

Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner

Veozä (fezolinetant)

Godkänd indikation

Veozä är avsett för behandling av måttliga till svåra vasomotoriska symtom (VMS) förknippade med menopaus.

Utvärderad indikation

Företaget ansöker om begränsad subvention för patienter med kontraindikation för menopausal hormonbehandling eller som avbrutit menopausal hormonbehandling av medicinska skäl.

FÖRSLAG TILL BESLUT

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

Förslag till begränsning

Subventioneras endast där menopausal hormonbehandling är kontraindicerad eller där menopausal hormonbehandling avbrutits av medicinska skäl.

Förslag till villkor

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

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

| | |
|---|--|
| Produkt | Veozä (fezolinetant), filmdragerad tablett, ATC-kod: G02CX06 |
| Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen | Företaget ansöker om subvention för behandling av måttliga till svåra vasomotoriska symtom förknippade med menopaus hos patienter som har kontraindikation för menopausal hormonbehandling (MHT) eller som avbrutit MHT av medicinska skäl. Antal patienter: [-----] vid fullskaleförsäljning (företagets uppgifter). |
| Företagets prognostiserade försäljning | [-----] kronor vid fullskaleförsäljning. |
| Trepartsöverläggning | Nej |
| Sista beslutsdag | 2024-06-16 |

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

| Produkt | Styrka | Förp.stl. | AIP (SEK) | AUP (SEK) |
|----------------|---------------|----------------------------|------------------|------------------|
| Veozä | 45 mg | 30 filmdragerade tabletter | 616,49 | 680,15 |

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anna Westerlund (medicinsk utredare), Anna Eriksson (hälsoekonom) och Mattias Ahlstedt (jurist) .

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

Klinisk expert: Jan Brynhildsen, överläkare, professor, Örebro universitet. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis. TLV är inte bundet av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

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 obehandlade måttliga till svåra vasomotoriska symtom (VMS) förknippade med menopaus hos patienter som har kontraindikation för menopausal hormonbehandling (MHT) eller som avbrutit MHT av medicinska skäl är låg på gruppnivå. |
| Relevant jämförelsealternativ | TLV bedömer att ingen behandling är relevant jämförelsealternativ till Veoza för behandling av måttliga till svåra VMS hos patienter som har kontraindikation för MHT eller som avbrutit MHT av medicinska skäl. Bedömningen görs mot bakgrund av att det saknas kliniskt relevanta behandlingsalternativ för behandling av den aktuella patientpopulationen. |
| Relativ effekt och säkerhet | <p>Fezolinetant (Veoza) har i poolade analyser av de två pivotala fas III-studierna SKYLIGHT 1 och 2 visats ha bättre effekt än placebo på minskning av frekvens och allvarlighetsgrad av måttliga till svåra VMS hos postmenopausala kvinnor. Dessa minskningar avspeglade sig också i fördelaktiga effekter på självskattade sömnstörningar, livskvalitet och självskattad symtomförbättring av VMS, jämfört med placebo. Liknande resultat har visats i subgruppsanalyser av de pivotala studierna bland kvinnor med kontraindikation för MHT eller som avbrutit MHT av medicinska skäl, samt i en separat fas III-studie som inkluderade nämnda patientgrupper. Dessa grupper motsvarar den patientpopulation som företaget ansöker om subvention för. TLV finner inga skäl att anta att effekten av fezolinetant skulle vara annorlunda i den ansökta, begränsade patientpopulationen jämfört med hela den population av postmenopausala kvinnor som studerades i de pivotala studierna. TLV bedömer således att effekten av fezolinetant vid behandling av måttliga till svåra VMS förknippade med menopaus är bättre än ingen behandling avseende minskning av frekvens och allvarlighetsgrad av VMS.</p> <p>TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är låg eftersom det vetenskapliga underlaget baseras på studier med lämplig design, god kvalitet och god överensstämmelse mellan studerade effektmått. TLV bedömer att den observerade effekten av fezolinetant avseende frekvens och allvarlighetsgrad av VMS i hela den poolade studiepopulationen i de pivotala studierna är representativ för effekten i den begränsade patientpopulation som ansökan avser.</p> |
| Beskrivning av hälsoekonomisk analys | <p>Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys där kostnader och effekter (QALYs) utvärderas för Veoza i jämförelse med ingen behandling. Den hälsoekonomiska analysen baseras på en markovmodell för postmenopausala kvinnor med måttliga till svåra VMS som har kontraindikation för MHT eller avbrutit MHT av medicinska skäl.</p> <p>TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modellstruktur innefattar relevanta hälsotillstånd associerade med behandling med Veoza i jämförelse med ingen behandling. Däremot är det osäkert huruvida modellens treåriga tidshorisont fångar hela den förväntade användningen av Veoza i klinisk praxis.</p> |
| Modellering av klinisk effekt | Det effektmått företaget använder i sin hälsoekonomiska analys är livskvalitet uppmätt med EQ-5D från de kliniska studierna SKYLIGHT 1 och SKYLIGHT 2 mellan baslinjen och vecka 12. Vidare använder företaget det självskattade utfallsmåttet PGI-C VMS för att definiera om patienter svarar eller inte svarar på behandling med Veoza. |
| Hälsorelaterad livskvalitet | <p>Behandling med Veoza minskar frekvensen och allvarlighetsgraden av VMS i jämförelse med ingen behandling, vilket antas leda till en högre livskvalitet hos patienter som behandlas med Veoza.</p> <p>Livskvalitetsvikterna är behandlingsspecifika och har samlats in genom EQ-5D-5L-formulär i de kliniska studierna och därefter mappats till EQ-5D-3L med hjälp av algoritmen i Hernandez et al. (2020).</p> |
| Viktigaste kostnaderna | Läkemedelskostnaderna för Veoza och kostnaden för vårdbesök är de kostnader som har störst påverkan på resultatet i den hälsoekonomiska analysen. Läkemedelskostnaderna för Veoza uppgår till 8 275 kronor per patient och år. |
| Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet | TLV konstaterar att antagande om hälsorelaterad livskvalitet har stor påverkan på resultatet, men att de livskvalitetsvikter företaget uppmätte i de kliniska studierna och tillämpar i den hälsoekonomiska modellen är rimliga. Sammantaget bedömer TLV att osäkerheterna i resultatet är låg. |

| | |
|--|---|
| <p>Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser</p> | <p>I företagets grundscenario, som TLV bedömer som rimligt, skattas kostnaden per vunnet QALY för Veoza jämfört med ingen behandling till 237 362 kronor för patienter med kontraindikation för MHT eller som avbrutit behandling med MHT av medicinska skäl.</p> |
| <p>Sammanvägd bedömning</p> | <p>Kostnaden per vunnet QALY är lägre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med låg svårighetsgrad. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor: Subventioneras endast där menopausal hormonbehandling är kontraindicerad eller där menopausal hormonbehandling avbrutits av medicinska skäl. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.</p> |

Innehåll

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1 | Företagets ansökan | 1 |
| 2 | Vasomotoriska symtom förknippade med menopaus..... | 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 | 13 |
| 7.1 | Beskrivning av hälsoekonomisk analys..... | 13 |
| 7.2 | Effektmått | 14 |
| 7.2.1 | Klinisk effekt | 14 |
| 7.2.2 | Hälsorelaterad livskvalitet | 15 |
| 7.3 | Kostnader | 17 |
| 7.3.1 | Kostnader för läkemedlet | 17 |
| 7.3.2 | Vårdkostnader och resursutnyttjande | 17 |
| 8 | Resultat av hälsoekonomisk analys | 18 |
| 8.1 | Företagets grundscenario..... | 18 |
| 8.1.1 | Antaganden i företagets grundscenario | 18 |
| 8.1.2 | Resultatet i företagets grundscenario | 18 |
| 8.1.3 | Företagets känslighetsanalyser | 19 |
| 8.2 | TLV:s analyser | 19 |
| 8.2.1 | TLV:s känslighetsanalyser | 21 |
| 8.2.2 | Osäkerhet i resultaten | 21 |
| 8.3 | Samlad bedömning av resultaten | 22 |
| 9 | Regler och praxis..... | 23 |
| 9.1 | Den etiska plattformen | 23 |
| 9.2 | Författningstext m.m. | 23 |
| 10 | Referenser..... | 24 |
| | Bilagor..... | 26 |
| | Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. | 26 |

1 Företagets ansökan

Veoza är avsett för behandling av måttliga till svåra vasomotoriska symtom (VMS) förknippade med menopaus. Astellas Pharma AB (företaget) ansöker om begränsad subvention för följande patientpopulation:

- Patienter med kontraindikation för menopausal hormonbehandling (MHT).
- Patienter som avbrutit MHT av medicinska skäl.

2 Vasomotoriska symtom 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 livmodersslemhinnan 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 12 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 [1, 3]. Enligt en amerikansk studie varar besvären med VMS i median i 7,4 år, varav 4,5 år efter menopaus [4]. Svenska uppgifter gör gällande att besvären varar i genomsnitt drygt 5 år, men variationerna är stora [1]. Ju tidigare symtomen uppträder, desto längre varaktighet. I den amerikanska studien hade kvinnor med rapporterad VMS-debut i pre- eller tidig perimenopaus¹ längst varaktighet, i median mer än 11,8 år [4]. Ungefär var tredje kvinna upplever så svåra besvär i klimakteriet att hon önskar behandling i någon form [1].

Värmevallningar och svettningar, hädanefter det som avses med ”VMS”, är de huvudsakliga symtomen 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 [5, 6]. En svettning brukar vara i två till tre minuter, men det kan variera mellan några sekunder och en timme [5]. 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 11 nattsvettningar [6].

Globalt beräknas prevalensen av VMS förknippade med menopaus variera mellan 11 och 47 procent hos kvinnor över 40 års ålder [6]. I en svensk tvärsnittsstudie rapporterade 70 procent av kvinnor i åldrarna 47–56 år att de hade upplevt VMS de senaste två veckorna [7]. I en nylig

¹ Premenopaus är perioden före menopaus och är delvis synonym med perimenopaus. Perimenopaus är perioden som föregår menopaus och karaktäriseras av oregelbundna menstruationsblödningar [2].

enkätundersökning från Socialstyrelsen uppgav 62 procent av de tillfrågade kvinnorna i åldrarna 50–59 år att de någon gång under klimakteriet upplevt måttliga till svåra VMS [8]. I en tredje svensk studie observerades ett samband mellan frekvens och allvarlighetsgrad av VMS och den fas av klimakteriet som kvinnan befann sig i. Kvinnor i den premenopausala fasen hade lägst förekomst av besvär (21 %). I den postmenopausala fasen² hade 44 procent VMS. Den högsta förekomsten av besvär hade kvinnor under det första året efter menopausen (57 %). Över hälften av dessa kvinnor hade måttliga till svåra besvär. Mellan 6 och 10 år efter menopaus hade en tredjedel fortfarande besvär av värmevallningar och svettningar [9]. På grund av varierande studieupplägg är det dock svårt att få en entydig bild av förekomsten av VMS i allmänhet och av måttliga till svåra VMS i synnerhet. Den Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har tagit fram en definition av allvarlighetsgraden av VMS [10]. Enligt denna definition karaktäriseras *milda symtom* av en känsla av värme utan svettningar; *måttliga symtom* som en känsla av värme med svettningar, där kvinnan kan fortsätta sin aktivitet; och *svåra symtom* som en känsla av värme med svettningar, där kvinnan måste avbryta sin aktivitet. I de kliniska studier som ingår i företagens subventionsansökan användes denna definition av allvarlighetsgrad av VMS (se avsnitt 6).

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Den aktuella subventionsansökan gäller behandling av måttliga till svåra VMS förknippade med menopaus för kvinnor som har kontraindikation för MHT eller som avbrutit MHT av medicinska skäl. Vid bedömningen av svårighetsgrad beaktar TLV tillståndets livskvalitetspåverkan, dess karaktär och livslängdspåverkan.

VMS förknippade med menopaus kännetecknas av problem med sömnen, humör, koncentration, ork och sexliv, och påverkan på arbetslivet och kan innebära en negativ livskvalitetspåverkan [6]. TLV:s anlitate expert bekräftar denna bild och uppger att störd nattsömn hör till de vanligaste och svåraste symtomen som kvinnor med VMS beskriver. Den störda sömnen kan leda till uttalad trötthet, koncentrationssvårigheter och svårigheter att sköta det dagliga livet, framför allt arbetet. Sekundära effekter av sömnbristen kan uttrycka sig som nedstämdhet. Många kvinnor beskriver också en rädsla för värmevallningar på arbetet eller i det sociala livet. Detta kan leda till beteenden där kvinnorna undviker situationer där en värmevallning skulle innebära sociala bekymmer.

Besvären kvarstår ofta i mer än 5 år, och de svåraste besvären de första ett till två åren efter menopaus. Symtomen i sig, det vill säga en värmevallning eller svettning, är typiskt sett kortvariga och pågår i en till fem minuter. Antalet symtom varierar generellt från ett till två per dygn till ett i timmen. I en studie bland peri- eller postmenopausala kvinnor med måttliga till svåra VMS rapporterade en grupp nordiska kvinnor ett dygns-genomsnitt på cirka fem värmevallningar och tre nattsvevtningar [11], vilket motsvarar 35 värmevallningar respektive 21 nattsvevtningar i veckan. Det finns ingen känd livslängdspåverkan för VMS förknippade med menopaus.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att svårighetsgraden för obehandlade måttliga till svåra vasomotoriska symtom (VMS) förknippade med menopaus hos patienter som har kontraindikation för MHT eller som avbrutit MHT av medicinska skäl är låg på grupp-nivå. Detta mot bakgrund av att VMS förknippade med menopaus har en koppling till försämrad livskvalitet. VMS kan kvarstå i årtal efter menopaus, men ett symtom i sig (värmevallning, svettning) varar typiskt sett i några minuter. Vid måttliga till svåra VMS förekommer symtomen flera gånger dagligen. Det finns ingen känd livslängdspåverkan av VMS förknippade med menopaus.

² Postmenopaus är perioden efter menopaus som ofta karaktäriseras av värmevallningar och svettningar och symtom av förtunnade slemhinnor i underlivet och urinblåsan/urinröret [2].

3 Läkemedlet

Veozä innehåller den aktiva substansen fezolinetant. Läkemedlet godkändes av europeiska kommissionen i den centrala proceduren i december 2023.

3.1 Indikation

Veozä är avsett för behandling av måttliga till svåra vasomotoriska symtom (VMS) förknippade med menopaus.

3.2 Verkningsmekanism

Fezolinetant är en icke-hormonell selektiv neurokinin 3-receptorantagonist. Den minskar vasomotoriska symtom genom att blockera neurokinin B-signalering i temperaturcentrum i hjärnan (hypotalamus).

3.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen är 45 mg fezolinetant en gång dagligen. Nyttan av långtidsbehandling ska utvärderas regelbundet eftersom varaktigheten av VMS varierar mellan olika individer.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nedanstående sammanfattning är hämtad från på Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG) råd för menopausal hormonbehandling [12, 13] och Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation om läkemedel vid klimakteriesymtom, menopausal hormonbehandling [1].

Vid VMS som påverkar livskvaliteten negativt rekommenderas MHT som förstahandsbehandling för friska kvinnor som är yngre än 60 år eller befinner sig mindre än 10 år efter menopaus om det inte finns några kontraindikationer. Det är kvinnans subjektiva klimakteriesymtom och upplevelse av hur symtomen påverkar hennes livskvalitet som avgör om hon ska erbjudas behandling. I en diskussion om MHT bör också råd ges om hälsosam livsstil, inklusive rökstopp och regelbunden fysisk aktivitet. Med MHT avses systemisk hormonbehandling som består av östrogen med eller utan gestagentillägg. Kontraindikationer för MHT inkluderar följande tillstånd:

- Känd, tidigare genomgången eller misstänkt bröstcancer.
- Känd eller misstänkt östrogenberoende malign tumör, till exempel endometriecancer (livmodercancer).
- Odiagnostiserad vaginal blödning.
- Obehandlad endometriehyperplasi.
- Tidigare eller pågående venös tromboemboli (det vill säga djup ventrombos eller lungemboli).
- Kända trombofili sjukdomar (till exempel brist på protein C, protein S eller antitrombin).
- Pågående eller nyligen genomgången arteriell tromboembolisk sjukdom (till exempel angina, hjärtinfarkt, stroke).
- Allvarlig gall- eller leversjukdom.

Enligt behandlingsrekommendationerna finns det icke-hormonella behandlingsalternativ för VMS. Sådana behandlingar kan utgöra alternativ för kvinnor som avråds från eller inte önskar MHT, till exempel kvinnor med tidigare bröstcancer. Följande icke-hormonella metoder utgör sådana behandlingsalternativ men rangordnas inte sinsemellan:

- **Antidepressiva läkemedel:** Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) har indikation depressions- och ångesttillstånd. Dessa läkemedel (fluoxetin, sertralín, paroxetin, escitalopram, venlafaxin och desvenlafaxin) har visat signifikant bättre effekt än placebo på VMS i korttidsstudier. Enligt SFOG finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att rekommendera escitalopram eller venlafaxin som behandling av VMS. Läkemedlen saknar dock godkänd indikation för behandling av VMS.
- **Fysisk aktivitet:** Fysisk aktivitet kan förebygga eller minska klimakteriebesvär även om det vetenskapliga underlaget är svagt. Eftersom fysisk aktivitet har en positiv inverkan på andra risker relaterade till östrogenbrist (såsom benskörhet, utveckling av åderförkalkning och därmed ökad risk för hjärt-kärlsjukdom) kan fysisk aktivitet i princip alltid rekommenderas till kvinnor i klimakteriet.
- **Akupunktur:** Studier har genomförts med elektroakupunktur 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 och kontraindikation för MHT.
- **Växtbaserade läkemedel:** Det finns receptfria växtbaserade läkemedel med läkesilverax som är godkända av Läkemedelsverket för lindring av klimakteriebesvär såsom VMS.

5 Jämförelsealternativ

Företagets ansökan avser behandling av måttliga till svåra VMS förknippade med menopaus i en patientpopulation av kvinnor med kontraindikation för MHT eller som avbrutit MHT av medicinska skäl. Företagets val av jämförelsealternativ är ingen behandling. Företaget motiverar sitt val med att det i Sverige inte finns några godkända behandlingar med dokumenterad risk-nyttabalans för måttliga till svåra VMS förknippade med menopaus för den aktuella patientpopulationen.

TLV:s kliniska expert uppger att de icke-hormonella behandlingsalternativ för VMS som omnämns i svenska behandlingsrekommendationer sannolikt rekommenderas i klinisk praxis för den aktuella patientpopulationen. Det är däremot svårt att uttala sig om i vilken utsträckning respektive behandlingsalternativ används. Ofta sker behandling utanför den organiserade vården, till exempel användning av olika (hälsokost)preparat. Vidare sker den absoluta merparten av förskrivningen av SSRI/SNRI på andra indikationer än VMS. Experten uppskattar ändå att escitalopram är det av dessa läkemedel som förskrivs mest för aktuell behandling. Hos vissa kvinnor finns det dock, enligt experten, en skepsis mot antidepressiva läkemedel. De väljer därför att i första hand prova ”alternativa” metoder såsom akupunktur eller fysisk aktivitet. Andra kvinnor väljer SSRI/SNRI direkt eller efter att första ha provat ”alternativa” metoder. Experten uppger att behandlingsmetod i slutänden väljs i samråd med kvinnan och att det inte finns några egentliga kriterier för att välja en metod framför en annan. Behandling av VMS för kvinnor som inte kan använda eller inte tolererar MHT varierar följaktligen stort.

TLV:s diskussion

TLV konstaterar utifrån gällande behandlingsrekommendationer och utlåtande från klinisk expert att det inte finns något givet förstahandsval för behandling av VMS hos patienter som har kontraindikation för eller av andra medicinska skäl inte kan använda MHT. Av de möjliga behandlingsalternativen utgör SSRI/SNRI det med störst klinisk relevans eftersom sådan behandling sker inom hälso- och sjukvården. Men omfattningen av användningen av SSRI/SNRI

för behandling av VMS är oklar och svår att belägga, och dessutom utanför läkemedlens godkända indikationer. På grund av dessa osäkerheter anser TLV att SSRI/SNRI inte kan utgöra jämförelsealternativ.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att ingen behandling är relevant jämförelsealternativ till Veoza för behandling av måttliga till svåra VMS hos patienter som har kontraindikation för MHT eller som avbrutit MHT av medicinska skäl. Bedömningen görs mot bakgrund av att det saknas kliniskt relevanta behandlingsalternativ för behandling av den aktuella patientpopulationen.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Den kliniska effekten av fezolinetant på VMS förknippade med menopaus har studerats i tre fas III-studier, SKYLIGHT 1, SKYLIGHT 2 och DAYLIGHT. En fjärde fas III-studie, SKYLIGHT 4, undersökte primärt långsiktig säkerhet för fezolinetant. SKYLIGHT 1 och 2 låg till grund för marknadsgodkännandet, var identiskt utformade och utfördes i en generell population av postmenopausala kvinnor med måttliga till svåra VMS. Studien DAYLIGHT var utformad på liknande sätt men utfördes i en population av postmenopausala kvinnor som hade bedömts vara olämpliga för behandling med MHT. DAYLIGHT inkluderades inte i ansökan till EMA och dess resultat är ännu inte fullständigt publicerade. De tre studierna avseende klinisk effekt av fezolinetant sammanfattas i Tabell 1 och beskrivs i text nedan. Resultaten från SKYLIGHT 1 och 2 beskrivs gemensamt och baserat på poolade data från de båda studierna. Företagets ansökan baseras främst på poolade data från dessa två studier. Säkerhetsdata från SKYLIGHT 4 beskrivs nedan i avsnittet om Biverkningar.

Tabell 1: Sammanfattning över aktuella studier.

| Studie | Studiedesign | Jämförelsealternativ | Studiepopulation | Utfall |
|---|--|----------------------|--|---|
| SKYLIGHT 1 (studie 2693-CL-0301), 2023 ([14]) | Randomiserade, dubbelblinda, multicenter-, fas III-studier. | Placebo (12 veckor) | SKYLIGHT 1: 527 postmenopausala kvinnor | <i>Resultat för 30 mg fezolinetant redovisas inte eftersom denna styrka inte har marknadsgodkännande.</i> |
| SKYLIGHT 2 (studie 2693-CL-0302), 2023 [15] | 12 veckor lång placebo-kontrollerad period, följt av 40 veckor lång icke-kontrollerad förlängningsperiod med aktiv behandling. Intervention: 30 mg fezolinetant 45 mg fezolinetant Placebo Dos: två tabletter en gång om dagen. | | SKYLIGHT 2: 502 postmenopausala kvinnor Viktigaste inklusionskriterierna: - kvinna, 40-65 år - bekräftad menopaus - i genomsnitt ≥ 7 måttliga till svåra VMS per dygn | Co-primära effektmått: genomsnittlig förändring av frekvens respektive allvarlighetsgrad av måttliga till svåra VMS från baslinjen till vecka 4 och vecka 12. Statistiskt säkerställda, större minskningar av frekvens och allvarlighetsgrad av VMS observerades för fezolinetant jämfört med placebo vid båda tidpunkterna, i båda studierna. Viktigaste sekundära utfallsmåttet: genomsnittlig förändring av självskattade sömnstörningar mätt genom PROMIS SD SF 8b-formuläret från baslinjen till vecka 12. |

| Studie | Studiedesign | Jämförelsealternativ | Studiepopulation | Utfall |
|--|--|----------------------|---|---|
| | | | | En statistiskt säkerställd, större förbättring av självskattade sömnstörningar observerades för fezolinetant jämfört med placebo i SKYLIGHT 2, men inte i SKYLIGHT 1. |
| DAYLIGHT (studie 2693-CL-312), [ofullständigt publicerad; endast "topline"-resultat tillgängliga] [16, 17] | Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter-, fas IIIb-studie. 24 veckor lång placebo-kontrollerad behandlingsperiod. Intervention: 45 mg fezolinetant Placebo Dos: två tabletter en gång om dagen. | Placebo | 453 postmenopausala kvinnor Viktigaste inklusionskriterierna: - kvinna, 40-65 år - bekräftad menopaus - i genomsnitt ≥ 7 måttliga till svåra VMS per dygn - ej lämpad för MHT | Primärt effektmått: genomsnittlig förändring av frekvens av måttliga till svåra VMS från baslinjen till vecka 24. Viktigaste sekundära effektmåtten: genomsnittlig förändring av - allvarlighetsgrad av måttliga till svåra VMS, och - självskattade sömnstörningar mätt genom PROMIS SD SF 8b-formuläret från baslinjen till vecka 24. Statistiskt säkerställda, större minskningar av frekvens och allvarlighetsgrad av VMS, samt självskattade sömnstörningar observerades för fezolinetant jämfört med placebo. |

Metod

SKYLIGHT 1 och SKYLIGHT 2

SKYLIGHT 1 och 2 utfördes vid 97 respektive 146 centra i USA, Kanada och flera länder i Europa och studerade i första hand effekt, men också säkerhet, av fezolinetant. Studierna inkluderade kvinnor i åldrarna 40–65 år som bekräftats vara postmenopausala³ och i genomsnitt hade minst 7 måttliga till svåra värmevallningar eller svettningar per dag. Kvinnorna skulle vara vårdsökande för sina besvär. Studierna exkluderade bland annat kvinnor med pågående användning av MHT, hormonella preventivmedel eller växtbaserade medel mot VMS och kvinnor med tidigare eller aktuell malignitet (utom basalcellscancer) eller odiagnostiserad blödning från livmodern de senaste sex månaderna.

Totalt var det 1 022 kvinnor som randomiserades och erhöll åtminstone en dos av något studieläkemedel. Randomiseringen skedde i förhållandet 1:1:1 till 30 mg fezolinetant (n=339), 45 mg fezolinetant (n=341) eller placebo (n=342). Efter 12 veckors behandling omrandomiserades patienterna som erhållit placebo till 30 mg eller 45 mg fezolinetant. Patienter som erhållit fezolinetant fortsatte med sin tilldelade dos under hela den 40 veckor långa förlängningsperioden. Den sammanlagda studieperioden med aktiv behandling uppgick till 52 veckor. Kvinnorna dokumenterade sina dagliga VMS i en elektronisk, interaktiv dagbok.

³ Menopaus definierades som något av följande: spontan amenorré i åtminstone 12 på varandra följande månader *eller* amenorré i åtminstone 6 månader med biokemiskt kriterium för menopaus (follikelstimulerande hormon >40 internationella enheter/liter) *eller* bilateral ooforektomi med eller utan hysterektomi åtminstone 6 veckor innan screeningbesöket. Amenorré: utebliven mens; bilateral ooforektomi: kirurgiskt avlägsnande av båda äggstockarna; hysterektomi: kirurgiskt avlägsnande av livmodern.

De co-primära effektmåten i båda studierna var genomsnittlig förändring av baslinjevärdet av daglig frekvens respektive allvarlighetsgrad⁴ av måttliga till svåra VMS till vecka fyra och vecka 12. Varje studie inkluderade också åtta sekundära och 19 explorativa effektmått. Det viktigaste sekundära effektmåttet var genomsnittlig förändring av baslinjevärdet av självskattade sömnstörningar, mätt genom PROMIS SD SF 8b-formuläret⁵, till vecka 12. Andra relevanta sekundära eller explorativa utfallsmått var följande:

- Andel kvinnor med $\geq 50\%$ minskning av baslinjevärdet av daglig frekvens av måttliga till svåra VMS till vecka 12 ("responder"-analys).
- Genomsnittlig poäng på PGI-C VMS-formuläret⁶ vid vecka 12.
- Genomsnittlig förändring av baslinjevärdet av daglig frekvens respektive allvarlighetsgrad av måttliga till svåra VMS till vecka 52 (beskrivande effektmått på grund av avsaknad av placebokontroll för förlängningsperioden).
- Genomsnittlig förändring av baslinjevärdet av MENQoL⁷ till vecka 12.
- Genomsnittlig förändring av baslinjevärdet av EQ-5D-5L till vecka 12.

I sin ansökan presenterar företaget två subgruppsanalyser på poolade data från SKYLIGHT 1 och 2 till stöd för den begränsade patientpopulation som ansökan avser. Populationen utgörs av kvinnor med kontraindikation för MHT eller som avbrutit MHT av medicinska skäl. De två subgrupperna analyserades separat. Analyserna var enligt företaget förspecificerade.

DAYLIGHT

DAYLIGHT hade liknande design som SKYLIGHT 1 och 2, och utfördes vid 60 centra i Kanada och flera länder i Europa [17]. Studien undersökte primärt effekten av fezolinetant bland kvinnor i åldrarna 40–65 år som bekräftats vara postmenopausala utifrån samma kriterier som i SKYLIGHT 1 och 2. Liksom i dessa studier skulle kvinnor som inkluderades i DAYLIGHT ha i genomsnitt minst sju måttliga till svåra värmevallningar eller svettningar per dag. En viktig skillnad i inklusionskriterierna jämfört med SKYLIGHT 1 och 2 var att kvinnorna i DAYLIGHT skulle vara olämpliga för MHT. Olämplighet för MHT definierades i fyra kategorier: MHT-motvilliga kvinnor; kvinnor för vilka försiktighet krävs när MHT förskrivs; kvinnor med kontraindikation för MHT; och kvinnor som avbrutit MHT av medicinska skäl.

Det primära effektmåttet var genomsnittlig förändring av frekvens av måttliga till svåra VMS till vecka 24. Till de viktigaste sekundära effektmåten hörde genomsnittlig förändring av allvarlighetsgrad av måttliga till svåra VMS och självskattade sömnstörningar (mätt genom PROMIS SD SF 8b-formuläret) till samma tidpunkt.

Sammanlagt var det 452 kvinnor som randomiserades och erhöll åtminstone en dos av något studieläkemedel. Randomiseringen gjordes i förhållande 1:1 till 45 mg fezolinetant (n=226) eller placebo (n=226).

⁴ Allvarlighetsgrad beräknades som ett viktat medelvärde av antalet milda, måttliga respektive svåra VMS. Milda symtom gav en vikt på 1, måttliga en vikt på 2 och svåra en vikt på 3. Skalan går således från 1 till 3. Vid baslinjen inkluderade beräkningen av allvarlighetsgrad av VMS inga milda symtom. För definition av allvarlighetsgrad, se avsnitt 2.

⁵ PROMIS SD SF 8b (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance – Short Form 8b) mäter självrapporterade sömnstörningar de senaste 7 dagarna och inkluderar frågor om till exempel orolig sömn, nöjdhet med sömnen, svårigheter att somna, sömnlängd och sömnkvalitet. Totalpoängen varierar mellan 8 och 40. Högre poäng indikerar högre grad av sömnstörningar.

⁶ PGI-C VMS (Patient Global Impression of Change in Vasomotor Symptom Scale) är ett självskattningsinstrument som syftar till att mäta patientens uppfattning om förändringar i VMS över studieförloppet. Patienten skattar symtomförändringen på en skala från 1 ("mycket bättre") till 7 ("mycket värre").

⁷ MENQoL är ett självskattningsinstrument för att bedöma menopaus-specifik livskvalitet. Instrumentet består av 29 frågor och mäter påverkan av menopausala symtom på fyra domäner (vasomotor, psykosociala, fysiska och sexuella domänerna). Totalpoängen på MENQoL utgörs av medelvärdet av de fyra domänpoängen. Skalan går från 1 till 8, där en högre poäng indikerar större livskvalitetspåverkan.

Resultat

SKYLIGHT 1 och SKYLIGHT 2

Resultaten baseras på den poolade, fullständiga analyspopulationen (FAS-populationen), det vill säga alla kvinnor som randomiserades och erhöll minst en dos av placebo eller fezolinetant i de två studierna. TLV redogör inte för resultaten bland kvinnor som behandlades med 30 mg fezolinetant (styrkan saknar marknadsgodkännande) med undantag för de övergripande karaktäristika som beskrivs i de följande två styckena.

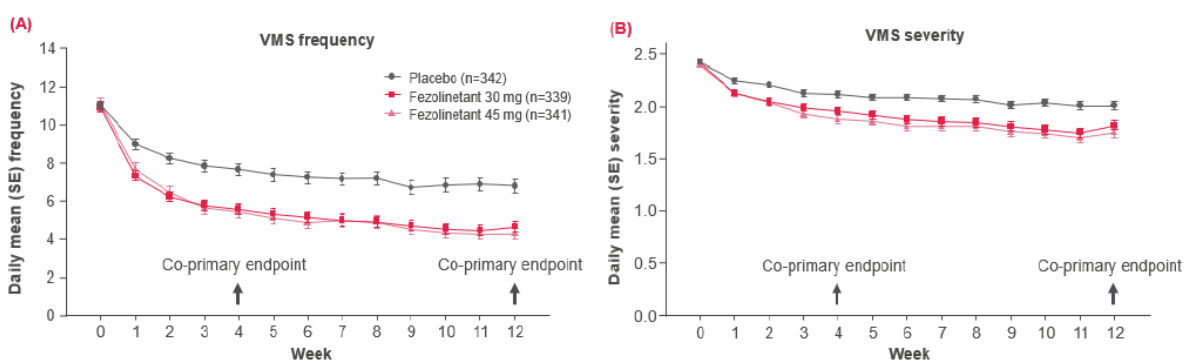
Sammanlagt fullföljde 913 av 1 022 kvinnor (89 %) den 12 veckor långa placebokontrollerade studieperioden. Bland kvinnor som behandlades med fezolinetant (n=341) var andelen kvinnor som fullföljde 12-veckorsperioden 93 procent. För placebobehandlande kvinnor (n=342) var motsvarande andel 89 procent. Skälen för att bryta behandlingen skilde sig inte nämnvärt mellan de två behandlingsarmarna. Det vanligaste skälet för bruten behandling för de kvinnor som behandlades med placebo eller fezolinetant var "patientens eget val" (4,8 %).

Kvinnorna var i median 54 år gamla och de flesta hade ett BMI (body mass index) motsvarande övervikt eller obesitas (≥ 25 kg/m²; 74 %). Sjutton procent var rökare. Andelen kvinnor som genomgått hysterektomi och ooforektomi uppgick till 32 procent respektive 22 procent. Tjugo procent av kvinnorna hade tidigare använt MHT.

Co-primära effektmått: förändring av frekvens och allvarlighetsgrad av VMS

Vid baslinjen hade kvinnorna i båda behandlingsarmarna i genomsnitt cirka elva värmevallningar per dag med en allvarlighetsgrad på i genomsnitt 2,4. Kvinnor behandlade med fezolinetant hade en större minskning av både frekvens och allvarlighetsgrad av måttliga till svåra VMS från baslinjen till vecka fyra och vecka 12, jämfört med placebo (Figur 1). Den beräknade skillnaden mellan behandlingsarmarna i förändring av genomsnittlig frekvens av VMS var -2,28 (95% konfidensintervall, KI: -2,91 till -1,66; p<0,001) efter fyra veckor och -2,51 (-3,20 till -1,82; p<0,001) efter 12 veckor, till förmån för fezolinetant. Motsvarande värden för allvarlighetsgrad av VMS var -0,24 (-0,32 till -0,15; p<0,001) respektive -0,24 (-0,35 till -0,13; p<0,001).

Figur 1: Förändring av genomsnittlig daglig frekvens (A) och allvarlighetsgrad (B) av måttliga till svåra VMS från baslinjen, baserat på poolade data från SKYLIGHT 1 och SKYLIGHT 2.



Totalt utgjorde den begränsade population som omfattas av företagens ansökan 20 procent av den poolade FAS-populationen (30 mg fezolinetantarmen exkluderad). Cirka 16 procent hade kontraindikation för MHT och fyra procent hade avbrutit MHT av medicinska skäl.

För de co-primära effektmåtten observerades skillnader mellan behandlingsarmarna i de två subgrupperna som var i linje med dem i hela FAS-populationen (Tabell 2). Alla observerade minskningar i frekvens av VMS var statistiskt säkerställda. För allvarlighetsgrad nåddes statistisk signifikans endast i gruppen av kvinnor som avbrutit MHT av medicinska skäl. I gruppen

med kontraindikation för MHT sågs numerärt större minskningar i allvarlighetsgrad i fezolin-
 etantarmen jämfört med placeboarmen som inte var statistiskt säkerställda vid någon av de
 två tidpunkterna.

Tabell 2: Genomsnittlig skillnad i förändring av daglig frekvens och allvarlighetsgrad av måttliga till svåra
 VMS mellan fezolin-
 etant och placebo bland kvinnor med kontraindikation för MHT eller som avbrutit
 MHT av medicinska skäl.

| Patientpopulation | Beräknad genomsnittlig skillnad mellan fezolin- etant och placebo (95% KI) ^a | p-värde |
|--|--|---------|
| <i>Förändring av frekvens av VMS från baslinjen till vecka 4</i> | | |
| Kontraindikation för MHT | -1,86 (-3,59 till -0,13) | 0,036 |
| Avbrutit MHT | -3,65 (-5,86 till -1,45) | 0,002 |
| <i>Förändring av frekvens av VMS från baslinjen till vecka 12</i> | | |
| Kontraindikation för MHT | -1,98 (-3,73 till -0,22) | 0,028 |
| Avbrutit MHT | -4,03 (-6,57 till -1,50) | 0,003 |
| <i>Förändring av allvarlighetsgrad av VMS från baslinjen till vecka 4</i> | | |
| Kontraindikation för MHT | -0,24 (-0,49 till 0,00) | 0,048 |
| Avbrutit MHT | -0,51 (-0,99 till -0,02) | 0,040 |
| <i>Förändring av allvarlighetsgrad av VMS från baslinjen till vecka 12</i> | | |
| Kontraindikation för MHT | -0,24 (-0,53 till 0,05) | 0,103 |
| Avbrutit MHT | -0,68 (-1,30 till -0,07) | 0,030 |

N: Totalt antal patienter i respektive patientpopulation. KI, konfidensintervall.

^a Skillnaderna beräknades genom att subtrahera medelvärdet i placeboarmen från medelvärdet i fezolin-
 etantarmen. Medelvär-
 dena beräknades genom minsta kvadratmetoden. Ett negativt värde innebär en större minskning i fezolin-
 etantarmen än pla-
 ceboarmen.

Viktigaste sekundära effektmåttet: förändring av självskattade sömnstörningar (PROMIS SD SF 8b)

Den genomsnittliga poängen på PROMIS SD SF 8b-formuläret⁵ var cirka 27 i båda behand-
 lingsarmarna i hela FAS-populationen vid baslinjen. Poängen tyder på måttligt störd sömn.
 Vid vecka 12 hade den genomsnittliga poängen på formuläret, sjunkit med 4,8 poäng bland
 kvinnor behandlade med 45 mg fezolin-
 etant och med 3,3 poäng bland de som fick placebo.
 Därmed var den beräknade, och statistiskt säkerställda, skillnaden mellan behandlingsar-
 marna -1,5 poäng (95% KI: -2,5 till -0,5; p=0,004) till förmån för fezolin-
 etant.

Det sågs inga statistiskt säkerställda skillnader mellan behandlingsarmarna i någon av de två
 subgrupperna. Bland kvinnor med kontraindikation för MHT var den beräknade skillnaden
 mellan behandlingsarmarna i förändring av poängen på PROMIS SD SF 8b -0,07 (-2,26 till
 2,12; p=0,95) vid vecka 12. Bland kvinnor som avbrutit MHT av medicinska skäl var motsva-
 rande skillnad -3,30 (-8,34 till 1,75; p=0,194).

Sekundärt effektmått: ≥50% minskning av frekvens av VMS

Kvinnor som minskade baslinjevärdet av frekvens av måttliga till svåra VMS med åtminstone
 50 procent till vecka 12 bedömdes också av företaget som att ha svarat på behandlingen. Dessa
 studiedeltagare var följaktligen "responders". I hela den poolade FAS-populationen uppgick
 andelen responders enligt denna definition till 59 procent i fezolin-
 etantarmen och 36 procent
 i placeboarmen. Skillnaden mellan behandlingsarmarna var statistiskt säkerställd. I subgrup-
 pen med kontraindikation för MHT var andelen responders 61 procent för fezolin-
 etantbehand-
 lade och 44 procent för placebobehandlade kvinnor. Motsvarande andelar i subgruppen som
 avbrutit MHT var 69 procent och 42 procent. Skillnaden i andel responders mellan behand-
 lingsarmarna i respektive subgrupp var inte statistiskt säkerställd, något som företaget hänför
 till det låga antalet patienter i subgrupperna.

Explorativt effektmått: självskattade symtomförändringar under studien (PGI-C VMS)

I den hälsoekonomiska analysen (avsnitt 7.1) använder företaget det explorativa effektmåttet
 PGI-C VMS⁶ för att avgöra om studiedeltagarna svarat på behandling eller inte. Kvinnor som
 vid vecka 12 svarade att symtomen var "måttligt bättre" eller "mycket bättre" bedömdes ha
 svarat på behandlingen. I hela FAS-populationen i SKYLIGHT 1 och 2 angav 69 procent av

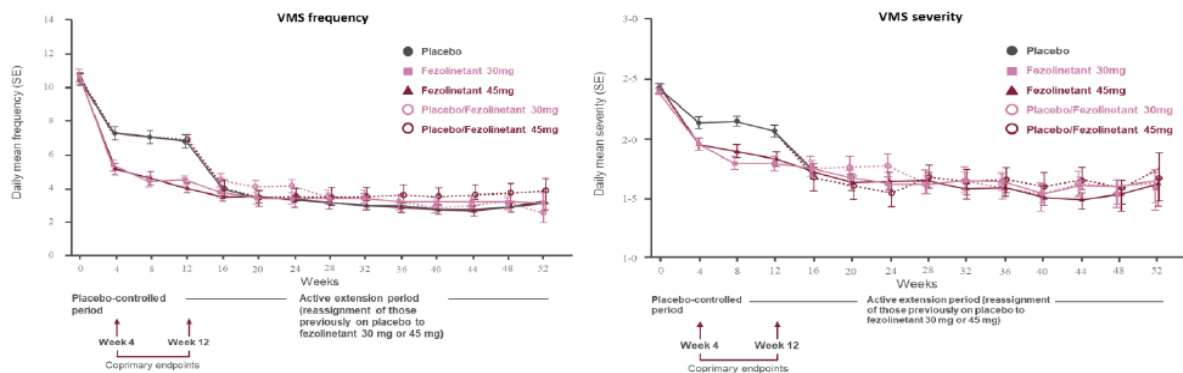
kvinnorna som hade behandlats med fezolinetant att symtomen vid vecka 12 var måttligt eller mycket bättre. I placeboarmen uppgick denna andel till 40 procent. I subgruppen av kvinnor med kontraindikation för MHT var motsvarande andelar 76 procent (fezolinetant) och 40 procent (placebo). I den mindre subgruppen av kvinnor som avbrutit MHT av medicinska skäl var andelarna 85 procent (fezolinetant) och elva procent (placebo). I såväl hela FAS-populationen som inom respektive subgrupp var skillnaden mellan fezolinetant- och placeboarmarna avseende den totala svarsbilden på PGI-C VMS statistiskt säkerställd.

Sekundärt, beskrivande effektmått: frekvens och allvarlighetsgrad av VMS vid vecka 52

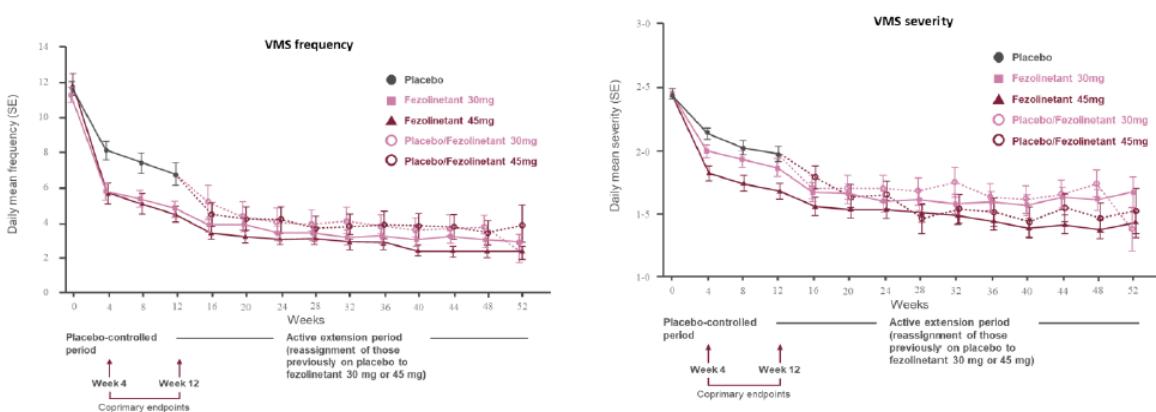
Gällande långtidseffekten av fezolinetant genomfördes inga analyser på poolade data, utan SKYLIGHT 1 och 2 analyserades separat. Inga subgruppsanalyser utfördes med avseende på detta effektmått.

I båda studierna föreföll effekten av fezolinetant avseende frekvens och allvarlighetsgrad av VMS vid vecka 52 kvarstå på samma nivå som vid slutet av den placebokontrollerade perioden vid vecka 12. Detta sågs även för de kvinnor som omrandomiserades till fezolinetant efter vecka 12 efter att först ha erhållit placebo (Figur 2 och Figur 3). Resultaten ska betraktas som deskriptiva på grund av avsaknaden av placebokontroll efter vecka 12.

Figur 2: Genomsnittlig daglig frekvens och allvarlighetsgrad av VMS från baslinjen till vecka 52 i SKYLIGHT 1.



Figur 3: Genomsnittlig daglig frekvens och allvarlighetsgrad av VMS från baslinjen till vecka 52 i SKYLIGHT 2.



Explorativa effektmått: livskvalitet

Vid baslinjen var totalpoängen på MENQoL i genomsnitt 4,3 i båda behandlingsarmarna i den poolade FAS-populationen i SKYLIGHT 1 och 2. Detta tyder på en måttlig påverkan på menopauspecifik livskvalitet. Vid vecka 12 observerades en statistiskt säkerställd, större minskning av den genomsnittliga MENQoL-poängen, det vill säga en förbättring av menopausrelaterad

livskvalitet, för kvinnor behandlade med fezolinetant jämfört med placebo. Den beräknade skillnaden mellan behandlingsarmarna var -0,5 (95% KI: -0,7 till -0,3; $p < 0,001$).

Även när det gällde generell livskvalitet skattad genom EQ-5D-5L förbättrade kvinnor behandlade med fezolinetant sin livskvalitet mer än kvinnor som erhöll placebo. Vid baslinjen var den genomsnittliga livskvalitetsvikten för båda behandlingsarmarna [----]. Vid vecka 12 hade kvinnorna i fezolinetantarmen förbättrat sin genomsnittliga livskvalitetsvikt med [----] enheter (95% KI: [-----]) mer än kvinnorna i placeboarmen. Enligt företaget utgjorde detta en kliniskt relevant skillnad till förmån för fezolinetant.

DAYLIGHT

Resultaten redovisas för FAS-populationen. Kvinnorna var i genomsnitt 54,5 år gamla. Fördelningen av studiedeltagare över de fyra MHT-kategorierna var 37 procent i gruppen MHT-motvilliga, 37 procent i gruppen för vilka försiktighet krävs när MHT förskrivs, 11 procent i gruppen med kontraindikation för MHT och 16 procent i gruppen som avbrutit MHT av medicinska skäl.

Vid baslinjen hade kvinnorna i båda behandlingsarmarna i genomsnitt cirka elva värmevallningar eller svettningar med en genomsnittlig allvarlighetsgrad på 2,4. Poängen på PROMIS SD SF 8b-formuläret var i medeltal cirka 28.

Vid vecka 24 observerades statistiskt säkerställda, större minskningar av genomsnittlig frekvens och allvarlighetsgrad av VMS och en större förbättring av självskattade sömnstörningar för kvinnorna som behandlades med fezolinetant jämfört med placebo. Den beräknade skillnaden mellan behandlingsarmarna var -1,93 ($p < 0,001$) för frekvens av VMS, -0,39 ($p < 0,001$) för allvarlighetsgrad av VMS och -2,5 ($p < 0,001$) för genomsnittlig poäng på PROMIS SD SF 8-formuläret.

Subgruppsanalyser

Företaget presenterar i sin ansökan flera förspecificerade subgruppsanalyser vars syfte var att studera olika faktorer påverkan på effekten av fezolinetant avseende frekvens av VMS i hela den poolade FAS-populationen i SKYLIGHT 1 och 2. Dessa faktorer var bland andra ålder, etnicitet, BMI och rökstatus vid baslinjen. Ingen av faktorerna föreföll påverka effekten av fezolinetant på frekvensen av VMS vid vecka 12.

En sekundär subgruppsanalys utfördes också för att undersöka hur allvarlighetsgraden av VMS vid baslinjen påverkade förändringen av allvarlighetsgrad vid vecka 12 i hela FAS-populationen. Inte heller här sågs någon påverkan på effekten av fezolinetant.

Biverkningar

Säkerhetsdata för fezolinetant baseras i huvudsak på data från SKYLIGHT 1 och 2 och en tredje fas III-studie, SKYLIGHT 4. Det primära syftet för den 52 veckor långa, placebokontrollerade SKYLIGHT 4 var att utvärdera den långsiktiga säkerheten för fezolinetant.

Enligt produktresumén [18] var de vanligaste biverkningarna med fezolinetant lös avföring (3,2 %) och insomni (3,0 %). Andra vanliga biverkningar var buksmärta och förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) eller förhöjt aspartataminotransferas (ASAT). Inga allvarliga biverkningar rapporterades med en incidens större än en procent för hela studiepopulationen, det vill säga även inklusive placebo och 30 mg fezolinetant. Av de fyra allvarliga biverkningar som rapporterades med fezolinetant var en händelse med endometrieadenokarcinom (0,1 %) den allvarligaste. De biverkningar som oftast ledde till utsättning av fezolinetant var förhöjt ALAT (0,3 %) och insomni (0,2 %).

EMA uppger i utvärderingsrapporten av fezolinetant [6] att de mest frekvent rapporterade biverkningarna ("treatment-related adverse events") i såväl de 12 veckor långa SKYLIGHT 1 och

2 som den 52 veckor långa SKYLIGHT 4 var huvudvärk och illamående. Fezolinetant tolererades generellt sett väl eftersom de flesta biverkningar var av mild till måttlig allvarlighetsgrad i de kliniska studierna. Den låga andelen patienter som bröt behandlingen på grund av biverkningar (5 %) sågs av EMA som betryggande. Utförliga analyser har inte heller visat några anmärkningsvärda säkerhetsrisker med avseende på endometriell säkerhet, leverpåverkan eller bentäthet.

TLV:s diskussion

TLV anser att överensstämmelsen är god för samtliga studerade effektmått i SKYLIGHT 1 och 2. Detta inkluderar de två effektmåtten PGI-C VMS och ≥ 50 % reduktion av frekvens av VMS som används i den hälsoekonomiska analysen av företaget respektive TLV. Det var en liknande andel kvinnor som klassificerades som responders med de två effektmåtten. Vidare är resultaten från subgruppsanalyser av poolade data från SKYLIGHT 1 och 2 som omfattar den begränsade patientpopulationen överlag samstämmiga med resultaten för hela den poolade FAS-populationen. Det gäller både förbättringar av frekvens och allvarlighetsgrad av VMS och övriga presenterade effektmått. De små patienttalen i subgrupperna, särskilt för kvinnor som avbrutit MHT, ger dock upphov till oprecisa skattningar av effekten för fezolinetant och begränsar i viss mån tolkningen av överförbarheten av resultaten till hela FAS-populationen. Data från DAYLIGHT, som utfördes bland kvinnor som bedömts vara olämpliga för MHT inklusive kvinnor med kontraindikation för MHT eller som avbrutit MHT av medicinska skäl, ger likväl stöd för att effekten av fezolinetant inte är annorlunda i den ansökta patientpopulationen. I sin utvärderingsrapport nämner EMA dessutom särskilt kvinnor med kontraindikation för MHT. EMA anser att uppnådd effekt för fezolinetant i de pivotala studierna är av särskild klinisk relevans i denna patientgrupp. TLV:s anlitate expert finner inte heller någon uppenbar medicinsk anledning att anta att effekten för fezolinetant skulle skilja sig åt för den avsedda patientpopulationen jämfört med hela FAS-populationen.

TLV:s bedömning: Fezolinetant har i poolade analyser av två pivotala fas III-studier visats ha bättre effekt än placebo på minskning av frekvens och allvarlighetsgrad av måttliga till svåra VMS hos postmenopausala kvinnor. Dessa minskningar avspeglade sig också i fördelaktiga effekter på självskattade sömnstörningar, livskvalitet och självskattad symtomförbättring av VMS, jämfört med placebo. Liknande resultat har visats i subgruppsanalyser av de pivotala studierna bland kvinnor med kontraindikation för MHT eller som avbrutit MHT av medicinska skäl, samt i en separat fas III-studie som inkluderade nämnda patientgrupper. Dessa grupper motsvarar den patientpopulation som företaget ansöker om subvention för. TLV finner inga skäl att anta att effekten av fezolinetant skulle vara annorlunda i den ansökta, begränsade patientpopulationen jämfört med hela den population av postmenopausala kvinnor som studerades i de pivotala studierna. TLV bedömer således att effekten av fezolinetant vid behandling av måttliga till svåra VMS förknippade med menopaus är bättre än ingen behandling avseende minskning av frekvens och allvarlighetsgrad av VMS. Vidare bedömer TLV att det råder en god samstämmighet av resultaten över samtliga studerade effektmått.

TLV bedömer att osäkerheten i resultaten är låg eftersom det vetenskapliga underlaget baseras på studier med lämplig design, god kvalitet och god överensstämmelse mellan studerade effektmått. TLV bedömer att den observerade effekten av fezolinetant avseende frekvens och allvarlighetsgrad av VMS i hela den poolade studiepopulationen i de pivotala studierna är representativ för effekten i den begränsade patientpopulation som ansökan avser.

7 Hälsöekonomi

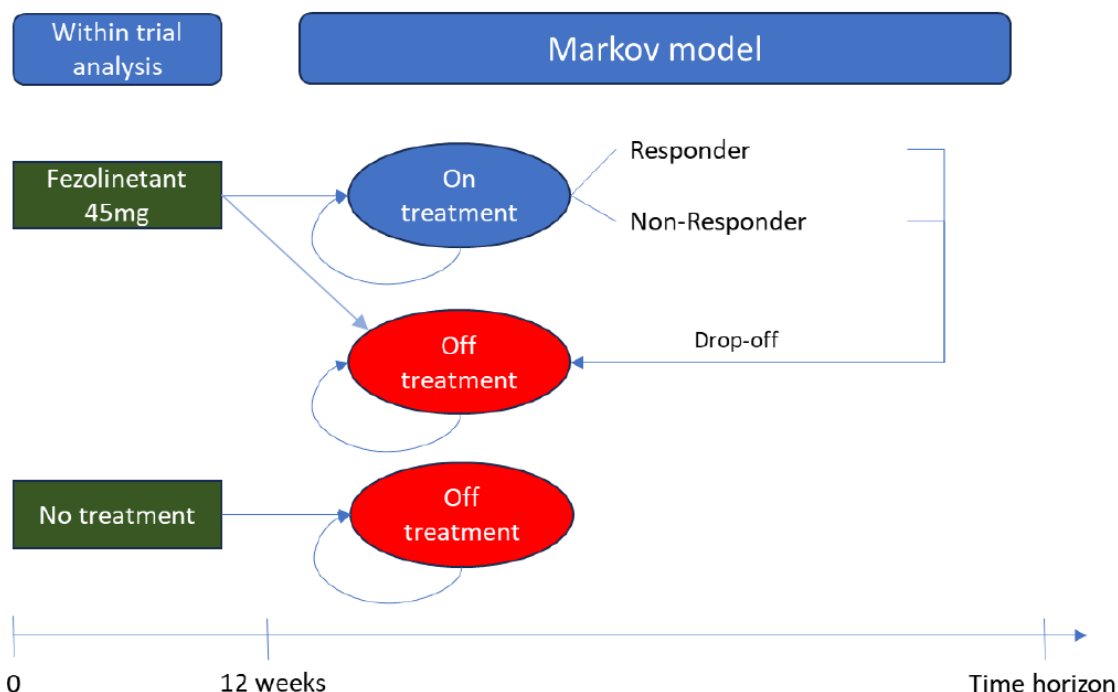
7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell där behandling med Veoza jämförs mot ingen behandling. Den utvärderade patientpopulationen i den hälsoekonomiska modellen är kvinnor med måttliga till svåra vasomotoriska symtom⁸ (VMS) förknippade med menopaus och som har kontraindikation för MHT eller avbrutit MHT av medicinska skäl. I modellen utvärderas kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår (QALY).

Samtliga patienter startar i modellen där de behandlas med Veoza alternativt ingen behandling (Figur 4). Efter 12 veckor utvärderas huruvida patienter svarar på behandling (responder), det vill säga poäng 1 eller 2 på PGI-C VMS-skalan motsvarande en skattning av symtomförändring som måttligt till mycket bättre. Patienter som svarar på behandling med Veoza fortsätter till "responderarmen" och står kvar på behandling med Veoza och antas ha en låg avhoppsfrekvens. Patienter som inte svarar på behandling (non-responder) fortsätter till "icke-responderarmen" och står också kvar på behandling med Veoza, men antas ha en högre avhoppsfrekvens än patienter som svarar på behandling. Patienter som vid start behandlas med "ingen behandling" kan inte byta hälsotillstånd under modellens tidshorisont. Vidare kan patienter förflytta sig till hälsotillståndet död vid varje cykel i modellen.

I modellen används en treårig tidshorisont där alla kostnader och effekter diskonteras med tre procent. Företaget uppger att tre år är en rimlig tidshorisont, eftersom det är under tre år patienter upplever störst påverkan på sin livskvalitet. Patienter är 54,4 år när de går in i modellen och en cykel representerar fyra veckor.

Figur 4: Företagets hälsoekonomiska modellstruktur.



⁸ Värmevallningar/svettning

TLV:s diskussion

TLV noterar att cirka 40 procent av patienterna som behandlades med placebo i Veozas pivotala kliniska studierna svarade på behandling (poäng 1 eller 2 på PGI-C VMS-skalan). Företaget har, efter förfrågan från TLV, uppdaterat sin hälsoekonomiska modell vilket gör det möjligt att patienter i ”ingen behandling” också kan delas upp i ”responder” och ”icke-responder” vid vecka 12.

Vidare konstaterar TLV att det är osäkert om företagets valda tidshorisont, tre år, fångar alla behandlingsovervinster och -kostnader för Veoza. TLV:s kliniska expert hänvisar till en svensk studie som visar att två till tre procent av svenska kvinnor i åldrarna 70–79 år fortfarande har hormonbehandling. TLV justerar tidshorisonten i känslighetsanalyser.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modellstruktur innefattar relevanta hälsotillstånd associerade med behandling med Veoza i jämförelse med ingen behandling. Däremot är det osäkert huruvida modellens treåriga tidshorisont fångar hela den förväntade användningen av Veoza i klinisk praxis.

7.2 Effektmått

I den hälsoekonomiska analysen antas behandling med Veoza förbättra livskvaliteten hos patienter med måttligt till svåra VMS. Företaget använder effektmåttet uppmätt nytta (EQ-5D) från de pivotala kliniska studierna SKYLIGHT 1 och SKYLIGHT 2, mellan baslinjen och vecka 12, i sin hälsoekonomiska analys. Vidare använder företaget det explorativa utfallsmåttet Patient Global Impressions scale (PGI-C VMS) för att avgöra om patienter svarar eller inte svarar på behandling vid vecka 12.

7.2.1 Klinisk effekt

I företaget modell används patientens skattning av symtomförändring i form av PGI-C VMS som grund för Veozas behandlingseffekt. PGI-C VMS är ett livskvalitetsinstrument avsett för att patientens självskattade symtomförändringar i VMS över studieförloppet. Skattningen görs på en skala mellan 1 och 7, där 1 motsvarar ”mycket bättre” och 7 motsvarar ”mycket värre”. En kliniskt relevant förbättring av VMS hos en patient definieras, enligt företaget, som PGI-C VMS poäng 1 eller 2 vid vecka 12. Andelen patienter i de kliniska studierna som rapporterade poäng 1 eller 2 var 69 procent för Veoza respektive 40,3 procent för placebo vid vecka 12, se Tabell 3.

Tabell 3: Skattning av symtomförändring enligt PGI-C VMS i SKYLIGHT 1 och SKYLIGHT 2.

| PGI-C VMS skala | Veoza | Placebo |
|----------------------|-------------|------------|
| Mycket bättre (1) | 144 (47,5%) | 70 (23,9%) |
| Måttligt bättre (2) | 65 (21,5%) | 48(16,4%) |
| Lite bättre (3) | 67 (22,1%) | 76 (25,9%) |
| Ingen förändring (4) | 19 (6,3%) | 76 (25,9%) |
| Lite sämre (5) | 3 (1,0%) | 12 (4,1%) |
| Måttligt sämre (6) | 4 (1,3%) | 6 (2,0%) |
| Mycket sämre (8) | 1 (0,3%) | 5 (1,7%) |

Behandlingsavbrott

I modellen antas patienter med en hög självskattad behandlingseffekt (PGI-C VMS poäng 1 eller 2) vara mer benägna att fortsätta med behandling med Veoza jämfört med patienter som inte upplever en behandlingseffekt (PGI-C VMS \geq 3). Företaget modellerar därför olika avhoppsfrekvens för patienter som svarar eller inte svarar på behandling med Veoza. Företaget skattar avhoppsfrekvensen genom andel patienter i studien som avbryter behandling med Veoza mellan vecka 12 och vecka 24. Företaget antar en konstant avhoppsfrekvens på [--] procent för patienter som svarar på behandling och [--] procent för patienter som inte svarar på behandling per cykel över modellenstidshorisont.

Mortalitet

Företaget antar ingen överlevnadsvinst för patienter som behandlas med Veoza. I modellen appliceras mortalitet utifrån den allmänna befolkningen i båda armarna [19].

TLV:s diskussion

TLV noterar att behandlingseffekten i den hälsoekonomiska modellen utgår från hela FAS-populationen i SKYLIGHT 1 och 2, det vill säga alla kvinnor med måttliga till svåra VMS. Företaget ansöker om begränsad subvention för patienter med kontraindikation för MHT och patienter som har avbrutit MHT av medicinska skäl. Subgruppsanalyserna för patienter som har kontraindikation för MHT eller avbrutit MHT av medicinska skäl visade överensstämmande resultat med FAS-populationen. Således anser TLV att risken för att behandlingseffekten överskattas i den hälsoekonomiska analysen är låg.

TLV kliniska expert uppger att efter nyföreskrivning av Veoza bör uppföljning av behandlingseffekten ske efter cirka tre månader. Mot bakgrund av detta anser TLV att företagets antagande att patienter som inte svarar på behandling med Veoza fortsätter på behandling med Veoza är ett konservativt antagande. TLV gör känslighetsanalyser där antagande om behandlingsavbrott justeras.

TLV:s kliniska expert uppger att flertalet läkare inte använder skattningsinstrument i klinisk praxis, däremot anger TLV:s experten att behandlingseffekten bör utvärderas efter tre månader i samråd med patienten. Mot bakgrund av detta anser TLV att det är rimligt att företaget i den hälsoekonomiska analysen använder det explorativa effektmåttet, PGI-C VMS, för självskattad symtomförbättring av VMS, för att avgöra om kvinnor svarat på behandling eller inte. TLV konstaterar dock att användandet av det explorativa effektmåttet, PGI-C VMS, kan innebära en osäkerhet i huruvida samtliga patienter som svarar på behandling har uppnått en kliniskt relevant förbättring, eftersom det är ett patientrapporterat utfallsmått.

Vidare konstaterar TLV att PGI-C VMS korrelerar med andel patienter som uppnått det sekundära utfallsmåttet ≥ 50 procent reduktion i frekvens av VMS (58,7 procent i Veoza-armen och 36,0 procent i placeboarmen). I en scenarioanalys kategoriserar TLV patienter som svarar eller inte svarar på behandling utifrån andel patienter som uppnådde det sekundära effektmåttet ≥ 50 procent reduktion i frekvens av VMS.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att företaget i den hälsoekonomiska analysen använder det explorativa effektmåttet, PGI-C VMS, för självskattad symtomförbättring av VMS för att avgöra om kvinnor svarat på behandling eller inte. Mot bakgrund av osäkerheter kopplade till utfallsmåttet PGI-C VMS i den hälsoekonomiska analysen gör TLV två scenarioanalyser där det sekundära utfallsmåttet ≥ 50 procent reduktion i frekvens av VMS och det coprimära utfallsmåttet VMS frekvens modelleras.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget samlade in livskvalitetsdata med hjälp av EQ-5D i de kliniska studierna SKYLIGHT 1 och SKYLIGHT 2. Mätpunkterna var vid baslinjen och vid varje besök under studieperioden (vecka 4 och vecka 12). Livskvalitetsvikterna har samlats in genom EQ-5D-5L-formulär och därefter mappats till EQ-5D-3L med hjälp av algoritmen i Hernandez et al. (2020). Vid baslinjen var livskvalitetsvikten i genomsnitt [---] för både Veoza och placebo. Vid vecka 12 var den genomsnittliga skillnaden från baslinjen [---] för patienter som fick Veoza och [---] för patienter som fick placebo på gruppnivå.

Efter vecka 12 har företaget mappat observerad livskvalitet för patienter som svarar eller inte svarar på behandling utifrån PGI-C VMS, se Tabell 4. Om patienterna avbryter behandling med Veoza antas de få samma livskvalitetsvikt som ingen behandling efter vecka 12 ([-----]), eftersom patienter i "ingen behandling" inte kan avbryta behandling.

Tabell 4: Hälsorelaterad livskvalitet.

| Baslinjen till vecka 12 | Veozä | Ingen behandling | Skillnad |
|---|-------|------------------|----------|
| Baslinjen | [---] | [---] | [---] |
| Skillnad från baslinjen vecka 4 | [---] | [---] | [---] |
| Skillnad från baslinjen vecka 12 | [---] | [---] | [---] |
| Efter vecka 12 | | | |
| Skillnad från baslinjen vecka 12 (responder) | [---] | [---] | [---] |
| Skillnad från baslinjen vecka 12 (icke-responder) | [---] | [---] | [---] |
| Viktad (responder, icke-responder) | [---] | [---] | [---] |

TLV har tillfört NICE kliniska guide för menopaus [20] till ärendet. NICE uppger att antal vallningar per dygn ofta används som ett surrogatmått för svårighetsgraden på menopausala symtom. Förhållandet mellan antalet vallningar per dag och livskvalitetsvikt skattas NICE rapport utifrån två studier (Zethraeus 1997 och Daly 1993) som uppmätt livskvaliteten hos patienter som får hormonbehandling. I NICE rapport antas ett linjärt samband mellan livskvalitetsvikt och genomsnittligt antal vallningar per dag där hälsotillståndsförändringen per värmevallning är -0,021.

I den kliniska studien för Veozä minskade antalet vallningar med i genomsnitt 2,51 för patienter som behandlades med Veozä jämfört med placebo, se avsnitt 6.1. Detta skulle innebära en skillnad i livskvalitet mellan Veozä och ingen behandling på 0,053 (2,51*0,021) enligt det linjära sambandet som skattas i NICE rapport.

Företaget antar att behandlingseffekten är konstant över modellens treåriga tidshorisont.

TLV:s diskussion

TLV anser det lämpligt att livskvalitetsvikterna som används i modellen har hämtats från de kliniska studierna för Veozä. EQ-5D-5L från den kliniska studien visar att behandling med Veozä innebär en livskvalitetsförbättring för patienter med måttliga till svåra VMS. Vidare anser TLV att det är rimligt att patienter som avbryter behandling med Veozä får samma livskvalitetsvikt som patienter i "ingen behandling". Detta eftersom TLV anser att det inte är rimligt att anta att patienter som avslutar behandling med Veozä skulle må sämre än patienter i "ingen behandling".

Andelen patienter som svarar på behandling är högre för patienter som behandlas med Veozä (69,0 %) jämfört patienter i ingen behandling (40,3%). Livskvalitetsvikterna för "responder" och "icke-responder" är även högre för Veozä än ingen behandling. TLV noterar att det blir en liten skillnad i livskvalitetsvinst mellan Veozä och ingen behandling om kategoriseringen sker utifrån livskvalitetsvikterna vid vecka 12. TLV accepterar således företagets modellering av livskvalitetsvikter.

Vidare konstaterar TLV att patienter som behandlades med Veozä fick en livskvalitetsförbättring på [---] jämfört med placebo vid vecka 12. Storleken på denna livskvalitetsförbättring överensstämmer med den skillnad i livskvalitetsvikt som rapporteras i NICE kliniska guide för menopaus, under antagandet att det finns ett linjärt samband mellan livskvalitetsvikt och antalet vallningar per dag.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att patienter som behandlas med Veozä kan antas ha en högre livskvalitetsvikt än patienter med "ingen behandling", eftersom patienter som behandlas med Veozä minskar det genomsnittliga antalet vallningar per dag. Vidare bedömer TLV att storleken på den livskvalitetsförbättring som observerats i SKYLIGHT 1 och SKYLIGHT 2 och som används i den hälsoekonomiska modellen är rimliga.

TLV gör känslighetsanalyser när antagande om hälsorelaterade livskvalitet justeras.

7.3 Kostnader

7.3.1 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för Veoza är 680,15 kronor (AUP) för en förpackning med 30 tablett i styrkan 45 mg. Rekommenderad dosering enligt Veozas produktresumé är en tablett dagligen. Detta motsvarar en läkemedelskostnad på 8 275,16 kronor per patient och år, se Tabell 5.

Tabell 5: Kostnader för läkemedlet, SEK (AUP).

| Produkt | Pris per förpackning | Styrka | Förp.stl. | Rekommenderad dosering | Pris per tablett | Läkemedelskostnad per patient och år* |
|---------|----------------------|--------|------------|------------------------|------------------|---------------------------------------|
| Veoza | 680,15 kr | 45 mg | 30 tablett | En tablett per dag | 22,67 kr | 8 275,16 kr |

*Baseras på 365 dagar

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget inkluderar kostnader för primärvårdsbesök för patienter som står på behandling med Veoza. Företaget antar att patienter besöker läkaren för uppföljning en gång per år till en kostnad på 1 987 kronor.

TLV:s diskussion

TLV kliniska expert uppger att uppföljning efter nyförskrivning av läkemedel för behandling av VMS förknippade med menopaus bör ske efter cirka 3 månader. Uppföljning sker vanligtvis via telefonkontakt eller kontakt via 1177. Sannolikt kan det finnas ett behov av tätare uppföljning vid behandling med Veoza. Detta för att kunskapen bland förskrivare, åtminstone under ett initialske, kommer att vara begränsad. Sannolikt skulle årliga besök vara en nödvändighet initialt då långtidseffekterna för Veoza ännu är ofullständigt studerade.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i enighet med företaget, att patienterna som står på behandling med Veoza besöker läkare för uppföljning en gång per år och att kostnaden för vårdbesöket per patient och år är rimligt.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en markovmodell för patienter med måttliga till svåra VMS och som har kontraindikation för MHT eller avbrutit MHT av medicinska skäl jämfört med ingen behandling.

Enligt företaget skattas kostnaden per vunnet QALY till 237 400 kronor för patienter med måttliga till svåra VMS och som har kontraindikation för MHT eller avbrutit MHT av medicinska skäl.

TLV bedömer att företagets grundscenario är rimligt. I TLV:s känslighetsanalyser skattas kostnaden per vunnet QALY till mellan 179 600 kronor och 380 500 kronor.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 8.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 8.1.3. TLV:s scenarioanalyser redovisas i stycke 8.2 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 8.2.3.

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Nedan följer viktiga antaganden som företaget gör i sina analyser:

- Den relativa effekten för FAS-populationen kan appliceras på den subgruppen som ansökan avser.
- Det explorativa utfallsmåttet PGI-C VMS för att avgöra om patienter svarar eller inte svarar på behandling med Veoza.
- Patienter antas behandlas med Veoza i maximalt tre år.
- Hälsorelaterad livskvalitet baseras på EQ-5D som uppmättes i de kliniska studierna för Veoza.
- Patienter har ett primärvårdsbesök per år.
- Behandlingseffekten antas vara konstant genom alla cykler.

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario uppskattas kostnaden för behandling med Veoza vara cirka 22 700 kronor högre än jämförelsealternativet och resultera i 0,095 kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) över modellens tidsperspektiv. Därmed uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 237 400 kronor för Veoza jämfört med ingen behandling.

Tabell 6: Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

| | Veoza | Ingen behandling | Skillnad (ökning/minskning) |
|---|-----------|------------------|-----------------------------|
| Läkemedelskostnad | 18 325 kr | - | 18 325 kr |
| Övriga sjukvårdskostnader | 4 340 kr | - | 4 340 kr |
| Kostnader, totalt | 22 665 kr | 0 kr | 22 665 kr |
| Levnadsår (odiskonterade) | | | |
| Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) | 2,536 | 2,440 | 0,095 |
| Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår | | | 237 362 kr |

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har utfört ett antal känslighetsanalyser där en parameter i taget varierar. Enligt dessa har antagande om livskvalitetsvinst för patienter som svarar på behandling med Veoza och behandlingsavbrott störst påverkan på resultatet. Företagets känslighetsanalyser presenteras i Tabell 7.

Tabell 7: Resultatet för företagets känslighetsanalyser, SEK.

| Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes) | | Skillnad i kostnader | Skillnad i QALYs | Kostnad/QALY |
|--|-------------------------------------|----------------------|------------------|-------------------|
| Grundscenario | | 22 665 kr | 0,095 | 237 362 kr |
| Tidshorisont (3 år) | 1 år | 9,647 kr | 0,037 | 260 833 kr |
| | 5 år | 30 355 kr | 0,133 | 227 589 kr |
| Diskonteringsränta kostnader (3%) | 0% | 23 229 kr | 0,095 | 243 276 kr |
| | 5% | 22 311 kr | 0,095 | 233 661 kr |
| Diskonteringsränta effekter (3%) | 0% | 23 229 kr | 0,098 | 236 920 kr |
| | 5% | 18 325 kr | 0,094 | 195 189 kr |
| Vårdbesök (1 987 kr) | 1 524 (-20%) | 21 797 kr | 0,095 | 228 272 kr |
| | 2 286 (+20) | 23 533 kr | 0,095 | 246 451 kr |
| Behandlingsavbrott (kliniska studier) | Ingen | 29 760 kr | 0,119 | 249 070 kr |
| | 50% icke-responder 3 mån/50% ett år | 18 705 kr | 0,097 | 192 095 kr |
| | Icke-responder 3 mån | 17 577 kr | 0,098 | 179 594 kr |
| Livskvalitetsvinst vecka 4 ([---]) | [---] | 22 665 kr | 0,092 | 246 290 kr |
| | [---] | 22 665 kr | 0,097 | 234 528 kr |
| Livskvalitetsvinst vecka 12 ([---]) | [---] | 22 665 kr | 0,093 | 243 441 kr |
| | [---] | 22 665 kr | 0,097 | 233 783 kr |
| Livskvalitetsvinst responder Veoza ([---]) | [---] | 22 665 kr | 0,048 | 473 106 kr |
| | [---] | 22 665 kr | 0,120 | 188 878 kr |
| % responder Veoza (69%) | 64% | 22 447 kr | 0,089 | 253 596 kr |
| | 47% | 22 884 kr | 0,103 | 223 214 kr |

8.2 TLV:s analyser

Företaget har uppdaterat sitt grundscenario efter begäran från TLV. TLV bedömer att de antaganden företaget gör i den uppdaterade hälsoekonomiska analysen är rimliga och TLV gör därmed inget eget grundscenario utan utgår från resultatet i företagets hälsoekonomiska analys.

Mot bakgrund av osäkerheter kopplade till utfallsmåttet PGI-C VMS i den hälsoekonomiska analysen redovisar TLV två scenarier; ett scenario som utgår från det sekundära utfallsmåttet $\geq 50\%$ reduktion i VMS frekvens och ett scenario som utgår från det co-primära effektmåttet förändring av frekvens av VMS till vecka 12. När enbart behandlingseffekten för FAS-populationen beaktas skattas kostnaden per vunnet QALY till 250 155 kronor respektive 199 307 kronor i TLV:s scenarioanalyser. Vidare utför TLV känslighetsanalyser för att undersöka vilka antaganden som har störst påverkan på resultatet.

I TLV:s scenarioanalys 1 utgår TLV från det sekundära utfallsmåttet $\geq 50\%$ reduktion i VMS frekvens. Patienter som står på behandling med Veoza antas ha en livskvalitetsvikt på [---] och [---] för patienter som står på ingen behandling baserat på EQ-5D från de kliniska studierna av Veoza.

I TLV:s scenarioanalys 2 utgår TLV från det co-primära effektmåttet förändring av frekvens av VMS till vecka 12. För att kunna tilldela hälsotillstånd en livskvalitetsvikt utgår TLV från NICE rapport och antagande om att det finns ett linjärt samband mellan livskvalitetsvikt och antal vallningar per dag. Ingen behandling antas ha i genomsnitt 11 vallningar per dag och Veoza antas sänka antalet vallningar med 1,98, 2,51 respektive 4,03 per dag baserat på de kliniska studierna av Veoza.

I TLV:s scenarioanalys 1 och 2 redovisas kostnad per vunnet QALY med utgångspunkt från det sekundära effektmåttet $\geq 50\%$ reduktion i VMS frekvens och det co-primära effektmåttet VMS frekvens för FAS-populationen, för subgruppen patienter med kontraindikation för MHT och subgruppen patienter som avbrutit MHT av medicinska skäl (Tabell 8).

Tabell 8: Resultatet för TLV:s scenarioanalyser.

| Scenarioanalys | | Skillnad kostnader (+/-) | Skillnad QALYs (+/-) | Kostnad/QALY |
|--|--|--------------------------|----------------------|-------------------|
| Grundscenario | | 22 665 kr | 0,095 | 237 362 kr |
| Scenario 1: Kliniskt effektmått: $\geq 50\%$ reduktion i VMS frekvens Livskvalitetsvikt Veoza: [---] ingen behandling: [---] | (FAS-populationen) Respons Veoza: 58,7% Respons ingen behandling: 36,0% | 22 216 kr | 0,089 | 250 155 kr |
| | (Subgrupp: kontraindikation MHT) Respons Veoza: 61,4% Respons ingen behandling: 44,4% | 22 334 kr | 0,089 | 250 686 kr |
| | (Subgrupp: Avbrutit MHT av medicinska skäl) Respons Veoza: 68,8% Respons ingen behandling: 41,4% | 22 657 kr | 0,090 | 250 362 kr |
| Scenario 2 Kliniskt effektmått VMS frekvens Livskvalitetsvikt: Linjärt samband (NICE)* Hälsotillståndsförsämrning per värmevallning är 0,021 | (FAS-populationen) VMS frekvens: -2,51 Livskvalitetsvikt: Veoza: 0,822 Ingen behandling: 0,769 | 22 666 kr | 0,114 | 199 307 kr |
| | (Subgrupp: Kontraindikation MHT) VMS frekvens: -1,98 Livskvalitetsvikt: Veoza: 0,811 Ingen behandling: 0,769 | 22 666 kr | 0,090 | 251 506 kr |
| | (Subgrupp: Avbrutit MHT av medicinska skäl) VMS frekvens: -4,03 Livskvalitetsvikt: Veoza: 0,854 Ingen behandling: 0,769 | 22 666 kr | 0,182 | 124 272 kr |

8.2.1 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har även utfört flera kompletterande känslighetsanalyser med utgångspunkt från företags grundscenariot. Detta för att illustrera de drivande variablerna i företagets hälsoekonomiska analys; livskvalitetsvikterna, antal vårdbesök per år och antagande om behandlingsavbrott. TLV:s känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY ligger mellan 179 600 kronor och 380 500 kronor (Tabell 9).

Tabell 9: Resultatet för TLV:s känslighetsanalyser.

| Känslighetsanalyser | | Skillnad kostnader (+/-) | Skillnad QALYs (+/-) | Kostnad/QALY |
|--|--|--------------------------|----------------------|-------------------|
| Grundscenariot | | 22 665 kr | 0,095 | 237 362 kr |
| Ålder (54,3 år) | 40 år | 22 699 kr | 0,096 | 237 326 kr |
| | 52 år | 22 669 kr | 0,096 | 237 356 kr |
| Hälsorelaterad livskvalitet (observerad) | Ingen behandling: [---] Veozä: [---] | 22 666 kr | 0,091 | 250 353 kr |
| | Livskvalitetsvinst responder Veozä ([---]) | 22 666 kr | 0,129 | 175 968 kr |
| | Livskvalitetsvinst responder Veozä ([---]) | 22 666 kr | 0,060 | 380 453 kr |
| Antal vårdbesök per år (1 gång per år) | 2 gånger per år | 27 004 kr | 0,095 | 282 811 kr |
| Behandlingsavbrott (kliniska studier) | Icke respons 3 månader | 17 577 kr | 0,098 | 179 594 kr |
| | Inget avhopp | 29 760 kr | 0,119 | 249 070 kr |
| Tidshorisont (3 år) | 1 år | 9 647 kr | 0,037 | 260 833 kr |
| | 5 år | 30 355 kr | 0,133 | 227 589 kr |
| | 10 år | 38 833 kr | 0,179 | 216 791 kr |
| Diskontering (3%) | 0% kostnader 3% effekter | 22 665 kr | 0,098 | 231 160 kr |
| | 3% kostnader 0% effekter | 23 229 kr | 0,095 | 243 276 kr |

*CFB;change from baseline.

8.2.2 Osäkerhet i resultaten

| Osäkerhet kring | Bedömning av osäkerhet | Kommentar |
|---|------------------------|--|
| 1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis | Låg | TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modellstruktur innefattar relevanta hälsotillstånd associerade med behandling med Veozä i jämförelse med ingen behandling. Däremot är det osäkert huruvida modellens treåriga tidshorisont fångar hela den förväntade användningen av Veozä i klinisk praxis. TLV noterar dock att justering av tidshorisont och ålder i den hälsoekonomiska modellen har liten påverkan på resultatet. |
| 2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat | Låg | |
| i) Klinisk effekt | Medelhög | I den hälsoekonomiska analysen modelleras effekten för FAS-populationen. TLV gör scenarioanalyser där effekten för subgruppsanalyser modelleras. I SKYLIGHT 1 och SKYLIGHT 2 fanns flertalet utfallsmått. TLV bedömer att det är acceptabelt att företaget i den hälsoekonomiska analysen använder det explorativa effektmåttet, PGI-C VMS, för självskattad symtomförbättring av VMS för att avgöra om kvinnor svarat på behandling eller inte. Mot bakgrund av osäkerheter kopplade till utfallsmått- |

| | | |
|---|------------|--|
| | | ten i den hälsoekonomiska analysen gör TLV två scenarioanalyser där det sekundära utfallsmåttet ≥ 50 procent reduktion i frekvens av VMS och det co-primära utfallsmåttet VMS frekvens modelleras. |
| ii) Behandlingsavbrott | <i>Låg</i> | Företaget skattar en konstant avhopsfrekvens genom hela tidshorizonten baserat på de kliniska studierna. TLV konstaterar att företagets antagande att patienter som inte uppnår behandlingseffekt står kvar på behandling som ett konservativt antagande. Detta eftersom patienter inte får någon livskvalitetsvinst jämfört med ingen behandling, men ökar de totala kostnaderna för Veoza. TLV känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY sjunker om dessa patienter avbryter behandling vid uppföljning med förskrivande läkare efter tre månader. |
| iii) Hälsorelaterad livskvalitet | <i>Låg</i> | Patienterna svarade på EQ-5D-5L formulär under den kliniska studien. TLV konstaterar att skillnaden i livskvalitetsvikt mellan Veoza och ingen behandling som uppmättes i de kliniska studierna ([---]) är i linje med den livskvalitetsförbättring som skattas i NICE rapport om man antar ett linjärt samband mellan livskvalitetsvikt och genomsnittligt antal vallningar per dag. Mot bakgrund av detta anser TLV att livskvalitetsvinsten för Veoza är förenad med låg osäkerhet. |
| 3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2. | <i>Hög</i> | Låg osäkerhet kring uppskattat resultat i TLV:s scenarioanalyser. Hälsorelaterad livskvalitet har stor påverkan på resultatet, men TLV bedömer att de livskvalitetsvikter som används i den hälsoekonomiska modellen är rimliga. |

8.3 Samlad bedömning av resultaten

I företagets uppdaterade grundscenario, som TLV även använder som utgångspunkt för sina analyser, skattas kostnaden per vunnet QALY för Veoza jämfört med ingen behandling till 237 400 kronor för patienter med måttliga till svåra VMS som har kontraindikation för MHT eller avbrutit MHT av medicinska skäl.

TLV bedömer att osäkerheterna i resultatet är låg. TLV konstaterar att antagandet om hälso-relaterad livskvalitet har stor påverkan på resultatet, men att de livskvalitetsvikter företaget uppmätte i de kliniska studierna och tillämpar i den hälsoekonomiska modellen är rimliga.

TLV kompletterar företagets hälsoekonomiska analys med två scenarioanalyser och känslighetsanalyser för att undersöka vilka antaganden som är känsligast för justering. I TLV:s scenarioanalyser skattas kostnaden per vunnet QALY till 250 155 kronor respektive 199 307 kronor. I TLV:s känslighetsanalyser skattas kostnaden per vunnet QALY för Veoza mellan 179 600 kronor och 380 500 kronor. De parametrar som är känsliga för justering är antagande om livskvalitetsvikter, behandlingsavbrott samt antal vårdbesök per patient och år. TLV bedömer att de antaganden företaget gör i sitt grundscenario avseende parametrarna är förenade med låga osäkerheter.

Kostnaden per vunnet QALY är lägre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig vid tillstånd med låg svårighetsgrad. Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor: Subventioneras endast där menopausal hormonbehandling är kontraindicerad eller där menopausal hormonbehandling avbrutits av medicinska skäl. Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

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/496d11/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-klimakteriesymtom-menopausal-hormonbehandling-mht2.pdf>
- [2] Socialstyrelsen, "Kartläggning av vård och behandling vid klimakteriebesvär ur perspektivet jämlik vård," 2020. [Online]. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2020-1-6568.pdf>
- [3] Internetmedicin. 2023, accessed 18 April 2024. *Klimakteriella besvär - besvär sekundärt till hormonella förändringar under klimakteriet*. Available: <https://www.internetmedicin.se/obstetrik-och-gynekologi/klimakteriella-besvar>
- [4] N. E. Avis, S. L. Crawford, G. Greendale, J. T. Bromberger, S. A. Everson-Rose, E. B. Gold, *et al.* "Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition," *JAMA Intern Med*, vol. 175, pp. 531-9, 2015, doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.
- [5] 1177.se. 2024, accessed 18 April 2024. *Klimakteriet*. <https://www.1177.se/Stockholm/liv--halsa/sa-fungerar-kroppen/klimakteriet/>
- [6] European Medicines Agency, "Veova assessment report," 2023. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veova-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [7] L. Lindh-Åstrand, M. Hoffmann, M. Hammar, A. C. Spetz Holm, "Hot flushes, hormone therapy and alternative treatments: 30 years of experience from Sweden," *Climacteric*, vol. 18, pp. 53-62, 2015, doi: 10.3109/13697137.2014.915516.
- [8] Socialstyrelsen, "Vård och behandling vid klimakteriebesvär i primärvården samt i den gynekologiska specialistvården," 2021. [Online]. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2021-9-7583.pdf>
- [9] C. Li, K. Wilawan, G. Samsioe, J. Lidfeldt, C. D. Agardh, C. Nerbrand, "Health profile of middle-aged women: The Women's Health in the Lund Area (WHILA) study," *Hum Reprod*, vol. 17, pp. 1379-85, 2002, doi: 10.1093/humrep/17.5.1379.
- [10] European Medicines Agency, "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/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-hormone-replacement-therapy-oestrogen-deficiency-symptoms-postmenopausal-women-revision-1_en.pdf
- [11] L. Todorova, R. Bonassi, F. J. Guerrero Carreno, A. L. Hirschberg, N. Yuksel, C. Rea, *et al.*, "Prevalence and impact of vasomotor symptoms due to menopause among women in Brazil, Canada, Mexico, and Nordic Europe: a cross-sectional survey," *Menopause*, vol. 30, pp. 1179-89, 2023, doi: 10.1097/GME.0000000000002265.
- [12] Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG), "SFOG-råd för menopausal hormonbehandling 2019 - uppdaterad version 2021," 2021. [Online]. Available: <https://www.sfog.se/media/337273/mht-sfog-raad-210121.pdf>
- [13] Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG), "SFOG-råd för menopausal hormonbehandling 2019 - uppdaterad version 2021 - bakgrundsdocument," 2021. [Online]. Available: <https://www.sfog.se/media/337272/mht-bakgrund-210121.pdf>
- [14] S. Lederman, F. D. Ottery, A. Cano, N. Santoro, M. Shapiro, P. Stute, *et al.*, "Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study," *Lancet*, vol. 401, pp. 1091-1102, 2023, doi: 10.1016/S0140-6736(23)00085-5.
- [15] K. A. Johnson, N. Martin, R. E. Nappi, G. Neal-Perry, M. Shapiro, P. Stute, *et al.*, "Efficacy and safety of fezolinetant in moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause: a phase 3 RCT," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 108, pp. 1981-97, 2023, doi: 10.1210/clinem/dgad058.

- [16] Astellas. 2023. *Astellas' fezolinetant reduces frequency and severity of VMS associated with menopause in women considered unsuitable for hormone therapy*. Available: <https://www.astellas.com/en/news/28746>
- [17] ClinicalTrials.gov. 2024, accessed 18 April 2024. *A study of fezolinetant to treat hot flashes in women going through menopause (Daylight)*. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05033886>.
- [18] Astellas, "Veoza produktresumé," 2024. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/sv/documents/product-information/veoza-epar-product-information_sv.pdf
- [19] Statistiska Centralbyrån, "Ettårig livslängdstabell, dödsrisker (promille) efter kön, år och ålder," 2022. Available: <https://www.statistikdatabasen.scb.se/pxweb/sv/ssd/>
- [20] NICE (National Institute for Health and Care Excellence), "Menopause - Clinical guideline. Methods, evidence and recommendations. - Appendix L to M," 2015. [Online]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/appendix-lm-pdf-559549265>

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.