



Gedeon Richter Nordics

Att.: Jonatan Lundgren, Market Access Manager

3. december 2021
Sagsnr. 2021070317

Reference usk
T +45 44 88 93 50
E usk@dkma.dk

Ryeqo får generelt tilskud

Afgørelse

Ryeqo, filmovertrukne tabletter med indhold af relugolix + østradiol + norethisteronacetat i styrkerne 40+1+0,5 mg får generelt tilskud med virkning fra markedsføringstidspunktet.

Sagsfremstilling

I har den 1. juli 2021 ansøgt om generelt tilskud til Ryeqo, filmovertrukne tabletter med indhold af relugolix + østradiol + norethisteronacetat i styrkerne 40+1+0,5 mg (herefter Ryeqo).

Godkendt indikation

Ryeqo er indiceret¹ til behandling af moderate til svære symptomer på uterine fibromer hos voksne kvinder i den fertile alder.

Udleveringsgruppe

Ryeqo er placeret i udleveringsgruppe NBS (gyn./obs.).

Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis er 1 tablet 1 gang dagligt.¹

Anbefalet behandling

Lægehåndbogen

Fibromer er benigne tumorer i livmoderen, der udgår fra uterinvæggen. Fibromerne kan være asymptomatiske eller medføre symptomer såsom blødningsforstyrrelser (menorragi), dysmenore, anæmi, underlivssmerter, tyngdefornemmelse, hyppig vandladning og infertilitet. Hyppigheden er op til 70-80% af kvinder afhængigt af alder, population og diagnostisk metode. Væksthastigheden af fibromerne påvirkes af østrogen, væksthormon og progesteron.²

Der findes flere invasive eller kirurgiske behandlingsmuligheder, herunder hysterektomi, myomektomi, uterinarterie embolisering og ablationsteknikker. Den medicinske behandling er begrænset og kan anvendes som kortvarig behandling i op til 6 måneder som forbehandling til kirurgi. Den medicinske behandling kan bestå af:

- Gestagener (gestagenspiral), der reducerer fibromstørrelsen.
- GnRH-agonister/antagonister, der hæmmer størrelsen af fibromerne. Behandlingen er forbundet med bivirkninger i form af hedeture og knogletab.
- Syntetisk progesteron-analog med delvis progesteron-antagonistisk virkning (ulipristal). Behandlingen foretages i tre måneder ad gangen med indskudt pause. Der er rapporteret leverskader.²

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG)

DSOG har i 2019 opdateret deres guideline for behandling af fibromer, *Fibromer – kontrol, behandling og kirurgi*³, der fokuserer på forbehandling af fibromer før operation. DSOG rekommanderer kun forbehandling af fibromer forud for operation efter nøje overvejelse. Forbehandlingen har til hensigt at mindste fibromernes størrelse, den strukturelle opbygning og konsistens for at bedre de intra- og postoperative resultater. I 2019 fandtes to præparater, der var godkendt af EMA til præoperativ behandling af fibromer. Det ene er GnRH-agonister, der medfører reversibel skrumpning af fibromerne. Det andet er ulipristalacetat, der indvirker på progesteronreceptorer i fibromerne og medfører skrumpning og strukturelle ændringer i fibromerne. Det gælder for de to præparater, at de medfører uønskede bivirkninger eller risiko herfor.

Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM)

DSAM angiver i deres guideline fra 2007, *Blødningsforstyrrelser hos kvinder i almen praksis*⁴, at fibromer er en mulig årsag til både regelmæssige kraftige blødninger og uregelmæssige blødninger (menoragi og metroragi) hos fertile kvinder. Behandlingen herfor kan være jerntilskud, p-piller, gestagenspiral, cyklisk gestagen, cyklokapron (tranexamsyre) eller NSAID.

Udtalelse fra DSOG

Medicintilskudsnævnet anbefalede på deres møde den 20. september 2021, at Lægemiddelstyrelsen indhentede en udtalelse fra DSOG til brug for Medicintilskudsnævnets vurdering af ansøgningen.

Selskabet skriver: "Ryeqo må anses som et behandlingstilbud til kvinder, som foretrækker en medicinsk behandling af moderate til svære symptomer på fibromer. Eftersom skrumpning af fibromet ved behandling er relativt beskeden (13-14 % efter 6 mdr.) er det vurderingen, at der med *symptomer* kun menes kraftig menstruationsblødning. Større fibrom(er), der giver anledning til tryk- eller tyngdesymptomer, vil som udgangspunkt ikke blive effektivt behandlet af Ryeqo. Der ses ved Ryeqo en høj effekt ift. menstruationsblødning; omkring 80 % får en betydelig mindskning af blødningen og omkring 50 % får helt ophør af menstruation. Dette anses at være en ganske betydelig effekt, og det må forventes af kvinder, der behandles med Ryeqo pga. kraftig menstruationsblødning som følge af fibrom(er), ikke har brug for yderligere behandling, så længe behandling med Ryeqo pågår. Det vurderes, at den høje effekt er relevant for hele gruppen af kvinder med symptomgivende fibrom(er) (kraftig menstruationsblødning), således at Ryeqo er et behandlingstilbud på lige fod med andre behandlingstilbud: kirurgi, gestagenspiral, GNRH analoger, ullipristal. Det vil bero på kvindens præferencer og en afvejning individuelle fordele og risici ved de forskellige behandlingstilbud, hvorledes der bør vælges. Man kan således ikke indplacere Ryeqo i en algoritme, men snarere i en palet."

Selskabet skriver videre, at der forventes en betydelig og klinisk relevant effekt på menstruationsblødning jævnfør ovenfor og fortsætter: "Behandlingen er for praktiske formål kontinuerlig fra ordinationstidspunktet frem til menopausen, idet effekten af behandlingen forsvinder få måneder efter endt behandling. Dette har betydning for patientens perspektiv særligt ift. pris. Den typiske alder for kvinder med symptomgivende fibrom(er) er omkring 45 år, dvs. at der er udsigt til behandling med Ryeqo i typisk 6 år frem til alder for naturlig menopause, som er omkring 51 år."

Selskabet anbefaler, at behandlingen ind til videre ordineres og udskrives af gynækologer og begrundes dette med følgende: "Dette med baggrund i vigtigheden af

specifik udredning og diagnose af fibromet før behandlingen initieres. Dette kan kun foregå ved gynækologisk undersøgelse og ultralydsskanning af læge med specialiseret viden ift. vurdering af fibromer ved gynækologisk undersøgelse og ultralyd. Enkelte kvinder vil skulle udredes med supplerende MR skanning. Desuden falder den faglige vurdering ift. evt. kontraindikationer ved behandlingen erfaringsmæssigt uden for hvad almen praktiserende læger vil påtage sig ift. ansvar for behandling.”

Studier af Ryeqo

LIBERTY 1 (L1) og LIBERTY 2 (L2)⁵

To dobbelt-blindede, randomiserede og placebo-kontrollerede fase III studier, som undersøgte effekten af relugolix 40 mg + 1 mg østradiol + 0,5 mg norethisteronacetat, relugolix 40 mg i monoterapi efterfulgt af relugolix 40 mg + 1 mg østradiol + 0,5 mg norethisteronacetat eller placebo administreret én gang dagligt hos kvinder i alderen 18-50 år med ultralydsverificerede uterine fibromer og et blodtab under menstruation (samlet patientgruppe = 388 for L1 og 382 for L2).

For det primære effektmål, effekten på svær menstruationsblødning målt som et blodtab <80 ml og en 50% reduktion i blodtab, sås en signifikant effekt af Ryeqo sammenlignet med placebo. For de sekundære effektmål, amenorré (fravær af menstruation), volumen af blodtab, ubehag ved blødning og underlivsbehag, anæmi, smerter, fibromstørrelse, uterin volumen og knoglemineraltæthed, sås ligeledes en signifikant forbedring sammenlignet med placebo, dog undtagen for fibromstørrelse.

LIBERTY 3 – long term extension study (L3)^a

Et multinationalt, open-label, single-arm fase III studie, som undersøgte effekten af relugolix 40 mg + 1 mg østradiol + 0,5 mg norethisteronacetat efter studierne L1 og L2 hos kvinder, der fuldførte L1 eller L2 (samlet patientgruppe = 477).

For det primære endepunkt, effekten på svær menstruationsblødning målt som et blodtab <80 ml og en 50% reduktion i blodtab, sås at relugolix 40 mg + 1 mg østradiol + 0,5 mg norethisteronacetat fortsat havde effekt hos patienter, der modtog samme behandling i studierne L1 og L2 og at relugolix 40 mg + 1 mg østradiol + 0,5 mg norethisteronacetat havde effekt hos patienter, der modtog placebo behandling i studierne L1 og L2. For det sekundære effektmål, gennemsnitlig reduktion af blodtab, amenorré og forbedring af anæmi, medførte relugolix 40 mg + 1 mg østradiol + 0,5 mg norethisteronacetat en vedvarende forbedring.

LIBERTY withdrawal study^{b,c}

Et dobbelt-blindet, randomiseret, placebokontrolleret fase III studie, hvor kvinder, der havde fuldført LIBERTY 3 og havde vedvarende effekt enten fortsatte med Ryeqo eller blev skiftet til placebo (samlet patientgruppe = 229).

For det primære endepunkt, fortsat effekt målt som et blodtab <80 ml, sås signifikant effekt ved fortsat behandling sammenlignet med patienter, der blev skiftet til placebo behandling. For det sekundære effektmål, gennemsnitlig reduktion af

^a Abstrakt indsendt med ansøgningen: Al-Hendy A, Lukes A, Poindexter A, Venturella R, Villarreal Quintana C et al. Liberty: Long-term extension study demonstrating one-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with symptomatic uterine fibroids. 2020.

^b European Medicines Agency. Ryeqo Summary of Product Characteristics (SmPC). 2021.

^c European Medicines Agency. Ryeqo European Public Assessment Report (EPAR). 2021.

blodtab, amenorré og forbedring af anæmi, medførte relugolix 40 mg + 1 mg østradiol + 0,5 mg norethisteronacetat en signifikant vedvarende forbedring i blodtab og anæmi, samt opnåelse af amenorré sammenlignet med patienter, der blev skiftet til placebo behandling, som også oplevede tilbagevendende kraftig menstruationsblødning.

Priser og behandlingsalternativer

Prisen for Ryeqo er 39,03 kr. per daglig dosis.

Behandlingsprisen for GnRH-agonister og ulipristal er 22,53-70,88 kr. per daglig dosis.

Detaljeret prisoversigt findes i Medicintilskudsnettets indstilling af den 23. november 2021.

Sagsforløb

I har den 1. juli 2021 ansøgt om generelt tilskud til Ryeqo.

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnettet den 20. september 2021 og 25. oktober 2021.

I Medicintilskudsnettets indstilling af den 23. november 2021 udtaler nævnet:

"Vi begrundet vores indstilling med, at Ryeqo har en sikker og værdifuld effekt på en velafgrænset indikation, og at prisen står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi.

I vores vurdering lægger vi vægt på, at Ryeqo er godkendt til behandling af moderate til svære symptomer på uterine fibromer hos voksne kvinder i den fertile alder og at effektdokumentationen, som stammer fra randomiserede studier^{5,a,b,c}, viser en signifikant effekt på svær menstruationsblødning. Vi lægger endvidere vægt på, at DSOG med henvisning til en betydelig og klinisk relevant effekt på kraftig menstruationsblødning vurderer, at Ryeqo er et behandlingstilbud på lige fod med andre behandlingstilbud: kirurgi, gestagenspiral, GNRH analoger, ulipristal, og at det vil bero på kvindens præferencer og en afvejning af individuelle fordele og risici ved de forskellige behandlingstilbud, hvorledes der bør vælges. Dette støttes efter vores vurdering af, at det af Lægehåndbogen² fremgår, at den i dag tilgængelige medicinske behandling af fibromer er begrænset.

Vi vurderer i lighed med DSOG, at der med "moderate til svære symptomer" i lægemidlets godkendte indikation¹ henvises til kraftig menstruationsblødning, da tryk- eller tyngdesymptomer fra større fibromer ikke kan forventes at blive effektivt behandlet af Ryeqo. Med henvisning til, at Ryeqo har udleveringsbestemmelse NBS (gyn./obs.), og det derfor er specialister, der varetager behandlingen med Ryeqo, vurderer vi, på trods af formuleringen "moderate til svære symptomer", at lægemidlets indikation er velafgrænset, idet det må forventes, at speciallægerne har kendskab til effekten af Ryeqo, og derfor udelukkende ordinerer lægemidlet til patienter, hvor kraftig menstruationsblødning er det overvejende symptom.

Vi lægger vægt på, at behandlingsprisen for Ryeqo på 39,03 kr. per dag ligger indenfor prisspændet for behandling med GnRH-analoger eller ulipristal, som er andre behandlingsmuligheder til patienter med fibromer, og som har generelt tilskud.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for Ryeqo, som betyder, at lægemidlet ikke kan have generelt tilskud.”

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens^d § 1, stk. 2, at Lægemiddelstyrelsen ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, lægger vægt på, 1) om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og 2) om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, jf. dog stk. 3 og 4.

Der fremgår af § 1, stk. 3, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis

- 1) iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlig undersøgelse og diagnosticering,
- 2) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation,
- 3) lægemidlet udelukkende eller overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet,
- 4) lægemidlets effekt ikke er klinisk dokumenteret,
- 5) der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet,
- 6) det er uafklaret, om eller hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg,
- 7) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug,
- 8) lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, eller
- 9) lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv.

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnævnets indstilling, som den kommer til udtryk i nævnets indstilling af den 23. november 2021.

Vi finder, at Ryeqo har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og dermed opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1.

I vores vurdering lægger vi i lighed med Medicintilskudsnævnet vægt på, at Ryeqo ifølge produktresuméet er indiceret til behandling af moderate til svære symptomer på uterine fibromer hos voksne kvinder i den fertile alder og, at effektdokumentationen stammer fra randomiserede studier^{5,a,b,c}, der viser en signifikant effekt på svær menstruationsblødning.

Vi lægger desuden vægt på, at DSOG vurderer, med henvisning til en betydelig og klinisk relevant effekt på menstruationsblødning, at Ryeqo kan indgå som en behandlingsmulighed for kvinder, beroende på deres præferencer og en afvejning af individuelle fordele og risici ved de forskellige behandlingsmuligheder af fibromer, herunder kirurgi, gestagenspiral, GnRH-analoger og ulipristal.

Vi lægger endvidere vægt på, at Medicintilskudsnævnet med henvisning til DSOG, vurderer, at der med *”moderate til svære symptomer”* i lægemidlets godkendte indikation¹ henvises til kraftig menstruationsblødning, da tryk- eller tyngdesymptomer fra større fibromer ikke kan forventes at blive effektivt behandlet af Ryeqo. Med

^d Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/>

henvisning til, at Ryeqo har udleveringsbestemmelse NBS (gyn./obs.), og at det derfor er specialister, der varetager behandlingen med Ryeqo, vurderer vi, på trods af formuleringen "*moderate til svære symptomer*", at lægemidlets indikation¹ er velafgrænset, idet det må forventes, at speciallægerne har kendskab til effekten af Ryeqo, og derfor udelukkende ordinerer lægemidlet til patienter, hvor kraftig menstruationsblødning er det overvejende symptom.

Vi finder, at prisen for Ryeqo står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi. Ryeqo opfylder således kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

Vi lægger ved denne vurdering i lighed med Medicintilskudsnævnet vægt på, at behandlingsprisen for Ryeqo ligger inden for prisspændet for behandling med GnRH-antagonister og ulipristal, som har generelt tilskud.

Vi finder, at der ikke foreligger omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt tilskud til Ryeqo.

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, nr. 1 og 2, i medicintilskudsbekendtgørelsen^e.

* * *

Sagsforløb og tilskudsnotat

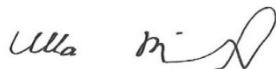
Vi medsender et tilskudsnotat, hvoraf vores afgørelse samt sagsforløbet fremgår.

Revurdering

Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunktet. Hvis disse senere ændrer sig, kan vi revurdere afgørelsen.

Tilskudsstatus for Ryeqo bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

¹ Produktresumé for Ryeqo. European Medicines Agency. Offentliggjort 29. juli 2021. Opdateret 13. september 2021. Besøgt 2. november 2021. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information_da.pdf

² Lægehåndbogen. Fibromer i uterus. Opdateret 26. november 2019. Besøgt 26. november 2021. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/svulster-og-dysplasi/fibromer-i-uterus/>

^e Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/>

³ Fibromer – kontrol, behandling og kirurgi. Gynækologiske guidelines, DSOG. 2019. Besøgt 26. november 2021. Kan tilgås fra: <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5cdee4772e21800001bdd04b/1558111362064/Fibrom%2520guideline.pdf>

⁴ Blødningsforstyrrelser hos kvinder i almen praksis. Klinisk vejledning. Dansk selskab for almen medicin. 2007. Besøgt 26. november 2021. Kan tilgås fra: <https://www.dsam.dk/files/9/bloedningsf.pdf>

⁵ Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN 3rd, Venturella R, Villarroel C et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. N Engl J Med. 2021 Feb 18;384(7):630-642.