

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Sagsnr. 2023103755 (LMST)  
Sagsnr. 2023110248 (MTN)  
Den 21. december 2023

## Medicintilskudsnetts indstilling – Yselty

Theramex Ireland Limited har den 24. oktober 2023 ansøgt om generelt tilskud til lægemidlet Yselty, filmovertrukne tabletter, med indhold af linzagolix i styrkerne 100 mg og 200 mg.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 20. november 2023.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud eller generelt klausuleret tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Yselty,  
filmovertrukne tabletter, med indhold af linzagolix i styrkerne 100 mg og 200 mg  
(herefter Yselty)

får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

*”Patienter med moderate til svære symptomer på uterusfibromer, hvor behandling med GnRH-antagonist kombineret med norethisteron og østrogen, med generelt tilskud uden klausulering, efter en lægefaglig vurdering ikke er hensigtsmæssig.”*

## Markedsføring og udlevering

Yselty fik markedsføringstilladelse den 14. juni 2022 og forventes markedsført i Danmark fra september 2024. Yselty er placeret i udleveringsgruppe NBS.

## Godkendt indikation

Yselty er indiceret til behandling af moderate til svære symptomer på uterusfibromer hos voksne kvinder i den fødedygtige alder.<sup>1</sup>

## Anbefalet dosis og anvendelse

Den anbefalede dosis af Yselty er:

- 100 mg eller om nødvendigt 200 mg én gang dagligt med samtidig hormonal tillægsbehandling (*Add-back therapy* (ABT): østradiol 1 mg og norethisteronacetat 0,5 mg én gang dagligt),
- 100 mg én gang dagligt til kvinder, hos hvem ABT ikke anbefales, eller som foretrækker at undgå hormonbehandling

- 200 mg én gang dagligt til kortvarig brug (< 6 måneder) i kliniske situationer, hvor der ønskes reduktion af volumen af uterus og fibromerne. Fibromerne kan vokse, når behandlingen ophører. På grund af risikoen for nedsat knoglemineraltæthed ved længerevarende brug bør 200 mg-dosen uden samtidig ABT ikke ordineres i mere end 6 måneder

Behandling med Yselyt bør initieres og overvåges af en læge, der har erfaring med diagnose og behandling af uterusfibromer.

## Uterus fibromer

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

## Anbefalet behandling

### Lægehåndbogen<sup>2</sup>

Det fremgår af Lægehåndbogen, om *Fibromer i uterus* (2022), at der findes flere invasive eller kirurgiske behandlingsmuligheder, herunder hysterektomi, myomektomi, uterinarterie embolisering og ablationsteknikker. Asymptomatiske fibromer skal ikke behandles, og behandlingen afhænger af symptomerne. Den medicinske behandling af fibromer kan bestå af:

- Gestagener (gestagenspiral). Den primære indikation for gestagenspiral er blødningsforstyrrelser. Gestagenspiral og andre kontinuerlige gestagenbehandlinger reducerer samtidig fibromstørrelsen.
- GnRH-agonister/antagonister, der hæmmer størrelsen af fibromerne. Behandlingen er forbundet med bivirkninger i form af hedeture og knogletab.
- Ulipristalacetat, der er et syntetisk progesteron-analog med delvis progesteron-antagonistisk virkning. Behandling foretages i tre måneder ad gangen med indskudt pause. Der er rapporteret leverskader.

### Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG)

Det fremgår af DSOGs guideline *Fibromer – kontrol, behandling og kirurgi*<sup>3</sup> (2019), at kun forbehandling af fibromer forud for operation efter nøje overvejelse rekommanderes. Forbehandlingen har til hensigt at mindske 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.

I Medicintilskudsnetts indstilling om generelt tilskud til Ryeqo fra november 2021<sup>4</sup> fremgår det, at DSOG i en udtalelse skriver, at Ryeqo må anses som et behandlingstilbud til kvinder, som foretrækker en medicinsk behandling af moderate til svære symptomer på fibromer. DSOG vurderer, 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. DSOG skriver endvidere, at Ryeqo er et behandlingstilbud på lige fod med andre behandlingstilbud: kirurgi, gestagenspiral, GNRH analoger, ulipristal. 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.

### Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM)

DSAM angiver i deres guideline fra 2007, *Blødningsforstyrrelser hos kvinder i almen praksis*<sup>5</sup>, at fibromer er en mulig årsag til både regelmæssige kraftige blødninger og uregelmæssige blødninger (menorragi og

metroragi) hos fertile kvinder. Behandlingen herfor kan være jerntilskud, p-piller, gestagenspiral, cyklisk gestagen, cyklokapron (tranexamsyre) eller NSAID.

## Studier af Ysely

### PRIMROSE 1 og PRIMROSE 2<sup>6</sup>

To randomiserede, dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede fase III studier, der undersøgte effekten af linzagolix på kraftig menstruationsblødning associeret med uterusfibromer hos præmenopausale kvinder (20-58 år) med ultralydsverificerede uterusfibromer (97,7% havde mindst et fibrom  $\geq 2$  cm) og kraftige menstruationsblødninger defineret som  $>80$  ml blodtab per cyklus. PRIMROSE 1 og 2 inkluderede patienter i henholdsvis USA samt USA og Europa (samlet patientgruppe = 1012). Patientgrupperne var 1) placebo en gang dagligt, 2) linzagolix 100 mg, 3) linzagolix 100 mg + ABT (ABT med 1 mg østradiol + 0,5 mg norethisteron acetat), 4) linzagolix 200 mg og 5) linzagolix 200 mg + ABT. Behandlingen varede i 52 uger. Efter uge 24 blev patientgrupperne ændret til placebo og patienterne i gruppe 4) blev skiftet til gruppe 5), og halvdelen af placebo-patienterne i PRIMROSE 1 fortsatte med placebo.

For det primære endepunkt, der var andelen af kvinder, som fik reduceret deres blodtab per cyklus til  $\leq 80$  ml og med en reduktion på  $\geq 50\%$  fra baseline i fire uger op til uge 24, sås en signifikant større andel af patienterne, der opnåede endepunktet i alle grupper behandlet med linzagolix  $\pm$  ABT sammenlignet med placebo ( $p \leq 0,003$ ).

For de sekundære endepunkter, der var tid til opnåelse af det primære endepunkt, amenoré, tid til amenoré, antal dage med blødning og hæmoglobin koncentration hos kvinder med anæmi, sås en effekt for patienter behandlet med linzagolix  $\pm$  ABT efter 24 ugers behandling bortset fra hæmoglobin koncentration hos kvinder behandlet med linzagolix 100 mg i monoterapi i studiet PRIMROSE 1. Effekten var større hos patienter, der blev behandlet med 200 mg  $\pm$  ABT sammenlignet med 100 mg  $\pm$  ABT, hvilket vedblev eller blev forbedret efter 52 ugers behandling.

Efter 24 ugers behandling sås der en reduktion i fibromvolumen på 45-49% for 200 mg linzagolix i monoterapi, 13-25% for 100 mg monoterapi og 200 mg + ABT og under 10% for 100 mg + ABT og placebo. Reduktionerne vedblev efter 52 ugers behandling, bortset fra gruppen som blev skiftet fra 200 mg monoterapi til 200 mg + ABT, hvor volumen øgedes igen, dog uden at nå baseline.

### Indirekte sammenligning mellem Ysely (linzagolix) og Ryeqo (relugolix)<sup>a</sup>

En direkte sammenligningsanalyse med Buchers metode baseret på effektresultater fra placebokontrollerede kliniske studier omhandlende Ysely (PRIMROSE 1+2) og Ryeqo (LIBERTY 1+2), viste ingen statistisk signifikant forskel mellem Ysely og Ryeqo for det primære endepunkt, bortset fra signifikant lavere respons rate hos patienterne, som blev behandlet med Ysely 100 mg i monoterapi. Ysely 200 mg + ABT havde i PRIMROSE 2 statistisk signifikant bedre effekt end Ryeqo, hvilket ikke sås ved PRIMROSE 1 alene eller de to studier pooled. For det sekundære endepunkt, der var ændring i fibromvolumen, sås numerisk bedre effekt med større reduktion i volumen hos patienter, som blev behandlet med Ysely sammenlignet med Ryeqo, men forskellene var ikke statistisk signifikante bortset fra patienter behandlet med Ysely 200 mg i monoterapi. Der sås statistisk signifikant lavere rater af amenoré hos patienter behandlet med Ysely (bortset fra 200 mg i monoterapi) sammenlignet med Ryeqo, men for de øvrige sekundære endepunkter sås ingen forskelle.

## Pris og behandlingsalternativ

Behandlingsprisen for Ysely er ██████████. per daglig dosis og behandlingsprisen for norethisteron+østrogen (ABT) er 1,31 kr. per daglig dosis.

Behandlingsprisen for Ryeqo er 33,02 - 35,17 kr. per daglig dosis.

<sup>a</sup> Ansøgning. Theramex Ireland Limited.

Oplysninger om andre lægemidler, der kan være relevante i behandlingen af fibromer fremgår af Bilag A.

## Begrundelse

Vi indstiller, at lægemidlet Yselty får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

*"Patienter med moderate til svære symptomer på uterusfibromer, hvor behandling med GnRH-antagonist kombineret med norethisteron og østrogen, med generelt tilskud uden klausulering, efter en lægefaglig vurdering ikke er hensigtsmæssig."*

Vi vurderer, at Yselty har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at den behandlingsmæssige værdi af Yselty står i et rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til patienter med moderate til svære symptomer på uterusfibromer, hvor behandling med GnRH-antagonist kombineret med norethisteron og østrogen, med generelt tilskud uden klausulering, efter en lægefaglig vurdering ikke er hensigtsmæssig.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Yselty er godkendt til behandling af moderate til svære symptomer på uterusfibromer hos voksne kvinder i den fødedygtige alder<sup>1</sup>. Vi lægger endvidere vægt på de kliniske studier PRIMROSE 1 og 2, der viser, at der er en signifikant større andel af patienterne behandlet med Yselty, der fik reduceret deres blodtab per cyklus sammenlignet med placebo. Studierne viste ligeledes en effekt på blandt andet amenoré<sup>6</sup>.

Vi lægger endvidere vægt på, at DSOG for Ryego vurderer, at Ryeqo er et behandlingstilbud på lige fod med andre behandlingstilbud, herunder kirurgi, gestagenspiral, GNRH analoger, ullipristal, og at det vil bero på kvindens præferencer og en afvejning af individuelle fordele og risici ved de forskellige behandlingstilbud, hvorledes der bør vælges<sup>4</sup>. Det vurderer vi, også gør sig gældende for Yselty, og at Yselty er et behandlingstilbud på lige fod med andre behandlingstilbud, herunder Ryeqo

Vi vurderer, at Ryeqo er det mest relevante behandlingsalternativ til Yselty og vi vurderer, at effekten er af samme størrelsesorden. Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at den indirekte sammenligningsanalyse af Yselty og Ryeqo, tyder på, at der generelt ikke er forskel mellem de to lægemidler, fraset en signifikant lavere respons rate hos patienterne, som blev behandlet med Yselty 100 mg i monoterapi<sup>a</sup>.

Med henvisning til, at behandlingsprisen for Yselty på [REDACTED] per dag og for Yselty i kombination med norethisteron+østrogen på [REDACTED] per dag, er højere end behandlingsprisen for Ryeqo på 33,02 - 35,17 kr. per dag, vurderer vi, at behandlingsprisen for Yselty alene står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter, der ikke kan behandles med GnRH-antagonist kombineret med norethisteron og østrogen, og dermed ikke kan behandles med Ryeqo. Det kan for eksempel være patienter, der har bivirkninger ved hormonbehandling eller hvor kortvarig behandling med Yselty i styrken 200 mg uden samtidig hormonbehandling med henblik på reduktion af fibromstørrelse er hensigtsmæssig. Vi anbefaler derfor, at tilskuddet klausuleres til patienter med moderate til svære symptomer på uterusfibromer, hvor behandling med GnRH-antagonist kombineret med norethisteron og østrogen, med generelt tilskud uden klausulering, efter en lægefaglig vurdering ikke er hensigtsmæssig.

Vi vurderer, at der ikke er forhold, der gør sig gældende for Yselty, som betyder, at lægemidlet ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

## Referencer

---

- <sup>1</sup> Produktresumé for Ysely. European Medicines Agency. Offentliggjort 1. juli 2022. Opdateret 2. maj 2023. Besøgt 2. november 2023. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/documents/overview/ysely-epar-medicine-overview\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/ysely-epar-medicine-overview_da.pdf)
- <sup>2</sup> 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/>
- <sup>3</sup> 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%2520guide-line.pdf>
- <sup>4</sup> Medicintilskudsnetts indstilling – Ryeqo. Medicintilskudsnet. 23. november 2021. Tilgængelig fra: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/tilskud/generelle-tilskud/afgoerelser/~media/72E58A9A1C5B438FAD290F56102AB787.ashx>
- <sup>5</sup> 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/blodningsf.pdf>
- <sup>6</sup> Donnez J, Taylor HS, Stewart EA, Bradley L, Marsh E et al. Linzagolix with and without hormonal add-back therapy for the treatment of symptomatic uterine fibroids: two randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet. 2022 Sep 17;400(10356):896-907.

# Bilag A

# Medicintilskudsnet

## Prisoversigt for Yselty Priser per 30. oktober 2023

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation <sup>1</sup>	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) <sup>2</sup>	Dosis <sup>3</sup>	Pris per daglig dosis (kr.)
Yselty, linzagolix, filmovertrukne tabletter	H01CC04	Behandling af moderate til svære symptomer på uterusfibromer hos voksne kvinder i den fødedygtige alder	-	NBS	100 mg	28 stk.	██████	100 eller 200 mg én gang dagligt eventuelt ved samtidig hormonal tillægsbehandling (østradiol 1 mg og norethisteronacetat 0,5 mg).	██████
					200 mg	28 stk.	██████		
Norethisteron + østrogen, tabletter/filmovertrukne tabletter (fx Cliovelle)	G03FA01	Hormonsubstitutionsbehandling mod symptomer på østrogenmangel hos kvinder mere end 1 år efter menopausen. Forebyggelse af osteoporose hos postmenopausale kvinder, som har en forøget risiko for knoglebrud, og hvor forebyggende behandling med andre lægemidler ikke tåles eller er kontraindiceret.	Generelt tilskud	B	0,5+1 mg	84 stk.	110,40	1 tablet daglig.	1,31
<b>Gn-RH antagonist, kombination</b>									
Relugolix + østradiol + norethisteronacetat, filmovertrukne tabletter (Ryeqo)	H01CC54	Behandling af moderate til svære symptomer på uterine fibromer hos voksne kvinder i den fertile alder.	Generelt tilskud	NBS (gyn./obs.)	40 + 1 + 0,5 mg	28 stk.	984,70	1 tablet dagligt	35,17
						84 stk.	2.773,60		33,02

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation <sup>1</sup>	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) <sup>2</sup>	Dosis <sup>3</sup>	Pris per daglig dosis (kr.)
<b>Selektive progesteronreceptormodulatorer (SPRMs)</b>									
Ulipristal, tabletter (Esmya)	G03XB02	Intermitterende behandling af moderate til svære symptomer på uterusfibromer hos voksne kvinder, som ikke har nået menopausen, når embolisering af uterusfibromer og/eller operative indgreb ikke er egnet eller er mislykket.	Generelt tilskud	NBS (gyn./obs.)	5 mg	28 stk.	1.655,40	1 tablet dagligt i op til tre måneder	59,12
<b>Gestagener</b>									
Norethisteron, tabletter (Mini-Pe)	G03AC01	Svangerskabsforebyggelse for kvinder i den fertile alder.	Intet tilskud	B	0,35 mg	84 stk.	121,95	1 tablet dagligt	1,45
Desogestrel, filmovertrukne tabletter; tabletter (fx Desirett)	G03AC09	Oral svangerskabs-forebyggelse.	Intet tilskud	B	0,75 mg	84 stk.	33,95	1 tablet dagligt	0,40
Levonorgestrel, plast iud med progesteron (fx Levosert)	G02BA03	Svangerskabsforebyggelse. Behandling af kraftig menstruationsblødning.	Intet tilskud	A	20 mikrog./24 timer	1 stk.	956,95	Oplægges i livmoderkaviteten hvert 3. år	0,87
					20 mikrog./24 timer	1 stk.	1.047,00	Oplægges i livmoderkaviteten hvert 5. år	0,57
					13,5 mg	1 stk.	998,05	Oplægges i livmoderkaviteten hvert 3. år	0,91
					19,5 mg	1 stk.	1203,55	Oplægges i livmoderkaviteten hvert 5. år	0,66
<b>Gn-RH agonister</b>									
Goserelin, implantat, injektionssprøjte (Zoladex)	L02AE03	Til kvinder der er anæmiske som følge af uterine fibromer.	Generelt tilskud	A	3,6 mg	1 stk.	1.099,95	3,6 mg depot hver 28. dag i op til tre måneder før operation.	39,28
Triptorelin, pulver og solvens til injektion, suspension (Decapeptyl Depot)	L02AE04	Forbehandling af uterine fibromer i tilfælde, hvor en midlertidig reduktion af disse er ønskelig.	Generelt tilskud	A	3,75 mg	1 stk.	1.969,90	3,75 mg hver 4. uge i højst 6 måneder.	65,66

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation <sup>1</sup>	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) <sup>2</sup>	Dosis <sup>3</sup>	Pris per daglig dosis (kr.)
Nafarelin, næsespray, opløsning (Synarela)	H01CA02	Forbehandling af uterine fibromer i tilfælde, hvor en midlertidig reduktion af disse er ønskelig.	Generelt tilskud	B	200 mikrog./dosis	60 doser	671,00	1 pust 2 gange dagligt i 3 måneder	22,37
<b>Fibrinolysis inhibitor</b>									
Tranexamsyre, filmovertrukne tabletter (fx Cyklonova)	B02AA02	Menorrhagia	Generelt tilskud	B	500 mg	30 stk.	185,05	2-3 tabletter 3-4 gange dagligt i 3-4 dage.	37,01-74,02
						60 stk.	349,25		34,93-69,85
						100 stk.	301,90		18,11-36,23
Tranexamsyre, injektions/infusions væske, opløsning (fx Tranexamic acid "Stragen")		Forebyggelse og behandling af blødninger forårsaget af generel eller lokal fibrinolyse, fx menoragi og metroragi	Intet tilskud		100 mg/ml	10 x 5 ml	251,80	0,5-1 g 2-3 gange dagligt	0,5-1 g 50,36-151,08
						10 x 10 ml	584,20		1 g 116,84-175,26
<b>NSAID</b>									
Ibuprofen, filmovertrukne tabletter (fx Ibuprofen "Aristo")	M01AE01	Kortvarig symptombehandling af svage til moderate smerter.	Generelt tilskud	B	200 mg	100 stk.	36,45	Maksimalt 1.200 mg dagligt	2,19
					400 mg	100 stk.	44,75		1,34
Naproxen, tabletter (fx Naproxen-E Mylan)	M01AE02	Rheumatiske sygdomme og andre inflammatoriske lidelser. Dysmenoré uden organisk årsag. Smertetilstande i uterus forårsaget af intrauterint pessar. Svage smerter.	Generelt tilskud	B	250 mg	100 stk.	169,00	Maksimalt 750-1000 mg dagligt	5,07-6,76
					500 mg	100 stk.	130,30		1,95-2,61

<sup>1</sup> Indikation ifølge produktresumé.

<sup>2</sup> Pris inklusiv recepturgebyr, som aktuelt udgør 10 kr.

<sup>3</sup> Dosis ifølge produktresumé.