



Gedeon Richter Nordics

Att.: Jonatan Lundgren, Market Access Manager

12. februar 2024
Sagsnr. 2023114357

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

Ryeqo bevarer generelt tilskud

Afgørelse

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

Afgørelsen får virkning, når prisen reduceres til den ansøgte pris.

Sagsfremstilling

I har den 29. november 2023 ansøgt om fortsat generelt tilskud til Ryeqo, filmovertrukne tabletter med indhold af relugolix + østradiol + norethisteronacetat i styrkerne 40+1+0,5 mg efter indikationsudvidelse til *"symptomatisk behandling af endometriose hos kvinder med tidligere medicinsk eller kirurgisk behandling for endometriose i anamnesen"*. (herefter Ryeqo).

Godkendt indikation

Ryeqo er ifølge produktresuméet¹ indiceret til behandling af:

- moderate til svære symptomer på uterine fibromer hos voksne kvinder i den fertile alder.
- symptomatisk behandling af endometriose hos kvinder med tidligere medicinsk eller kirurgisk behandling for endometriose i anamnesen

Udleveringsgruppe

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

Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis er 1 tablet 1 gang dagligt.¹

Endometriose

Endometriose er en kronisk inflammatorisk sygdom, hvor væv som ligner slimhinden i livmoderen (endometrium) også sidder uden for livmoderen. Dette væv kan for eksempel sidde i æggelederne og på æggestokkene men findes typisk på bughinden (peritoneum).² Endometriosevæv bliver påvirket af kvindelige kønshormoner på samme måde som i slimhinden i livmoderen. Af denne grund vil områder med endometriose reagere på samme måde som livmoderslimhinden og bløde, når kvinden har menstruation. Dette er årsagen til det vigtigste symptom ved endometriose, nemlig svære menstruationssmerter (dysmenoorhoa), da blødning fra endometriose irriterer bughinden. Det kvindelige kønshormon østrogen skal være til stede i kroppen for, at der kan udvikles endometriose. Årsagen til endometriose er ukendt.^{2,3}

Man regner med, at 6-10 % af alle kvinder i den fødedygtige alder (hyppigst i aldergruppen 30-40 år) har endometriose, mens 3-4 % har sygdom, der kræver behandling. Endometriose kan forekomme i hele den periode af livet, hvor kvinden har

menstruationer. Behandling med medicin og kirurgi kan afhjælpe symptomerne, men der er risiko for tilbagefald. 75 % af kvinderne får tilbagefald inden for 2 år.³

Anbefalet behandling

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG)

Det fremgår af DSOGs guideline *Behandling af endometriomer hos kvinder uden aktuelt graviditetsønske*⁴ (2017), at behandlingen afhænger af symptomerne og om der er graviditetsønske eller ej. Der er ingen evidens for, at medicinsk behandling, herunder p-piller eller gestagen/gestagenspiral, får endometriomer til at svinde varigt. Der er ingen viden om medicinsk behandling er bedre end ingen behandling af endometriomer (blodansamlinger i æggestokkene). Om medicinsk behandling af peritoneal endometriose skriver DSOG, at specielt ved den peritoneale endometriose, som kan være vanskelig at sanere kirurgisk, spiller den medicinske behandling en væsentlig rolle, og både GnRH analoger, systemisk gestagen og p-piller har haft udbredt anvendelse gennem mange år. Der foreligger imidlertid forholdsvis få større studier af medicinsk endometriosebehandling, og ingen specifikke studier af effekten hos patienter med udelukkende peritoneal endometriose.

Ved behandlingssvigt må operation overvejes, under hensyntagen til eventuelt fertilitetsønske. I rekommandationerne angiver DSOG, at GnRH-behandling i en kort periode kan være en mulighed ved smertegivende endometriom, som ikke kan behandles med anden medicin. Forskellig hormonbehandling af endometriomer ser ud til at være stort set lige effektive i forhold til smerter. GnRH-agonister har nok ved 3-6 måneders behandling lidt bedre effekt på smerter og måske også størrelse af endometriom. Langtidsbehandling med GnRH-agonister er en ekspertopgave. For operation og medicinsk behandling angiver DSOG i rekommandationerne, at ved store endometriomer kan operation i 2 trin overvejes (fenestration, medicinsk behandling, ny operation ved erfaren laparoskopør) for at mindske tab af ovarievæv. Forbehandling med GnRH agonist forud for operation for endometriomer anbefales ikke rutinemæssigt. Behandling med GnRH agonist forud for operation kan være indiceret som smertebehandling. Efter operation for endometriomer anbefales behandling med enten gestagenspiral eller monofase p-piller i mindst 18 måneder for at reducere recidiv af endometriomer og dysmenoré.

Det fremgår af DSOGs guideline *Behandling af peritoneal endometriose*⁵ (2014), at hovedprincipperne er kirurgisk fjernelse eller destruktion af synlige endometrioseelementer, og hormonal behandling i form af p-piller, hormonspiral, systemisk gestagen eller GnRH analog. De fleste behandlinger er fundet effektive i placebo-kontrollerede studier, derimod er der forholdsvis få sammenlignende studier af de enkelte behandlinger, og der er ikke konsensus om den optimale behandling. I DSOGs kliniske rekommandationer fremgår det, at behandling af peritoneal endometriose bør være individuel og tage udgangspunkt i patientens alder, helbreds-mæssige risici, tidligere erfaringer og eventuelle graviditetsønske. P-piller og gestagenspiral kan ud fra effektivitet og lav bivirkningsfrekvens anbefales som førstevalgsbehandling af endometrioserelaterede smerter. P-piller kan med fordel anvendes i lange cykli med 3-4 dages pause ved gennembrudsblødning. Kontinuerlig systemisk gestagenbehandling kan anvendes som alternativ til p-pille. Behandling med GnRH analog bør som hovedregel, og altid ved behandling i mere end 3-6 måneder, suppleres med østrogen/gestagen add-back. Patienter med graviditetsønske skal ikke behandles medicinsk, da det ikke har fertilitetsfremmende effekt. Det fremgår, at laparoskopisk kirurgi bedrer graviditetsraten ved peritoneal endometriose. Det øger den spontane graviditetsrate hos patienter med minimal til mild endometriose. Om evidensen skriver DSOG, at hormonal behandling i form af p-

piller, gestagenspiral, systemisk gestagen og GnRH analog alle har dokumenteret effekt på endometrioserelaterede smerter.

Lægehåndbogen

Det fremgår af Lægehåndbogen, om Endometriose³ (2022), at behandling af endometriose kan være medikamentel, kirurgisk eller begge dele. Ved milde eller moderate gener af endometriose forsøges medicinsk behandling, hvor de primære medikamenter består af, kontinuerligt gestagen (hormonspiral/ p-piller i lange cykli), smertestillende (kombination af NSAID og paracetamol) og GnRH-agonister. Det fremgår, at p-piller er førstevalg i kontinuerlig behandling, da kvinden har få eller ingen blødninger ved denne behandling, og progression af endometriose således forhindres. Behandlingstiden er som regel 6 måneder og recidivtendensen er stor efter seponering, men behandlingen kan gentages. De fleste p-piller giver bedre smertelindring end placebo. Gestagener bruges typisk ved langvarig behandling. Det fremgår, at medroxyprogesteron tabletter 20-30 mg (evt. højere) kan tages dagligt i mindst 6 måneder og dienogest 2 mg dagligt. Der er ikke påvist sikker forskel vedrørende symptomlindring mellem de forskellige præparater. GnRH-agonister er typisk forbeholdt specialiseret afdeling og kan kun bruges i begrænset tid på grund af bivirkninger, specielt risiko for osteoporose. Det fremgår, at behandling med p-piller eller hormonspiral i kombination med smertestillende medicin bør afprøves i almen praksis før viderehenvielse til hospitalet. Kirurgisk behandling anbefales ved symptomgivende endometriomer, men afhænger af effekt af medicinsk behandling og størrelse af endometriomer. Kirurgi kan være nødvendig ved dyb endometriose samt smerter trods medicinsk behandling og skal forgås på specialiseret afdeling.

Studier af Ryeqo

SPIRIT 1+2^{1,6}

To ens multicenter, randomiserede, dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede fase III studier, som undersøgte effekten af relugolix 40 mg + 1 mg østradiol + 0,5 mg norethisteronacetat (Ryeqo) en gang dagligt sammenlignet med placebo i kvinder med smerter relateret til endometriose i alderen 18-50 år (samlet patientgruppe = 1.261). Studiet varede 24 uger.

For de primære effektmål, respons på dysmenorré, defineret som en gennemsnitlig reduktion i dNRS score $\geq 2,8$ og på non-menstruelle smerter, defineret som en gennemsnitlig reduktion i pNRS score på $\geq 2,1$ og ingen øgning i analgetika forbrug sås, respons hos signifikant flere kvinder behandlet med Ryeqo eller forsinket Ryeqo sammenlignet med placebo. Endvidere sås i begge studier at signifikant flere kvinder behandlet med Ryeqo eller forsinket Ryeqo sammenlignet med placebo kunne klare sig uden analgetika, både opioide og non-opioide, efter 24 uger.

Priser og behandlingsalternativer

Prisen for Ryeqo er [REDACTED] kr. per daglig dosis.

Behandlingsprisen for GnRH-analoger med generelt tilskud er 22,57-70,35 kr. per daglig dosis. Behandlingsprisen for hormonsubstitution med indhold af østradiol+norethisteron (add-back behandling) er på 2,25 kr. per daglig dosis.

Detaljeret prisoversigt findes i Medicintilskudsnettets indstilling af den 7. februar 2024.

Sagsforløb

I har den 29. november 2023 ansøgt om fortsat generelt tilskud til Ryeqo.

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnævnet den 22. januar 2024.

I Medicintilskudsnævnets indstilling af den 8. februar 2024 udtaler nævnet:

”Vi tager med denne indstilling alene stilling til indikationsudvidelsen.

Vi indstiller, at lægemidlet Ryeqo bevarer generelt tilskud.

Vi begrundes 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 indiceret til symptomatisk behandling af endometriose hos kvinder med tidligere medicinsk eller kirurgisk behandling for endometriose i anamnesen og at effektdokumentationen, som stammer fra randomiserede studier^{1,6}, viser en signifikant effekt på kraftige menstruationssmerter ved endometriose.

Vi vurderer, at der med formuleringen ”hos kvinder med tidligere medicinsk eller kirurgisk behandling for endometriose i anamnesen” i lægemidlets godkendte indikation for så vidt angår den medicinske behandling henvises til patienter, hvor behandling med primært p-piller er forsøgt. Med henvisning til at Ryeqo har udleveringsbestemmelse NBS (gyn./obs.), og det derfor er specialister, der varetager behandlingen med Ryeqo, vurderer vi, at lægemidlets indikation er velafgrænset.

Med henvisning til, at DSOG anbefaler, at behandling med GnRH analog bør suppleres med østrogen/gestagen add-back, lægger vi desuden vægt på, at Ryeqo indeholder denne kombination og patienten derfor ikke skal tage flere lægemidler for at opnå samme effekt.

Endelig lægger vi vægt på, at behandlingsprisen, når prisen for Ryeqo reduceres, som angivet i ansøgningsmaterialet for Ryeqo, på [REDACTED] kr. per dag, ligger indenfor prisspændet for behandling med øvrige GnRH-analoger i kombination med østrogen/gestagen add-back, som er andre behandlingsmuligheder til patienter med endometrioser, 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^a § 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.

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

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 Medicintilskudsnetts indstilling, som den kommer til udtryk i netnets indstilling af den 7. februar 2024.

Vi vurderer, 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.

Vi lægger vægt på, at Ryeqo ifølge produktresuméet er indiceret til symptomatisk behandling af endometriose hos kvinder med tidligere medicinsk eller kirurgisk behandling for endometriose i anamnesen og at effektdokumentationen, som stammer fra randomiserede studier^{1,6}, viser en signifikant effekt på kraftige menstruationssmerter ved endometriose.

Vi lægger endvidere vægt på, at Medicintilskudsnettet med henvisning til DSOG vurderer, at der med formuleringen "*hos kvinder med tidligere medicinsk eller kirurgisk behandling for endometriose i anamnesen*" i lægemidlets godkendte indikation¹ for så vidt angår den medicinske behandling henvises til patienter, hvor behandling med primært p-piller er forsøgt. Med henvisning til at Ryeqo har udleveringsbestemmelse NBS (gyn./obs.), og det derfor er specialister, der varetager behandlingen med Ryeqo, vurderer vi, at lægemidlets indikation er velafgrænset.

I vores vurdering lægger vi i lighed med Medicintilskudsnettet vægt på, at DSOG anbefaler, at behandling med GnRH analog bør suppleres med østrogen/gestagen add-back, og at Ryeqo indeholder denne kombination og patienten derfor ikke skal tage flere lægemidler for at opnå samme effekt.

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 vægt på, at behandlingsprisen for Ryeqo ligger inden for prisspændet for behandling med øvrige GnRH-analoger i kombination med østrogen/gestagen add-back, som er andre behandlingsmuligheder til patienter med endometriose, og 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^b.

* * *

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 12. februar 2024. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information_da.pdf

² Patienthåndbogen. Endometriose. Opdateret 25. april 2022. Besøgt 12. februar 2024. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/kvindesygdomme/sygdomme/oevrige-sygdomme/endometriose/>

³ Lægehåndbogen. Endometriose. Opdateret 7. juni 2022. Besøgt 12. februar 2024. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/menstruationsproblemer/endometriose/>

⁴ Behandling af endometriomer hos kvinder uden aktuelt graviditetsønske. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. 2017. Besøgt 12. februar 2024. Tilgængelig fra: <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/599eaca2cd0f68a0fd1c69e8/1503571107434/EndometriomUDENGraviditets%C3%B8nske+udkast.pdf>

⁵ Behandling af peritoneal endometriose. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. 2014. Besøgt 12. februar 2024. Tilgængelig fra: https://static.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/546e7749e4b0d969a4f6cf60/546e7745e4b0d969a4f6ccc41/1394136279000/Peritoneal_endometriose-endelig.pdf?format=original

⁶ Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). Lancet. 2022 Jun 18;399(10343):2267-2279.

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