TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Lynkuet (elinzanetant)

Utvärderad indikation
Behandling av måttliga till svåra vasomotoriska symtom orsakade av adjuvant endokrin behandling relaterad till bröstcancer.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut
Bifall med begränsning

Förslag till begränsning
Subventioneras endast för behandling av måttliga till svåra vasomotoriska symtom orsakade av adjuvant endokrin behandling relaterad till bröstcancer.

Förslag till villkor
Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Dnr 1797/2026

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Produkt	Lynkuet (elinzanetant), kapsel, G02CX07
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Företaget ansöker om en begränsad subvention för patienter med måttliga till svåra vasomotoriska symtom orsakade av adjuvant endokrin behandling relaterad till bröstcancer. I Sverige finns uppskattningsvis cirka [----------] patienter med vasomotoriska symtom orsakade av adjuvant endokrin behandling relaterad till bröstcancer, enligt företaget.
Företagets prognostiserade försäljning	[----------]
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	2026-11-02

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR				
Produkt	**Styrka**	**Förp.stl.**	**AIP (SEK)**	**AUP (SEK)**
Lynkuet	60 mg	24 tabletter	323,40	379,74
Lynkuet	60 mg	60 tabletter	808,50	876,96

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Stefan Borg (medicinsk utredare), Magdalena Sterky och Daniela Wikström (hälsoekonomer) 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.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	TLV bedömer att svårighetsgraden för måttliga till svåra vasomotoriska symtom (VMS) orsakade av adjuvant endokrin behandling (AET) relaterad till bröstcancer är medelhög. Bedömningen grundas på att VMS förknippad med AET har en medelhög påverkan på den hälsorelaterade livskvaliteten. Symtomen i sig (värmevallningar och svettningar) varar typiskt i några minuter men VMS kan kvarstå i åratal. VMS orsakade av AET blir betydligt intensivare, mer frekventa med en ökad allvarlighetsgrad och innebär en större symtombörda än VMS vid naturlig menopaus, med fler och mer intensiva värmevallningar och svettningar samt mer störd nattsömn. Vid måttliga och svåra VMS förekommer symtomen flera gånger dagligen. Det finns inte någon känd livslängdspåverkan till följd av VMS hos den aktuella patientpopulationen.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer, i likhet med företaget, att för patienter med måttliga till svåra VMS orsakad av AET relaterad till bröstcancer utgör ingen behandling relevant jämförelsealternativ till Lynkuet. Bedömningen görs mot bakgrund av att det saknas kliniskt relevanta behandlingsalternativ för denna patientgrupp.
Relativ effekt och säkerhet	En pivotal fas III-studie (OASIS-4) visar att elinzanetant har en statistiskt signifikant liksom kliniskt relevant bättre effekt än placebo avseende minskning av frekvens av måttliga till svåra VMS orsakade av adjuvant endokrin behandling (AET) relaterad till bröstcancer. Dessa minskningar avspeglade sig även i fördelaktiga effekter på de sekundära effektmåtten självskat-tade sömnstörningar och livskvalitet. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att den relativa effekten vid behandling med elinzanetant är bättre än vid ingen behandling. TLV bedömer att osäkerheten i resultaten, liksom den långsiktiga effekten, är medelhög. Den studerade patientpopulationen är representativ för den patientpopulation som förväntas behandlas med Lynkuet. Samtidigt som det vetenskapliga underlaget baseras på en enda klinisk studie, även om denna är pivotal och relativt stor.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där behandling med Lynkuet jämförs mot ingen behandling. Företagets hälsoekonomiska modell baseras på en kostnadsnyttoanalys i form av en markovmodell som är uppbyggd med hälsotillstånd avseende behandlingssvar och reducerade VMS per dag. TLV anser att företagets modell kan användas för att utvärdera behandling med Lynkuet. TLV justerar dock företagets antagande om att tillämpa en livstidshorisont och utgår från en tidshorisont om tio år.
Modellering av klinisk effekt	I den hälsoekonomiska analysen definieras en responder som att patienten har minskat antalet VMS om minst 50 procent jämfört med baslinjen. TLV justerar företagets antagande om att Lynkuet skulle ha en påverkan på följsamheten till den adjuvanta endokrina behandlingen och antar att följsamheten är densamma oberoende om patienten klassas som en responder eller en icke-responder.
Hälsorelaterad livskvalitet	I den kliniska studien OASIS-4 mättes livskvalitet med EQ-5D-5L, som har mappats över till EQ-5D-3L. Dessa livskvalitetsvikter används vid baslinjen och för hälsotillstånden för icke-responders. TLV justerar företagets antagande om att hämta livskvalitetsvikten för responders [----------]. TLV justerar företagets antagande och hämtar livskvalitetsvikten för responders från den kliniska studien OASIS-4.
Viktigaste kostnaderna	De viktigaste kostnaderna i analysen är läkemedelskostnaderna för Lynkuet samt kostnaderna för resursutnyttjande avseende bland annat intensivvårds-, öppenvårds- och akutbesök mellan behandlingsarmarna. Resursutnyttjandet hämtas från en [----------]. ----------]. TLV utgår från att responders och icke-responders har samma resursutnyttjande då TLV inte anser att företaget har motiverat varför resursutnyttjandet skulle skilja sig mellan responders och icke-responders.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	De största osäkerheterna i analysen är om behandling med Lynkuet förbättrar följsamheten till den endokrina behandlingen och om färre VMS per dag leder till ett lägre resursutnyttjande även när antalet VMS inte försvinner helt.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	I TLV:s grundscenario uppgår kostanden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 444 000 kronor.

Sammanvägd bedömning	TLV bedömer att det hälsoekonomiska underlaget är förknippat med viss osäkerhet. TLV bedömer dock att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Lynkuet är rimlig för ett tillstånd med medelhög svårighetsgrad.

Innehåll

1 Företagets ansökan 1

2 Vasomotoriska symtom 1

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet 2

3 Läkemedlet 3

3.1 Indikation 3
3.2 Verkningsmekanism 3
3.3 Dosering/administrering 3

4 Aktuella behandlingsrekommendationer 3

5 Jämförelsealternativ 4

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet 5

6.1 Kliniska studier 5

7 Hälsoekonomi 10

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys 10
7.2 Effektmått 11
7.2.1 Klinisk effekt 11
7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet 13
7.3 Kostnader 14
7.3.1 Kostnader för läkemedlet 14
7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande 14
7.3.3 Övriga direkta kostnader 15

8 Resultat av hälsoekonomisk analys 17

8.1 Företagets grundscenario 17
8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario 17
8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario 17
8.1.3 Företagets känslighetsanalyser 17
8.2 TLV:s grundscenario 18
8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario 18
8.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario 18
8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser och osäkerheter i resultaten 19
8.3 Samlad bedömning av resultaten 19

9 Regler och praxis 20

9.1 Den etiska plattformen 20
9.2 Författningstext m.m. 20

10 Referenser 20

Bilagor 22
Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 22

1 Företagets ansökan

Lynkuet (elinzanetant) är godkänt för behandling av måttliga till svåra vasomotoriska symtom: förknippade med menopaus eller orsakade av adjuvant endokrin behandling relaterad till bröstcancer.

BayerAB (företaget) ansöker om en begränsad subvention för behandling av måttliga till svåra vasomotoriska symtom orsakade av adjuvant endokrin behandling relaterad till bröstcancer.

2 Vasomotoriska symtom

Vasomotoriska symtom (VMS) förknippade med menopaus
Under en kvinnas fertila period, från den första menstruationen (menarke) till den sista, producerar äggstockarna östrogen i samband med äggblåseutveckling och äggmognad. Mot slutet av den fertila perioden finns ett minskande antal ägg kvar och hormonproduktionen avtar. Den period under vilken äggstockarnas funktion avtar betecknas som klimakteriet och kan pågå under några månader upp till flera år. Under klimakteriet inträffar den allra sista menstruationen, menopausen [1]. Orsaken till menopaus är att äggstockarnas östrogenproduktion minskat så mycket att livmoderslemhinnan inte längre stimuleras att växa till. Därmed finns det inte någon slemhinna som behöver stötas ut som en blödning [2]. Menopaus fastställs först när menstruationen uteblivit i minst tolv månader, det vill säga i efterhand. Medianåldern för menopaus i Sverige är 52 år [1]. Variationen är dock stor och menopausen kan inträffa redan vid 40 eller så sent som vid 58 års ålder [2].

Som en följd av sjunkande östrogennivåer under klimakteriet upplever de flesta kvinnor VMS såsom värmevallningar, svettningar och hjärtklappning, men även sömnproblem. Symtomen kan påverka livskvaliteten negativt. Svenska uppgifter gör gällande att besvären varar i genomsnitt drygt 5 år, men variationerna är stora. Ju tidigare symtomen uppträder, desto längre varaktighet och ungefär var tredje kvinna upplever så svåra besvär i klimakteriet att hon önskar behandling i någon form [1].

Värmevallningar och svettningar är de huvudsakliga symtomen vid VMS, förknippade med sjunkande östrogennivåer i klimakteriet. Orsaken till dessa tros vara att kroppens temperaturreglering i hjärnan kommer i obalans på grund av sjunkande östrogennivåer och andra hormonella förändringar i samband med klimakteriet. En värmevallning tar sig uttryck som en plötslig känsla av värme i överkroppen, särskilt i trakterna av huvudet, halsen, bröstet och den övre delen av ryggen. Värmekänslan varar typiskt i en till fem minuter, även om variationen i duration är stor. Efter värmekänslan följer ofta ymniga svettningar och ibland frossa eller skakningar (en så kallad kylvallning) samt oroskänsla. En svettning brukar vara i två till tre minuter, men det kan variera mellan några sekunder och en timme [3]. Vanligen förekommer VMS flera gånger dagligen, men kan variera från något enstaka symtom per dag till ett i timmen dygnet runt. Symtomen är särskilt vanliga nattetid. Ett typiskt veckogenomsnitt för kvinnor med VMS är 17 värmevallningar och elva nattsvettningar [4]. Enligt svenska och nordiska riktlinjer drabbas cirka 70–75 procent av alla kvinnor av värmevallningar och svettningar i samband med den naturliga övergångsåldern (naturlig menopaus) och cirka 30-35 procent drabbas av måttliga till svåra symtom [5].

VMS förknippade adjuvant endokrin behandling (AET) relaterad till bröstcancer
Bröstcancertumörer är beroende av det kvinnliga könshormonet östrogen för att växa och sprida sig. En hormonsänkande adjuvant endokrin behandling (AET) ges som tilläggsbehandling med avsikt att sänka eller helt eliminera östrogennivåerna vid bröstcancer och därigenom motverka risken för att cancern ska komma tillbaka. Vid bröstcancer ges behandlingen som tillägg till den primära behandlingen, exempelvis kirurgi, och i de allra flesta fall efter att denna har avslutats.

Behandling med AET sänker östrogennivåerna hastigt och kraftigt, vilket snabbt försätter kroppen i ett klimakterieliknande tillstånd. I samband med reduceringen av östrogen är VMS-besvär såsom värmevallningar och svettningar mycket vanliga. Men på grund av den omedelbara reduktionen/elimineringen av östrogen, är besvären (VMS) ofta betydligt mer uttalade, svåra, intensiva och påfrestande, och förekommer med högre frekvens än vid naturlig menopaus. Svåra besvär försämrar livskvaliteten avsevärt och är en vanlig orsak till att patienter avbryter den livsviktiga antihormonella behandlingen i förtid [6].

VMS-besvär orsakade av AET varierar beroende på vilken typ av endokrin behandling som avses. Det finns två huvudsakliga typer av AET: behandling med tamoxifen och behandling med aromatashämmare, såsom letrozol, anastrozol eller exemestan. [7]. Både tamoxifen och aromatashämmare kan orsaka VMS. Kliniska studier visar dock att en något mindre andel patienter som behandlas med aromatashämmare drabbas jämfört med patienter som behandlas med tamoxifen, och att symtomen ofta är mildare [8].

Medan cirka 70–75 procent av alla kvinnor drabbas av värmevallningar och svettningar i samband med den naturliga övergångsåldern, ligger incidensen vid AET på mellan 80 procent och upp till 90 procent. Studier visar att nära två tredjedelar av bröstcancerpatienter behandlade med AET klassar sina vallningar som medelsvåra till svåra [9].

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Den aktuella ansökan gäller behandling av måttliga till svåra VMS orsakade av AET relaterad till bröstcancer.

TLV:s diskussion

TLV har inte tidigare bedömt svårighetsgraden hos patienter med måttliga till svåra VMS orsakade av AET relaterad till bröstcancer. Däremot har TLV tidigare bedömt att svårighetgraden för måttliga till svåra VMS förknippade med naturlig menopaus hos patienter som har kontraindikation för menopausal hormonbehandling (MHT) eller som avbrutit MHT av medicinska skäl är låg på gruppnivå (dnr 4162/2023). Bedömningen grundades på att värmevallningar och svettningar typiskt sett är kortvariga och pågår i en till fem minuter, även om frekvensen kan variera från en till två per dygn till en i timmen. Samtidigt kan symtomen påverka livskvalitet negativt, främst genom störd nattsömn som är ett av de vanligaste och mest besvarande symtomen. Det finns ingen känd livslängspåverkan till följd av VMS förknippade med naturlig menopaus.

I den aktuella patientpopulationen uppkommer måttliga till svåra VMS till följd av AET, som ges med anledning av bröstcancern. Bröstcancer är därför en förutsättning för behandling med AET och dessa patienter hade inte haft dessa symtom om de inte hade behandlats för denna. TLV anser därför att det finns en tydlig och direkt koppling mellan det hälsotillstånd som ska behandlas i form av VMS och den bakomliggande sjukdomen bröstcancer. Mot bakgrund av detta anser TLV att bedömning av svårighetgrad för den aktuella patientpopulationen bör ske utifrån en sammanvägning av VMS orsakade av AET, med en avsevärt ökad intensitet, frekvens och allvarlighetsgrad, jämfört med vid naturlig menopaus, och den påverkan som den bakomliggande sjukdomen (bröstcancer) har på hälsotillståndet. TLV konstaterar sammanfattningsvis att patienter med VMS orsakad av AET har betydligt kraftigare mer besvärande symtom till följd av behandlingen.

Vid AET minskar östrogennivåerna, eller östrogeneffekten, hastigt och kraftigt, till skillnad från den gradvisa hormonella förändringen vid naturlig menopaus. Den snabba förändringen bidrar till att VMS vid AET blir betydligt intensivare, mer frekventa med ökad allvarlighetsgrad och innebär därmed en större symtombörda än VMS vid naturlig menopaus, med fler och mer intensiva värmevallningar och svettningar samt mer störd nattsömn. VMS vid naturlig menopaus avtar vanligtvis gradvis över tid, medan VMS orsakade av AET är kopplade till den pågående behandlingen och kan kvarstå under hela behandlingstiden (vanligtvis efter fem till tio

år). För vissa patienter kan oro för att inte kunna utföra sitt arbete som förväntat, liksom för återfall i bröstcancer, utgöra en ytterligare belastning på livskvaliteten, även om denna oro inte i sig utgör ett VMS-symtom.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att svårighetsgraden för måttliga till svåra vasomotoriska symtom (VMS) orsakade av adjuvant endokrin behandling (AET) relaterad till bröstcancer är medelhög. Bedömningen grundas på att VMS förknippad med AET har en medelhög påverkan på den hälsorelaterade livskvaliteten. Symtomen i sig (värmevallningar och svettningar) varar typiskt i några minuter men VMS kan kvarstå i åratal. VMS orsakade av AET blir betydligt intensivare, mer frekventa med en ökad allvarlighetsgrad och innebär en större symtombörda än VMS vid naturlig menopaus, med fler och mer intensiva värmevallningar och svettningar samt mer störd nattsömn. Vid måttliga och svåra VMS förekommer symtomen flera gånger dagligen. Det finns inte någon känd livslängdspåverkan till följd av VMS hos den aktuella patientpopulationen.

3 Läkemedlet

Lynkuet innehåller den aktiva substansen elinzanetant. Läkemedlet godkändes den 17 november 2025 i en central procedur av europeiska kommissionen.

3.1 Indikation

Lynkuet är avsett för behandling av måttliga till svåra VMS:

- förknippade med menopaus.
- orsakade av AET relaterad till bröstcancer.

3.2 Verkningsmekanism

Lynkuet är ett icke-hormonellt klimakterieläkemedel som minskar värmevallningar, nattsvettningar och sömnproblem. Det är en receptorantagonist som verkar genom att blockera två specifika receptorer (NK1 och NK3) i hjärnans temperaturcentrum, vilket återställer balansen i kroppens temperaturreglerande centrum.

3.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos är 120 mg (två 60 mg kapslar) Lynkuet en gång dagligen. Nyttan av långtidsbehandling ska regelbundet utvärderas eftersom varaktigheten för VMS varierar mellan olika personer och kan förändras över tid.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nedanstående sammanfattning är hämtad från på Svensk förening för obstetrik och gynekologis (SFOG) råd för menopausal hormonbehandling [10].

De flesta som upplever måttliga till svåra VMS får MHT som förstahandsbehandling. Med MHT avses systemisk hormonbehandling som består av östrogen med eller utan gestagentillägg. Det är kvinnans subjektiva klimakteriesymtom och upplevelse av hur symtomen påverkar hennes livskvalitet som avgör om hon ska erbjudas behandling. När MHT av medicinska skäl är direkt olämplig (exempelvis vid tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer), har orsakat svåra biverkningar eller när patienten själv önskar ett icke-hormonellt alternativ, rekommenderas i stället icke-hormonella alternativ.

Veoza (fezolinetant) är det enda godkända icke-hormonella läkemedlet för behandling av menopausrelaterade VMS som ingår i förmånerna. Veoza subventioneras endast för patienter som inte kan behandlas med MHT, eller där sådan behandling avbrutits av medicinska skäl. Placebokontrollerade studier har visat en minskning av antalet måttliga till svåra vallningar

och svettningar med cirka 60 procent. Bröstcancer utgör inte en kontraindikation för behandling med Veoza, men läkemedlet har hittills inte studerats hos kvinnor med AET-relaterade VMS. Veoza rekommenderas därför inte av SFOG för denna patientgrupp på grund av bristande data avseende effekt och säkerhet.

Andra icke-hormonella behandlingsalternativ som används mot VMS består av antidepressiva läkemedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). Dessa läkemedel saknar godkänd indikation för behandling av VMS och används därför off label. De har dock i korttidsstudier visat signifikant bättre effekt än placebo på VMS. Enligt SFOG finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att rekommendera escitalopram (en SSRI) eller venlafaxin (en SNRI) som behandling av VMS.

Fysisk aktivitet kan förebygga eller minska klimakteriebesvär även om det vetenskapliga underlaget för denna effekt är svagt. Eftersom fysisk aktivitet har en positiv inverkan på andra hälsorisker relaterade till östrogenbrist, såsom benskörhet, utveckling av åderförkalkning och därmed ökad risk för hjärt-kärlsjukdom, rekommenderas fysisk aktivitet i princip alltid till kvinnor i klimakteriet.

Studier har genomförts där elektroakupunktur undersöktes som behandling av VMS. En minskning av symtomen har visats men däremot kunde inga skillnader i effekt mellan elektroakupunktur och kontrollbehandling, så kallad ytlig akupunktur eller ”placeboakupunktur”, påvisas. Enligt SFOG kan akupunktur vara ett värdefullt behandlingsalternativ för kvinnor med VMS som har kontraindikation för MHT.

Det finns även receptfria växtbaserade läkemedel som innehåller läkesilverax som är godkända av Läkemedelsverket för lindring av klimakteriebesvär, såsom VMS.

5 Jämförelsealternativ

För patienter med VMS orsakad av AET relaterad till bröstcancer anger företaget att ingen behandling utgör ett relevant jämförelsealternativ. Detta eftersom Veoza, som är det enda läkemedlet med marknadsföringstillstånd för behandling av VMS som för närvarande subventioneras i Sverige, inte rekommenderas för patienter som får AET för bröstcancer.

TLV:s diskussion

För patienter med måttliga till svåra VMS orsakade av AET relaterad till bröstcancer konstaterar TLV att det utifrån gällande behandlingsrekommendationer saknas kliniskt relevanta behandlingsalternativ för dessa patienter. TLV anser att MHT inte utgör ett behandlingsalternativ för dessa patienter, eftersom syftet med AET är att sänka östrogennivåerna och MHT därmed motverkar behandlingens syfte. MHT är dessutom kontraindicerat hos patienter som har, eller löper hög risk att utveckla, hormonreceptorpositiv[1] (HR-positiv) bröstcancer.

TLV anser att Veoza inte heller utgör ett kliniskt relevant behandlingsalternativ till Lynkuet för aktuell patientgrupp. Även om vissa patienter med AET-relaterade VMS behandlas off label med Veoza, är användningen begränsad och varierar mellan regioner. Dessutom har effekt och säkerhet för dessa patienter inte studerats och behandling rekommenderas inte för aktuell patientgrupp (se avsnitt 4).

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) kan utgöra behandlingsalternativ mot svettningar och värmevallningar för kvinnor som inte vill eller kan använda hormonpreparat. Omfattningen av användningen av SSRI/SNRI är oklar, svår att belägga och sker utanför läkemedlens godkända

[1] Hormonreceptorpositiv bröstcancer betyder att cancercellerna har hormonreceptorer (HR) för östrogen eller progesteron. Det innebär att cancern är hormonkänslig och att kroppens egna könshormoner kan stimulera cancercellerna att växa.

indikationer. TLV anser att på grund av dessa osäkerheter och användning utanför godkänd indikation kan inte SSRI/SNRI utgöra jämförelsealternativ till Lynkuet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med företaget, att för patienter med måttliga till svåra VMS orsakad av AET relaterad till bröstcancer utgör ingen behandling relevant jämförelsealternativ till Lynkuet. Bedömningen görs mot bakgrund av att det saknas kliniskt relevanta behandlingsalternativ för denna patientgrupp.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Den kliniska effekten av elinzanetant på måttliga till svåra VMS förknippad med såväl naturlig som läkemedelsinducerad (AET) menopaus har studerats i det kliniska fas III-programmet OASIS[2]. Programmet utgörs av de avslutade pivotala fas III-studierna OASIS-1 och -2 [11] respektive långtidsstudien OASIS-3 [12], utförda i en generell population av postmenopausala kvinnor med måttliga till svåra VMS förknippad med naturlig menopaus. Den pågående pivotala fas III-studien OASIS-4 [13, 14] utfördes på kvinnor med måttliga till svåra VMS orsakad av AET relaterad till bröstcancer, det vill säga på aktuell patientpopulation. Studien OASIS-4 sammanfattas i tabell 1 och beskrivs i text nedan.

Tabell 1. Sammanfattning över aktuell studie (OASIS-4)

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
OASIS-4, NCT05587296, Cardoso F, 2023 [13, 14]	En pivotal dubbelblind, placebokontrollerad, parallellgrupps, randomiserad, fas III-studie. Randomiseraing 2:1 till elinzanetant (120 mg) en gång dagligen under 26 veckor, eller med placebo i 12 veckor följt av elinzanetant i 14 veckor (del A). Därefter behandlas samtliga deltagare med elinzanetant (120 mg) en gång dagligen i ytterligare 26 veckor (del B). Två års frivillig fortsatt behandling (biverkningar del C).	placebo	N = 474 elinzanetant (n = 316), placebo (n = 158). Kvinnor 18 – 70 år behandlade med AET, antingen vid konstaterad HR-positiv bröstcancer eller vid hög risk att utveckla sjukdomen, med behandlingsutlösta VMS.	Vid behandling med elinzanetant (placebo) upplevde patienterna vid vecka 4 i genomsnitt 6,5 (3,0) färre episoder av måttliga till svåra VMS per dygn (p < 0,001). Vilket motsvarar en minskning på 58,2 (26,1) procent från startvärdet. Vid behandling med elinzanetant (placebo) upplevde patienterna vid vecka 12 i genomsnitt 7,8 (4,2) färre episoder av måttliga till svåra VMS per dygn (p < 0,001). Vilket motsvarar en minskning på 69,4 (32,4) procent från startvärdet.

Metod

OASIS-4 är en pågående dubbelblind, placebokontrollerad, parallellgrupps, randomiserad, multicenter, multinationell, klinisk fas III-studie. Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till behandling med elinzanetant (120 mg) en gång dagligen vid sänggående under 26 veckor, eller med placebo i tolv veckor följt av elinzanetant i 14 veckor (totalt 26 veckor, del A).

[2] Overall Assessment of efficacy and Safety of elinzanetant In patients with vasomotor Symptoms (OASIS)

Därefter behandlas samtliga deltagare med elinzanetant (120 mg) en gång om dagen i ytterligare 26 veckor (del B). Studien förlängdes därefter med ytterligare två år (del C) för att ge studiedeltagarna möjlighet att frivilligt fortsätta behandlingen med elinzanetant och för att göra läkemedlet tillgängligt för förskrivning. Under del C registreras endast biverkningar.

OASIS-4 inkluderade kvinnor i åldern 18 till 70 år med behandlingsutlösta VMS under pågående AET för antingen konstaterad HR-positiv bröstcancer eller vid hög risk att utveckla sjukdomen. Deltagarna skulle ha stått på en stabil AET-dos i minst sex veckor före inkludering, och behandlingen förväntades pågå under hela studietiden. De tillåtna hormonbehandlingarna (AET) var antingen tamoxifen eller aromatashämmare. Båda läkemedlen fick tas som de var eller kombineras med GnRH-analoger (en typ av hormonsänkande medicin).

Patienterna skulle ha registrerat minst 35 måttliga till svåra VMSpisoder (inklusive nattliga symtom) i den elektroniska patientdagboken under de sju sista dagarna före studiestart.

De primära effektmåtten var genomsnittlig förändring av daglig frekvens av måttliga till svåra VMS från baslinjen till vecka fyra och vecka tolv. För att registrera frekvensen och svårighetsgraden av VMS användes en elektronisk dagbok där patienterna dagligen registrerade sina symptom, liknande de dagböcker som frekvent används i andra kliniska prövningar med deltagare som upplever VMS (HFDD[3]) [15]. Deltagarna noterade antalet vallningar av mild (känsla av värme utan svettning), måttlig (känsla av värme med svettning) och svår (känsla av värme med svettning som tvingade fram ett avbrott i aktiviteten) grad som de upplevde under natten (morgondagbok) och dagen (kvällsdagbok) [16]. Sekundära effektmått inkluderade att utvärdera effekten av elinzanetant på sömnstörningar (PROMIS SD SF-8b), samt livskvalitet i samband med menopaus (MENQOL) från baslinjen till vecka 12.

Resultat

I OASIS-4 randomiserades totalt 474 kvinnor i åldern 18 - 70 år med, eller med hög risk att utveckla, hormon-receptorpositiv bröstcancer och med VMS orsakade av AET i förhållandet 2:1 till behandling med elinzanetant (120 mg, n = 316) respektive placebo-elizanetant (n = 158) en gång dagligen vid sänggående. Samtliga deltagare behandlades med tamoxifen (55 %) alternativt aromatashämmare (45 %), med eller utan behandling med GnRH-analoger. Patienterna skulle ha registrerat minst 35 måttliga till svåra VMS-episoder (inklusive nattliga symtom) i den elektroniska patientdagboken under de sju sista dagarna före studiestart.

Resultaten för OASIS-4 baseras på publicerade ettårsdata (del A och del B) och i rapporten från den kliniska studien (med databaslåsning 9 december 2024) [13, 17]. För en sammanställning av genomsnittlig daglig förändring av frekvensen av måttliga till svåra VMS från baslinjen till vecka fyra och tolv se tabell 2 [18].

[3] Hot flash daily diary (HFDD), som är en välkänd och vetenskapligt utvärderad mätmetod för att mäta frekvens och svårighetsgrad av vasomotoriska symtom (VMS) vid kliniska prövningar.

Tabell 2. Genomsnittlig daglig förändring av frekvensen av måttliga till svåra VMS från baslinjen till vecka 4 och 12 (OASIS-4).

Parameter	OASIS-4	
	Elizanetant 120 mg (n=316)	Placebo (n=158)
Per dygn		
Baslinje		
Genomsnitt (SD)	11,41 (6,89)	11,52 (6,43)
Förändring från baslinjen till vecka 4		
LS-medelvärde (SE) LS-medelvärde skillnad mot placebo (SE) 95 % KI p-värder	-6,47 (0,26) -3,48 (0,44) -4,35; -2,61 p-värde<0,0001	-2,99 (0,36)
Förändring från baslinjen till vecka 12		
LS-medelvärde (SE) LS-medelvärde skillnad mot placebo (SE) 95 % KI p-värder	-7,53 (0,25) -3,38 (0,43) -4,21; -2,54 p-värde <0,0001	-4,16 (0,35)

KI: konfidensintervall, LS-medelvärde: minsta kvadratmedelvärdet beräknat från en blandad modell för upprepade mätningar av kovariansanalys, SD: standardavvikelse, SE: standardfel

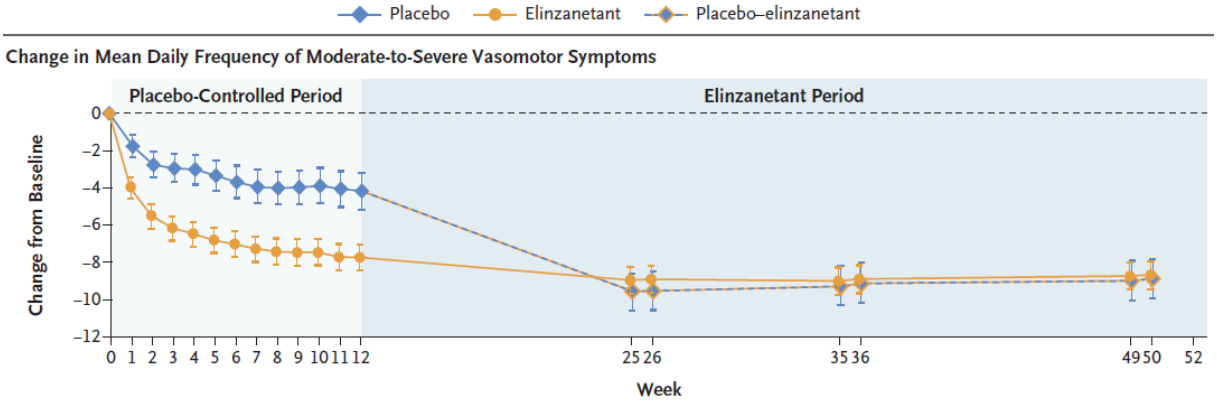
Behandling med elinzanetant minskade vid vecka 4 antalet måttliga till svåra vallningar med i snitt 6,5 episoder per dag (58,2 % från baslinjen), jämfört med en minskning på 3,0 episoder per dag (26,1 %) för placebo. Den genomsnittliga skillnaden mellan grupperna var 3,5 episoder per dag till förmån för elinzanetant ($p < 0,001$). Vid vecka 12 var minskningen 7,5 episoder per dag (69,4 %) med elinzanetant och 4,2 episoder per dag (32,4 %) med placebo, vilket gav en statistiskt säkerställd skillnad på 3,4 episoder per dag ($p < 0,001$) [17].

Avseende sömnstörningar (sekundärt effektmått) uppvisade elinzanetant jämfört med placebo en statistiskt säkerställd minskning från baslinjen till vecka tolv (LS-medelvärde: -6,1; 95 % KI: -7,5, -4,8; $P < 0,0001$). Efter vecka tolv, när de deltagare som ursprungligen hade randomiserats till placebo hade gått över till elinzanetant 120 mg var den numeriska minskningen i gruppen som fick placebo och elinzanetant jämförbar med den som observerades i gruppen som fick elinzanetant vid vecka 26, och den kvarstod fram till vecka 52 i båda behandlingsarmarna. Sammanfattningsvis visar en minskning med -6,1 enheter en statistiskt säkerställd förbättring av sömnen för patienter som fått elinzanetant jämfört med placebo efter tolv veckors behandling [13].

Avseende klimakterierelaterad livskvalitet (MENQOL, sekundärt effektmått) var det genomsnittliga totala MENQOL-poängtalet vid baslinjen i elinzanetantgruppen respektive placebogruppen 4,8 (95 % KI: 4,7; 5,0) och 4,8 (95 % KI: 4,6; 5,0), vilket indikerar en måttlig påverkan på den menopaus-specifika livskvaliteten. Från baslinjen till vecka tolv var den genomsnittliga förändringen av den totala MENQOL-poängen −1,3 poäng (95 % KI: −1,4; −1,2) hos patienter som fick elinzanetant och −0,5 poäng (95 % KI: −0,7; −0,3) hos patienter som fick placebo, där en minskning av den totala MENQOL-poängen indikerar en förbättring av den menopausrelaterade livskvaliteten. Jämfört med placebo uppvisade elinzanetant 120 mg en statistiskt säkerställd minskning av den genomsnittliga totala MENQOL-poängen från baslinjen till vecka tolv (LS-medelvärde: -0,7; 95 % KI: -0,9; -0,5; $P < 0,0001$) [13].

Långtidsdata efter 50 veckors behandling
I den pågående OASIS-4-studien visar nyligen publicerade data efter 50 veckors behandling (n = 395) att behandling med elinzanetant jämfört med placebo ger en ihållande effekt över tid, se figur 1 [13].

Figur 1. Genomsnittlig daglig förändring av frekvensen av måttliga till svåra VMS från baslinjen till vecka 50 (OASIS-4).



Biverkningar

Vid behandling med elinzanetant är de vanligaste biverkningarna (≥ 5 %) för VMS förknippade med menopaus: huvudvärk (7,8 %) och trötthet (5,0 %) och för VMS orsakad av adjuvant endokrin behandling: trötthet (14,2 %), somnolens (dåsig, sömnig eller onormalt trött, 9,5 %), diarré (7,1 %), depression (6,2 %) och muskelkramper (5,2 %).

TLV:s diskussion

Baserat på effektdata från den pågående studien OASIS-4 anser TLV att en statistiskt signifikant kliniskt relevant gynnsam behandlingseffekt av elinzanetant visats jämfört med placebo, avseende minskad frekvens av VMS vid vecka fyra och tolv orsakade av AET relaterad till bröstcancer. Detta utifrån att USA:s livsmedels- och läkemedelsmyndighet (FDA) definierar en kliniskt relevant minskning av frekvens utifrån en minskning med minst två måttliga till svåra värmevallningar per dygn (14 per vecka) utöver den minskning som observeras med placebo [19]. Preliminära data visar på en positiv behandlingseffekt över tid samtidigt som den utgår ifrån endast en om än relativt stor studie (OASIS-4, n = 395). Dessutom observerades en relevant förbättring jämfört med placebo avseende de två viktigaste sekundära effektmåtten patientrapporterade utfall (PRO) gällande sömnstörningar och klimakteriets inverkan på hälsorelaterad livskvalitet [13, 19].

Den studerade patientpopulationen är enligt TLV representativ för de patienter som kommer att behandlas med Lynkuet i svensk klinisk praxis. Detta utifrån att samtliga studiedeltagare hade konstaterad, alternativt med hög risk att utveckla, HR-positiv bröstcancer med behandlingsutlösta VMS under pågående AET. TLV anser att osäkerheten i resultaten är hög, främst avseende bedömningen av den långsiktiga effekten, då endast en ännu ej avslutad studie ligger till grund för bedömningarna. Samtidigt har tidigare publicerade långtidsdata visat en positiv behandlingseffekt av Lynkuet jämfört med placebo (signifikant men inte kliniskt relevant), hos patienter med VMS orsakade av naturlig menopaus, efter 12 veckors behandling med en ihållande effekt efter 50 veckors behandling (studie OASIS-3) [12].

TLV:s bedömning: En pivotal fas III-studie (OASIS-4) visar att elinzanetant har en statistiskt signifikant liksom kliniskt relevant bättre effekt än placebo avseende minskning av frekvens av måttliga till svåra VMS orsakade av adjuvant endokrin behandling (AET) relaterad till bröstcancer. Dessa minskningar avspeglade sig även i fördelaktiga effekter på de sekundära effektmåtten självskattade sömnstörningar och livskvalitet. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att den relativa effekten vid behandling med elinzanetant är bättre än vid ingen behandling.

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten, liksom den långsiktiga effekten, är medelhög. Den studerade patientpopulationen är representativ för den patientpopulation som förväntas behandlas med Lynkuet. Samtidigt som det vetenskapliga underlaget baseras på en enda klinisk studie, även om denna är pivotal och relativt stor.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys i form av en markovmodell där kostnader och effekter för Lynkuet jämförs med ingen behandling vid behandling av vuxna med måttliga till svåra vasomotoriska symtom (VMS) orsakade av adjuvant endokrin behandling relaterad till bröstcancer. Den genomsnittliga åldern vid behandlingsstart antas uppgå till [--] år.

Modellen består av [----] hälsotillstånd, inklusive ett hälsotillstånd för ”död” (se Figur 2). Samtliga patienter antas starta i [----------]. Patienterna antas stanna i detta hälsotillstånd under [----------]. Därefter kan patienterna förflyttas till hälsotillstånden ”responder” respektive ”icke-responder” beroende på om de svarar på behandling eller inte, oavsett i vilken av behandlingsarmarna patienten befinner sig i. Patienter som avbryter behandling med Lynkuet antas förflytta till hälsotillstånden [----------]. En andel av de patienter som svarat på Lynkuet fortsätter dock att ha [----------]. [----------]. Patienter som avlider övergår till hälsotillståndet död.

I modellen [----------]. I modellen tillämpas halvcykelkorrektion och ett livstidsperspektiv appliceras som tidshorisont. Kostnader och effekter diskonteras med tre procent.

Företaget antar att behandling med Lynkuet leder till färre värmevallningar som i sin tur leder till en ökad livskvalitet, något högre överlevnad eftersom den endokrina behandlingen antas fullföljas i högre utsträckning samt ett lägre resursutnyttjande än patienter som inte får någon behandling.

Figur 2. Den hälsoekonomiska modellstrukturen.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

* [----------].

** Förkortningar: EZN – elinzanetant. PCB – placebo. VMS – vasomotoriska symtom (t.ex. värmevallningar och nattliga svettningar)

TLV:s diskussion
TLV anser att företagets tillämpning av en livstidshorisont i den hälsoekonomiska analysen inte är rimlig. Detta mot bakgrund av att patienter som är aktuella för behandling med Lynkuet samtidigt står på adjuvant endokrin behandling, vilket i genomnitsnitt varar i över fem år, men som längst under tio års tid [20]. I den hälsoekonomiska modellen antas cirka [----------] av patienterna stå på behandling i fem år och cirka [---] procent stå på behandling i tio år. Vidare har företaget inte visat att behandling med Lynkuet har någon mortalitetspåverkan, se avsnitt 7.2. Mot bakgrund av detta justerar TLV tidshorisonten till tio år, men visar i känslighetsanalyser hur resultatet påverkas vid olika antaganden om tidshorisonten.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modellstruktur inkluderar relevanta hälsotillstånd som är förknippade med vasomotoriska symtom (VMS) och fångar kostnader och effekter förknippade med de olika hälsotillstånden för dessa patienter. Däremot anser TLV att företagets val av varierande cykellängd medför en osäkerhet då övergångssannolikheter, kostnader och livskvalitet beräknas över olika tidsintervall. TLV utgår dock från företagets modellering av olika cykellängder i sitt grundscenario.

Vidare bedömer TLV att en tidshorisont på tio år är mer relevant att utgå från i sitt grundscenario då endokrin behandling ges i maximalt tio år och att behandling med Lynkuet inte har bevisats ha någon mortalitetspåverkan.

7.2 Effektmått

7.2.1 Klinisk effekt

Effekten i företagets hälsoekonomiska modell baseras på andelen patienter som uppnår en minskning av antalet VMS per dag. I den hälsoekonomiska analysen definieras en patient som svarar på behandling (responder) som en patient som har minskat antalet värmevallningar per dag om minst 50 procent jämfört med baslinjen i enlighet med den kliniska studien OASIS-4 (se tabell 3)

Tabell 3. Andelen patienter som svarar på behandling i respektive behandlingsarm i den kliniska studien OASIS-4.

	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]
Lynkuet	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]	[--------]
Placebo	27,0%	31,4%	35,8%	-	-	-

I modellen antas att patienter bibehåller den effekt som uppmättes vid [---------] i den kliniska studien genom hela modellens tidshorisont. Förflyttningar mellan de olika hälsotillstånden efter [---------] i modellen baseras på att patienten avbryter behandling med Lynkuet och till följd av det förlorar sitt behandlingssvar.

Eftersom det saknas data för placebo-gruppen efter [---------] baserar företaget patienternas förflyttningar i jämförelsearmen på hur patienterna i placebo-gruppen avbröt alternativt förlorade behandlingssvar mellan [----------] i den kliniska studien.

Behandlingsavbrott
Företaget baserar behandlingsavbrottet i den hälsoekonomiska analysen på den kliniska studien OASIS-4. Behandlingsavbrottet delas upp beroende på om patienten svarar på behandling (responder) eller inte (icke-responder). Alla patienter som avbryter den adjuvanta endokrina behandlingen antas avbryta behandling med Lynkuet.

Tabell 4. Andel patienter som avbryter behandling i OASIS-4 studien fördelat på om patienten är responder eller icke-responder.

	Lynkuet		Placebo	
	[----------]	[----------]	[----------]	[----------]
[----------]	[-------]	[-------]	[-------]	[-------]
[----------]	[-------]	[-------]	[-------]	[-------]
[----------]	[-------]	[-------]	[-------]	[-------]
[----------]	[-------]	[-------]	[-----]	[-----]
[----------]	[-------]	[-------]	[-----]	[-----]
[----------]	[-------]	[-------]	[-----]	[-----]
[----------]	[-------]	[-------]	[-----]	[-----]
[----------]	[-------]	[-------]	[-------]	[-------]

Behandlingsavbrott efter [----------] extrapoleras baserat på behandlingsavbrottet som rapporterades mellan [----------] i den kliniska studien. Detta till följd av att det saknas studiedata efter [--------]. Företaget argumenterar att det inte är relevant att inkludera behandlingsavbrott mellan [----------], då det var fler patienter som avbröt behandling under den första delen av den kliniska studien till följd av exempelvis biverkningar.

Adjuvant endokrin behandling
I modellen antas alla patienter stå på adjuvant endokrin behandling tills dess att patienten hamnar i hälsotillståndet ”post-endocrine treatment”. Patienter som har avbrutit den adjuvanta endokrina behandlingen antas inte längre ha några VMS eftersom det var behandlingen som orsakade den. Enligt företaget ska patienter stå på endokrin behandling i minst fem år, i vissa fall kan behandlingen pågå i upp till 10 år. I den hälsoekonomiska modellen antas [----------] av patienterna stå på endokrin behandling i fem år och [----------] stå på behandling i tio år.

Företaget antar att patienter som behandlas med Lynkuet fullföljer sin endokrina behandling i högre utsträckning ([----------]) än patienter som inte får behandling ([----------]. Detta till följd av att Lynkuet minskar antalet värmevallningar per dag vilket gör det mer hanterbart för patienter att fortsätta sin endokrina behandling.

Mortalitet
Företaget inkluderar mortalitetsrisker för normalbefolkningen (justerad för ålder och kön) i den hälsoekonomiska analysen och hämtar denna från Statistikmyndigheten SCB. I modellen antas ha en ökad mortalitetsrisk jämfört med normalbefolkningen. Den ökade mortalitetsrisken beror på risken att patienten får ett återfall i sin sjukdom (bröstcancer). Den ökade mortalitetsrisken hämtas från en studie av [----------] [21], [----------].
I modellen antas patienter som inte fullföljer den endokrina behandlingen ha en högre mortalitetsrisk än patienter som fullföljer den endokrina behandlingen då risken för att få ett återfall av sjukdomen ökar, se Tabell 5.

Tabell 5. Den ökade mortalitetsrisken jämfört mot normalbefolkningen för respektive hälsotillstånd.

Hälsotillstånd	Bröstcancer mortalitetsrisk över 10 år
VMS	[-----]
På behandling – responder	
På behandling – icke-responder	
Inte på behandling – responder	
Inte på behandling – icke-responder	
Avbruten endokrin behandling	[-----]
Fullföljd endokrin behandling	[-----]

TLV:s diskussion
TLV anser att företagets antagande om att följsamheten till den adjuvanta endokrina behandlingen skulle skilja sig mellan behandlingsarmarna är förknippad med osäkerhet. Företaget

argumenterar att patienter som avbryter behandling med Lynkuet skulle medföra att patienten även löper större risk att avbryta den adjuvanta endokrina behandlingen. I den kliniska studien redovisas inget samband mellan att avbruten behandling med Lynkuet skulle leda till att fler patienter skulle avbryta den adjuvanta endokrina behandlingen. Författarna till publikationen av den kliniska studien skriver att det skulle kunna finnas ett samband mellan att en patient som har flera VMS per dag i högre grad skulle vara mer benägen att avbryta den adjuvanta endokrina behandlingen. Detta har dock inte visats och TLV anser att detta antagande även saknar stöd i den kliniska studien. TLV justerar därför företagets antagande om att följsamheten till den adjuvanta endokrina behandlingen skulle skilja sig mellan behandlingsarmarna och sätter följsamheten till densamma ([----------]) för behandlingsarmarna i den hälsoekonomiska analysen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företaget inte har kunnat visa att avbruten behandling med Lynkuet skulle påverka följsamheten till den adjuvanta endokrina behandlingen. TLV justerar därför företagets antagande om att följsamheten skulle skilja sig åt och antar att den är densamma mellan behandlingsarmarna. Detta medför att det inte är någon skillnad i mortalitet mellan behandlingsarmarna.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget antar att patienter som svarar på behandling med Lynkuet har en högre livskvalitet än patienter som inte svarar på behandling. Detta till följd av att antalet värmevallningar patienten har per dag minskar.

I den kliniska studien OASIS-4 mättes livskvalitet med instrumentet EQ-5D-5L (se tabell 6). Företaget har sedan mappat över dessa livskvalitetsvikter till EQ-5D-3L med hjälp av Hernandez-Alva [22], se tabell 6. För hälsotillstånden VMS och icke-responders använder företaget den livskvalitetsvikt som uppmättes i den kliniska studien. För patienter som klassas som responders baseras i stället livskvalitetsvikten på [----------][23]. Företaget motiverar detta med de anser att instrumentet EQ-5D inte fångar värmevallningars påverkan på livskvalitet för patienter som svarar på behandlingen. [----------
----

Inte på behandling – icke-responder	[------]	OASIS-4
Avbruten endokrinbehandling	[------]	[----------] [24]
Fullföljd endokrinbehandling	[------]	

TLV:s diskussion

TLV anser att företagets val att frångå den livskvalitetsvikt som har uppmätts i den kliniska studien för patienter som är responders bidrar till en ökad osäkerhet gällande skattningen av livskvalitet i den hälsoekonomiska analysen. TLV anser att företagets argument att EQ-5D inte fångar sjukdomens påverkan på livskvalitet inte är rimlig då man använder livskvalitetsvikter baserade på EQ-5D för icke-responders. Det går inte att utesluta att instrumentet EQ-5D inte fullt ut fångar sjukdomens påverkan på livskvalitet. [----------]. TLV anser därför att detta medför att det kan finnas skillnader över hur representativ den rapporten är på denna aktuella patientgrupp i nuvarande ansökan. Eftersom patienter med VMS orsakade av adjuvant endokrin behandling generellt har fler värmevallningar per dag samt att de kan vara svårare än [----------].

TLV anser att det är positivt att man har mätt livskvalitet för både icke-responders och responders i den kliniska studien och väljer därför att utgå från dessa vikter i TLV:s grundscenario. Patienter som klassas som responders antas därmed ha en livskvalitetsvikt om [-------]. TLV redovisar även i känslighetsanalyser hur antaganden om livskvalitet påverkar resultatet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företaget har överskattat livskvalitetsvikten för responders i den hälsoekonomiska analysen och att det inte är rimligt att använda det samband som har redovisats i [----------] på den aktuella patientgruppen. TLV justerar därför TLV livskvalitetsvikten för patienter som är responders och använder den uppmätta livskvalitetsvikten för dessa patienter från den kliniska studien OASIS-4.

7.3 Kostnader

7.3.1 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Lynkuet är 876,96 kronor (AUP) för en förpackning med 60 kapslar i styrkan 60 mg. Rekommenderad dosering för Lynkuet är två kapslar dagligen. Detta motsvarar läkemedelskostnad om 29,23 kronor per patient och dag eller 10 677 kronor per patient och år.

Tabell 8. Kostnader för läkemedlet, SEK (AUP).

Produkt	Pris per förpackning	Styrka	Förp.stl.	Rekommenderad dosering	Läkemedelskostnad per dag	Läkemedelskostnad per patient och år*
Lynkuet	876,96 kr	60mg	60 kapslar	Två tabletter per dag	29,23 kr	10 677 kr

*Baseras på 365,25 dagar

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I den hälsoekonomiska analysen utgörs resursutnyttjande bland annat av kostnader för slutenvårdsbesök, öppenvårdsbesök och akutbesök. Dessa hämtas från en amerikansk [----------]. Studien undersökte sjukvårdsanvändning associerad med VMS samt följsamhet till endokrin behandling bland patienter med bröstcancer. I studien delas patienter upp i två patientgrupper; med VMS och utan VMS. [----------]. Patienter som inte svarar på behandling (icke-responders) och som därmed fortfarande har VMS antar företaget ha samma resursutnyttjande som gruppen

med VMS i [----------]. Patienter som inte längre står på adjuvant endokrin behandling (hälsotillståndet ”post-endocrine therapy”) antas inte längre ha några VMS och dessa patienter antas därför ha samma resursutnyttjande som patienter utan några VMS.

I företagets grundscenario antas patienter som svarar på behandling (responders) ha färre VMS än patienter som inte svarar på behandling (icke-responders). I den hälsoekonomiska analysen har patienter som är responders dock kvar ett antal VMS per dag, men företaget utgår från att deras resursutnyttjande är densamma som patienter utan några VMS [----------].

Företaget använder Södra sjukvårdsregionens prislista 2025 för att hämta kostnaden för resursanvändning se tabell 9.

Tabell 9. Kostnader för resursanvändning, SEK.

Vårdresurs	Enhetskostnad	Källa
[----------]	[----------]	Södra sjukvårdsregionen prislista 2025
[----------]	[----------]	
[----------]	[----------]	
[----------]	[----------]	
[----------]	[----------]	
[----------]	[----------]	
[----------]	[----------]	[----------]
[----------]	[----------]	Södra sjukvårdsregionen prislista 2025
[----------]	[----------]	
[----------]	[----------]	
[----------]	[----------]	[----------]
[----------]	[----------]	

7.3.3 Övriga direkta kostnader

Kostnader för adjuvant endokrin behandling
I modellen inkluderas kostnader för adjuvant endokrin behandling för alla patienter utom patienter i hälsotillståndet ”post endokrin behandling”. Företaget utgår från data [----------]. Läkemedelskostnaden för den adjuvanta endokrina behandlingen uppgår till [------] kronor per vecka. Kostnaden baseras på TLV:s lista över periodens vara och beräknas utifrån den genomsnittliga läkemedelskostnaden under perioden [----------].

Kostnader för återfall av bröstcancer
Företaget antar att patienter som inte fullföljer sin endokrina behandling har en högre risk för återfall än patienter som fullföljer behandlingen. Företaget baserar antagandet på [----------]. Kostnaden för bröstcanceråterfall hämtas från [----------].

TLV:s diskussion
TLV bedömer att företagets antaganden om resursutnyttjande är förenad med hög osäkerhet. TLV anser att det inte är rimligt att anta att patienter som är responders har samma resursutnyttjande som patienter som inte har några VMS. Patienter som är responders har minskat sina VMS med 50 procent, vilket innebär att patienten fortfarande har dagliga VMS motsvarande cirka fem VMS per dag. Mot bakgrund av detta anser TLV att dessa patienter som svarar

på behandling inte kan anses ha samma resursutnyttjande som en person utan några VMS. TLV anser därför att företagets antagande inte är rimligt. Vidare anser TLV att det är mycket osäkert i vilken utsträckning resursutnyttjande från en amerikansk studie är överförbar på en svensk population. TLV anser att företaget inte har motiverat varför resursutnyttjandet skulle skilja sig mellan patienter som är responders jämfört med icke-responders, främst då patienter i samtliga grupper fortfarande har ett antal VMS dagligen. TLV utgår till följd av detta från att resursutnyttjandet är densamma för patienter som är responders respektive icke-responders i den hälsoekonomiska analysen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företaget inte har kunnat visa att det föreligger en skillnad i resursutnyttjande (kostnader för exempelvis akutbesök, öppenvårdsbesök) mellan patienter som svarar på behandling och inte svarar på behandling i den hälsoekonomiska analysen. Vidare anser TLV att det är mycket osäkert huruvida resursutnyttjande som baseras på en amerikansk studie är representativ för svenska patienter. TLV justerar därför antagandet och utgår från att resursutnyttjandet är densamma för responders och icke-responders.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till att vara dominant, vilket innebär lägre kostnader och bättre effekt, för behandling av vuxna med måttliga till svåra vasomotoriska symtom (VMS) orsakade av adjuvant endokrin behandling relaterad till bröstcancer. Företagets grundscenario redovisas i stycke 8.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 8.1.3

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 440 000 kronor. TLV:s grundscenario redovisas i stycke 8.2 och TLV:s känslighetsanalyser redovisas i stycke 8.2.3.

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- En livstidshorisont tillämpas.
- Patienter som behandlas med Lynkuet fullföljer sin endokrina behandling i större utsträckning ([--------] procent) än patienter utan behandling ([-------] procent) och därmed har patienter med Lynkuet en lägre risk för bröstcancermortalitet.
- Företaget baserar resursutnyttjandet på [----------

----------]

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I tabell 10 redovisas företagets grundscenario som jämför behandling med Lynkuet med ingen behandling över en livstidshorisont. Den inkrementella kostnaden uppgår till att vara kostnadsbesparande om cirka 23 000 kronor och patienter som behandlas med Lynkuet vinner 0,205 QALYs jämfört med ingen behandling. Sammantaget uppgår kostnaden per vunnet QALY till att vara dominant, vilket innebär bättre effekt till en lägre kostnad.

Tabell 10. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Lynkuet	Ingen behandling	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	*23 675 kr*	*0 kr*	*23 675 kr*
Övriga sjukvårdskostnader	*2 587 942 kr*	*2 634 493 kr*	*-46 551 kr*
Kostnader, totalt	2 611 617 kr	2 634 493 kr	-22 876 kr
Levnadsår (odiskonterade)	31,57	31,53	0,05
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	15,02	14,82	0,205
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			**Dominant**

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har kommit in med ett flertal känslighetsanalyser och ett urval av dessa redovisas i tabell 11. Företaget redovisar känslighetsanalyser där kostnaden per vunnet QALY för Lynkuet varierar mellan att vara dominant och cirka 141 000 kronor i jämförelse med ingen behandling. Enligt företagets analyser har antagandet om resursutnyttjande störst påverkan på resultaten.

Tabell 11. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		-22 876	0,205	Dominant
Tidshorisont (livstid)	5 år	-24 496 kr	0,177	Dominant
	10 år	-25 134 kr	0,185	Dominant
Resursutnyttjande ([----------])	[----------]	2 943 kr	0,205	14 384 kr
	[----------]	28 761 kr	0,205	140 591 kr
Följsamhet till endokrin behandling ([----------])	[----------]	-27 979 kr	0,180	Dominant
Livskvalitetsvikter (OASIS-4 och [----------])	Endast OASIS-4	-22 876 kr	0,078	Dominant

8.2 TLV:s grundscenario

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- Tio års tidshorisont
- Samma följsamhet till adjuvant endokrin behandling i båda armarna ([-----] procent).
- TLV utgår från livskvalitetsvikten för patienter som svarar på behandling (responders) som uppmättes i den kliniska studien.
- Responders och icke-responders antas ha samma resursutnyttjande (vårdbesök).

8.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario skattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 444 000 kronor. Den inkrementella kostnaden uppgår till cirka 24 000 kronor och patienter som behandlas med Lynkuet vinner 0,05 QALYs jämfört med ingen behandling. (se tabell 12).

Tabell 12. Resultat i TLV:s grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Lynkuet	Ingen behandling	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	*23 712 kr*	*0 kr*	*23 712 kr*
Övriga sjukvårdskostnader	*1 415 220 kr*	*1 415 220 kr*	*0 kr*
Kostnader, totalt	1 438 933 kr	1 415 220 kr	23 712 kr
Levnadsår (odiskonterade)	9,8	9,8	0
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	6,69	6,64	0,05
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			**444 363 kr**

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser och osäkerheter i resultaten

TLV har genomfört deterministiska känslighetsanalyser där en parameter justeras i taget för att undersöka hur resultatet i den hälsoekonomiska analysen påverkas. Se tabell 13.

I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY för patienter som behandlas med Lynkuet till mellan att vara dominant och 456 000 kronor i jämförelse med ingen behandling. De parametrar som har störst påverkan på resultatet är antagandet om resursutnyttjande och val av livskvalitetsvikter.

Tabell 13. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		**Skillnad kostnader (+/-)**	**Skillnad QALYs (+/-)**	**Kostnad/QALY**
Grundscenario		23 712 kr	0,05	444 363 kr
Tidshorisont (10 år)	Livstid (företagets antagande)	23 712 kr	0,05	444 363 kr
Följsamhet till endokrin behandling (samma i båda armarna)	Lynkuet ([----]) Ingen behandling (----]) (företagets antagande)	26 503 kr	0,06	455 663 kr
Livskvalitetsvikter (kliniska studien, [-----] för responders)	[-----] för responders (företagets antagande)	23 712 kr	0,18	131 785 kr
	Icke-responder har samma livskvalitetsvikt som vid baslinjen ([----] och responders [-----])	23 712 kr	0,09	276 399 kr
Resursutnyttjande (responders antas ha samma resursutnyttjande som icke responders)	Responders har samma resursutnyttjande som patienter utan VMS i [--------] (företagets antagande)	-27 979 kr	0,05	Dominant
	Viktning responders antas ha [---] av resursutnyttjande som patienter utan VMS har och [---] av resursutnyttjande som patienter med VMS har.	-2 133 kr	0,05	Dominant

8.3 Samlad bedömning av resultaten

I TLV:s grundscenario uppgår livskvalitetsvinsten till 0,05 och kostnaden per vunnet QALY till cirka 444 000 kronor för behandling med Lynkuet jämfört med relevant jämförelsealternativ ingen behandling. TLV konstaterar att kostnaden för behandling med Lynkuet är rimlig i förhållande till den nyttan som behandlingen ger. Detta mot bakgrund av att svårighetsgraden för tillståndet har bedömts vara medelhög. Ansökan ska därför bifallas.

9 Regler och praxis

9.1 Den etiska plattformen

I förarbetena 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.).

En sammanvägning görs 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 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

10 Referenser

[1] Läkemedelsverket, "Läkemedel vid klimakteriesymtom, menopausal hormonbehandling (MHT) – behandlingsrekommendation," 2022. [Online]. Available: https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/lakemedel-vid-klimakteriesymtom-menopausal-hormonbehandling-mht--behandlingsrekommendation

[2] Socialstyrelsen, "Kartläggning av vård och behandling vid klimakteriebesvär ur perspektivet jämlik vård," 2020. [Online]. Available: https://www.socialstyrelsen.se/publikationer/kartlaggning-av-vard-och-behandling-vid-klimakteriebesvar-ur-perspektivet-jamlik-vard-2020-1-6568/

[3] 1177.se. "Klimakteriet." https://www.1177.se/Stockholm/liv--halsa/sa-fungerar-kroppen/klimakteriet/ (accessed.

[4] E. M. A. (EMA), "Veoza assessment report," 2023.

[5] Socialstyrelen. "Nya riktlinjer ska stärka vården vid klimakteriebesvär." https://www.socialstyrelsen.se/om-socialstyrelsen/pressrum/press/nya-riktlinjer-ska-starka-varden-vid-klimakteriebesvar/ (accessed.

[6] C. Molinelli *et al.*, "Ovarian Suppression: Early Menopause and Late Effects," (in eng), *Curr Treat Options Oncol,* vol. 25, no. 4, pp. 523-542, Apr 2024, doi: 10.1007/s11864-024-01190-8.

[7] R. C. i. samverkan, "Nationellt vårdprogram för bröstcancer," 2026. [Online]. Available: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/vardprogram/nationellt-vardprogram-brostcancer.pdf

[8] L. Kligman and J. Younus, "Management of hot flashes in women with breast cancer," (in eng), *Curr Oncol,* vol. 17, no. 1, pp. 81-6, Feb 2010, doi: 10.3747/co.v17i1.473.

[9] V. Götalandsregionen, "Minskar venlafaxin värmevallningar hos patienter som behandlas för bröstcancer?," 2024, vol. 2024:13.

[10] S. F. f. O. o. Gynekologi, "SFOG-RÅD MENOPAUSAL HORMONBEHANDLING 2019, BAKGRUNDSDOKUMENT, uppdaterad version 2025," 2025.

[11] J. V. Pinkerton *et al.*, "Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: OASIS 1 and 2 Randomized Clinical Trials," (in eng), *Jama,* vol. 332, no. 16, pp. 1343-54, Aug 22 2024, doi: 10.1001/jama.2024.14618.

[12] N. Panay *et al.*, "Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 Randomized Clinical Trial," (in eng), *JAMA Intern Med,* vol. 185, no. 11, pp. 1319-1327, Nov 1 2025, doi: 10.1001/jamainternmed.2025.4421.
[13] F. Cardoso *et al.*, "Elinzanetant for Vasomotor Symptoms from Endocrine Therapy for Breast Cancer," (in eng), *N Engl J Med,* vol. 393, no. 8, pp. 753-763, Aug 21 2025, doi: 10.1056/NEJMoa2415566.
[14] Bayer AB, "Bayer Data on File. OASIS-4 Study Protocol v3.0. 2023.," 2025.
[15] S. Iliodromiti *et al.*, "Variation in menopausal vasomotor symptoms outcomes in clinical trials: a systematic review," (in eng), *Bjog,* vol. 127, no. 3, pp. 320-333, Feb 2020, doi: 10.1111/1471-0528.15990.
[16] E. M. A. (EMA), "Guideline on clinical investigation of medicinal products for hormone replacement therapy of oestrogen deficiency symptoms in postmenopausal women," 2005. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-hormone-replacement-therapy-oestrogen-deficiency-symptoms-postmenopausal-women-scientific-guideline
[17] Bayer AB, "Bayer Data on File. OASIS-4 final clinical study report v1.0," 2025.
[18] Läkemedelsverket, "Produktresumén Lynkuet (Summary of Product Characteristics, SPC)," 2025.
[19] E. M. A. (EMA), "European Public Assessment Report (EPAR) Lynkuet," 2025.
[20] S. Loibl *et al.*, "Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up," (in eng), *Ann Oncol,* vol. 35, no. 2, pp. 159-182, Feb 2024, doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016.
[21] [----------].
[22] M. Hernández-Alava and S. Pudney, "Econometric modelling of multiple self-reports of health states: The switch from EQ-5D-3L to EQ-5D-5L in evaluating drug therapies for rheumatoid arthritis," (in eng), *J Health Econ,* vol. 55, pp. 139-152, Sep 2017, doi: 10.1016/j.jhealeco.2017.06.013.
[23] [----------].
[24] [----------]
[25] [----------]
[26] [----------].

Bilagor

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

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.