

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Ryeqo (relugolix+ estradiol+ noretiste- ron)

Utvärderad indikation

Ryeqo är avsett för behandling av vuxna kvinnor i fertil ålder med måttliga till svåra symtom på myom.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Ryeqo
Aktiv substans	Relugolix + estradiol + noretisteron
ATC-kod	H01CC54
Beredningsform	Filmdragerad tablett
Företag	Gedeon Richter Nordics AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2022-01-28
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Avsett för behandling av vuxna kvinnor i fertil ålder med måttliga till svåra symtom på myom
Sjukdomens svårighetsgrad	Medelhög
Relevant jämförelsealternativ	Hysterektomi
Antal patienter i Sverige	16 888 patienter enligt Socialstyrelsens diagnosregister [1]
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor (AUP)
Terapiområdets omsättning per år	27 miljoner kronor (AUP) de senaste 12 månaderna (ATC-kod H01CC)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Ryeqo	40mg/1mg/0,5mg	28 tabletter	1025,25	1092,01

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Wing Cheng (medicinsk utredare), Ines Masinovic (hälsoekonom) och Sofia Palmqvist (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 beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Jan Brynhildsen, professor och överläkare i obstetrik och gynekologi. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bunden av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 2165/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. Läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Bifall med begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras endast till behandling av vuxna kvinnor i fertil ålder med måttliga till svåra symtom på myom.

Villkor

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

- Myom är en godartad tumör som uppstår i livmoderns muskelvävnad. Myomen består av muskelceller och bindväv.
- Vid symptomgivande myom som ger måttliga till svåra besvär övervägs kirurgiska ingrepp. De fertilitetsbevarande kirurgiska ingreppen är transcervikal resektion av myom (TRCM) eller myomektomi. Hysterektomi är ett kirurgiskt ingrepp som innebär borttagning av livmodern och är för närvarande den enda behandlingsmetod som avlägsnar myomen permanent.
- Ryeqo är avsett för behandling av vuxna kvinnor i fertil ålder med måttliga till svåra symtom på myom.
- Svårighetsgraden bedöms vara medelhög för patientgruppen vuxna kvinnor i fertil ålder med måttliga till svåra symtom på myom där kirurgi är huvudalternativ.
- TLV bedömer att relevanta jämförelsealternativ är hysterektomi.
- TLV konstaterar, i likhet med EMA, att behandlingseffekten av Ryeqo under 24 veckor är bättre än den av placebo avseende blödning, anemi, smärta och myomens storlek. TLV tillåter därför att menstruell blödning för patienter som behandlas med Ryeqo i den hälsoekonomiska modellen minskar fram till vecka 24 men antas därefter vara konstant.
- TLV bedömer att osäkerheten gällande nyttan av Ryeqo i jämförelse med hysterektomi är stor. Detta eftersom det saknas direkt jämförande effektstudier. Mot bakgrund av TLV:s kliniska experts uttalande om de biverkningar som kan uppstå efter en hysterektomi, bedömer dock TLV att företagets antagande avseende större nytta av Ryeqo i jämförelse med hysterektomi, framstår som sannolikt.
- Ansökt pris för Ryeqo är 1 092,01 kronor per förpackning (AUP) vilket motsvarar en läkemedelskostnad per patient och dag på 39 kronor. Den årliga läkemedelskostnaden per patient är 14 234 kronor.
- Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys där kostnader och effekter utvärderas för Ryeqo i jämförelse med bästa understödjande vård följt av hysterektomi.
- Enligt data från Socialstyrelsens diagnosdatabas är medelåldern vid diagnos av myom 44,2 år. Företaget antar att patienter påbörjar behandling med Ryeqo vid denna tidpunkt. Patienter som genomgår en hysterektomi antas utföra ingreppet vid medelålder för hysterektomi, 46,8 år.
- I företagets grundscenario medför behandling med Ryeqo högre nytta till en lägre kostnad jämfört med bästa understödjande behandling följt av hysterektomi.

- Avseende hälsoekonomin bedömer TLV att patienter aktuella för behandling med Ryeqo kommer att påbörja läkemedelsbehandlingen vid medelåldern för diagnos av myom, det vill säga 44,2 år.
- Det hälsoekonomiska resultatet påverkas främst av läkemedelskostnaden, vilken beror på behandlingens längd, och antaganden avseende andel patienter som avbryter behandling med Ryeqo och övergår till kirurgi efter den kliniska studiens slut (två år). TLV har genomfört känslighetsanalyser på ovannämnda antaganden.
- Resultaten av känslighetsanalyserna visar att kostnaden för behandling med Ryeqo inte överstiger den kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår som TLV bedömer vara rimlig vid den aktuella svårighetsgraden.
- Enligt TLV:s analyser medför behandling med Ryeqo högre nytta till en lägre kostnad jämfört med hysterektomi. Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för Ryeqo är rimlig i relation till nyttan för hela patientpopulationen.
- Företaget har slutfört studier och har uppgett att de avser ansöka om godkännande för Ryeqo för ytterligare en indikation, nämligen vid användning för endometrios. Enligt Socialstyrelsens Nationella Riktlinjer för vård vid endometrios uppgår antalet patienter med besvär på grund av endometrios till 100 000 där de flesta får sina första symtom i tonåren.
- Användning av Ryeqo för endometrios skulle därför innebära en behandling för en patientgrupp som avviker från den patientgrupp som omfattas av den indikation som nu gäller. Därför bedömer TLV att det inte framstår som uppenbart att kostnaden för användningen av Ryeqo är rimlig till sitt nuvarande pris även för behandling av endometrios. TLV föreslår att subventionen begränsas till aktuell godkänd indikation med ovan angiven begränsning.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning: Subventioneras endast för behandling av vuxna kvinnor i fertil ålder med måttliga till svåra symtom på myom.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Myom	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	4
2	Hälsoekonomi	13
2.1	Effektmått	15
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	18
3	Resultat	21
3.1	Företagets grundscenario.....	21
3.2	TLV:s grundscenario	22
3.3	Budgetpåverkan.....	24
3.4	Samlad bedömning av resultaten	25
4	Subvention och prisnivåer i andra länder	26
4.1	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	26
5	Regler och praxis	26
5.1	Den etiska plattformen	26
5.2	Författningstext m.m.	26
5.3	Praxis.....	27
6	Sammanvägning	27
7	Referenser	30
	Bilagor	32
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	32
	Bilaga 2 - Företagets inkomna uppgifter om antal utförda kirurgier under 2019, data från Socialstyrelsen.	33

1 Medicinskt underlag

1.1 Myom

Myom är en godartad tumör som uppstår i livmoderns muskelvävnad [2]. Myomen består av muskelceller och bindväv. Ofta bildas flera myom. Flera faktorer tycks vara involverade i regleringen av myomtillväxt, bland annat östrogen, progesteron och lokala tillväxtfaktorer.

Myom förekommer hos 30 procent av kvinnor som är äldre än 30 år och är mycket sällsynt före 20 års ålder.

I klimakteriet brukar myomen bli mindre. Anledningen är att hormonerna östrogen och gulkroppshormon styr när menses kommer. Vid klimakteriet minskar hormonnivåerna i kroppen. Då brukar också myomen bli mindre. Efter klimakteriet bildas det aldrig nya myom. I Sverige är medelåldern för diagnos 44,2 år [1] hos kvinnor som är i fertil ålder.

Myom ger ofta inga symtom, speciellt inte om de är små. En del myom ger dock upphov till symtom såsom kraftig uterin blödning (blödning från livmodern under eller utanför menstruationsperioden), anemi (blodbrist beroende av lågt antal röda blodkroppar till följd av blödning) som kan leda till kronisk trötthet och magsmärta (menstruationssmärta eller annan smärta i bukområdet). De kan också irritera genom att trycka på urinblåsa och tarm. Myom kan även vara en bidragande orsak till ofrivillig barnlöshet [3].

1.2 Läkemedlet

Ryeqo innehåller 40 mg relugolix, 1 mg estradiol (i form av hemihydrat) och 0,5 mg noretisteronacetat.

Läkemedlet godkändes i juli 2021 i en centraliserad procedur.

1.2.1 Indikation

Ryeqo är avsett för behandling av vuxna kvinnor i fertil ålder med måttliga till svåra symtom på myom.

1.2.2 Verkningsmekanism

Ryeqo innehåller tre aktiva substanser; relugolix, estradiol och noretisteron.

Den aktiva substansen relugolix blockerar hypofysen (en körtel som kontrollerar många andra hormonproducerande körtlar i kroppen) från att frisätta luteiniserande hormon och follikelstimulerande hormon, vilket i sin tur hindrar produktionen av progesteron och minskar produktionen av östrogen. Progesteron och östrogen är hormoner som medverkar till tillväxt av myom.

Den aktiva substansen estradiol är ett naturligt könshormon som hjälper till att minska symtom på grund av sänkta nivåer av östrogen, såsom värmevallningar och minskad bentäthet.

Enbart estradiol kan dock ge upphov till tillväxt av endometriet (livmodersslemhinnan), vilket kan leda till endometriecancer. Ryeqo innehåller därför även den aktiva substansen noretisteron, en syntetisk ersättning av progesteron som blockerar effekterna av estradiol på livmodern, vilket minskar risken för endometrietillväxt.

1.2.3 Dosering/administrering

En tablett Ryeqo ska tas en gång dagligen, ungefär vid samma tidpunkt varje dag, med eller utan mat.

Hos patienter med riskfaktorer för osteoporos eller benförlust rekommenderas att genomföra röntgenabsorptiometri med dubbel energi (DXA) innan behandling med Ryeqo påbörjas.

När behandlingen påbörjas ska den första tabletten tas högst fem dagar efter menstruationsblödningen har börjat. 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 det är känt att myom går tillbaka när menopaus börjar. En DXA-undersökning rekommenderas efter ett års behandling

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det saknas nationella riktlinjer för generell behandling av myom. Från Vårdguiden [2] och Läkemedelsverket [4] ges exempel på rekommendationer och behandling av myombehandling.

Vilken behandling patienten får beror på patientens ålder, önskemål om att bli gravid, hur stora myomen är, var de sitter och vilka symtom patienten har. Många myom upptäcks slumpartat. Om myomet inte ger några besvär krävs ingen behandling. Ibland går patienten på kontroll för att se om myomet blivit större. Myom som ger besvär i form av rikliga blödningar, smärtor, utfyllnadskänsla och täta trängningar behandlas däremot ofta.

Enligt Vårdguiden [2] är de behandlingsalternativ som erbjuds läkemedel, embolisering och kirurgi.

Läkemedel som stoppar rikliga mensblödningar är tranexamsyra eller hormonell behandling (såsom p-piller och hormonspiral). Behandling med NSAID¹ är lämpligt vid smärta men även för att reducera blödningsmängden.

För patienter som inte blir hjälpta av läkemedel ovan så påbörjad behandling för patienter med symtomgivande myom. Detta inriktar sig på att krympa myom i livmodern och ge minskade blödningar och smärta. GNRH-analoger är en grupp av läkemedel som används för detta syfte. Behandlingen används huvudsakligen några månader före en operation (preoperativ behandling).

Ett annat läkemedel som har indikationen att krympa myomet är Esmya med den aktiva substansen ulipristalacetat. På grund av allvarlig leverpåverkan har indikationen för Esmya begränsats från slutet av 2020. Esmya får endast övervägas för intermittent behandling av måttliga till svåra symtom från myom hos kvinnor som ännu inte nått klimakteriet och om emboliserande behandling av myom eller kirurgi inte är lämpligt eller har misslyckats.

Vid symtomgivande myom med måttliga till svåra besvär övervägs operation eller emboliseringsbehandling.

¹ Non-steroidal anti-inflammatory drugs

Embolisering betyder att blodtillförseln stryps till myomet. På detta sätt får myomet inte något syre och krymper. Embolisering är ovanligt i Sverige och motsvarar endast en procent av alla invasiva metoder vid behandling av myom.

De vanligaste kirurgiingreppen för avlägsnande av myom är transcervikal resektion av myom (TCRM), myomektomi och hysterektomi. TCRM och myomektomi är fertilitetsbevarande medan hysterektomi innebär borttagning av livmodern och är inte fertilitetsbevarande. Hysterektomi är för närvarande den enda behandlingsmetoden som avlägsnar myomen permanent och är inte fertilitetsbevarande.

Enligt Socialstyrelsens riktlinjer för försäkringsmedicinsk information om hysterektomi, utförs hysterektomi inte som det första alternativet i behandlingstrappan utan har som regel föregåtts av farmakologisk behandling alternativt minimalinvasiva, lokala behandlingar, såsom embolisering och TCRM. Prognosen efter hysterektomi vid myom är mycket god. Den absoluta majoriteten av patienterna blir helt eller till största delen av med symtomen som ledde till operationen [5].

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget har angett att bästa understödjande vård (BUV) följt av hysterektomi är det relevanta jämförelsealternativet. Anledningen är att premenopausala kvinnor som för närvarande genomgår en hysterektomi är den största patientgruppen som Ryeqo förväntas användas till. Ryeqo möjliggör för dessa kvinnor att nå menopaus utan kirurgi.

Företaget har också angett myomektomi som ett möjligt jämförelsealternativ för de kvinnor som vill bevara sin fertilitet.

Enligt företaget är valet av kirurgi för patienter beroende av en mängd faktorer, såsom ålder, önskan att bli gravid och den klinik som patienten söker sig till.

Företaget anger även att läkemedlen mot myom kommer tidigare i behandlingstrappan. Esmya används också enligt företaget, men i en begränsad utsträckning på grund av dess leverpåverkan.

TLV:s diskussion

TLV har i ett tidigare beslut Esmya, dnr 3200/2016, bedömt att kirurgiska ingrepp var relevanta jämförelsealternativ för denna indikation.

EMA anger att kirurgi är basen för patienter aktuella för Ryeqo och som har symtom på myom och att hysterektomi är det vanligaste alternativet. EMA anger vidare att Esmya varit ett alternativ till kirurgi men numera ska användas restriktivt och endast om kirurgi inte fungerar eller inte är lämpligt för patienten.

TLV:s kliniska expert anger att Ryeqo kommer användas för behandling av kvinnor med myom som är svåråtkomliga för mindre kirurgi som TCRM och embolisering, främst mot symtom i form av rikliga blödningar men sannolikt också vid myom som kan påverka fertiliteten.

TLV bedömer, med stöd av TLV:s kliniska expert, att behandling med Ryeqo kommer att ersätta kirurgiskt ingrepp för patienter aktuella för en myomektomi eller hysterektomi. Patienter aktuella för dessa kirurgier tillhör samma patientpopulation och kan inte urskiljas i klinisk praxis.

Av det totala antalet utförda hysterektomier och myomektomier, som genomförs på grund av indikationen myom i livmodern (ICD-10 kod D25), utgör enbart ca 13 procent myomektomier (abdominella och laparoskopiska), se Bilaga 2.

TLV bedömer därmed att hysterektomi är relevant jämförelsealternativ för den ansökta patientpopulationen eftersom den största andelen patienter kommer att genomgå denna kirurgi.

Esmya bedöms inte utgöra ett jämförelsealternativ eftersom det numera används ytterst sporadiskt och efter kirurgi enligt nuvarande indikation. Andra läkemedelsbehandlingar som exempelvis tranexamsyra, hormoner eller NSAID bedöms ligga tidigare i behandlingstrappan.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ är hysterektomi. Anledningen är att behandling med Ryeqo kommer att ersätta främst de patienter som är aktuella för hysterektomi.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Myom kan ge upphov till symtom som rikliga menstruella blödningar, magsmärta och anemi. Myom kan också irritera genom att trycka på urinblåsa och tarm samt vara en bidragande orsak till ofrivillig barnlöshet. Symtomgivande myom, framför allt rikliga menstruationsblödningar, behandlas i första hand farmakologiskt med tranexamsyra, NSAID och hormoner, såsom p-piller och hormonspiral.

Om den farmakologiska behandlingen misslyckats eller anses olämplig kan invasiva behandlingar övervägas. Även farmakologisk preoperativ behandling med gonadotropinfrisättande hormonagonist (GnRH-analog) kan övervägas, men endast för en kortare period (max 6 månader)

TLV har i ett tidigare beslut Esmya, dnr 3200/2016, bedömt att svårighetsgraden för behandling av vuxna kvinnor i fertil ålder med måttliga till svåra symtom på myom är medelhög. Anledningen var myom kunde ge upphov till symtom som har en negativ inverkan på livskvaliteten, så som rikliga menstruella blödningar, blodbrist och magsmärta.

TLV:s bedömning: Svårighetsgraden för de kvinnor med måttliga till svåra symtom av myom och som inte blir avhjälpta eller lämpar sig för läkemedelsbehandling (tranexamsyra, hormoner och NSAID) där kirurgi är huvudalternativet, bedömdes i beslutet Esmya, dnr 3200/2016 som medelhög. TLV ser ingen anledning att ändra på bedömningen.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet för relugolix/estradiol/noretisteron (relugolix + E2/NETA) godkännande har utvärderats i fyra studier (se

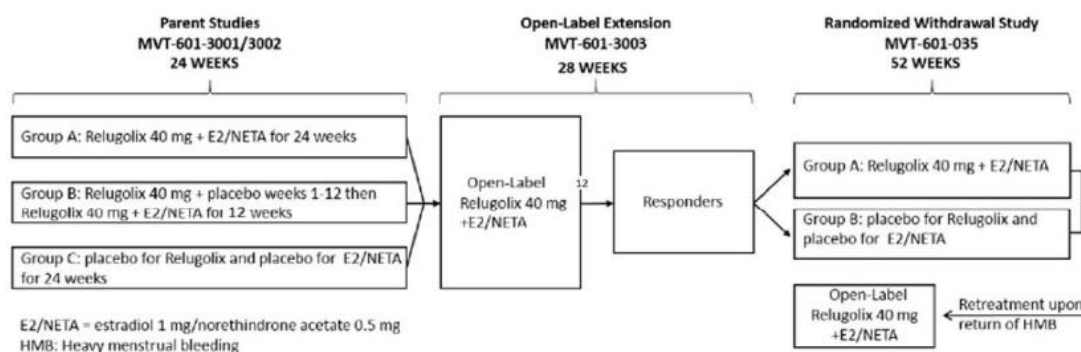
Tabell 1 och Figur 1).

- Två, 24 veckor långa, multinationella, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier på patienter i åldern 18–50 år med kraftig menstruationsblödning som var förknippad med myom.
- En förlängningsstudie på ytterligare 28 veckor för att mäta Ryeqos effekt på samtliga patienter.
- En utsättningsstudie för att studera bentätheten hos patienterna som fått Ryeqo eller placebo. Bara topline data² är tillgänglig då studien inte är färdig än.

² Refererar till en summering av en klinisk studie där summering av demografiska data och säkerhetsdata samt redovisning om primära effektmål är uppnått eller inte.

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier.

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
LIBERTY 1, MVT-601-3001(NCT03049735)	Fas 3, Randomiserad 1:1:1, multicenter dubbelblind parallellgruppsstudie.	A) Relugolix/estradiol/noretisteron, B) Relugolix med fördröjd estradiol och noretisteron C) Placebo	Premenopausala kvinnor mellan 19 och 50 år med bekräftad diagnos av myom och riklig menstruell blödning kopplad till myom.	Signifikant reduktion av den menstruella blodförlusten vid vecka 24 av relugolix/estradiol/noretisteron jämfört med placebo, -84,3 % jämfört med -23,2 %. P <0,0001
LIBERTY 2, MVT-601-3002(NCT03103087)	Fas 3, Randomiserad 1:1:1, multicenter dubbelblind, parallellgruppsstudie.	A) Relugolix/estradiol/noretisteron, B) Relugolix med fördröjd estradiol och noretisteron C) Placebo	Premenopausala kvinnor mellan 19 och 50 år med myom och riklig menstruell blödning kopplad till myom	Signifikant reduktion av den menstruella blodförlusten vid vecka 24 av relugolix/estradiol/noretisteron jämfört med placebo, -84,3 % jämfört med -15,1 %. P <0,0001
LIBERTY 3, MVT-601-3003 (NCT03412890)	Fas 3, öppen förlängningsstudie	Alla 477 patienter fick relugolix/estradiol/noretisteron	Ungefär 62% av patienterna i LIBERTY 1 och LIBERTY 2 och mer än 75 % av patienterna som fullföljde studierna	Responders som svarar på relugolix/estradiol/noretisteron behandling. Likvärdig reduktion av blödning i alla grupper från LIBERTY 1 och LIBERTY 2.
MVT-601-035 (NCT03751124)	Randomiserad ut-sättningsstudie	226 patienter som var responders från LIBERTY 3	226 patienter som var responders från LIBERTY 3	Andelen responders konstant i Ryeqo armen. Likvärdig BMD. Ej färdigställd. Endast topline data



Figur 1. Studieprogrammet för Ryeqo.

Metod

LIBERTY 1 och LIBERTY 2

Effekt och säkerhet av Ryeqo har undersökts i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-studier (LIBERTY 1 och LIBERTY 2). Studierna var lika varandra i design och utförande. LIBERTY 1 skedde på 80 center och LIBERTY 2 skedde på 99 center. Dessa var belägna i Nordamerika, Europa, Sydamerika och Sydafrika.

Totalt 780 kvinnor i premenopausal fas med riklig menstruell blödning med koppling till myom deltog i de två studierna. Riklig menstruell blödning definierades som ≥ 80 ml per cykel för två menscykler eller ≥ 160 ml för en cykel.

Patienterna randomiserades i förhållande 1:1:1 till någon av de tre grupperna (1) relugolix/estradiol/noretisteron (relugolix + E2/NETA), (2) relugolix + fördröjd estradiol och noretisteron (relugolix + fördröjd E2/NETA) och (3) placebo, samt behandlades under 24 veckor. Skillnaden mellan de två första grupperna är att grupp 1 fick samtliga substanser från dag 1, medan grupp 2 fick bara relugolix vecka 1-12 och sedan fick samtliga substanser vecka 13-24.

I LIBERTY 1 randomiserades totalt 388 patienter, 128 patienter till relugolix + E2/NETA, 132 till relugolix + fördröjd E2/NETA och 127 till placebogrupperna och i LIBERTY 2 randomiserades 382 patienter, 126 till relugolix + E2/NETA, 127 till relugolix + fördröjd E2/NETA och 129 till placebogrupperna.

Patienter som inkluderades i studierna var premenopausala kvinnor mellan 18 och 50 år med regelbunden menstruation som varar 14 dagar eller kortare med en cykel på 21 till 38 dagar mellan två menstruationer. Patienterna ska ha bekräftad myomdiagnos genom transvaginalt ultraljud och ha en riklig menstruell blödning kopplad till myomet. Blödning ska vara ≥ 160 ml genom en cykel eller ≥ 80 ml per cykel för två menscykler.

Exklusionskriterier var annan patologi än myom som kan bidra till riklig blödning (såsom polyper, cista på äggstocken eller endometrios), snabbväxande myom, kirurgi inom sex månader före första studiebesök samt osteoporos eller annan metabolisk bensjukdom.

Effektmåtten i studierna enligt Figur 2 (se nedan) [6]. Primärt effektmått var ett kompositmått bestående av den andel av kvinnor som fick en menstruell blodförlust (MBL) volym <80 ml samt 50 procent reduktion från MBL volymen för de kvinnor som får relugolix + E2/NETA jämfört med placebo. Mätperioden var under behandlingens sista 35 dagar. Viktig sekundärt effektmått var reduktion av MBL.

Objectives	Endpoints
Primary Efficacy	
To determine the benefit of relugolix 40 mg once a day co-administered with E2 1 mg and NETA 0.5 mg compared with placebo for 24 weeks on heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids	Proportion of women in the relugolix + E2/NETA group versus the placebo group who achieve an MBL volume of < 80 mL AND at least a 50% reduction from baseline MBL volume over the last 35 days of treatment, as measured by the alkaline hematin method
Key Secondary Efficacy (Alpha-Protected for Hierarchical Hypothesis Testing – relugolix + E2/NETA versus placebo)	
Achievement of amenorrhea	Proportion of women who achieve amenorrhea over the last 35 days of treatment
Heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids	Percent change from baseline to Week 24 in MBL volume
Impact of uterine fibroids on symptoms, activities and health related quality-of-life as measured by components of the UFS-QoL	Symptom Severity scale
Change in hemoglobin	Proportion of women with a hemoglobin ≤ 10.5 g/dL at baseline who achieve an increase of > 2 g/dL from baseline at Week 24
Pain associated with uterine fibroids	Proportion of patients with a maximum NRS score ≤ 1 during the 35 days before the last dose of study drug in the subset of women with a maximum NRS score ≥ 4 for pain associated with uterine fibroids during the 35 days prior to randomization
Uterine fibroids volume	Percent change from baseline to Week 24 in uterine fibroids volume
Uterine volume	Percent change from baseline to Week 24 in uterine volume

Figur 2. Effektmått i LIBERTY 1 och 2: Det primära effektmåttet var den andel patienter som fick en MBL volym mindre än 80 mL samt 50 procent reduktion från MBL volymen för de kvinnor som får Ryeqo jämfört med placebo. Sekundärt effektmått som även används i den hälsoekonomiska modellen är reduktion av menstruell blodförlust (MBL) [6].

Förkortningar: MBL = menstruell blodförlust (menstrual blood loss); NRS = numerisk skattningsskala (Numerical Rating Scale); UFS-QoL = Myom symptom och hälsorelaterad livskvalitet (Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life)

LIBERTY 3

LIBERTY 3 är en öppen singelarmsstudie som studerar långtidseffekt och säkerhet. Denna studie är en förlängningsstudie där patienter som fullföljde LIBERTY 1 och LIBERTY 2 kunde delta. Totalt 477 patienter deltog i studien, vilket var över 75 procent av patienterna som fullföljde LIBERTY 1 och LIBERTY 2.

Målet med LIBERTY 3 var att utvärdera långtidseffekt och säkerhet under totalt 52 veckors behandling (inklusive de 24 veckors behandling som patienterna hade i huvudstudierna). Alla patienter i studien fick Ryeqo.

Resultat

LIBERTY 1 och LIBERTY 2

Patienternas medianålder var 42 år och det genomsnittliga BMI-värdet var 31,7 kg/m².

Både LIBERTY 1 och LIBERTY 2 uppnådde det primära effektmåttet, Proportion av kvinnor som hade <80ml och ≥ 50 procent reduktion i MBL. Behandling med relugolix + E2/NETA gav större andel av svarade på behandling (73,4 procent respektive 71,2 procent) jämfört med placebo (18,9 procent respektive 14,7 procent) (se tabell 2). Den här skillnaden var statistisk signifikant.

En signifikant reduktion av volymen av menstruell blodförlust (MBL) uppnåddes hos patienter med myom i jämförelse med en placebogrupp över en behandlingsperiod av totalt 24 veckor

som är statistiskt och klinisk relevant (se Tabell 3). 84,3 procent i relugolix + E2/NETA gruppen mot 23,2 procent respektive 15,1 procent i placeboarmen.

Tabell 2. Effektmått från LIBERTY 1 och LIBERTY 2 studien.

	LIBERTY 1	LIBERTY 2
Effektmått	Relugolix + E2/NETA vs Placebo Skillnad (95% CI) p-värde	Relugolix + E2/NETA vs Placebo Skillnad (95% CI) p-värde
Primärt effektmått: Andel kvinnor med MBL mindre än 80mL och större eller lika med 0% reduktion från baslinjen.	73,44% vs 18,90% 54,54% (44,30%, 64,78%) p <0,0001	71,20% vs 14,73% 56,47% (46,45%, 66,49%) p <0,0001
Procentuell ändring av MBL (volym) från baslinjen till vecka 24	-84,3 vs -23,2 -61,1 (-73,5, -48,6) p <0,0001	-84,3 vs -15,1 -69,2 (-84,1, -54,3) p <0,0001
Andel kvinnor med maximal NRS-poäng mindre än lika med 1 för myomassocierad smärta de sista 35 dagarna av behandling för den delgrupp av kvinnor som hade maximalt smärtpoäng större eller lika med 4, 35 dagar före randomiseringen	43,10% vs 10,14% 32,96% (18,36%, 47,56%) p <0,0001	47,06% vs 17,07% 29,99% (15,60%, 44,38%) p <0,0001
Andel kvinnor med utebliven mens (amenorré) genom de sista 35 dagarna av behandlingen	52,34% vs 5,51% 46,83% (37,31%, 56,35%) p <0,0001	50,40% vs 3,10% 47,30% (38,04%, 56,56%) p <0,0001
Ändring från baslinjen till vecka 24 i UFS QoL BPD skalan, poäng som mäts av UFS-QoL	-45,0 vs -16,1 -28,9 (-36,3, -21,5) p <0,0001	-51,7 vs -18,3 -33,4 (-41,2, -25,5) p <0,0001
Andel kvinnor med hemoglobinnivå mindre eller lika med 10,5 g/dl vid baslinjen och som erhölet en ökning större än 2 g/dl till vecka 24	50,00% vs 21,74% 28,26% (3,68%, 52,84%) p=0,0377	61,29% vs 5,41% 55,88% (37,25%, 74,52%) p <0,0001
Procentuell förändring av myomvolymen från baslinjen till vecka 24	-12,4 vs -0,3 -12,1 (-26,3, 2,0) p=0,0921	-17,4 vs -7,4 -10,0 (-25,8, 5,8) p=0,2153
Procent förändring av livmoder- volymen från vecka 24	-12,9 vs 2,2 -15,1 (-23,0, -7,3) p=0,0002	-13,8 vs -1,5 -12,2 (-21,3, -3,2) p=0,0078

Förkortningar: BPD =blödning och bäckenbehag (Bleeding and Pelvic Discomfort); CI =konfidensintervall (confidence interval); MBL = menstruell blodförlust (menstrual blood loss); NRS = numerisk skattningsskala (Numerical Rating Scale); UFS-QoL = Myom symtom och hälsorelaterad livskvalitet (Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life)

Behandlingens effekt avseende anemi undersöktes i patienter ett hemoglobinvärde på 10,5 g/dl eller lägre vid baslinjen. Behandlingssvar definierades som en ökning av hemoglobin på mer än 2 g/dl från baslinjen till vecka 24.

I båda studierna fick åtminstone 50 procent av patienterna som behandlades med relugolix + E2/NETA, en förbättring i sin anemi (se Figur 3). Dessa resultat var statistiskt signifikanta i både LIBERTY 1 (p=0,0377) och LIBERTY 2 (p <0,0001).

	MVT-601-3001		MVT-601-3002		Pooled	
	Relugolix + E2/NETA (N = 128)	Placebo (N = 128)	Relugolix + E2/NETA (N = 126)	Placebo (N = 129)	Relugolix + E2/NETA (N = 254)	Placebo (N = 257)
Number of hemoglobin evaluable patients	30 (23.44%)	23 (18.11%)	31 (24.80%)	37 (28.68%)	61 (24.11%)	60 (23.44%)
Number of responders at Week 24	15 (50.00%)	5 (21.74%)	19 (61.29%)	2 (5.41%)	34 (55.74%)	7 (11.67%)
(95% CI) [1]	(31.30%, 68.70%)	(7.46%, 43.70%)	(42.19%, 78.15%)	(0.66%, 18.19%)	(42.45%, 68.45%)	(4.82%, 22.57%)
Difference from placebo (95% CI) [2]	28.26% (3.68%, 52.84%)		55.88% (37.25%, 74.52%)		44.07% (29.19%, 58.95%)	
P-value [3]	0.0377		< 0.0001		< 0.0001	

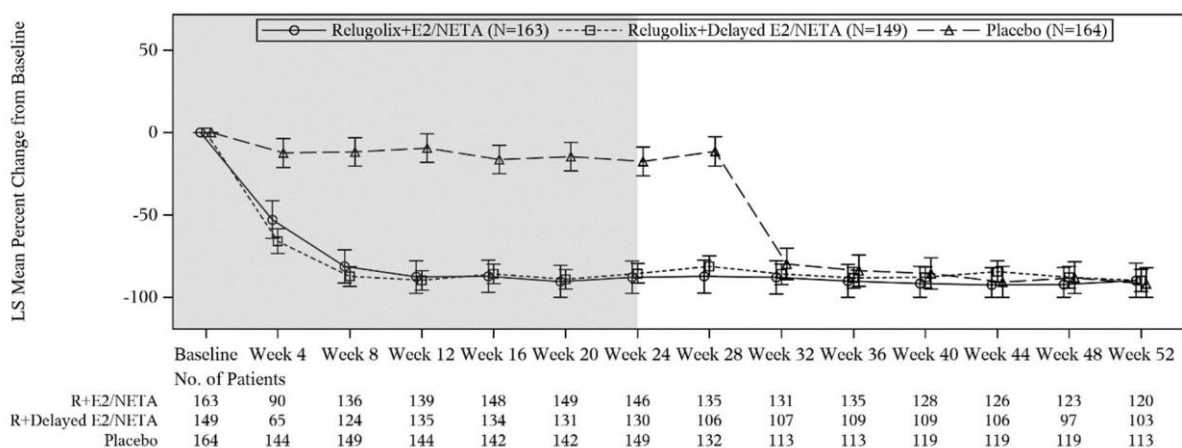
Figur 3. Fördelning av kvinnor med hemoglobin $\leq 10,5$ g/dL vid start och som fick en ökning av >2 g/dL vid vecka 24 i LIBERTY 1 (MVT-601-3001) och LIBERTY 2 (MVT-601-3002) samt poolad analys [6].

LIBERTY 3

Det primära effektmåttet för förlängningsstudien var detsamma som för LIBERTY1 och LIBERTY 2, det vill säga andel kvinnor som hade en MBL-volymin under 80 ml och större eller lika med 50 procent reduktion i MBL. Detta uppmättes efter 52 veckor.

I gruppen som redan fått relugolix + E2/NETA i huvudstudien, nådde 87,7 procent av patienterna detta mål medan i placebogruppen (som fick placebo de första 24 veckorna och relugolix+ E2/NETA de sista 28 veckorna), nådde 75,6 procent detta effektmått.

Minskningen av MBL-volymin som observerades genom de första 24 veckorna bibehölls för relugolix + E2/NETA gruppen. Gruppen hade 89,8 procent reduktion av MBL-volymin vid 52 veckor (figur 4), vilket stödjer en ihållande effekten vid kontinuerlig behandling i upp till 52 veckor. I placebogruppen som fick relugolix + E2/NETA i den här studien nådde 91,9 procent reduktion vid vecka 52.



Figur 4. Förändring av MBL volymen under 52 veckor [6].

Biverkningar

Biverkningar för 24 veckor från LIBERTY 1 och LIBERTY 2 visar att andelen biverkningar var jämförbara (se figur 5) mellan de patienter som fick relugolix + E2/NETA (61 procent) och placebogruppen (62,5 procent). Biverkningarna var fler i gruppen som fick bara relugolix första 12 veckorna och sedan alla tre substanserna de sista 12 veckorna (Relugolix +fördrojd E2/NETA) (72,1 procent).

Biverkningar som ledde till studieavbrott var snarlika för gruppen som fick relugolix + E2/NETA gruppen (3,9 procent) jämfört med placebogruppen (4,3 procent). Avbrottsfrekvensen var högre för relugolix + fördrojd E2/NETA gruppen (11,6 procent).

Mönstret var likt för biverkningar av grad 2³ eller högre med liknande frekvens mellan relugolix + E2/NETA gruppen och placebogruppen (33,9 procent respektive 31,3 procent), och högre incidens på relugolix+ fördröjd E2/NETA gruppen (41,9 procent).

Patients with ≥ 1 adverse event, n (%)	Relugolix 40 mg+E2/NETA (N = 254)	Relugolix 40 mg+Delayed E2/NETA (N = 258)	Placebo (N = 256)
Any	155 (61.0%)	186 (72.1%)	160 (62.5%)
Leading to study treatment discontinuation	10 (3.9%)	30 (11.6%)	11 (4.3%)
Leading to study treatment interruption	3 (1.2%)	3 (1.2%)	4 (1.6%)
Related to study drug	92 (36.2%)	144 (55.8%)	66 (25.8%)
Grade 2 or above	86 (33.9%)	108 (41.9%)	80 (31.3%)
Grade 2 or above related to study drug	46 (18.1%)	67 (26.0%)	21 (8.2%)
Serious adverse event	8 (3.1%)	5 (1.9%)	6 (2.3%)
Serious and related to study drug	2 (0.8%)	0	0
Serious and leading to study treatment discontinuation	0	0	1 (0.4%)
Fatal outcome	0	0	0

Figur 5. Biverkningsprofil vid 24 veckors behandling.

Mätningar av benmineraltätheten (BMD) under 104 veckor

Effekten av relugolix + E2/NETA på benmineraltätheten utvärderades med DXA-undersökning var 12:e vecka. Totalt 228 kvinnor som genomförde förlängningsstudie LIBERTY 3 skrevs in i ytterligare en studie på 52 veckor (randomiserad utsättningsstudie) där de randomiserades på nytt till att få antingen relugolix + E2/NETA eller placebo.

I relugolix + E2/NETA gruppen var LS-medelvärdet⁴ för de procentuella förändringarna i benmineraltäthet i ländryggen, från baslinjen till vecka 36 och vecka 52, -0,73 procent respektive -0,80 procent. Även om den övre gränsen för 95-procentigt konfidensintervall vecka 52 låg under 0, ansågs inte den genomsnittliga förändringen från baslinjen vara kliniskt betydelsefull eftersom den nedre gränsen förblev större än -2,2 procent, det tröskelvärde som ansågs vara kliniskt betydelsefullt. Placebogruppen som efter 24 veckors placebobehandling fick relugolix + E2/NETA, uppvisade en liknande procentuell förändring från baslinjen i benmineraltäthet i ländryggen.

Under den randomiserade utsättningsstudien var procentuell förändring i LS-medelvärde från bedömning i vecka 52 i relugolix + E2/NETA gruppen 0,81 procent, och för de patienter som genomförde behandling med relugolix + E2/NETA under 104 veckor var procentuell förändring i LS-medelvärde från baslinjen 0,04 procent (n = 32).

Mätningar av benmineraltätheten under 12 veckor, på kvinnor som behandlats med relugolix som monoterapi

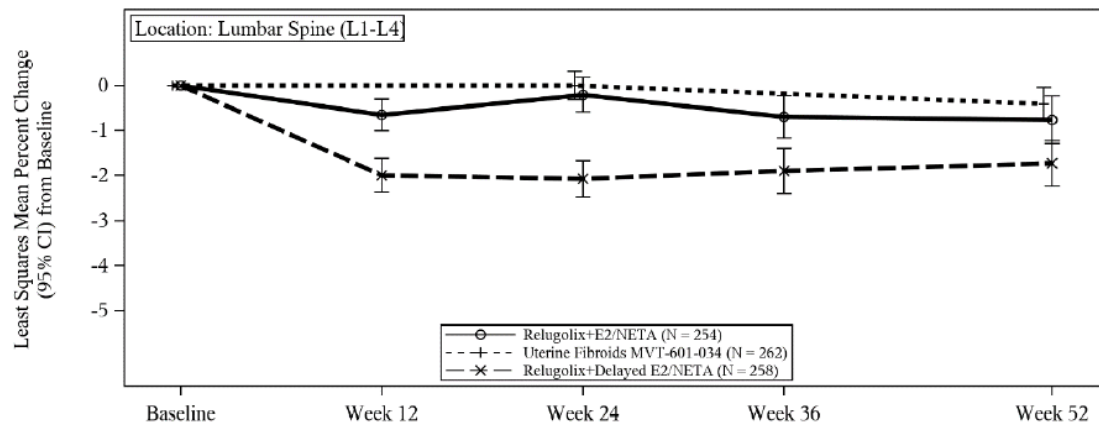
Hos kvinnor som behandlades med relugolix som monoterapi under 12 veckor i studie 1 och 2 minskade benmineraltätheten i ryggen med -2,0 procent respektive -1,92 procent från baslinjen. Skillnaden i bentätheten mellan kvinnorna som fick behandling med relugolix + E2/NETA och de som fick relugolix monoterapi, var statistiskt signifikant.

För att kunna jämföra effekterna av relugolix + E2/NETA på den procentuella förändringen av benmineraltätheten under 52 veckors behandling, genomfördes en observationsstudie av obehandlade, åldersmatchade kvinnor med myom. I studien undersöktes benmineraltätheten hos premenopausala kvinnor i åldern 18–50 år under en längre tid (naturalförlöppsstudie).

³ Enligt biverkningsskalan Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) som går mellan 1-5 där 1 är mildaste formen av biverkning och 5 allvarligaste formen.

⁴ Minsta kvadratmedelvärde som man mäter procentförändringen från undersökningens start

Procentuella förändringar i benmineraltäthet vid behandling med relugolix + E2/NETA i upp till 52 veckor överensstämde med de som observerats i denna åldersmatchade kohort av premenopausala kvinnor med myom. Genomsnittliga procentuella förändringar i benmineraltäthet över 52 veckor indikerade en liten minskning av benmineraltäthet i åldersgrupperna 35 år och äldre, vilket bara var något lägre hos kvinnor som fick relugolix + E2/NETA jämfört med kvinnor i denna åldersgrupp i naturalförloppsstudien (se figur 6).



Figur 6. Mätning av bentäthetsförlust [6].

TLV:s diskussion

EMA anger att behandling med Ryeqo för patienter med myom ger en signifikant minskning av volymen av menstruell blodförlust (MBL) i jämförelse med placebo under en behandlingsperiod av totalt 24 veckor. EMA konstaterar vidare att Ryeqos effekt är ihållande under 52 veckors behandling.

Utifrån resultaten i LIBERTY 1 och LIBERTY 2 konstaterar TLV, i likhet med EMA, att behandlingseffekten av Ryeqo under 24 veckor är bättre än den av placebo med avseende på blödning, anemi, smärta och myomens storlek. Effekten av Ryeqo har visats vara ihållande även under 52 veckor. TLV noterar att det saknas en jämförelse mot placebo efter 24 veckor och bedömer därför att relativ effekt mot placebo kan mätas fram till vecka 24.

Behandling med Ryeqo medför inte någon bentäthetsförlust för myompatienter under studietiden. Enligt EMA motiverar dessa data en möjlig användning fram till menopaus. Andra biverkningar med Ryeqo var generellt av det lindriga slaget och rapporterades med jämförbar frekvens som i placebogruppen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att behandlingseffekten av Ryeqo är bättre än den av placebo med avseende på blödning, anemi, smärta och myomens storlek, vilket jämfört med placebo under 24 veckor. Effekten av Ryeqo har konstaterats vara ihållande under 52 veckors behandling. TLV noterar att det saknas en jämförelse mot placebo efter 24 veckor och bedömer därför att relativ effekt mot placebo kan mätas fram till vecka 24.

Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Det saknas idag direkt jämförande studier beträffande effekt och säkerhet mellan Ryeqo och hysterektomi. Ingen effektdata mellan hysterektomi och placebo på patienter som motsvarar föreslagen position i behandlingstrappan, det vill säga patienter med måttliga till svåra symptom där kirurgi är huvudalternativ, finns publicerad såsom TLV har kännedom om. Därför anser TLV att det inte finns något underlag för att göra några systematiska indirekta jämförelser.

Företaget anger att patienter får högre nytta av behandling med Ryeqo jämfört med hysterektomi eftersom behandling med Ryeqo leder till färre komplikationer och biverkningar än

hysterektomi. Till stöd för deras påstående har företaget kommit in med en skattning på effektdata för Ryeqo från studierna LIBERTY 1 och LIBERTY 2 och jämfört med effektdata för hysterektomi från den vetenskapliga litteraturen. Företaget anger vidare att denna skattning gjordes på samma sätt som beslutet Esmya (dnr 3200/2016).

TLV:s diskussion

Det saknas direkt jämförande effektstudier mellan Ryeqo och hysterektomi. Företaget har kommit in med en skattning som företaget menar visar större nytta av Ryeqo i jämförelse med hysterektomi.

TLV:s kliniska expert anger i en jämförelse mellan Ryeqo och hysterektomi att blödningsrubbing och trycksymtom botas genom hysterektomi men att hänsyn måste tas till livskvalitetsförlusten av det kirurgiska ingreppet och risken av komplikationer vid kirurgi.

TLV bedömer att företagets antagande gällande nyttan av hysterektomi vinner stöd av expertens uttalande men eftersom det saknas direkt jämförande effektstudier är osäkerheten gällande nyttan stor.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att företagets antagande gällande nyttan av hysterektomi vinner stöd av expertens uttalande. Ryeqo har förmodligen mindre effekt av att reducera blödningsrisken än hysterektomi, men detta kompenseras av den livskvalitetsvinst man får av att slippa genomföra en hysterektomi. Eftersom det saknas direkt jämförande effektstudier är osäkerheten gällande nyttan stor.

2 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell där kostnader och effekter (QALYs) utvärderas för Ryeqo i jämförelse med bästa understödande vård (BUV) följt av hysterektomi. BUV innebär att patienten behandlas med smärtstillande läkemedel (NSAID) och järntillskott på grund av hög blodförlust. Företaget har även möjliggjort valet av ytterligare fem jämförelsealternativ i modellen. Dessa är BUV ensamt, hysterektomi ensamt, myomektomi, TCRM och en mix av flertal kirurgier; hysterektomi, myomektomi, TCRM och myomembolisering.

Modellen simulerar en patientpopulation som i grundscenariot motsvarar patienter i de pivotala studierna LIBERTY 1 och LIBERTY 2. Patienterna är vuxna kvinnor i fertil ålder med måttliga till svåra symtom på myom. Modellens startålder i företagets grundscenario är 44,2 år, vilket är medelåldern vid diagnos av myom. Modellens tidshorisont pågår fram till menopaus vilket antas inträffa vid 51,1 års ålder. I företagets grundscenario antas samtliga patienter i jämförelsearmen genomgå en hysterektomi vid 46,8 år vilket är den genomsnittliga åldern för hysterektomi enligt data från Socialstyrelsen. Företaget hävdar att behandling med Ryeqo medför lägre kostnader och högre livskvalitet i jämförelse med bästa understödande vård följt av hysterektomi.

Modellstrukturen presenteras i

Figur 7. Det finns totalt [---]⁵ möjliga hälsotillstånd. Beroende på val av jämförelsealternativ kan vissa hälsotillstånd vara inaktuella. [-----]
-----]. Cykellängden uppgår till en månad.

⁵ [-----]
-----]

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

Figur 7. Den hälsoekonomiska modellstrukturen.

I grundscenariot används samtliga hälsotillstånd. Nedan följer en beskrivning av dessa.

- [-----

-----]
- [-----
-----]
- [-----
-----]
- [-----]
- [-----

-----]
- [-----

-----]

TLV:s bedömning: TLV noterar att den största skillnaden mellan jämförelsealternativet BUV följt av hysterektomi samt hysterektomi är att i det förstnämnda sker kirurgi (hysterektomi) tidigare än 46,8 års ålder för patienter i behandlingsarmen som avslutar behandling med Ryeqo. TLV anser inte att det är en korrekt representation av verkligheten men noterar att valet av jämförelsealternativ i modellen inte är avgörande för resultaten. TLV anser därför att 'hysterektomi' är det val av jämförelsealternativ som bäst representerar kostnaden och nyttan för behandling med Ryeqo.

I övrigt bedömer TLV att den hälsoekonomiska modellstrukturen ger en rimlig representation av sjukdomen.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

Det kliniska effektmåttet som modelleras i företagets hälsoekonomiska analys är volym av menstruell blödning (MBL). MBL för patienter behandlade med Ryeqo respektive bästa understödande vård (placebo-armen i LIBERTY 1 och LIBERTY 2-studierna) är hämtade från den kliniska studierapporten (Tabell 3) [7, 8]. Huvudsaklig skillnad i EQ-5D-vikter mellan behandlings- och jämförelsearmen drivs därför av skillnaden i MBL, se avsnitt 2.1.2 om hälsorelaterad livskvalitet.

[-----]
-----]

Tabell 3. Volym av menstruell blodförlust (MBL) i Ryeqo respektive placebo-armen (data från klinisk studierapport [7, 8]).

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

Sannolikheten för att patienter ska avsluta behandling med Ryeqo och övergå till [-----] alternativt [-----], presenteras i Tabell 4. Övergångssannolikheterna för månad 1–6 är baserade på poolad data från de kliniska studierna LIBERTY 1 och LIBERTY 2 [7, 8]. För månad 7–12 baseras övergångssannolikheterna på data från LIBERTY 3 [9] och för månad 13–24 används data från LIBERTY-studien över behandlingsavbrott [10]. Behandlingsavbrott efter månad 24 [-----].

Från hälsotillståndet [----] kan [-----] och inte påbörja behandling med Ryeqo en andra gång. Sannolikheten att övergå till [-----] från [----] är baserad på en prospektiv observationsstudie (PREMYA [11]) där effekten av läkemedlet Esmya undersökts på myompatienter som påbörjat preoperativ behandling med läkemedlet.

Tabell 4. Övergångssannolikhet [-----].

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

Varje cykel är associerad med en mortalitetsrisk. Denna antas vara densamma som för den allmänna befolkningen i både behandlings- och jämförelsearmen [-----]. Däremot finns det en förhöjd mortalitetsrisk under den cykel som patienten genomgår kirurgi, se Tabell 5.

Tabell 5. Mortalitetsrisk vid kirurgi.

Kirurgi	Mortalitetsrisk
Hysterektomi, abdominell	0,0028%
Hysterektomi, laparoskopisk	0,0020%
Hysterektomi, vaginal	0,0031%
Referens	[12, 13]

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitetsvikter för patienter som behandlas med Ryeqo beräknas med hjälp av en funktion baserad på volymen av menstruationsblödning (MBL) och ålder. Blodförlust antas representera andra aspekter vid myom som påverkar livskvaliteten negativt, så som smärta. Data över MBL hämtas från företagets kliniska studie [7, 8]. Efter kirurgi tilldelas patienter livskvalitet motsvarande [-----].

Nyttofunktion för uppskattning av livskvalitetsvikter beroende på volym av menstruell blodförlust (MBL)

Livskvalitetsvikterna i modellen uppskattas med hjälp av en symtombaserad nyttofunktion som omvandlar MBL till livskvalitetsvikter. UFS-QoL mättes hos patienter i LIBERTY 1, LIBERTY 2 och LIBERTY 3-studierna och användes för att skatta koefficienterna i nyttofunktionen med hjälp av OLS-metoden. UFS-QoL i LIBERTY-studierna mappades om till EQ-5D-vikter med hjälp av en tidigare uppskattad regression från Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life (UFS-QoL) sjukdomsspecifika mått [14]. Nyttofunktionen ser ut som följer:

$$EQ5D = \alpha + \beta_1 \text{Volym blodförlust} + \beta_2 \text{Ålder vid baslinje} + \varepsilon \quad (\text{Ekvation 1})$$

Beräknad livskvalitetsvikt i en specifik modellcykel genererades genom att applicera medelåldern vid baslinje och den genomsnittliga volymen blodförlust (i ml) i den specifika modellcykeln. Skillnad i volym av menstruationsblödning mellan Ryeqo och jämförelsearmen utgör den främsta parametern för skillnader i livskvalitet mellan armarna.

Uppskattningarna från OLS-regressionen presenteras i Tabell 6. Koefficienterna visar att en milliliters ökning i blodvolym [-----] livskvalitetsvikten med [-----]. En ökning med ett år i baslinjeålder [-----] livskvalitetsvikten med [-----]. Företaget framför att de hade förväntat sig att en högre ålder skulle vara associerad med [-----] nytta men argumenterar för att [-----] per år är mycket liten och sannolikt inte signifikant och kan delvis förklaras av att regressionen är baserad på försöksdata där variationen i åldern är låg och resultaten kan drivas av outliers.

Tabell 6. OLS-modell för skattning av livskvalitetsvikter.

Koefficient	Estimat
Intercept (α)	[-----]
Volym blodförlust i ml (β_1)	[-----]
Ålder vid baslinje i år (β_2)	[-----]

De uppskattade OLS-koefficienterna i Tabell 6 **Tabell 6** och den genomsnittliga MBL i Tabell 3 kombineras för att generera skattade livskvalitetsvikter med antagandet om en medelålder på 44,2 år för patienter i respektive behandlingsarm. Dessa presenteras i Figur 8.

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

Figur 8. Skattade livskvalitetsvikter för Ryeqo respektive placebo-armen.

Livskvalitetsförluster vid kirurgi och biverkningar

Livskvalitetsförluster till följd av kirurgiska ingrepp, Tabell 7, appliceras i [-----] efter kirurgi. [-----]

-----].

Tabell 7. Årliga livskvalitetsförluster till följd av kirurgi.

Typ	Livskvalitetsförlust	Referens
Väntetid inför kirurgi	-0,010	[15]
Abdominell kirurgi	-0,005	[16]
Laparoskopisk kirurgi	-0,003	[16]
Vaginal kirurgi	-0,002	[16]

Företaget tillämpar livskvalitetsförluster till följd av kortvariga biverkningar efter kirurgi i [-----]. Även livskvalitetsförluster till följd av långvariga biverkningar efter en hysterektomi appliceras [-----] efter kirurgi. Dessa livskvalitetsförluster har liten påverkan på resultatet.

För de patienter som genomgått en hysterektomi tillämpas ytterligare en livskvalitetsförlust på 0,18 [17] i [-----] tillståndet fram till menopaus till [-----]. Företaget hävdar att [-----] kan vara förknippat [-----]. I företagets grundscenari appliceras denna livskvalitetsförlust för [-----] patienter som genomgått en hysterektomi.

Andel fertila kvinnor per åldersgrupp

I en studie från Menken et al [18] har sambandet mellan kvinnors ålder och fertilitet studerats i flertalet länder genom att mäta andelen barnafödande kvinnor inom olika åldersgrupper. Enligt studien är andelen barnafödande kvinnor relativt konstant fram tills 35–40 års ålder då andelen kraftigt minskar fram till menopaus. Från artikeln förefaller andelen barnafödande kvinnor i Norge i åldern 40–45 år uppgå till cirka 20 procent.

TLV:s diskussion

TLV noterar att livskvalitetsdata via EQ-5D-formulär inte mätts hos myompatienter i de kliniska studierna, vilket är att föredra. Företaget har i stället samlat in data via UFS-QoL formulär som mappats om till EQ-5D-vikter och sedan använts för att skatta koefficienterna i en nyttofunktion som uppskattat livskvaliteten baserat på menstruell blodvolym. Detta medför

osäkerheter i analysen. En liknande uppskattning har accepterats i ärendet Esmya, dnr 3200/2016.

Företaget applicerar en livskvalitetsförlust relaterad till [-----]. Som underlag till detta hänvisar företaget till en studie [15] som undersöker den relativa påverkan av ångeststörningar och allvarlig depression på hälsorelaterad livskvalitet hos primärvårdspatienter som diagnostiserats med ångeststörning med eller utan allvarlig depression. TLV anser inte att denna patientgrupp är representativ för den patientgrupp som utvärderas i denna ansökan.

Den livskvalitetsförlust på 0,18 som företaget tillämpat för de patienter [-----] till följd av [-----] är hämtad från WHO [17] och hänförs till infertilitet. Företaget har argumenterat för att åldern hos de kvinnor som genomför en hysterektomi uppgår till i genomsnitt 46,8 år. TLV anser att livskvalitetsförlusten associerad med infertilitet inte kan likställas med [-----] till följd av [-----]. Dock anser TLV att det är rimligt att applicera denna livskvalitetsförlust för de kvinnor som fortfarande kan antas vara fertila när de genomför en hysterektomi.

TLV:s bedömning: Eftersom TLV bedömer att företaget visat relativ effekt mot placebo fram till vecka 24 och det råder osäkerheter kring företagets antagande om en [-----] av MBL efter vecka 24 i placeboarmen, tillåts en livskvalitetsförbättring i behandlingsarmen fram till vecka 24 men antas därefter vara konstant.

TLV bedömer att det saknas motivering och förankring i litteratur avseende antaganden om livskvalitetsförluster relaterade till [-----] för den ansökta patientpopulationen.

Vidare bedömer TLV att en livskvalitetsförlust relaterad till förtida förlorad fertilitet är rimlig för omkring 20 procent av patientpopulationen som genomför en hysterektomi.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Ansökta pris för Ryeqo uppgår till 1 092 kronor AUP för en förpackning om 28 tabletter. En tablett Ryeqo tas en gång dagligen, vilket motsvarar en årlig kostnad på 14 235 kronor per patient. [-----]

[-----], se Tabell 9. Den totala årliga läkemedelskostnaden per patient för Ryeqoarmen uppgår därmed till cirka 14 400 kronor.

Jämförelsealternativet bästa understödjande vård innebär att patienter enbart behandlas med smärtstillande NSAID läkemedel och järntillskott. Den årliga läkemedelskostnaden för jämförelsearmen uppgår därmed till 334 kronor per patient.

Tabell 8. Läkemedelskostnad för Ryeqo och bästa understödjande vård, SEK.

Läkemedel	Kostnad per förpackning	Förpackningsstorlek	Läkemedelskostnad per tablett
Ryeqo	1 092,01 kr	28	39,00 kr
NSAID-läkemedel	70,80 kr	100	0,71 kr
Järntillskott	159,00 kr	100	1,59 kr

Tabell 9. Resursanvändning (antal) för BUV-läkemedel per månad.

Läkemedel	Ryeqo	BUV
NSAID-läkemedel	[---]	[---]
Järntillskott	[---]	[---]

Källa	Antagande	Antagande
-------	-----------	-----------

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Kostnader för olika kirurgiska ingrepp hämtas från KPP-databasen för Sveriges kommuner och regioner. Slutenvård antas för samtliga kirurgier.

Tabell 10. Enhetskostnad per kirurgi, SEK

Kirurgi	Kostnad	Källa
Hysterektomi, abdominell	122 653 kr	KVÅ LCD00 Hysterektomi (slutenvård; innerfall) [19]
Hysterektomi, laparoskopisk	99 488 kr	KVÅ LCD01 Total laparoskopisk hysterektomi (slutenvård; innerfall) [19]
Hysterektomi, vaginal	71 393 kr	KVÅ LCD10 vaginal hysterektomi (slutenvård; innerfall) [19]

Övervakning av patienter vid farmakologisk behandling och uppföljning av patienter efter kirurgi kräver besök hos vårdpersonal. Kostnader för vårdbesök applicerade i grundscenariot presenteras i Tabell 11. Antal besök per patient och år presenteras i Tabell 12 och Tabell 13.

Tabell 11. Kostnader för vårdbesök, tester och procedurer i företagets grundscenariot, SEK.

Kostnadstyp	Enhetskostnad	Källa
Gynekolog	1 949 kr	Läkarbesök - Verksamhetsområde kvinnosjukvård [20]
Allmänläkare	1 737 kr	Läkarbesök - Primärvård [20]
Sjuksköterska	1 203 kr	BSVB01, Besök annan HS-personal [20]

Tabell 12. Resursanvändning (antal besök) kopplad till monitorering vid behandling (ej kirurgi), per behandlingsarm.

Kostnadstyp	Ryeqo	BUV
Gynekolog	[---]	[---]
Källa	Antagande	

Tabell 13. Resursanvändning (antal besök) kopplad till uppföljning efter kirurgi eller vid behandlingsavbrott med Ryeqo.

Kostnadstyp	Ryeqo och BUV
Gynekolog	[---]
Allmänläkare	[---]
Sjuksköterska	[---]
Källa	Antagande

Företaget har tagit hänsyn till biverkningar vid farmakologisk behandling och komplikationer vid kirurgi. Biverkningar och komplikationer antas [-----].

Företaget har även inkluderat långvariga biverkningar efter en hysterektomi vilka antas vara i [-----].

I företagets grundscenariot har biverkningar liten påverkan på resultatet.

TLV:s diskussion

Kostnader för behandling med Ryeqo påverkas främst av behandlingens längd, vilken i sin tur avgörs av startåldern i modellen och medelålder för menopaus. Företaget har i en scenarionanalys med jämförelsealternativet hysterektomi angivit att startåldern för behandling är 46,8 år (medelålder vid hysterektomi) och att menopaus inträffar vid 51,1 års ålder. TLV anser att det finns stora osäkerheter förknippade med behandlingsstart men att det är rimligt att anta att patienter påbörjar behandling med Ryeqo vid medelålder för diagnos, 44,2 år [1]. Av modelltekniska skäl har TLV utgått från startåldern 46,8 år men adderat läkemedels- och administrationskostnader för Ryeqo-armen för ytterligare 2,6 år.

TLV noterar även att en DXA-undersökning för patienter med riskfaktorer för osteoporos rekommenderas innan behandling med Ryeqo påbörjas. För samtliga patienter rekommenderas en DXA-undersökning efter ett års läkemedelsbehandling. Företaget har inte inkluderat dessa kostnader i den hälsoekonomiska modellen. TLV anser att kostnaden för en DXA-undersökning inte påverkar resultaten och utreder därför inte frågan vidare.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, med stöd av data från Socialstyrelsen, att patienter aktuella för en hysterektomi påbörjar behandling med Ryeqo vid medelålder för diagnos, 44,2 år. Vårdkostnader och resursutnyttjande förefaller i övrigt vara rimliga.

3 Resultat

Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys där Ryeqo jämförs mot standardbehandling följt av hysterektomi. I företagets grundscenario är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) dominant. Företaget presenterar även känslighetsanalyser som visar att kostnaden per vunnet QALY inte överstiger 4 500 kronor.

TLV bedömer att relevanta jämförelsealternativ är hysterektomi. Enligt TLV:s analyser medför behandling med Ryeqo högre nytta till en lägre kostnad för hela patientpopulationen.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 3.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 3.1.3.

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 3.2 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 3.2.2.

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

De viktigaste antagandena i företagets grundscenario är följande:

- Relevant jämförelsealternativ för behandling med Ryeqo är bästa understödjande vård följt av hysterektomi.
- Patienter påbörjar behandling med Ryeqo vid 44,2 års ålder.
- Modellens tidshorisont pågår fram till dess att patienter når menopaus, som antas inträffa vid 51,1 års ålder, eftersom myomrelaterade symtom antas försvinna när patienter når menopaus.
- Samtliga patienter genomgår en hysterektomi vid 46,8 års ålder.
- Det modellerade effektmåttet, genomsnittlig volym av menstruell blödning (MBL), antas minska fram till vecka 52 i behandlingsarmen.
- Data över behandlingsavbrott är hämtad från de kliniska studierna där Ryeqo jämförs mot placebo. [-----].
- Medan patienter väntar på kirurgi och befinner sig i [-----] ([---] månader) tillämpas en livskvalitetsförlust på 0,01 QALY per år till följd av att patienten [-----].
- För [-----] patienter som genomgått en hysterektomi tillämpas en livskvalitetsförlust om 0,18 QALY per år fram till menopaus till följd av att [-----]. Företaget hävdar att [-----] kan vara förknippat med [-----].

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario jämförs Ryeqo mot bästa understödjande vård (BUV) följt av hysterektomi. Samtliga patienter antas genomgå en hysterektomi vid 46,8 års ålder. Startålder i modellen uppgår till 44,2 år och tidshorisonten pågår fram till menopaus (51,1 år). Kostnaden per vunnet QALY för Ryeqo i jämförelse med BUV följt av hysterektomi är dominant. Resultaten redovisas i följande tabell.

Tabell 14. Resultat i företagets grundscenario.

	Ryeqo	Bästa understödjande vård följt av hysterektomi	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	81 178 kr	3 112 kr	78 066 kr
Kirurgirelaterade kostnader	19 208 kr	126 070 kr	- 106 862 kr

Övriga sjukvårdskostnader	10 487 kr	5 136 kr	5 351 kr
Kostnader, totalt	110 874 kr	134 318 kr	- 23 444 kr
Levnadsår (LY)	6,15	6,15	0,00
QALYs	5,03	4,41	0,62
Kostnad per vunnet levnadsår för Ryeqo			-
Kostnad per vunnet QALY för Ryeqo			Dominant

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

I företagets känslighetsanalyser har varje individuell parameter varierats med ± 10 procent, se Tabell 15. De tre parametrar som har störst påverkan på resultatet enligt företaget är läkemedelskostnaden och enhetskostnaden för abdominell respektive laparoskopisk hysterektomi. Samtliga känslighetsanalyser (förutom när startåldern i modellen varieras till 42 år) visar att kostnaden per vunnet QALY för behandling med Ryeqo i jämförelse med BUV följt av hysterektomi är dominant.

Tabell 15. Företagets känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Kostnad för Ryeqo	10% ökning	- 15 726 kr	0,62	Ryeqo dominant
	10% minskning	- 31 162 kr	0,62	Ryeqo dominant
Livskvalitetsfunktion Ryeqo - åldersvariabel	10% ökning	- 23 444 kr	0,66	Ryeqo dominant
	10% minskning	-23 444 kr	0,58	Ryeqo dominant
Livskvalitetsförlust till följd av [-----]	10% ökning till	- 23 444 kr	0,65	Ryeqo dominant
	10% minskning till	- 23 444 kr	0,59	Ryeqo dominant
Enhetskostnad abdominell hysterektomi	10% ökning	- 28 409 kr	0,62	Ryeqo dominant
	10% minskning	-18 479 kr	0,62	Ryeqo dominant
Resursanvändning Ryeqo gynekologbesök	10% ökning	- 22 416 kr	0,62	Ryeqo dominant
	10% minskning	- 24 473 kr	0,62	Ryeqo dominant
Livskvalitetsfunktion Ryeqo – variabel MBL	10% ökning	- 23 444 kr	0,63	Ryeqo dominant
	10% minskning	- 23 444 kr	0,61	Ryeqo dominant
Enhetskostnad laparoskopisk hysterektomi	10% ökning	- 26 144 kr	0,62	Ryeqo dominant
	10% minskning	- 20 744 kr	0,62	Ryeqo dominant
Livskvalitetsförlust i tillståndet [-----]	10% ökning	- 23 444 kr	0,63	Ryeqo dominant
	10% minskning	- 23 444 kr	0,62	Ryeqo dominant
	Exkluderas	- 23 444 kr	0,58	Ryeqo dominant
Andel patienter med livskvalitetsförlust till följd av [-----]	10% minskning	- 23 444 kr	0,62	Ryeqo dominant
Startålder för behandling	42 år	4 155 kr	0,92	4 507 kr
Medelålder vid hysterektomi	44,8 år	- 42 108 kr	0,17	Ryeqo dominant
	48,8 år	- 11 545 kr	0,90	Ryeqo dominant
Diskonteringsränta	Effekter 0% Kostnader 0%	- 25 401 kr	0,65	Ryeqo dominant
	Effekter 5% Kostnader 5%	- 22 129 kr	0,60	Ryeqo dominant

3.2 TLV:s grundscenari

TLV bedömer att behandling med Ryeqo kommer att ersätta kirurgiskt ingrepp hysterektomi för ansökt patientpopulation.

I TLV:s analys är kostnaden per vunnet QALY för Ryeqo i jämförelse med hysterektomi dominant.

Det som skiljer TLV:s grundscenarion från företagets är följande:

- Relevant jämförelsealternativ till Ryeqo är hysterektomi.

- Vid jämförelse med hysterektomi antas patienter påbörja behandling med Ryeqo vid 44,2 års ålder medan kirurgi genomförs vid 46,8 års ålder i både behandlings- och jämförelsearmen.
- Av modelltekniska skäl modelleras adderas enbart kostnader för läkemedelsbehandling med Ryeqo i ytterligare 2,6 år i behandlingsarmen. Inga livskvalitetsvinster adderas under dessa 2,6 år. Detta är ett konservativt antagande i TLV:s grundscenario eftersom livskvalitetsvinsten sannolikt är högre än den presenterad i TLV:s resultat.
- Det modellerade effektmåttet, genomsnittlig volym av menstruell blödning (MBL), antas minska fram till vecka 24 i behandlingsarmen.
- Ingen livskvalitetsförlust appliceras i [-----] relaterad till [-----].
- En livskvalitetsförlust på 0,18 QALY per år appliceras för en femtedel av patienterna i [-----] tillståndet relaterad till förtida förlorad fertilitet.

3.2.1 Resultat i TLV:s grundscenario

I TLV:s analys där Ryeqo jämförs mot hysterektomi, är kostnaden per vunnet QALY dominant. Resultaten redovisas i följande tabell.

Tabell 16. Resultat i TLV:s grundscenario.

	Ryeqo	Hysterektomi	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	81 083 kr	294 kr	80 789 kr
Kirurgirelaterade kostnader	17 900 kr	135 541 kr	- 117 641 kr
Övriga sjukvårdskostnader	10 330 kr	485 kr	9 845 kr
Kostnader, totalt	109 313 kr	136 320 kr	- 27 007 kr
Levnadsår (LY)	3,97	3,97	0,00
QALYs	3,28	3,11	0,17
Kostnad per vunnet levnadsår för Ryeqo			Ryeqo dominant
Kostnad per vunnet QALY för Ryeqo			Ryeqo dominant

3.2.2 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalyser utfördes genom att ändra en parameter i taget. Resultaten redovisas i Tabell 17.

TLV anser att de parametrar som har mest betydelse för resultaten är behandlingstid (eller startålder) för behandling med Ryeqo samt andelen behandlingsavbrott efter månad 24. En längre behandlingstid, eller lägre startålder, medför en högre kostnad per QALY. En större andel patienter som avslutar behandling med Ryeqo varje månad och övergår till hysterektomi medför högre kostnader och lägre nytta för behandling med Ryeqo.

Tabell 17. TLV:s känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Startålder för behandling med Ryeqo	34 år (antagande bibehållen QALY-vinst)	74 899 kr	0,17	451 199 kr
Medelålder vid hysterektomi	44,2 år	- 39 751 kr	0,11	Dominant
Medelålder vid menopause	50 år	- 205 066 kr	0,17	Dominant
	53 år	- 90 587 kr	0,17	Dominant
Andel patienter som avslutar behandling med	0,76% per cykel [-----]	- 157 951 kr	0,14	Dominant
	5% per cykel	- 2 452 kr	0,06	Dominant
	10% per cykel	10 943 kr	0,03	420 885 kr

Ryeqo per månad, cykel 24+, och övergår till hysterektomi				
Andel patienter som avslutar behandling med Ryeqo per månad, samtliga cykler, och övergår till hysterektomi	5% per cykel	3 731 kr	0,02	169 591 kr
Livskvalitetsförlust till följd av [-----]	-0,01 per månad appliceras i [-----]	- 776 kr	0,20	Dominant
Livskvalitetsförlust till följd av [-----]	- 0,18 per år för samtliga patienter som genomgår hysterektomi	- 738 kr	0,21	Dominant
Enhetskostnad hysterektomi (abdominell, laparoskopisk och vaginal)	Kostnaden för respektive typ av hysterektomi halveras i jämförelsearmen	26 276 kr	0,17	158 289 kr
Diskonteringsränta	0% Kostnader 3% Effekter	- 19 829 kr	0,17	Dominant
	3% Kostnader 0% Effekter	- 27 007 kr	0,17	Dominant

3.2.3 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att det råder osäkerheter kring hur länge behandling med Ryeqo kommer pågå i klinisk praxis. Mot bakgrund av att medelålder för diagnos uppgår till 44,2 år och att läkemedlet inte kan tas under tiden patienten aktivt försöker bli gravid, anser TLV att ett rimligt antagande är att behandling med Ryeqo påbörjas vid medelålder för diagnos. TLV:s känslighetsanalyser visar dock att det finns marginal för att patienter skulle kunna börja behandlas tidigare än vad TLV antagit i sitt grundscenario (tidigast 34 år givet en oförändrad QALY-vinst).

Vidare anser TLV att det finns osäkerheter förknippade med andelen behandlingsavbrott för Ryeqo-patienter efter den kliniska studietidens slut (två år). Kostnaden per vunnet QALY för Ryeqo i jämförelse med hysterektomi ökar om patienter som behandlas med Ryeqo väljer att avsluta behandling och dessutom genomgå kirurgi. Ju fler år patienten behandlas med Ryeqo innan denne genomgår en kirurgi, desto större negativ påverkan på resultatet. TLV:s känslighetsanalyser visar att resultaten är känsliga för variation i andel behandlingsavbrott. Däremot visar analysen att resultaten inte medför att behandling med Ryeqo överstiger en rimlig kostnad per QALY.

I jämförelsearmen antas samtliga patienter genomgå hysterektomi vid 46,8 års ålder. TLV anser att detta inte är ett rimligt antagande och har därför i en känslighetsanalys halverat enhetskostnaden för respektive hysterektomi i jämförelsearmen som ska representera ett scenario där enbart hälften av patienterna i jämförelsearmen genomgår kirurgi. Känslighetsanalysen tar inte hänsyn till att livskvalitetsvinsten i ett sådant scenarion sannolikt ökar. Analysen visar att resultatet inte medför att behandling med Ryeqo överstiger en rimlig kostnad per QALY.

Sammantaget bedöms osäkerheten i resultaten vara medelhög.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppger den verkliga prevalensen av myom hos kvinnor i fertil ålder är okänd och sannolikt underskattad [21]. Detta beror främst på att symtomatiska kvinnor söker hjälp för myom, vilket gör det svårt att uppskatta prevalensen av asymtomatiska kvinnor. Prevalensen skiljer sig också åt mellan studier. Både en italiensk och en slovensk studie uppskattade en prevalens på cirka 21 procent, men vissa studier finner också högre prevalenser [22, 23] [-----].

Data från Socialstyrelsens patientregister visar att 64 807 kvinnor i ålder 18–55 år diagnostiserades med myom i Sverige mellan åren 2014–2020. Under 2019 uppgick incidensen till 9 686 patienter och prevalensen till 20 647 patienter [25]. Företaget har, med stöd av intervjuer med experter, angett att detta antal bör representera patienter med måttliga till svåra symtom på myom eftersom de sökt vård för sina symtom och fått diagnosen av en gynekolog.

Tabell 18. Företagets uppskattning av antal patienter aktuella för behandling och förväntad försäljning.

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

TLV:s diskussion:

Baserat på företagets uppskattning av antal patienter som är aktuella för behandling med Ryeqo innebär det att enbart cirka [---] procent av prevalensen år 2019 skulle behandlas med Ryeqo år 2022. Mot bakgrund av att medelålder för diagnos uppgår till 44,2 år [1] anser TLV att en övervägande andel av de diagnostiserade patienterna idag är aktuella för behandling med Ryeqo.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, baserat på data från Socialstyrelsen, att den potentiella patientpopulationen är större än den som företaget anger och att företagets förväntade försäljning har underskattats. Ryeqo förväntas ta andelar av befintlig marknad.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

Resultatet i TLV:s analyser visar att Ryeqo har bättre effekt till en lägre kostnad i jämförelse med hysterektomi. Osäkerheten i resultaten är medelhög. Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för Ryeqo för hela patientpopulationen är rimlig i relation till nyttan.

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 19. Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.

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

5 Regler och praxis

5.1 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 i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

5.2 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.

5.3 Praxis

NOAK (Non-vitamin K Orala AntiKoagulantia) Läkemedel

TLV har tidigare beslutat att inkludera nya antikoagulantia i förmånerna, läkemedlen Pradaxa (dnr 1017/2008 och 1222/2011), Xarelto (dnr 1336/2008 och 280/2012) och Eliquis (dnr 4153/2012).

Mot bakgrund av att det saknades data på följsamhet i svensk klinisk praxis ålades företagen som villkor för subventionen att inkomma med sådan data till TLV inom en viss tid. I samband med att företagen som marknadsför Pradaxa och Xarelto ansökte om godkännande för nya indikationer beslöt TLV att begränsa subventionen av Pradaxa och Xarelto till produkternas då godkända indikation (Pradaxa dnr 100/2010, Xarelto dnr 3330/2011 och Xarelto dnr 3748/2012). TLV konstaterade i dessa beslut att läkemedelsförmånerna är ett produktbaserat system, vilket innebär att ett läkemedel normalt sett är subventionerat för hela sitt användningsområde. Om inte annat sägs är ett tidigare subventionerat läkemedel således subventionerat även för användning enligt nya indikationer. Enligt 11 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i förmånerna endast för ett visst användningsområde. TLV konstaterade att det inte var uppenbart att användningen av läkemedlen var kostnadseffektiv till sitt nuvarande pris för behandling av den ansökta nya indikationen. En begränsning av subventionen till att avse enbart den då godkända indikationen bedömdes därför vara motiverad till dess företaget visat att behandling med läkemedlet är kostnadseffektiv för hela sitt användningsområde eller för delar av detta. En fortsatt generell subvention kan annars komma att innebära att avsevärda resurser tas i anspråk utan att leda till en motsvarande hälsovinst.

Entresto

Entresto (dnr 3297/2015) är ett läkemedel för behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos vuxna med nedsatt ejektionsfraktion.

Vid subventionsbeslutet pågick det studier på behandling med Entresto för patienter med bevarad ejektionsfraktion som kunde resultera i en utökad indikation. En sådan utökad indikation bedöms kunna omfatta ett stort patientantal som inte omfattas av nuvarande indikation. Det var inte uppenbart att Entresto till sitt nuvarande pris var kostnadseffektivt även för patienter som har bevarad ejektionsfraktion. TLV fann därför viktigt att pröva kostnadseffektiviteten även för en sådan eventuell utökad indikation och att subventionen skulle begränsas till den godkända indikationen.

6 Sammanvägning

Ryeqo är avsett för behandling av vuxna kvinnor i fertil ålder med måttliga till svåra symtom på myom.

Myom är en godartad tumör som uppstår i livmoderns muskelvävnad. Myomen består av muskelceller och bindväv. Vid symptomgivande myom som ger måttliga till svåra besvär övervägs kirurgiska ingrepp. De fertilitetsbevarande kirurgiska ingreppen är transcervikal resektion av myom (TRCM) eller myomektomi. Hysterektomi är ett kirurgiskt ingrepp som innebär borttagning av livmodern och är för närvarande den enda behandlingsmetoden som avlägsnar myomen permanent.

TLV bedömer att svårighetsgraden för patientgruppen, vuxna kvinnor i fertil ålder med måttliga till svåra symtom på myom där kirurgi är huvudalternativ, är medelhög.

Enligt TLV:s kliniska expert kommer Ryeqo främst användas för behandling av kvinnor med svåråtkomliga myom och kommer ersätta kirurgiskt ingrepp för patienter aktuella för en myomektomi eller hysterektomi. Enligt data från Socialstyrelsens diagnosdatabas, utgörs den största andelen av patientpopulationen av patienter som är aktuella för hysterektomi.

Med stöd av TLV:s kliniska expert, gällande att Ryeqo främst kommer att användas för behandling av kvinnor med svåråtkomliga myom, och eftersom den största andelen av patientpopulationen utgörs av patienter som är aktuella för hysterektomi, bedömer TLV att hysterektomi är relevant jämförelsealternativ.

TLV konstaterar, i likhet med EMA, att behandlingseffekten av Ryeqo under 24 veckor är bättre än den av placebo avseende blödning, anemi, smärta och myomens storlek. Eftersom TLV bedömer att företaget visat bättre relativ effekt än placebo fram till vecka 24, tillåts MBL för patienter som behandlas med Ryeqo i den hälsoekonomiska modellen minska fram till vecka 24 men antas därefter vara konstant.

Företaget anger att patienter får högre nytta av behandling med Ryeqo jämfört med hysterektomi eftersom patienterna får färre komplikationer och biverkningar med Ryeqo. Till stöd har företaget kommit in med en skattning på effektdata för Ryeqo från studierna LIBERTY 1 och LIBERTY 2 och jämfört dessa med effektdata för hysterektomi från den vetenskapliga litteraturen. Företaget anger vidare att denna skattning gjordes på samma sätt som i TLV:s beslut för läkemedlet Esmya (dnr. 3200/2016).

TLV:s kliniska expert anger i en jämförelse mellan Ryeqo och hysterektomi att blödningsrubbing och trycksymtom botas genom hysterektomi men att hänsyn även måste tas till livskvalitetsförlusten av det kirurgiska ingreppet och risken av komplikationer vid kirurgi.

TLV bedömer att osäkerheten gällande nyttan av Ryeqo i jämförelse med hysterektomi är stor. Detta eftersom det saknas direkt jämförande effektstudier. Mot bakgrund av TLV:s kliniska experts uttalande om de biverkningar som kan uppstå efter en hysterektomi, bedömer dock TLV att företagets antagande avseende större nytta av Ryeqo i jämförelse med hysterektomi, framstår som sannolikt.

Ansökt pris för Ryeqo är 1 092,01 kronor per förpackning (AUP) vilket motsvarar en läkemedelskostnad per patient och dag på 39 kronor. Den årliga läkemedelskostnaden per patient är 14 234 kronor.

Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys där kostnader och effekter utvärderas för Ryeqo i jämförelse med bästa understödande vård följt av hysterektomi. Enligt data från Socialstyrelsens diagnosdatabas är medelåldern vid diagnos av myom 44,2 år. Företaget antar att patienter påbörjar behandling med Ryeqo vid denna tidpunkt. Patienter som genomgår en hysterektomi antas utföra ingreppet vid medelålder för hysterektomi, 46,8 år.

I företagets grundscenario medför behandling med Ryeqo högre nytta till en lägre kostnad jämfört med bästa understödande behandling följt av hysterektomi.

Avseende hälsoekonomin bedömer TLV att patienter aktuella för behandling med Ryeqo kommer att påbörja läkemedelsbehandlingen vid medelåldern för diagnos av myom, det vill säga 44,2 år. Det hälsoekonomiska resultatet påverkas främst av läkemedelskostnaden, vilken beror på behandlingens längd, och antaganden avseende andel patienter som avbryter behandling med Ryeqo och övergår till kirurgi efter den kliniska studiens slut (två år). TLV har genomfört känslighetsanalyser på ovannämnda antaganden.

Resultaten av känslighetsanalyserna visar att kostnaden för behandling med Ryeqo inte överstiger den kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår som TLV bedömer vara rimlig vid den aktuella svårighetsgraden.

Enligt TLV:s analyser ger behandling med Ryeqo högre nytta till en lägre kostnad jämfört med hysterektomi. Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för Ryeqo är rimlig i relation till nyttan för hela patientpopulationen som omfattas av den godkända indikationen: vuxna kvinnor i fertil ålder med måttliga till svåra symtom på myom.

Läkemedelsförmånerna är ett produktbaserat system. Det innebär att ett läkemedel som utgångspunkt är subventionerat för hela läkemedlets användningsområde. Om inte annat beslutas är ett tidigare subventionerat läkemedel således subventionerat även för framtida nya godkända indikationer utan att TLV fattar ett nytt beslut om det.

Företaget har slutfört studier och har uppgett att de avser ansöka om godkännande för Ryeqo för ytterligare en indikation, nämligen vid användning för endometrios. Enligt Socialstyrelsens Nationella Riktlinjer för vård vid endometrios [26] uppgår antal patienter med besvär på grund av endometrios till 100 000 där de flesta får sina första symtom i tonåren. Användning av Ryeqo för endometrios skulle därför innebära en behandling för en patientgrupp som avviker från den patientgrupp som omfattas av den indikation som nu gäller. Därför bedömer TLV att det inte framstår som uppenbart att kostnaden för användningen av Ryeqo är rimlig till sitt nuvarande pris även för behandling av endometrios.

Enligt 11 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. får TLV besluta att ett läkemedel ska ingå i förmånerna endast för ett visst användningsområde. En begränsning av subventionen till att avse enbart den nu godkända indikationen är därför motiverad till dess företaget visat att behandling med Ryeqo är kostnadseffektiv även för användning för endometrios.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsning och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsning och villkor. Subventioneras endast för behandling av vuxna kvinnor i fertil ålder med måttliga till svåra symtom på myom. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

7 Referenser

- [1] Socialstyrelsen. *Statistikdatabas för diagnoser*. [Online]. Available: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_par/val.aspx
- [2] Vårdguiden, "Myom," (2021, 20220113). [Online]. Available: <https://www.1177.se/sjukdomar--besvar/konsorgan/livmoder-och-aggstockar/myom/>.
- [3] S. f. f. o. o. gynekologi, "Ofrivillig barnlöshet," (2010, 2022013). [Online]. Available: <https://www.sfog.se/natupplaga/ARG64d1c6ef01-208e-4626-9b8f-boda564c61d9.pdf>.
- [4] LäkeMedelsverket, "Läkemedelsboken," (2018, 20220113). [Online]. Available: https://lakemedelsboken.se/kapitel/gynekologi/allman_gynekologi.html#i3_70.
- [5] Socialstyrelsen, "Hysterektomi vid uterusmyom," (2010, 20220113). [Online]. Available: <https://roi.socialstyrelsen.se/fmb/hysterektomi-vid-uterusmyom/600>.
- [6] EMA, "CHMP assessment report Ryeqo," (2021, 20220113). [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ryeqo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [7] G. Richter, "LIBERTY 1 CSR, data on file," 2021.
- [8] G. Richter, "LIBERTY 2 CSR, data on file," 2021.
- [9] G. Richter, "LIBERTY 3 CSR, data on file," 2021.
- [10] G. Richter, "LIBERTY Randomized Withdrawal Study CSR, data on file," 2021.
- [11] PregLem, "PREMYA observational study, Data on file " 2015.
- [12] A. Settnes *et al.*, "Reduced Complications Following Implementation of Laparoscopic Hysterectomy: A Danish Population-based Cohort Study of Minimally Invasive Benign Gynecologic Surgery between 2004 and 2018," *J Minim Invasive Gynecol*, vol. 27, no. 6, pp. 1344-1353 e3, Sep - Oct 2020, doi: 10.1016/j.jmig.2019.11.005.
- [13] H. Zowall, J. A. Cairns, C. Brewer, D. L. Lamping, W. M. Gedroyc, and L. Regan, "Cost-effectiveness of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for treatment of uterine fibroids," *BJOG*, vol. 115, no. 5, pp. 653-62, Apr 2008, doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01657.x.
- [14] J. a. D. R. Brazier, "Estimation of EQ-5D utilities using the UFS-QoL - preliminary report," 2011.
- [15] M. B. Stein *et al.*, "Functional impact and health utility of anxiety disorders in primary care outpatients," *Med Care*, vol. 43, no. 12, pp. 1164-70, Dec 2005, doi: 10.1097/01.mlr.0000185750.18119.fd.
- [16] 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," *Clinicoecon Outcomes Res*, vol. 9, pp. 669-676, 2017, doi: 10.2147/CEOR.S143557.
- [17] W. H. O. (WHO), "The Global Burden Of Disease - 2004 Update," (2004, 20220113). [Online]. Available: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf.
- [18] J. Menken, J. Trussell, and U. Larsen, "Age and infertility," *Science*, vol. 233, no. 4771, pp. 1389-94, Sep 26 1986, doi: 10.1126/science.3755843.
- [19] K. Database, "KPP-somatik BAS-rapporter avseende slutenvård och öppenvård," 2020.
- [20] S. sjukvårdsregionen, "Regionala priser och ersättningar," 2021.
- [21] S. Okolo, "Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids," *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, vol. 22, no. 4, pp. 571-88, Aug 2008, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.04.002.
- [22] T. Bizjak, A. Bečić, and I. But 2016, "Prevalence and Risk Factors of Uterine Fibroids in North-East Slovenia," *Gynecol Obstet (Sunnyvale)*, vol. 6(350), p. 2161.

- [23] J. L. Marino *et al.*, "Uterine leiomyoma and menstrual cycle characteristics in a population-based cohort study," *Hum Reprod*, vol. 19, no. 10, pp. 2350-5, Oct 2004, doi: 10.1093/humrep/deh407.
- [24] E. E. Wallach and N. F. Vlahos, "Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management," *Obstet Gynecol*, vol. 104, no. 2, pp. 393-406, Aug 2004, doi: 10.1097/01.AOG.0000136079.62513.39.
- [25] Socialstyrelsen, "National Patient Register," 2021.
- [26] Socialstyrelsen., "Nationella riktlinjer för vård vid endometrios," (2018, 20220120). [Online]. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2018-12-27.pdf>.

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.

Bilaga 2 - Företagets inkomna uppgifter om antal utförda kirurgier under 2019, data från Socialstyrelsen.

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