svarar på behandling med Ryeqo eller GnRH-agonister.</p> <p>Vidare finns två antaganden rörande kirurgi i allmänhet och hysterektomi i synnerhet. Dess två behandlas separat i tabellen ovan och har var för sig inte så stor påverkan. Antar man däremot som företaget att en hög andel av patienterna blir aktuella för hysterektomi och att livskvalitetsförlusten för dessa blir stor; då blir den sammantagna effekten stor.</p> <p>Sammantaget bedöms resultaten som förknippade med medelhög osäkerhet.</p>
<b>Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser</b>	<p>TLV:s grundscenario visar att behandling med Ryeqo är förknippat med kostnadsökning på 48 224 kronor och en QALY-vinst på 0,60. Kostnaden per vunnen QALY skattas till 80 253 kronor.</p> <p>TLV:s sammanvägda bedömning är att kostnaden per vunnet QALY ligger inom ramen för vad TLV vanligtvis finner vara rimligt för tillstånd med medelhög svårighetsgrad.</p>
<b>Sammanvägd bedömning</b>	<p>Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för användning av Ryeqo är rimlig och att kriterierna i 15 § lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmåns-lagen) är uppfyllda till det ansökta priset. Ansökan ska därför bifallas.</p>

# Innehåll

---

<b>1</b>	<b>Företagets ansökan .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Endometrios.....</b>	<b>1</b>
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet .....	2
<b>3</b>	<b>Läkemedlet.....</b>	<b>2</b>
3.1	Indikation.....	2
3.2	Verkningsmekanism .....	3
3.3	Dosering/administrering.....	3
<b>4</b>	<b>Aktuella behandlingsrekommendationer .....</b>	<b>3</b>
<b>5</b>	<b>Jämförelsealternativ .....</b>	<b>5</b>
<b>6</b>	<b>Relativ klinisk effekt och säkerhet .....</b>	<b>6</b>
6.1	Kliniska studier .....	6
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	12
<b>7</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>14</b>
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	14
7.2	Effektmått .....	15
7.2.1	Klinisk effekt .....	15
7.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet .....	16
7.3	Kostnader .....	17
7.3.1	Kostnader för läkemedlet .....	17
7.3.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande .....	18
7.3.3	Indirekta kostnader.....	19
<b>8</b>	<b>Resultat av hälsoekonomisk analys .....</b>	<b>20</b>
8.1	<b>Företagets grundscenario.....</b>	<b>20</b>
8.1.1	Antaganden i företagets grundscenario .....	20
8.1.2	Resultatet i företagets grundscenario .....	20
8.1.3	Företagets känslighetsanalyser .....	21
8.2	<b>TLV:s grundscenario .....</b>	<b>21</b>
8.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario.....	21
8.2.2	Resultat i TLV:s grundscenario.....	21
8.2.3	TLV:s känslighetsanalyser .....	22
8.2.4	Osäkerhet i resultaten .....	22
8.3	<b>Samlad bedömning av resultaten .....</b>	<b>23</b>
<b>9</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>24</b>
9.1	Den etiska plattformen .....	24
9.2	Författningstext m.m. ....	24
<b>10</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>25</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>28</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) ..	28

# 1 Företagets ansökan

---

Ryeqo (relugolix, estradiol, noretisteron) marknadsförs av läkemedelsföretaget Gedeon Richter (företaget). Ryeqo finns i styrkan 40 mg relugolix, 1 mg estradiol, 0,5 mg noretisteron och ingår sedan tidigare i läkemedelsförmånerna för behandling av patienter med måttliga till svåra symtom på myom (dnr 2165/2021).

Företaget ansöker vid detta tillfälle om en generell subvention för Ryeqo för den utökade indikationen vid symtomatisk behandling av endometriosis hos vuxna kvinnor i fertil ålder som tidigare behandlats med läkemedel eller operation för endometriosis, enligt indikation.

## 2 Endometriosis

---

Texten nedan utgår, där annat inte anges, ifrån produktresumén för Ryeqo [1].

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

Betydligt ovanligare är till exempel att endometriosis växer på muskulatur, i lungan eller i lungsäckan. Endometriosis brukar delas in i följande undergrupper:

- Ytlig peritoneal endometriosis (växer i bukhinnan)
- Endometriom (endometriosis i form av cystor i äggstockarna)
- Djup endometriosis (tidigare kallad djupt infiltrerande endometriosis (DIE))
- Adenomyos (endometriosis som växer in i livmoderväggen, myometriet)

En kvinna som har endometriosis uppvisar vanligtvis något eller flera av följande symtom:

- Rikliga blödningar, mellanblödningar eller kort menscykel
- Svår menstruationsvärk
- Tarmbesvär (diarré eller förstoppning)
- Miktionsbesvär (besvär associerade med tömning av urinblåsan)
- Djup dyspareuni (smärta vid samlag)
- Svårighet att bli gravid

Tarm- och miktionsbesvär är till en början vanligast i samband med menstruation. Smärtan ger en vasovagal reaktion, så patienten kan bli blek, kallsvettig, illamående, trött och föredrar att ligga ned på grund av sänkt blodtryck. En del patienter upplever allodyni (upplevd smärta utlöst av icke smärtsamt stimuli), neuropatisk smärta på grund av skadade perifera nerver samt perifer och central sensitivisering till följd av störd innervation i hela bukhinnan med ökad smärtekänslighet [1] [2].

Endometriosis är en vanlig sjukdom som drabbar ungefär var tionde kvinna i fertil ålder [3]. För att ställa diagnosen krävs som regel titthålskirurgi, vilket får till följd att det är oklart hur många kvinnor som faktiskt har sjukdomen. Prevalensen är dock betydligt högre hos kvinnor

som lider av primär infertilitet (30 procent) och hos unga kvinnor som lider av svår menstruationsvärk (50 procent) [3].

Lokalt minskade östrogennivåer i lilla bäckenet kan minska aktiviteten vid de områden utanför livmodern till vilka livmoderslemhinnan har spridit sig ("endometrioshärddar"), vilket i sin tur minskar smärtan. Hormonell behandling kan både minska östrogennivåerna och nedreglera ägglossningen. Äggstockarnas aktivitet kan i första hand nedregleras med hjälp av smärtstillande läkemedel i kombination med basal hormonell behandling. Om den farmakologiska behandlingen misslyckats eller anses olämplig, kan kirurgiska behandlingar övervägas. Även farmakologisk preoperativ behandling med gonadotropinfrisättande hormonagonist (GnRH-agonist) kan övervägas.

## 2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Endometriosis bedöms vara en sjukdom som har medelhög inverkan på patientens hälsorelaterade livskvalitet. Symtomen innefattar rikliga blödningar, svår menstruationsvärk och tarmbesvär. Omfattningen varierar mellan olika patienter, samtidigt som uppemot hälften av patienterna även kan sakna dessa helt. Utifrån den sammanställning som Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU, 2018) gjorde av endometriosis kan man dra slutsatsen att majoriteten av patienterna svarar bra på tillgängliga behandlingar [4]. Endometriosis innebär även en ökad risk för infertilitet.

Sjukdomen har lång varaktighet, vanligen fram till kvinnans menopaus (då kvinnans menstruation upphör) då den avtar eller försvinner helt. Läkemedelsterapier betraktas som symptomlindrande och operation i princip som botande, men även efter framgångsrik operation är det vanligt att besvären kommer tillbaka, även om de i normalfallet inte är ständigt närvarande.

Frekvensen, det vill säga hur ofta den genomsnittliga patientgruppen har symptom till följd av tillståndet, graderas till ständig. Medan vissa symptom, såsom de menstruationsassocierade, bättre graderas till en lägre nivå.

Endometriosis påverkar inte kvinnans livslängd.

TLV har i ett tidigare ärende, enligt TLV:s tidigare tregradiga skala, bedömt att endometriosis har måttlig till svår svårighetsgrad (dnr 1133/2011). Vilket överensstämmer med nuvarande bedömning.

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

## 3 Läkemedlet

Ryeqo är ett kombinationsläkemedel, vars verksamma ämnen är relugolix, estradiol och noretisteron. Varje tablett innehåller 40 mg relugolix, 1 mg estradiol och 0,5 mg noretisteron. EMA godkände den 30 oktober 2023 en utvidgad indikation av Ryeqo för symptomatisk behandling av endometriosis hos vuxna kvinnor i fertil ålder som tidigare behandlats med läkemedel eller operation.

### 3.1 Indikation

Ryeqo är avsett för vuxna kvinnor i fertil ålder för:

- behandling av måttliga till svåra symptom på myom.
- symptomatisk behandling av endometriosis hos kvinnor som tidigare behandlats med läkemedel eller operation för sin endometriosis.

## 3.2 Verkningsmekanism

Relugolix är en så kallad gonadotropinfrisättande hormon (GnRH)-antagonist som stoppar ägglossningen och hindrar progesteron- och minskar östrogenproduktionen. Hormoner som medverkar till tillväxt av endometriosis. Vid låga östrogennivåer riskerar dock patienten biverkningar, till exempel låg benmineraltäthet (benskörhet). Läkemedlets övriga substanser begränsar dock 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 i sig främjar tillväxt av livmoderslemhinnan med en tillhörande potentiellt ökad cancerrisk.

## 3.3 Dosering/administrering

En tablett Ryeqo ska tas en gång dagligen, ungefär vid samma tid varje dag, med eller utan mat. Tabletterna ska vid behov tas med lite vätska.

Patienter med riskfaktorer för osteoporos eller benförlust rekommenderas att genomföra röntgenabsorptometri innan behandling med Ryeqo påbörjas.

När behandlingen påbörjas ska den första tabletten tas högst 5 dagar efter påbörjad menstruationsblödning. Om behandlingen påbörjas en annan dag i menstruationscykeln kan blödningen initialt vara oregelbunden och/eller kraftig.

Graviditet måste uteslutas innan behandlingen med Ryeqo påbörjas.

Ryeqo kan användas utan avbrott. Utsättande bör övervägas när patienten går in i menopaus eftersom symptomen vid såväl endometriosis som myom går tillbaka när menopaus börjar. En undersökning av bentäthet rekommenderas efter 1 års behandling.

Om en dos missas ska läkemedlet tas så snart som möjligt och behandlingen sedan fortsätta nästa dag vid den vanliga tidpunkten.

Om dosen missas två dagar i följd eller mer, ska en icke-hormonell preventivmetod användas under följande sju behandlingsdagar [1].

## 4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Sammanställningen över behandlingsrekommendationerna nedan utgår ifrån 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) [5, 6].

Endometriosis är en östrogenberoende sjukdom, där minskade östrogennivåer lokalt i lilla bäckenet kan minska endometrioshårdarnas aktivitet, vilket i sin tur minskar smärtan. Smärtan kan också minska om ägglossningen upphör eller nedregleras, och om menstruationen upphör.

### *Basal hormonell behandling, första linjens behandling*

Hormonbehandling vid endometriosis har som behandlingsmål att minska smärta, förbättra livskvaliteten och om möjligt förhindra utbredningen av sjukdomen. Hormonell behandling, med hjälp av preventivmedel, kan både minska östrogennivåerna och nedreglera ägglossningen. Äggstockarnas aktivitet kan nedregleras med i första hand basal hormonell behandling, i form av gestagena läkemedel eller kombinerade monofasiska preventivmedel, i



kombination med smärtstillande läkemedel, såsom paracetamol och cyclooxygenase (COX)-inhibitorer.

#### *Hormonell kombinationsbehandling vid otillräcklig effekt av basal hormonell behandling, andra linjens behandling*

När 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. Vid den hormonella behandlingen eftersträvas amenorré (utebliven menstruation) och anovulation (ingen ägglossning) som tecken på att man har nått låga östrogennivåer, men ibland är det inte tillräckligt. Det kan då krävas ännu lägre östrogennivåer för att uppnå behandlingsmålen, det vill säga trots amenorré behöver man öka hormondoserna eller kombinera flera preparat.

Med hormonell kombinationsbehandling avses samtidig behandling med hormonspiral och antingen gestagen i annan form eller kombinerade monofasiska preventivmedel. En vanlig orsak till att denna kombinationsbehandling inte har tillräcklig smärtlindrande effekt är att man inte har lyckats uppnå avsedd blödningsfrihet, eller att koncentrationen av gestagener inte blir tillräckligt hög.

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 hormontterapi (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 symtomen till följd av denna.

GnRH-agonister har även en egen smärtlindrande och antiinflammatorisk effekt, som möjligen kan bidra till den smärtlindrande effekten.

Behandling med GnRH-agonister bör individualiseras och det är inte sällan nödvändigt att ge högre doser och/eller med andra intervall och annan behandlingstid än de som rekommenderas i FASS. Produktresuméerna för GnRH-agonister anger att denna behandlingstid inte bör överstiga sex månader, medan behandlingsriktlinjerna anger att en sådan behandling kan pågå i flera år. I tillägg till GnRH-agonister ges även ABT som en menopausal hormontterapi, i syfte att undvika benskörhet, bestående av östrogen och gestagen. Vid långtidsbehandling med GnRH-agonister övervakas bentätheten regelbundet vartannat år för patienter med pågående ABT-behandling och årligen, för patienter utan pågående ABT-behandling. Vid påverkan på bentäthet tar man ställning till om pågående GnRH-agonistbehandling bör modifieras eller avbrytas.

#### *Icke-farmakologisk behandling vid smärta trots basal hormonell behandling*

Tilläggsbehandling med TENS<sup>1</sup> eller akupunktur kan ge tillfällig lindring vid endometriosis och mot långvarig smärta när basal hormonell behandling och farmakologisk smärtlindring inte ger tillräcklig effekt.

#### *Kirurgiska åtgärder vid svårbehandlad endometriosis, tredje linjens 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.

---

<sup>1</sup> Transkutan elektrisk nervstimulering (TENS), är en smärtlindringsmetod som stimulerar nerverna. TENS innebär att svag ström leds genom yttlig vävnad i den smärtande kroppsdelen via elektrodplattor fästade på huden. Strömimpulsen påverkar nervsystemet och blockerar smärtsignalerna (Region Stockholm. 1177 Vårdguiden).

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.

#### *Starka opioider vid svår daglig smärta efter bedömning av en smärtspecialist*

Behandling med starka opioider kan vara lämpligt under en begränsad period i vissa fall, när patienten har svår smärta i samband med operativa ingrepp, komplikationer av ingrepp, spiralsättning, skov av själva endometriossjukdomen eller insättning av GnRH-agonistbehandling. Ett tillfälligt bruk av starka opioider kan också motiveras vid akuta svåra smärtgenombrott till följd av endometriossjukdomen. Behandlingen avgränsas i tiden och avslutas under noggrann uppföljning, för att patienten inte ska utveckla tolerans och beroende. Vilket kan förvärra smärttillståndet och påverka funktionen och livskvaliteten negativt.

## 5 Jämförelsealternativ

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

### **TLV:s diskussion**

Behandlingsriktlinjerna anger att hormonell behandling, i form av gestagena läkemedel eller kombinerade monofasiska preventivmedel, i kombination med smärtstillande läkemedel, såsom paracetamol och COX-inhibitorer, utgör första linjens behandling vid symptomatisk behandling av endometrios för vuxna kvinnor i fertil ålder. Då denna inte har haft tillräcklig effekt anges primärt, som nästa behandlingssteg, behandling med GnRH-agonister, i kombination med ABT. Kirurgi blir aktuellt främst då symtomen inte kan lindras tillräckligt med farmakologisk och icke-farmakologisk behandling.

TLV:s anlitade expert i ärendet bekräftar att behandlingsriktlinjerna, enligt ovan beskrivna och endast med få undantag, följs. Vidare, att Ryeqo kommer att användas i andra linjens behandling, det vill säga då hormonell behandling och smärtstillande läkemedel inte har haft avsedd effekt. Experten anger vidare att Ryeqo utgör ett behandlingsalternativ till GnRH-agonister.

TLV:s expert anger att endast ett fåtal patienter behandlas 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 behandling (enligt ovan beskriven) och smärtstillande läkemedel.

Enligt indikation anges att behandling med Ryeqo för endometrios ska föregås av tidigare behandling med läkemedel eller operation. Vidare anger TLV:s anlitade expert att maximal behandlingslängd med GnRH-agonister om sex månader sällan överskrids. Utifrån detta och efter sex månaders behandling med GnRH-agonister, anser TLV att inget tillägg till bästa understödjande vård (BUV, smärtstillande läkemedel vid behov) utgör relevant jämförelsealternativ. Detta då patienterna enligt indikation och innan påbörjad medicinering med Ryeqo, tidigare har behandlats med läkemedel eller operation.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer 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. Detta utifrån behandlingsriktlinjerna och att TLV:s expert anger att 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.

## 6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

### 6.1 Kliniska studier

I de randomiserade fas III-studierna SPIRIT 1 och SPIRIT 2 studerades effekt och säkerhet av dagligt administrerat relugolix i kombination med estradiol och noretisteron (Ryeqo) vid behandling av smärta associerad med endometriosis. Den öppna långtids enarmade studien SPIRIT EXTENSION utvärderade denna effekt och säkerhet över tid. För sammanfattning av de pivotala kliniska studierna, se Tabell 1.

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
<b>SPIRIT 1 [9]</b>	En internationell multicenter fas III, dubbelblindad, randomiserad, 24 veckors effekt- och säkerhetsstudie av relugolix, estradiol, noretisteron (Ryeqo). I jämförelse med 12 veckors relugolix monoterapi följt av 12 veckors behandling med Ryeqo, respektive en grupp med 24 veckors placebobehandling	Placebo	N=638, pre-menopausala kvinnor 18-54 år, vilka genomgått kirurgi eller med visuellt observerad endometriosis med eller utan konfirmerande histologi	<p>Andel patienter som uppvisade en minskning av dysmenorré vid vecka 24/behandlingsslut: 74,5 % i behandlingsarmen jämfört med 26,9 % i placebogruppen.</p> <p>Behandlingsskillnad: 47,6% (95 % KI; 39,27 %, 56,01%, p&lt;0.0001).</p> <p>Andel patienter som uppvisade en minskning av icke-menstruell bäckensmärta (NMPP) vid vecka 24/behandlingsslut: 58,5% i behandlingsarmen jämfört med 39,6% i placebogruppen.</p> <p>Behandlingsskillnad: 18,9 % (95 % KI, 9.52 %, 28.21 %, p&lt;0.0001).</p>
<b>SPIRIT 2 [9]</b>	En replikationsstudie av SPIRIT 1.	Placebo	N=623 (karaktäristika enligt ovan)	<p>Andel patienter som uppvisade en minskning av dysmenorré vid vecka 24/behandlingsslut: 75,2 % i behandlingsarmen jämfört med 30,4 % i placebogruppen.</p> <p>Behandlingsskillnad: 44,8 % (95 % KI, 39,27 %, 56,01%, p&lt;0.0001).</p> <p>Andel patienter som uppvisade en fastslagen minskning av NMPP vid vecka 24/behandlingsslut: 58,5 % i behandlingsarmen jämfört med 39,6 % i placebogruppen.</p>

				Behandlingskillnad: 23.4 % (95 % KI, 14.00 %, 32.75 %, p<0.0001).
<b>SPIRIT EXTENSION [10]</b>	En internationell multicenter fas III, öppen, enarmad, upp till 2 års förlängningsstudie av SPIRIT 1 och 2.	Placebo	N=802 (karaktäristika enligt ovan)	<p>Andel patienter med en minskning om minst 2.8 poäng (från baslinjen) i medel dysmenorré NRS-poäng och ingen ökning av analgesi var 84,8 % (95 % KI: 80,1 %, 88,8 %) efter 104 veckors behandling.</p> <p>Andel patienter med en minskning om minst 2.1 poäng (från baslinjen) i NMPP medel NRS-poäng om och ingen ökning av analgesi var 75,8 (95 % KI: 70,3 %, 80,7 %) efter 104 veckors behandling.</p>

Syftet med studierna SPIRIT 1 och SPIRIT 2 var att utvärdera effekt och säkerhet hos dagligt administrerat Ryeqo jämfört med placebo under 24 veckor hos kvinnor med dysmenorré och smärta associerad med endometriosis. SPIRIT 2 utfördes som en replikationsstudie av SPIRIT 1, utifrån US FDA:s regulatoriska krav om reproducerbarhet [11]. Patienter som deltagit i någon av de tre behandlingsgrupperna, nedan beskrivna, var berättigade att delta i SPIRIT EXTENSION-studien. Denna omfattade ytterligare upp till 80 veckors behandling med Ryeqobehandling.

SPIRIT 1 och 2-studiernas primära kombinerade effektmått:

- Definierat som de patienter som uppvisade en minskning av dysmenorré från baslinjen på minst 2,8 NRS-poäng<sup>2</sup> under de senaste 35 behandlingsdagarna utan ökad användning av analgetika (ibuprofen eller opioid).
- Definierat som de patienter som uppvisade en minskning av icke-menstruationsrelaterad bäckensmärta (NMPP) från baslinjen på minst 2,1 NRS-poäng under de senaste 35 behandlingsdagarna, utan ökad användning av analgetika (ibuprofen eller opioid).

Tröskelvärdena för de primära effektmåtten i SPIRIT-studien, minskning av respektive 2,8 NRS-poäng för dysmenorré och 2,1 NRS-poäng för NMPP, bestämdes med hjälp av statistiska metoder och patienternas övervägande om meningsfull förändring. Patienterna med en ökad användning av analgetika klassificerades som icke uppvisande av en minskning av dysmenorré respektive NMPP [12, 13].

Viktiga sekundära effektmått vid vecka 24 (förändring ifrån baslinjen), inkluderat förändring i Ryeqobehandlingsgruppen jämfört med placebogruppen, var följande: Förändring i EHP-30 smärtdomänpoäng; genomsnittlig dysmenorré NRS-poäng; genomsnittlig icke-menstruell bäckensmärta NRS-poäng; genomsnittligt övergripande bäckensmärta NRS-poäng; genomsnittliga dyspareuni NRS-poäng; andel patienter som inte använder opioider för smärta associerad med endometriosis; och andelen patienter som inte använder smärtstillande medel för smärta associerad med endometriosis (ANDE 1) eller förändring från baslinjen vid analgetikaanvändning (baserat på genomsnittligt dagligt antal piller; SPIRIT 2).

SPIRIT EXTENSION-studiens mål var att utvärdera långsiktig effekt och säkerhet upp till 104 veckors behandling med Ryeqo, vilket inkluderade de föregående 24 veckornas behandling i någon av de pivotala studierna SPIRIT 1 och 2. Primära kombinerade effektmått var, i likhet med SPIRIT 1 och 2: andel patienter med dysmenorré- respektive NMPP-respons, enligt smärtbedömningskriterierna, vid vecka 52 och 104/slutet av behandlingen (EOT), baserat på dagliga patientrapporterade NRS-poäng och ingen ökning av analgetikaanvändning.

<sup>2</sup> Numerisk skala (engelska numeric rating scale, NRS) innebär att patienten graderar sin smärta mellan 0 (ingen smärta) och 10 (värsta tänkbara smärta). Patienten kan ange siffran verbalt, markera siffran på en linjal eller sätta ett kryss på en pappersskala. NRS utgör ett validerat instrument för att ta reda på patientens självskattade smärtintensitet. Källa: Den nationella vårdhandboken, 2024, [www.vardhandboken.se](http://www.vardhandboken.se).

## Metod

Patientpopulationen innefattar pre-menopausala kvinnor i åldrarna 18–50 år med kirurgiskt eller direkt visualiserad endometrios, med eller utan histologisk bekräftelse eller enbart histologisk diagnos, som inom de senaste 10 åren varit berättigade till delta i SPIRIT 1 och 2. Patienterna hade själva rapporterat måttlig, svår eller mycket svår dysmenorré under sin senaste menstruation och måttlig, svår eller mycket svår NMPP under den senaste månaden med hjälp av Endometriosis Associated Pain Severity-poäng.

För att randomiseras krävdes en dysmenorré NRS-poäng på 4,0 eller högre under två eller fler dagar och en NMPP NRS-poäng på 2,5 eller högre, eller ett NMPP NRS-medelpoäng på 1,25 eller högre och en NMPP NRS-poäng på minst 5,0 under minst fyra dagar.

Patienter som uppfyllde tröskelvärdena för dysmenorré och NMPP under den enkelblinda placebo-inkörningsperioden randomiserades (1:1:1) till dagligen 24 veckors oralt administrerad placebo, Ryeqobehandling (relugolix 40 mg, estradiol 1 mg, noretisteron 0,5 mg), eller så kallad fördröjd Ryeqobehandling (12 veckor relugolix 40 mg i monoterapi följt av 12 veckor Ryeqobehandling). Smärtupplevelsen registrerades dagligen i en daglig e-dagbok.

Effekten och säkerheten av Ryeqo en gång dagligen hos patienter med endometrios utvärderades i två replikatstudier<sup>3</sup>, 24-veckors, multinationella, randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade studier, SPIRIT 1 och 2, på patienter i åldern 18–50 år med måttlig till svår smärta i samband med endometrios. Patienterna, pre-menopausala kvinnor, hade fått endometrios bekräftad genom direkt visualisering under operation och/eller histologisk bekräftelse och hade måttlig till svår smärta enligt bedömning baserat på en 11-punkts NRS.

Patienter som hade hormonella preventivmedel avbröt sin behandling 28 till 56 dagar innan de kunde påbörja sitt deltagande i studien. Under studietiden och ytterligare 30 dagar efter avslutad behandlingsperiod, var det tillåtet att använda endast icke-hormonella preventivmedel.

Endast studiespecifika analgetika, från nivå 1 och nivå 2, fick tas från och med den andra dagen av screeningbesöket (om detta genomfördes över mer än en dag), under inkörningsperioden och därefter under den randomiserade fasen och då endast som räddningsmedicinering. Smärtstillande mediciner intogs enbart för att kontrollera smärta och inte för profylaktiskt [14].

Patientpopulationen i SPIRIT EXTENSION definierades som alla enrollerade patienter som någon gång hade erhållit Ryeqobehandling, i denna studie.

## Resultat

Vid baslinjen använde de flesta patienterna (92,6 %) smärtstillande medel mot bäckensmärter, där 29,1 procent av patienterna i studie SPIRIT 1 och 48,4 procent av patienterna i studie SPIRIT-2 använde opioider. Övriga frekvent använda läkemedel mot endometrios var dienogest (19,4 %), p-piller med östrogen/gestagen (15,2 %) och GnRH-hämmare (7,6 %). Cirka 35 procent stod på dienogest och p-piller med östrogen/gestagen. En hög andel (83,2 %) av patienterna i SPIRIT 1 och 2 att de hade genomgått tidigare operationer/ingrepp för endometrios-behandling. En låg andel (8 %) av studiepopulationen rapporterade inte tidigare kirurgisk eller medicinsk behandling innan de inkluderades i studierna. De inkluderade patienternas medelålder var 34,2 år [1].

---

<sup>3</sup> Utifrån regulatoriska krav om reproducerbarhet av effekt utfördes två stycken studier, i replikat (US Food and Drug Administration. Referens:US department of health and human services, food and drug administration (FDA). 2019. <https://www.fda.gov/media/133660/download>).

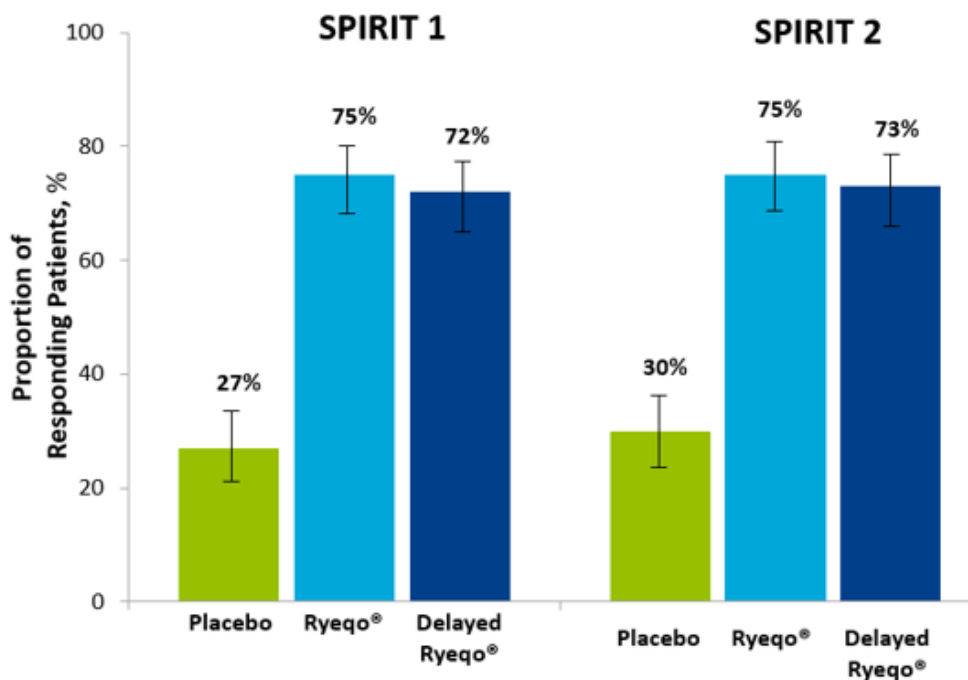
I SPIRIT 1-studien randomiserades 638 patienter och i Ryeqobehandlingsgruppen uppfyllde 158 (75 %) kriterierna för det primära kombinerade utfallsmåttet för dysmenorré jämfört med 57 (27 %) i placebogruppern (behandlingsskillnad 47,6 %, 95 % KI: 39,3–56,0;  $p < 0,0001$ ). I Ryeqobehandlingsgruppen uppfyllde 124 (58 %) kriterierna för det primära kombinerade utfallsmåttet för icke-menstruell bäckensmärta jämfört med 84 (40 %) patienter i placebogruppern (behandlingsskillnad 18,9 % 9,5–28,2;  $p < 0,0001$ ).

I SPIRIT 2-studien randomiserades 623 patienter och i Ryeqobehandlingsgruppen uppfyllde 155 (75 %) kriterierna för det primära kombinerade utfallsmåttet för dysmenorré jämfört med 62 (30 %) i placebogruppern (behandlingsskillnad 44,9 %, 95 % KI: 36,2–53,5;  $p < 0,0001$ ). I Ryeqobehandlingsgruppen uppfyllde 136 (66 %) kriterierna för det primära kombinerade utfallsmåttet för icke-menstruella bäckensmärta jämfört med 87 (43 %) i placebogruppern (behandlingsskillnad 23,4 % (95 % KI: 13,9–32,8;  $p < 0,0001$ ) [9].

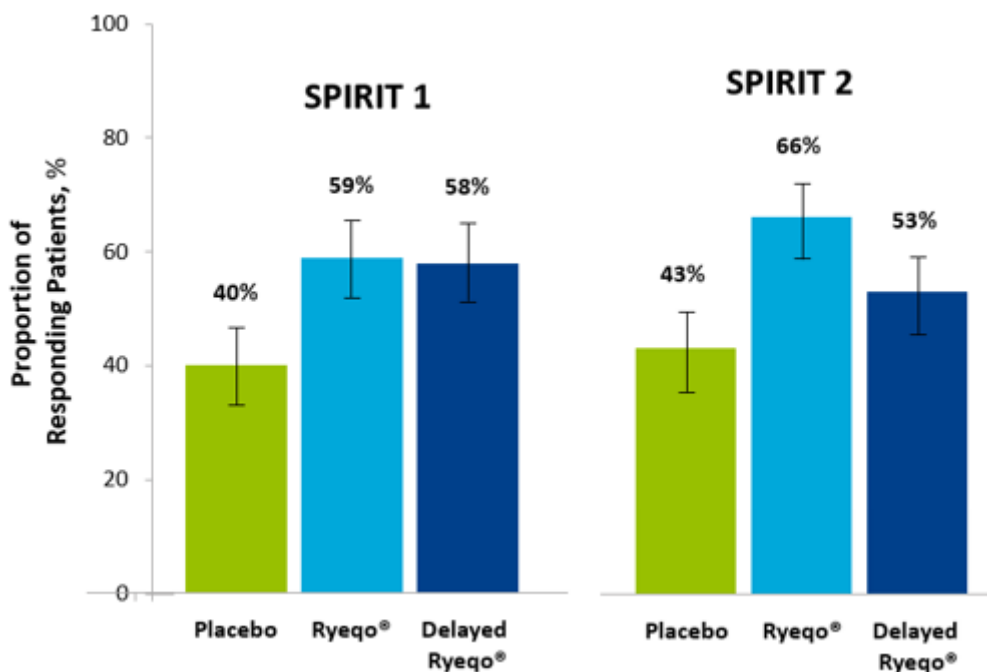
De sekundära effektmått visade med signifikans, för samtliga endpoints, på en minskad dysmenorré, NMPP, dyspareuni och övergripande bäckensmärta (OPP) och signifikant förbättrad funktion (t.ex. svårigheter med aktiviteter som att stå, sitta, gå, sova och utföra jobb runt huset) som mättes med Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30) Pain Domain Score. Av de patienter som behandlades med Ryeqobehandling behövde färre patienter opioider eller analgetika för behandling av endometriosisrelaterad smärta [9]. För sammanställning av de primära utfallsmått se Tabell 2 respektive Figur 1 och Figur 2.

Tabell 2. Resultaten för primära effektmått för SPIRIT 1 och 2.

Utfallsmått	SPIRIT 1		SPIRIT 2	
	Ryeqo (n=212)	Placebo (n=212)	Ryeqo (n=206)	Placebo (n=204)
Kombinerat primärt effektmått				
Andel patienter (%) som uppvisade en minskning av dysmenorré vid vecka 24/behandlingsslut	158 (74,5 %)	57 (26,9 %)	155 (75,2 %)	62 (30,4 %)
	Skillnad: 47,6 % (95 % KI, 39,27 %, 56,01 %, $p < 0,0001$ )		Skillnad: 44,8 % (95 % KI, 39,27 %, 56,01 %, $p < 0,0001$ )	
Andel patienter (%) patienter som uppvisade en minskning av icke-menstruell bäckensmärta (NMPP) vid vecka 24/behandlingsslut	124 (58,5 %)	84 (39,6 %)	136 (66,0 %)	87 (42,6 %)
	Skillnad: 18,9 % (95 % KI, 9,52 %, 28,21 %, $p < 0,0001$ )		Skillnad: 23,4% (95 % KI, 14,00 %, 32,75 %, $p < 0,0001$ )	



Figur 1. Andel patienter som uppvisade en minskning av dysmenorré vid vecka 24 (studiens slut).



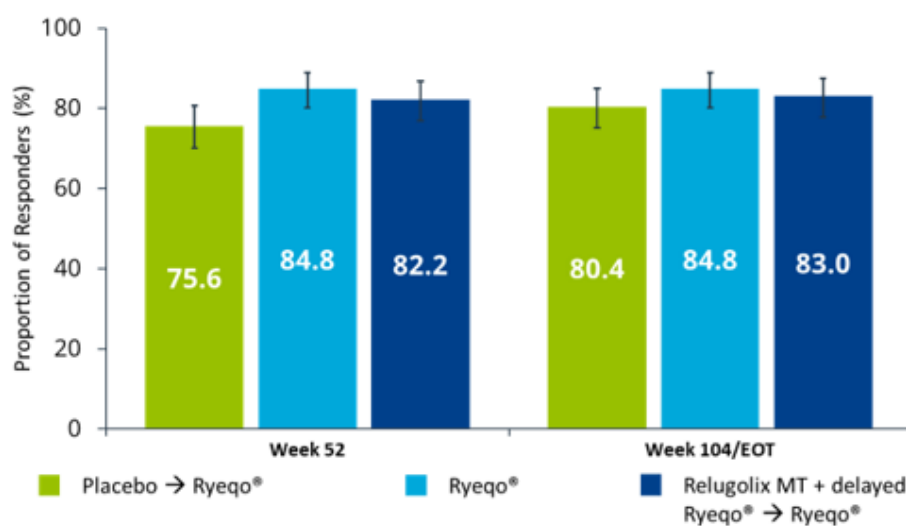
Figur 2. Andel patienter som uppvisade en minskning av icke-menstruell bäckensmärta (NMPP) vid vecka 24 (studiens slut).

Resultaten från de sekundära effektmått var i linje med detta [9].

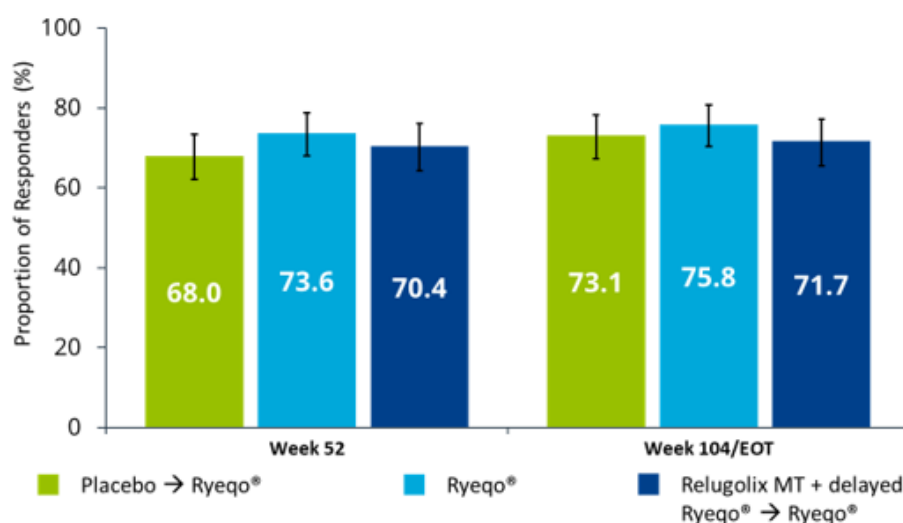
I SPIRIT-EXTENSION-studien inkluderades 802 kvinnor. Bland patienterna i Ryeqo-behandlingsgruppen, uppfyllde 84,8 procent av patienterna (95 % KI: 80,1 %, 88,8 %) tröskelvärdet för dysmenorré och 73,6 procent (95 % KI: 68,0 %, 78,7 %) tröskelvärdet för NMPP. Denna respons varade över tid till och med vecka 104/behandlingsslut (EOT): med 84,8 procent (95 % KI: 80,1 %, 88,8 %) för dysmenorré och 75,8 procent (95 % KI: 70,3 %, 80,7 %) för NMPP [10]. För sammanställning av de primära utfallsmått i SPIRIT-EXTENSION se Tabell 3 respektive Figur 3 och Figur 4.

Tabell 3. Resultaten för primära effektmått för SPIRIT EXTENSION.

	Tidigare Ryeqo-behandlingsgruppen	Tidigare placebogruppen	Tidigare fördröjda Ryeqo-behandlingsgruppen
<b>Primärt utfallsmått vid vecka 52</b>			
Andel patienter med en minskning om minst 2.8 poäng (från baslinjen) i medel dysmenorré NRS-poäng och ingen ökning av analgesi	235 (84,8 %)	208 (75,6 %)	203 (82,2 %)
Andel patienter med en minskning om minst 2.1 poäng (från baslinjen) i NMPP medel NRS-poäng om och ingen ökning av analgesi	204 (73,6 %)	187 (68,0 %)	174 (70,4 %)
<b>Primärt utfallsmått vid vecka 104</b>			
Andel patienter med en minskning om minst 2.8 poäng (från baslinjen) i medel dysmenorré NRS-poäng och ingen ökning av analgesi	235 (84,8 %)	221 (80,4 %)	205 (83,0 %)
Andel patienter med en minskning om minst 2.1 poäng (från baslinjen) i NMPP medel NRS-poäng om och ingen ökning av analgesi	210 (75,8 %)	201 (73,1 %)	177 (71,7 %)



Figur 3. Andel patienter som uppvisade en minskning av dysmenorré vid vecka 52 och vecka 104 (studiens slut).



Figur 4. Andel patienter som uppvisade en minskning av icke-menstruell bäckensmärta (NMPP) vid vecka 52 och vecka 104 (studiens slut).



## Biverkningar

Sammanfattningsvis var de vanligaste biverkningarna värmevallningar (8,3 %) och livmoderblödning (4,7 %) [1].

Listade biverkningar i Tabell 4 är klassificerade efter frekvens och organsystem. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna anges som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 4. Sammanställning av biverkningar

Biverkningar	
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	Irritabilitet
<b>Blodkärl</b>	
Vanliga	Värmevallningar
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	Dyspepsi
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga	Alopeeci, hyperhidros, nattliga svettningar
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vanliga	Livmoderblödning*, bröstcysta, minskad libido
Mindre vanliga	Avstötning av leiomyomet

\* innefattar menorrhagi (riklig och regelbunden menstruation) och metrorragi (mellanblödning mellan två menstruationer)

I studierna SPIRIT 1 och SPIRIT 2 var de vanligaste biverkningarna huvudvärk, nasofaryngit och värmevallningar. Det fanns nio rapporter om självmordstankar i studierna (två i placebo-inkörningsfasen, två i placebogruppen, två i Ryeqo-behandlingsgruppen och tre i gruppen för fördröjd Ryeqobehandling). Inga dödsfall rapporterades [9].

## 6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen

Då det saknas direkt jämförande studier mellan Ryeqo och GnRH-agonister för pre-menopausala kvinnor med måttlig till svår smärta associerad med endometriosis, har företaget inkommit med en indirekt behandling jämförelse. I denna uppskattar relativ behandlingseffekt av Ryeqo respektive GnRH-agonister utifrån resultat av separata kliniska studier där respektive behandling jämförts med bästa understödande vård (BUV). Utfallsmåtten var genomsnittlig bäcken-smärta (OPP) respektive total bäckensmärta (TPP).

Bedömningen gjordes genom att sammanföra studiespecifika relativa effekter med hjälp av en nätverksmetaanalys. Nätverksmetaanalysen för OPP inkluderade tre studier (inklusive SPIRIT 1 och 2) [15] och fyra studier för TPP (inklusive SPIRIT 1 och 2) [9].

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

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

[-----] Estimat av klinisk effekt för Ryeqo (REL-CT) i jämförelse med GnRH-agonist [-----] och placebo. Data från indirekt jämförelse av effekt på genomsnittlig bäckensmärta (OPP).

### **TLV:s diskussion**

Studierna SPIRIT 1 och 2 visar på en signifikant bättre effekt för Ryeqo, utifrån smärtbedömningskriterierna för dysmenorré respektive icke-menstruell bäckensmärta (NMPP), jämfört med placebo. TLV anser att det vetenskapliga underlag som baseras på dessa studier har lämplig design, god kvalitet och god överförbarhet till avsedd patientgrupp, enligt indikation.

SPIRIT EXTENSION visade en varaktig signifikant bättre effekt av Ryeqo, utifrån smärtbedömningskriterierna för dysmenorré respektive icke-menstruell bäckensmärta (NMPP), jämfört med placebo efter två års behandling [10].

Företaget bedömer den relativa kliniska effekten mellan Ryeqo och GnRH-agonister som likvärdig, med stöd av en indirekt jämförelse. TLV gör ingen avvikande bedömning men noterar att antagandet är förknippat med osäkerhet. Detta eftersom de redovisade konfidensintervallen (KI) avseende Ryeqos relativa effekt är breda, för jämförelsen mot GnRH-agonister redovisas ett OR på [----] med KI på [----] och för jämförelsen mot placebo redovisas ett OR på [---] med KI på [----], [-----]. TLV noterar också att studierna som den indirekta jämförelsen är baserad på har olika utformning sinsemellan. Skillnader i medicinering, olika frekvens av kirurgisk behandling liksom olika slag av bästa understödande vård kan bidra till bias vid tolkning av resultaten.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer, med stöd av en indirekt jämförelse, att Ryeqo kan antas ha jämförbar effekt med GnRH-agonister med avseende på utfallsmåtten 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 utfallsmåtten andel patienter som uppvisade en fastslagen minskning av dysmenorré (smärtsam menstruation) respektive icke-menstruell bäckensmärta (NMPP) enligt NRS-skalan.

## 7 Hälsoekonomi

---

### 7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys i form av en Markovmodell. I modellen utvärderas kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) för Ryeqo jämfört med GnRH-agonister. Företaget modellerar att behandling med GnRH-agonister pågår under tre år, och att patienter därefter behandlas med BUV bestående av första linjens basala hormonella behandling, smärtstillande läkemedel, samt därefter i vissa fall kirurgi. Den utvärderade patientpopulationen är vuxna kvinnor med endometriosis som tidigare behandlats med läkemedel eller operation för endometriosis, utan att ha fått tillräcklig effekt av denna.

Modellstrukturen består av 13 hälsotillstånd samt ytterligare ett tillstånd för död, se Figur 5. Genomsnittlig ålder vid behandlingsstart är 36,07 år och tidshorisonten fram till förväntad klimakteriedebut (är 51 år i företagets grundscenario). Patienter antas svara eller inte svara på aktuell behandling vid tre respektive sex månader efter behandlingsstart. I modellen antas att patienter som inte svarar på behandling avbryter behandlingen och förflyttas till en alternativ behandling i form av BUV eller så sätts kirurgi in. I det senare fallet hamnar patienten först i hälsotillståndet ”väntar på kirurgi” och sedan i hälsotillståndet för aktuellt kirurgiskt ingrepp. I sista hand återstår kirurgiskt ingrepp, antingen hysterektomi eller konservativ kirurgi med respektive påföljder.

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

*Figur 5: Den hälsoekonomiska modellstrukturen* - Om den initiala behandlingen är GnRH-agonist eller Ryeqo appliceras data för respons, partiell respons och icke-respons från både tre och sex månaders uppföljning enligt beslutspunkt B. Tremånaders-data används endast i aktuell modellcykel medan sexmånaders-data också används i modellen för extrapolering till senare tidpunkter. Bästa understödjande vård utvärderas endast utifrån respons och icke-respons enligt beslutspunkt C. Patienter som genomgått hysterektomi placeras i endera av hälsotillstånden stabil, återfall (recurrence) eller re-operation enligt beslutspunkt D. Patienter som genomgått konservativ kirurgi placeras i hälsotillstånd respons eller återfall med påföljande byte av behandling, beslutspunkt E.

I modellen antas en cykellängd om tre månader (halvcykelkorrigering appliceras). Företaget motiverar valet av cykellängd med att det motsvarar intervallet mellan viktiga behandlingsbeslut och även rapporteringsintervallen i de kliniska studierna SPIRIT 1 och 2.

Kostnader och effekter diskonteras med tre procent.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modellstruktur innefattar samtliga relevanta hälsotillstånd associerade med sjukdomsförloppet för endometriosis.

## 7.2 Effektmått

### 7.2.1 Klinisk effekt

Det kliniska effektmåttet i modellen är andelen patienter som svarar respektive inte svarar på behandling med Ryeqo, GnRH-agonister och BUV. Bedömningen huruvida respons uppnåtts eller inte baseras på två mått avsedda att mäta upplevd smärta, minskning av dysmenorré enligt NRS-skalan respektive icke-menstruell bäckensmärta (NMPP). Det finns även två alternativ för att mäta utfall i varje smärtekategori, respons kan bedömas antingen utifrån förändring från utgångsläget eller utifrån om de båda angivna värdena ligger under ett förutbestämt gränsvärde. I det första fallet krävs en minskning med 2,8 för dysmenorré respektive 2,1 för NMPP för respons. I det andra fallet – absolut NRS – krävs att värdena inte överstiger 4,0; dessutom får användande av smärtstillande medel inte öka.

Utfall mättes efter både tre och sex månader och det gjordes även en mätning av partiell respons efter tre månader. Samtliga mätningar används i modellen som uppskattningar av andel som patienter som svarar på behandlingen vid aktuell tidpunkt. Utfallet efter sex månader används även för extrapolering till senare tidpunkter. Resultaten för uppnådd minskning av NRS och absolut NRS redovisas i Tabell 5 och Tabell 6, respektive.

Tabell 5: Utfallsmått från SPIRIT1 och 2 mätt utifrån andel som uppnått minskning av NRS för dysmenorré på minst 2,8 och minskning av NMPP på minst 2,1.

Utfall	Ryeqo	Bästa understödjande vård
Efter sex månader	59%	26%
Efter tre månader	40%	18%
Partiell respons	31%	16%

Tabell 6: Utfallsmått från SPIRIT1 och 2 mätt utifrån andel som uppnått absolut värde på 4 för NRS för dysmenorré och NMPP utan ökat användande av smärtstillande medel.

Utfall	Ryeqo	Bästa understödjande vård
Efter sex månader	63%	29%
Efter tre månader	47%	22%
Partiell respons	26%	21%

Företaget antar likvärdig behandlingseffekt mellan Ryeqo och GnRH-agonisterna med stöd av resultat från en indirekt behandling jämförelse (se avsnitt 6.2). Företaget antar att patienter kan behandlas med GnRH-agonister i maximalt 3 år. Vidare antas patienter hoppa av behandling med en frekvens som motsvarar det som observerats i de kliniska studierna. Avhoppsfrekvensen antas vara lika stor i båda armarna men varierar över tid mellan cirka 1 och 3% per kvartal. Efter avslutad behandling sätts patienten på BUV och en andel av patienterna får sedan genomgå kirurgi. Företaget uppskattar denna andel till 37,3 procent.

I modellen antas att patienter i Ryeqoarmen behandlas med Ryeqo under hela modellens tids horisont om inte avhopp sker dessförinnan.

## TLV:s diskussion

TLV utgår från data från Socialstyrelsens årliga uppföljning för att bedöma hur stor andel av patienterna som kommer ifråga för kirurgisk behandling. År 2022 uppgick antalet operationer för endometriosis vid specialistcentra till 324 [16]. Denna siffra har legat till grund för antagandet att 4,1 procent av patienterna kommer i fråga för kirurgi efter avslutad behandling med BUV.

**TLV:s bedömning:** Företaget antar att patienter i jämförelsearmen ges GnRH-behandling i upp till tre år. Därefter antas patienter avbryta behandlingen och i stället sätts BUV in. 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 6 månader och därefter med BUV.

Företaget antar att andelen patienter som kommer i fråga för kirurgisk behandling är 37,3 procent av de som inte svarar på behandlingsalternativet BUV. TLV anser att denna uppskattning är orimligt hög givet att det årliga antalet operationer av endometriosis vid specialistcentra uppgår till endast 324.

TLV utvärderar i känslighetsanalyser såväl antagandet om maximal behandlingslängd för GnRH-agonisterna som antagandet om andel patienter som behandlas med kirurgi.

### 7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I modellen inkluderas livskvalitetsvikter för respektive hälsotillstånd enligt Tabell 7. De patienter som svarar på behandling antas ha en högre livskvalitetsvikt jämfört med de som inte svarar på behandling. Vidare antas ett kortsiktigt och långsiktigt livskvalitetsavdrag för patienter som genomgår kirurgiska ingrepp.

Företaget har hämtat data för livskvalitet från insamlade EQ-5D-5L data från de kliniska studierna. Data mappades till 3L [24, 25] varefter livskvalitetsvikter beräknades för respektive hälsotillstånd [26].

Tabell 7: Livskvalitetsvikter förknippade med modellens hälsotillstånd.

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

I modellen inkluderas även livskvalitetsavdrag för relevanta biverkningar enligt Tabell 8. Avdragen appliceras i den cykel då biverkningen inträffar i modellen. Värdena är hämtade från publicerad litteratur enligt källhänvisningen i tabellen.

Tabell 8: Förekomst av biverkningar samt livskvalitetsvikter förknippade med dem.

Hälsotillstånd	Förekomst – 3-månaderssannolikhet			Livskvalitetsavdrag	Referens
	Ryeqo	GnRH	Bästa understödande vård		
Värmevallningar	0,11%	0,22%	0,11%	-0,06	[22, 23]
Huvudvärk	0,78%	0,79%	0,22%	-0,14	[24]
Minskat libido	0,00%	0,00%	0,00%	-0,05	[25]
Depression	0,00%	0,18%	0,11%	-0,12	[25]

Högt blodtryck	0,11%	0,11%	0,00%	0,00	Antagande
----------------	-------	-------	-------	------	-----------

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det är rimligt att de patienter som svarar på behandling antas ha en högre livskvalitetsvikt jämfört med de som inte svarar på behandling. TLV noterar att den beräknade skillnaden i livskvalitet mellan de som svarar och de som inte svarar på behandling med Ryeqo är hög [---] och drivande för resultaten. TLV redovisar en separat känslighetsanalys för att belysa vikten av denna parameter.

TLV bedömer att företagets livskvalitetsavdrag efter hysterektomi är för hög. Företaget antar ett avdrag på [---] från tiden mellan operationen och klimakteriet; detta värde är högre än den smärtlindrande effekt hysterektomi antas ha på livskvaliteten [---]. Dessa antaganden ger tillsammans att hysterektomi skulle ha en netto negativ behandlingseffekt. TLV antar i stället ett livskvalitetsavdrag på [---] [23] och utvärderar antagandet i en känslighetsanalys.

## 7.3 Kostnader

### 7.3.1 Kostnader för läkemedlet

#### *Ryeqo*

Ansökt pris för Ryeqo är 1 099 kronor (AUP) för en förpackning om 28 tabletter. En tablett Ryeqo tas en gång dagligen, vilket motsvarar läkemedelskostnad på 14 338 kronor per patient och år (se Tabell 9).

Tabell 9: Läkemedelskostnader per patient för Ryeqo, AUP (SEK)

Produkt	Pris per förpackning	Styrka	Förp. stl	Rekommenderad dosering	Kostnad per dag	Kostnad per år
Ryeqo	1 099,13 kr	Filmdragerad tablett relugolix 40 mg, estradiol 1 mg och noretisteron 0,5 mg	28 tabletter	1 tablett dagligen	39,25 kr	14 337,76 kr

#### *GnRH-agonister*

Priset på GnRH-agonisterna baseras på priset på Nafarelin som är det billigaste alternativet i svensk klinisk praxis. Dessa patienter behandlas även med ABT för att begränsa förekomsten av kända biverkningar.

Tabell 10: Läkemedelskostnader per patient för GnRH-agonister, AUP (SEK)

<p>Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).</p>
---

#### *Bästa understödande vård*

Läkemedelskostnader för patienter som behandlas med bästa understödande vård redovisas i Tabell 11. Dessa behandlingsalternativ antas inte vara utbytbara och modellen använder ett medelvärde viktat mot andel patienter som använder behandlingen enligt svensk klinisk praxis. Slutligen antas användande av smärtstillande läkemedel enligt Tabell 12 för samtliga behandlingsalternativ.

Tabell 11: Läkemedelskostnader per patient för bästa understödande vård, AUP (SEK)

Produkt	Pris per förp.	Styrka	Förp. stl	Rek. dosering	Kostnad per dag	Kostnad per år	Andel patienter	Källa
Östrogen p-piller	86,45 kr		84 tabletter	1 tablett dagligen	1,03 kr	375,90 kr	39 %	[30]
Provera	201,14 kr	10 mg	100	2 tabletter dagligen	4,10 kr	1497,09 kr	13 %	[31]
Depo-Provera	99,34 kr	150 mg/ml	1	0,67	4,73 kr	1727,81 kr	13 %	[32]
Mirena	994,12 kr	20 mg				198,82	30 %	[28]
Mini-piller	193,33 kr	0,35 mg	84	1 tablett dagligen	2,30 kr	840,62	5 %	[33]

Tabell 12: Kostnad för övriga läkemedel applicerade i modellen, AUP (SEK)

Produkt	Pris per förp.	Styrka	Förp. stl	Rek. dosering	Kostnad per dag	Kostnad per år	Källa
Smärtlindrande läkemedel (Ibuprofen)	86,45 kr	400 mg	100 tabletter	3 tabletter dagligen	2,44 kr	892,93 kr	[34]

### 7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Enhetskostnader för de kirurgiska alternativen som ingår i modellen listas i Tabell 13. Kostnaden för konservativ kirurgi är ett medelvärde av kostnaderna för gynekologisk laparaskopi/öppen sterilisering samt kostnaden för operation på livmodern och adnexa (äggstockar, äggledare och livmoderns ligament). Kostnaden för hysterektomi representerar ett viktat medelvärde av kostnaden för respektive vaginal, abdominal och laparoskopisk hysterektomi. Kirurgi appliceras i modellen som ett sista behandlingsalternativ för en liten andel av de patienter som inte hjälps av BUV.

Tabell 13: Enhetskostnad för kirurgi (SEK)

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).
--

I modellen inkluderas kostnader för och förekomst av vårdbesök, tester och procedurer för såväl utvärdering av respons samt för uppföljning av behandling och efter kirurgi (se Tabell 14, Tabell 15 och Tabell 16).

Tabell 14: Enhetskostnader för vårdbesök (SEK)

Typ av besök	Kostnad	Källa[40]
Gynekolog	2 138 kr	[41-45]
Sjuksköterska	1 319 kr	[42, 46] [47]

Tabell 15: Antal besök under initiering av behandling [48, 49]

Typ av besök	Vid behandlingsstart	Vid uppföljning efter tre månader	Vid uppföljning efter sex månader
Gynekolog	1	0,75	0,25
Sjuksköterska	0	0,75	0,50

Tabell 16: Antal besök efter etablerad behandling per år [48, 49]

Typ av besök	Ryeqo	Bästa understöd-jande vård	GnRH agonist	Kirurgi
Gynekolog	0,75	0,75	0,75	0,75
Sjuksköterska	0,75	1,25	3,25	0,75

Kostnader relaterade till biverkningar av läkemedel, kirurgi, kardiovaskulära händelser och frakturer listas i Tabell 17. Förekomster av respektive biverkning för de olika behandlingsalternativen listas i Tabell 4.

Tabell 17: Kostnader relaterade till biverkningar av läkemedel, kirurgi, kardiovaskulära händelser och frakturer (SEK).

Biverkning	Kostnad	Antagande	Källa
Värmevallningar	0 kr	Ingen kostnad	[52]
Huvudvärk	82 kr	Samma som kostnaden för ibuprofen	
Minskat libido	1 319 kr	Ett besök på kvinnoklinik	
Depression	1 905 kr	Läkarbesök på vårdcentral	
Högt blodtryck	2 014 kr	Läkarbesök på vårdcentral + Lisinopril 20mg STADA	
Komplikation efter kirurgi	Kostnad	Antagande	Källa
Urinvägsinfektion	1 961 kr	Läkarbesök på vårdcentral + Bactrim (400 mg/80 mg)	[52]
Fistel	14 752 kr	Dagkirurgiskt ingrepp	
Urinretention	4 101 kr	Besök hos läkare specialiserad mot njurar och urinvägar	
Övrigt	2 080 kr	Läkarbesök på vårdcentral + Microlax 250 ml	
Övriga händelser	Kostnad	Antagande	Källa
Kardiovaskulär händelse	8 234 kr	Sjukhusbesök samt en dags inläggning på hjärtavdelning	[52]
Höftfraktur	49 081 kr	Sjukhusinläggning för höft och bäckenfraktur	

### 7.3.3 Indirekta kostnader

Företaget redovisar en scenarioanalys där indirekta kostnader i form av produktionsbortfall inkluderas enligt Tabell 18. Värdet av produktionsbortfall beräknas som antalet dagar frånvarande från arbetet på grund av sjukfrånvaro eller produktivitsbortfall multiplicerat med det uppskattade värdet av en arbetsdag, 2 274 kronor, där det senare beräknas från medelvärdet av årsbruttolönen i landet [50] dividerat med antalet arbetsdagar på ett år.

Tabell 18: Sjukfrånvaro och produktivitsbortfall per månad.

Hälsotillstånd	Sjukfrånvaro (dagar)	Produktivitsbortfall (dagar)	Källa
Respons	1,8	2,8	[51]
Icke-respons	2,4	3,5	

Vidare har företaget inkluderat kostnader till tiden för återhämtning efter kirurgi enligt Tabell 19.

Tabell 19: Sjukfrånvaro efter kirurgi.

Typ av kirurgi	Sjukfrånvaro (dagar)	Källa
Konservativ kirurgi	10	[52]



Hysterektomi	20	
Oophorektomi	20	

### TLV:s diskussion

TLV konstaterar att kirurgikostnadernas inverkan på resultatet är betydligt mindre i TLVs grundscenariö än i företagets. Detta eftersom TLV antar att förekomsten av kirurgi i den aktuella patientgruppen är betydligt lägre än vad som anges i företagets grundscenariö.

## 8 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagets grundscenariö anges Ryeqo som ett dominant behandlingsalternativ till GnRH-agonisterna för vuxna kvinnor med endometrios som tidigare behandlats med läkemedel eller operation för sin endometrios, men inte fått tillräcklig effekt av denna.

I TLVs grundscenariö skattas kostnaden per vunnet QALY för Ryeqo jämfört med GnRH-agonisterna följt av BUV, för vuxna kvinnor med endometrios som tidigare behandlats med läkemedel eller operation för endometrios, till cirka 80 000 kronor.

### 8.1 Företagets grundscenariö

#### 8.1.1 Antaganden i företagets grundscenariö

- Modellens tidshorisont är cirka 15 år. Patienternas startålder i modellen motsvarar den genomsnittliga åldern för patienter i de kliniska studierna (36,07 år) och slutåldern motsvarar menopaus (51 år)
- Jämförelsealternativet är GnRH-agonister. Patienter antas få behandling med GnRH-agonister under maximalt tre år
- Ryeqo och GnRH-agonister antas ha jämförbar effekt
- Efter avslutad GnRH-behandling antas 65,7 procent behandlas med BUV och resterande fördelas mellan konservativ kirurgi (60 procent) och hysterektomi (40 procent)
- När patienter avslutar behandling med BUV antas kirurgi som sista behandlingsalternativ med samma fördelning mellan konservativ kirurgi och hysterektomi
- Ett livskvalitetsavdrag på [---] antas efter utförd hysterektomi under modellens resterande tidshorisont
- Alla kostnader och effekter diskonteras med tre procent

#### 8.1.2 Resultatet i företagets grundscenariö

I företagets grundscenariö presenteras Ryeqo som en dominant behandlingsstrategi (kostnaden för behandling med Ryeqo är lägre och QALY-vinsten högre) för vuxna patienter med endometrios som tidigare behandlats med läkemedel eller operation jämfört med behandling med GnRH-agonister, se

Tabell 20.

Tabell 20: Resultat i företagets grundscenariö, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Ryeqo	GnRH-agonist	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[---]	[---]	43 095 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[---]	[---]	5 142 kr
Kostnader kirurgi	[---]	[---]	39 972 kr
Kostnader, totalt	[---]	[---]	- 4 355 kr
<b>Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)</b>	[---]	[---]	0,40

Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	Dominant
--	----------

### 8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört såväl deterministiska envägs-känslighetsanalyser som probabilistiska känslighetsanalyser samt ett antal scenarioanalyser.

Enligt företaget utgör tidshorisonten, diskonteringsräntan, kostnader för kirurgi (laparoskopi och hysterektomi) samt sannolikheten för respons för GnRH-agonister respektive Ryeqo är de parametrar som är drivande för resultatet.

Känslighetsanalyserna redovisas i Tabell 21.

Tabell 21: Företagets känslighetsanalyser, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
<b>Företagets grundscenario</b>		<b>- 4 355 kr</b>	<b>0,40</b>	<b>Dominant</b>
Responsdefinition (ändring från baslinjen)	Baserat på tröskelvärde	- 1 812 kr	0,41	Dominant
Behandlingstid GnRH-agonister (3 år)	5 år	- 15 829 kr	0,28	Dominant
Tid till responsevalue-ring (6 månader)	3 månader	- 3 327 kr	0,27	Dominant
Diskonteringsränta (3 %)	0 %	1 975 kr	0,51	3 869 kr
	5 %	- 7 159 kr	0,35	Dominant
Perspektiv (hälso- och sjukvård)	Samhälleligt	- 23 051 kr	0,40	Dominant
Startålder (36,07 år)	30 år	12 398 kr	0,53	23 339 kr
	40 år	- 16 821 kr	0,30	Dominant

## 8.2 TLV:s grundscenario

### 8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

De antaganden som skiljer TLV:s grundscenario från företagets är följande:

- Behandlingstiden för GnRH-agonister är maximalt sex månader, enligt behandlingsdirektiven för GnRH-agonisten Pamorelin (triptorelin). Därefter behandlas patienter med bästa understödjande vård, BUV.
- Efter avslutad GnRH-behandling antas cirka 96 procent av patienterna behandlas med bästa understödjande vård, BUV, och resterande 4 procent fördelas mellan konservativ kirurgi (60 procent) och hysterektomi (40 procent)
- Ett livskvalitetsavdrag på [---] antas efter utförd hysterektomi under modellens resterande tidshorisont, det vill säga fram till förväntad menopaus.

### 8.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

TLV:s grundscenario (se Tabell 22) presenterar Ryeqo som ett behandlingsalternativ förknippat med högre kostnader och en QALY-vinst jämfört med behandling med GnRH-agonister. Detta gäller för vuxna kvinnor med endometriosis som tidigare behandlats med läkemedel eller operation för endometriosis, men inte fått tillräcklig effekt av denna.

Tabell 22: Resultat i TLV:s grundscenario, AUP, SEK

	Ryeqo	GnRH-agonist	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	[---]	[---]	68 005 kr
Övriga sjukvårdskostnader	[---]	[---]	- 5 074 kr
Kostnader kirurgi	[---]	[---]	- 14 707 kr

Kostnader, totalt	[---]	[---]	48 224 kr
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[---]	[---]	0,60
<b>Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår</b>			<b>80 253 kr</b>

### 8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV redovisar deterministiska känslighetsanalyser utifrån alternativa estimat på parametrar med stor inverkan på resultaten (se Tabell 23).

Tabell 23 TLV:s känslighetsanalyser, AUP, SEK.

Känslighetsanalyser		Skillnad kostnader (+/-)	Skillnad QA-LYs (+/-)	Kostnad/QALY
<b>TLVs grundscenario</b>		<b>48 224 kr</b>	<b>0,60</b>	<b>80 253 kr</b>
Behandlingstid GnRH-agonister (sex månader)	1 år	46 229 kr	0,58	79 198 kr
	3 år	32 021 kr	0,46	69 490 kr
Andel patienter som får kirurgi som sista behandlingsalternativ (4,1 %)	17,9 %	29 819 kr	0,46	64 326 kr
	35,9 %	22 913 kr	0,38	60 188 kr
Livskvalitetavdrag efter utförd hysterektomi [---]	[---]	48 224 kr	0,66	73 076 kr
Diskonteringsränta för kostnader och effekter (3 %)	0 %	58 599 kr	0,72	81 468 kr
	5 %	42 799 kr	0,54	79 481 kr
Startålder (36,07 år)	30 år	58 850 kr	0,70	84 450 kr
	40 år	39 425 kr	0,51	77 390 kr
Livskvalitetförbättring för patienter som svarar på Ryeqo eller GnRH-agonister [---]	0,10	48 224 kr	0,32	152 623 kr
	[---]	48 224 kr	0,376	128 116 kr

Den parameter som har störst påverkan på resultatet är antagandet om livskvalitetsförbättring för patienter som svarar på Ryeqo eller GnRH-agonister. Vidare finns två antaganden rörande kirurgi i allmänhet och hysterektomi i synnerhet. Dess två behandlas separat i tabellen ovan och har var för sig inte så stor påverkan. Antar man däremot som företaget att en hög andel av patienterna blir aktuella för hysterektomi och att livskvalitetsförlusten för dessa blir stor; då blir den sammantagna effekten stor.

I övrigt visar känslighetsanalyserna av aktuella parametrar på en mindre resultatpåverkan.

### 8.2.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Medelhög	TLV bedömer att den hälsoekonomiska modellen på ett rimligt detaljerat sätt beskriver patienters erfarenhet av svensk klinisk praxis. TLV anser däremot att det finns en stor osäkerhet avseende hur länge den aktuella patientgruppen behandlas med GnRH-agonister idag och huruvida patienter upprepar behandling med GnRH-agonister.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		

i) Maximal behandlingstid med GnRH-agonister	Medelhög	TLV utgår från att patienter behandlas med GnRH-agonister under maximalt sex månader i enlighet med produktresumén. Det råder däremot osäkerhet om huruvida behandlingen upprepas; något som TLV inte har tagit hänsyn till i sin analys. Osäkerheten avseende behandlingstiden är betydande för resultatet men TLV:s känslighetsanalyser visar att även vid en behandlingstid med GnRH-agonister under tre år är kostnaden per vunnet QALY för Ryeqo lägre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med medelhög svårighetsgrad.
ii) Andel patienter som får kirurgi som sista behandlingsalternativ	Medelhög	En andel av patienterna antas i modellen behandlas med kirurgi (antingen hysterektomi eller konservativ kirurgi) efter att bästa understödande vård bedömts otillräcklig. TLV antar att denna andel är 4,1% utifrån förekomst av sådana kirurgier i svensk klinisk praxis. Osäkerheten i denna parameter har viss betydelse för resultatet, men TLV:s känslighetsanalyser visar att även högre uppskattningar av antal kirurgier resulterar i en kostnad per vunnet QALY som är lägre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med medelhög svårighetsgrad.
iii) Livskvalitetsavdrag efter utförd hysterektomi	Medelhög	TLV utgår från ett livskvalitetsavdrag för hysterektomi på [--] från utförd kirurgi fram till menopaus. Antagandet kommer från en nyligen genomförd studie avseende den effekt som barnlöshet har på livskvaliteten. Eftersom TLV enligt ovan antar en begränsad förekomst av dessa kirurgier blir påverkan på resultatet liten. TLV:s känslighetsanalyser visar att även alternativa (högre) estimat resulterar i en kostnad per vunnet QALY som är lägre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med medelhög svårighetsgrad.
iv) Livskvalitetförbättring för patienter som svarar på Ryeqo eller GnRH-agonister	Hög	Företaget redovisar en studie avseende livskvalitetförbättring för patienter som svarar på Ryeqo och anger att skillnaden i livskvalitet mellan de som svarar och de som inte svarar är [---]. Analysen är gjord på insamlade EQ5D-data och bedöms av TLV vara korrekt gjord. TLV:s känslighetsanalyser visar att denna parameter är av avgörande betydelse för resultatet.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	Medelhög	TLV har funnit en medelhög osäkerhet i precisionen av sina uppskattade resultat. Detta främst på grund av hög osäkerhet i beräkningen av livskvalitetförbättring för patienter som svarar på Ryeqo samt medelhög osäkerhet i övriga parametrar som driver resultaten.

### 8.3 Samlad bedömning av resultaten

I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för behandling med Ryeqo i jämförelse med GnRH-agonister till cirka 80 000 kronor för vuxna kvinnor med endometriosis som tidigare behandlats med läkemedel eller operation för endometriosis, men som inte fått tillräcklig effekt av sådan behandling.

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är medelhög. Detta beror främst på osäkerheter i antaganden om behandlingstid med GnRH-agonister i jämförelsearmen samt hur stor andel av patienterna som genomgår kirurgi efter avslutad behandling med BUV. TLV bedömer att den redovisade livskvalitetförbättringen för patienter som svarar på behandling med Ryeqo eller GnRH-agonister är hög och drivande för resultaten.

Kostnaden för behandling med Ryeqo är lägre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med medelhög svårighetsgrad. Mot bakgrund av ovanstående bedömer därför TLV att kostnaderna för användning av Ryeqo är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen även i övrigt är uppfyllda.

## **9 Regler och praxis**

---

### **9.1 Den etiska plattformen**

I förarbetena till lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (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. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

TLV gör en sammanvägning av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### **9.2 Författningstext m.m.**

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § förmånslagen. Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

## 10 Referenser

---

- [1] E. M. A. (EMA), "Produktresumén Ryeqo," 2023. [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ryeqo>.
- [2] P. Vercellini, P. Viganò, E. Somigliana, and L. Fedele, "Endometriosis: pathogenesis and treatment," (in eng), *Nat Rev Endocrinol*, vol. 10, no. 5, pp. 261-75, May 2014, doi: 10.1038/nrendo.2013.255.
- [3] D. W. Cramer and S. A. Missmer, "The epidemiology of endometriosis," (in eng), *Ann N Y Acad Sci*, vol. 955, pp. 11-22; discussion 34-6, 396-406, Mar 2002, doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02761.x.
- [4] S. b. f. m. o. s. utvärdering, "Bilaga till rapport "Endometrios – diagnostik, behandling och Bemötande"," 2018, vol. 277 1(169).
- [5] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för vård vid endometrios," 2018.
- [6] S. F. f. O. G. S. s. a.-o. r. f. e. (Endometrios-ARG), "Uppdaterade råd från Endometrios-ARG," 2021.
- [7] E. M. Agency, "Produktresumén Nafarelin ", 2023.
- [8] E. M. Agency, "Produktresumén Pamorelin," 2023.
- [9] L. C. Giudice *et al.*, "Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2)," (in eng), *Lancet*, vol. 399, no. 10343, pp. 2267-2279, Jun 18 2022, doi: 10.1016/s0140-6736(22)00622-5.
- [10] C. M. Becker *et al.*, "Two-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study," (in eng), *Hum Reprod*, vol. 39, no. 3, pp. 526-537, Mar 1 2024, doi: 10.1093/humrep/dead263.
- [11] U. F. a. D. Administration. "Demonstrating substantial evidence of effectiveness for human drug and biological products,"
- US department of health and human services, food and drug administration." <https://www.fda.gov/media/133660/download> (accessed).
- [12] M. Sciences, "CLINICAL STUDY REPORT, MVT-601-3102, in 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," 2021.
- [13] M. Sciences, "CLINICAL STUDY REPORT, MVT-601-3101, in SPIRIT 1: 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," 2021.
- [14] E. M. A. (EMA), "EPAR Public Assessment Report," 2023.
- [15] T. D'Hooghe *et al.*, "Efficacy and safety of ASP1707 for endometriosis-associated pelvic pain: the phase II randomized controlled TERRA study," (in eng), *Hum Reprod*, vol. 34, no. 5, pp. 813-823, May 1 2019, doi: 10.1093/humrep/dez028.
- [16] Socialstyrelsen. "Endometrioskirurgi." <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationell-hogspecialiserad-varld-arlig-uppfoljning/tillstandsomrade/endometrioskirurgi/> (accessed).
- [17] C. S. R. Myovant Sciences, data on file, "CLINICAL STUDY REPORT, MVT-601-3102, in 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," 2021.
- [18] C. S. R. Myovant Sciences, data on file, ", CLINICAL STUDY REPORT, MVT-601-3101, in SPIRIT 1: 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," 2021.

- [19] K. Geale, E. Saridogan, M. Lehmann, P. Arriagada, M. Hultberg, and M. Henriksson, "Repeated intermittent ulipristal acetate in the treatment of uterine fibroids: a cost-effectiveness analysis," (in eng), *Clinicoecon Outcomes Res*, vol. 9, pp. 669-676, 2017, doi: 10.2147/ceor.S143557.
- [20] M. Sculpher, A. Manca, J. Abbott, J. Fountain, S. Mason, and R. Garry, "Cost effectiveness analysis of laparoscopic hysterectomy compared with standard hysterectomy: results from a randomised trial," (in eng), *Bmj*, vol. 328, no. 7432, p. 134, Jan 17 2004, doi: 10.1136/bmj.37942.601331.EE.
- [21] W. H. O. (WHO), "The Global Burden Of Disease," 2004. [Online]. Available: [https://www.researchgate.net/publication/266153030\\_Where\\_the\\_Road\\_Ends\\_Yaws\\_Begins\\_The\\_Cost-effectiveness\\_of\\_Eradication\\_versus\\_More\\_Roads/fulltext/55edb51f08ae0af8ee18a976/Where-the-Road-Ends-Yaws-Begins-The-Cost-effectiveness-of-Eradication-versus-More-Roads.pdf](https://www.researchgate.net/publication/266153030_Where_the_Road_Ends_Yaws_Begins_The_Cost-effectiveness_of_Eradication_versus_More_Roads/fulltext/55edb51f08ae0af8ee18a976/Where-the-Road-Ends-Yaws-Begins-The-Cost-effectiveness-of-Eradication-versus-More-Roads.pdf)
- [22] G. Richter, "SPIRIT 1 & 2 Clinical Study Report, data on file," 2021.
- [23] M. Hux, C. Ng, G. L. Ortega, S. Ferrazzi, and R. Goeree, "Utility values for premenopausal women suffering from symptomatic uterine fibroids," (in eng), *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, vol. 15, no. 1, pp. 181-9, Feb 2015, doi: 10.1586/14737167.2015.965153.
- [24] R. Xu, R. P. Insinga, W. Golden, and X. H. Hu, "EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine," (in eng), *Qual Life Res*, vol. 20, no. 4, pp. 601-8, May 2011, doi: 10.1007/s11136-010-9783-5.
- [25] S. T. Wang, S. J. Johnson, D. Mitchell, A. M. Soliman, J. B. Vora, and S. K. Agarwal, "Cost-effectiveness of elagolix versus leuprolide acetate for treating moderate-to-severe endometriosis pain in the USA," (in eng), *J Comp Eff Res*, vol. 8, no. 5, pp. 337-355, Apr 2019, doi: 10.2217/cer-2018-0124.
- [26] M. C. Weinstein, J. E. Siegel, M. R. Gold, M. S. Kamlet, and L. B. Russell, "Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine," (in eng), *Jama*, vol. 276, no. 15, pp. 1253-8, Oct 16 1996.
- [27] F. A. Sonnenberg and J. R. Beck, "Markov models in medical decision making: a practical guide," (in eng), *Med Decis Making*, vol. 13, no. 4, pp. 322-38, Oct-Dec 1993, doi: 10.1177/0272989x9301300409.
- [28] TLV. "Priser och beslut databasen - Mirena 20mg / 24h." <https://www.tlv.se/beslut/sok-priser-och-beslut-i-databasen.html?product=mirena&tab=1> (accessed).
- [29] TLV, "Priser och beslut databasen - Estradot (37.5 mcg - 24 pieces.)," 2023. [Online]. Available: <https://www.tlv.se/beslut/sok-priser-och-beslut-i-databasen.html?product=estradot&tab=1>
- [30] TLV, "Periodens varor," 2023. [Online]. Available: <https://www.tlv.se/apotek/generiskt-utbyte/periodens-varor.html>.
- [31] TLV. "Priser och beslut databasen - Provera 10mg x 100 tab." <https://www.tlv.se/beslut/sok-priser-och-beslut-i-databasen.html?product=provera&tab=1> (accessed).
- [32] TLV, "Priser och beslut databasen - Depo-Provera 150 mg/ml x 67 ml." [Online]. Available: <https://www.tlv.se/beslut/sok-priser-och-beslut-i-databasen.html?product=depo-provera&tab=1>
- [33] TLV. "Priser och beslut databasen - Zoladex 3.6mg x 1." <https://www.tlv.se/beslut/sok-priser-och-beslut-i-databasen.html?product=Zoladex&tab=1> (accessed).
- [34] TLV. "Priser och beslut databasen - Ibuprofen Aristo (400mg - 100 tabl.)." <https://www.tlv.se/beslut/sok-priser-och-beslut-i-databasen.html?product=Ibuprofen%20Aristo&tab=1> (accessed).
- [35] S. K. o. Regioner, "S. Assumption that price for laparoscopy is an average of O25 (Gyn laparoscopi öppen sterilisering) and O15 (Op uter/adn vid benign sjuk)," 2022.
- [36] S. k. o. regioner, "S. Oophorectomy (KVÅ LAE20). Unit costs: - KPP Databas Somatik - publika analysrapporter 2022," 2023.
- [37] Socialstyrelsen, "Aggregated statistics - in- and outpatient care - endometriosis," 2020.

- [38] S. k. o. regioner, "S. Vaginal hysterectomy (KVÅ LCD10). Unit costs: - KPP Databas Somatik - publika analysrapporter 2022," 2023.
- [39] S. k. o. regioner, "S. Radical hysterectomy (KVÅ LCD30). Unit costs: - KPP Databas Somatik - publika analysrapporter 2022," 2023.
- [40] Socialstyrelsen, "Hysterektomi vid uterusmyomi," 2010. [Online]. Available: <https://roi.socialstyrelsen.se/fmb/hysterektomi-vid-uterusmyom/600>.
- [41] S. s. Pricelist, "Kvinnosjukvård - Öppenvård - BLÄK01 - Läkarbesök," 2023.
- [42] S. sjukvårdsregionen, "Pricelist," 2023.
- [43] S. s. Pricelist, "Kvinnosjukvård - Öppenvård - BLÄK01 - Läkarbesök," 2023.
- [44] N. England, "2021/22 National Cost Collection Data Publication," 2023. [Online]. Available: <https://www.england.nhs.uk/costing-in-the-nhs/national-cost-collection/>
- [45] N. England, "2020/21 National Cost Collection Data Publication," 2022. [Online]. Available: <https://www.england.nhs.uk/publication/2020-21-national-cost-collection-data-publication/>
- [46] K. Jones, et al, "Unit Costs of Health and Social Care 2022," 2023. [Online]. Available: [https://kar.kent.ac.uk/100519/1/Unit\\_Costs\\_of\\_Health\\_and\\_Social\\_Care\\_2022%20%287%29.pdf](https://kar.kent.ac.uk/100519/1/Unit_Costs_of_Health_and_Social_Care_2022%20%287%29.pdf)
- [47] S. s. Pricelist, "Kvinnosjukvård - Öppenvård - BSVB01 - Besök annan HS-personal," 2023.
- [48] M. S, "Clinical expert interview with Said Makari," 2023.
- [49] O. M, "Clinical expert interview with Matts Olovson," 2023.
- [50] Skatteverket, "S. Monthly wage - Riket, samtliga sektorer & yrken & kvinnor & 2022 (Statistikmyndigheten, 2023) + 31.42% of employer contributions (Skatteverket, 2021) inflated to June 2023 (Statistikmyndigheten, 2023). 2023 & 2021 2023-08-25]; inflated to June 2023." [Online]. Available: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/personalandhouseholdfinances/incomeandwealth/bulletins/householddisposableincomeandinequality/financialyearending2022>
- [51] K. E. Nnoaham *et al.*, "Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries," (in eng), *Fertil Steril*, vol. 96, no. 2, pp. 366-373.e8, Aug 2011, doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.090.
- [52] Socialstyrelsen, "Hysterektomi vid uterusmyom," 2010.



## Bilagor

### Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen)

#### **8 § första stycket**

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

**10 §** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

**11 §** Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

**15 §** 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 § 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.