

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Sagsnr. 2021070317 (LMST)
Sagsnr. 2021070628 (MTN)
Den 23. november 2021

Medicintilskudsnetts indstilling – Ryeqo

Gedeon Richter Nordics har den 1. juli 2021 ansøgt om generelt tilskud til Ryeqo.

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 20. september 2021 og 25. oktober 2021.

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

Ryeqo,
filmovertrukne tabletter med indhold af relugolix + østradiol + norethisteronacetat i styrkerne 40+1+0,5 mg.
(herefter Ryeqo)

får generelt tilskud.

Godkendt indikation og udlevering

Ryeqo er ifølge produktresuméet¹ indiceret til behandling af moderate til svære symptomer på uterine fibromer hos voksne kvinder i den fertile alder.

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

Anbefalet dosis og anvendelse

Den anbefalede dosis er 1 tablet 1 gang dagligt.

Anbefalet behandling

Lægehåndbogen

Fibromer er benigne tumorer i livmoderen, der udgår fra uterin væggen. 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 præparat er GnRH-agonister, der medfører reversibel skrumpning af fibromerne. Det andet præparat 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

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

Selskabet skriver, at 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 beskedent (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, 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.

Selskabet skriver videre, at der forventes en betydelig og klinisk relevant effekt på menstruationsblødning jævnfør ovenfor. Behandlingen er for praktiske formål kontinuerlig fra ordinationstidspunktet frem til menopause, 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. 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.

Effektstudier

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 undtaget 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 withdrawel 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, viste relugolix 40 mg + 1 mg østradiol + 0,5 mg norethisteronacetat, sås signifikant effekt ved fortsat behandling sammenlignet med patienter, der blev skiftet til placebo behandling. 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 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.

^a Abstrakt indsendt med ansøgningen: Al-Hendy A, Lukes A, Poindexter A, Venturella R, Villarroel 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 (EMA). Ryeqo Summary of Product Characteristics (SmPC). 2021.

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

Priser og behandlingsalternativer

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

Behandlingsprisen for GnRH-analoger og ulipristal er 22,53-381,30 kr. per daglig dosis.

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

Begrundelse

Vi indstiller, at lægemidlet Ryeqo får generelt tilskud.

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, 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. 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.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

Referencer

- ¹ Produktresumé for Ryego. 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/ryego-epar-product-information_da.pdf
- ² Lægehåndbogen. Fibromer i uterus. Opdateret 26. november 2019. Besøgt 2. november 2021. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/gynaekologi/tilstande-og-sygdomme/svulster-og-dysplasi/fibromer-i-uterus/>
- ³ Fibromer – kontrol, behandling og kirurgi. Gynækologiske guidelines, DSOG. 2019. Besøgt 23. august 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 23. august 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.

Prisoversigt for Ryeqo
Priser per 4. oktober 2021

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ²	Dosis ³	Pris per daglig dosis (kr.)
Ryeqo, relugolix + østradiol + norethisteronacetat, filmovertrukne tabletter	H01CC54	Behandling af moderate til svære symptomer på uterine fibromer hos voksne kvinder i den fertile alder.	-	NBS	40 + 1 + 0,5 mg	28 stk.	1.092,85	1 tablet dagligt	39,03
Selektive progesteronreceptormodulatorer (SPRMs)									
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.	1667,70	1 tablet dagligt i op til tre måneder	59,56
Gestagener									
Norethisteron, tabletter (Mini-Pe)	G03AC01	Svangerskabsforebyggelse for kvinder i den fertile alder.	Intet tilskud	B	0,35 mg	84 stk.	117,70	1 tablet dagligt	1,40
Desogestrel, filmovertrukne tabletter; tabletter (fx Desirett)	G03AC09	Oral svangerskabsforebyggelse.	Intet tilskud	B	0,75 mg	84 stk.	32,65	1 tablet dagligt	0,39

Bilag A

Medicintilskudsnet

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ²	Dosis ³	Pris per daglig dosis (kr.)
Levonorgestrel, plast iud med progesteron (fx Levosert)	G02BA03	Svangerskabsforebyggelse . Behandling af kraftig menstruationsblødning.	Intet tilskud	A	20 mikrog./24 timer	1 stk.	858,80	Oplægges i livmoderkaviteten hvert 3. år	0,78
					20 mikrog./24 timer	1 stk.	1.024,25	Oplægges i livmoderkaviteten hvert 5. år	0,56
					13,5 mg	1 stk.	1.086,10	Oplægges i livmoderkaviteten hvert 3. år	0,99
					19,5 mg	1 stk.	1.096,00	Oplægges i livmoderkaviteten hvert 5. år	0,60
Gn-RH agonister									
Goserelin, implantat, injektionssprøjte (Zoladex)	L02AE03	Til kvinder der er anæmiske som følge af uterine fibromer.	Generelt tilskud	A	3,6 mg	1 stk.	1.172,00	3,6 mg depot hver 28. dag i op til tre måneder før operation.	41,86
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.	1.984,55	3,75 mg hver 4. uge i højst 6 måneder.	70,88
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	675,90	1 pust 2 gange dagligt i 3 måneder	22,53

Bilag A

Medicintilskudsnet

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ²	Dosis ³	Pris per daglig dosis (kr.)
Gn-RH antagonister									
Ganirelix, injektionsvæske, opløsning, sprøjte (fx Fyremadel)	H01CC01	Forebyggelse af præmature stigninger i luteiniserende hormon (LH) hos kvinder i kontrolleret ovarieoverstimulationsbehandling (COH) i forbindelse med assisteret reproduktionsteknik (ART).	Generelt tilskud	NBS (gyn./obs.)	0,25/0,5 ml	1 stk.	359,00	1 gang dagligt indtil tilstrækkeligt antal follikler	359,00
						5 stk.	1298,35		259,67
Cetrorelix, pulver og solvens til injektion, opløsning (Cetrotide)	H01CC02	Forebyggelse af præmatur ægløsning hos patienter, der gennemgår kontrolleret ovariestimulation, efterfulgt af ægudtagning og assisteret reproduktionsteknik.	Generelt tilskud	NBS (gyn./obs.)	0,25	1 sæt	381,30	1 hætteglas dagligt	381,30
Fibrinolysis inhibitor									
Tranexamsyre, filmovertukne tabletter (fx Cyklonova)	B02AA02	Menorrhagia	Generelt tilskud	B	500 mg	30 stk.	213,40	2-3 tabletter 3-4 gange dagligt i 3-4 dage.	128,04-341,44
						60 stk.	385,90		115,77-308,72
						100 stk.	488,10		87,86-234,29
Tranexamsyre, injektions/infusions væske, opløsning (fx Tranexamic acid "Stragen")	B02AA02	Forebyggelse og behandling af blødninger forårsaget af generel eller lokal fibrinolyse, fx menoragi og metroragi	Intet tilskud	B	100 mg/ml	5 x 5 ml	150,65	0,5-1 g 2-3 gange dagligt	0,5-1 g 60,26-180,78
						10 x 5 ml	150,65		0,5-1 g 30,13-90,39
						5 x 10 ml	258,95		1 g 103,58-155,37
						10 x 10 ml	588,45		1 g 117,69-176,54

Bilag A

Medicintilskudsnet

Lægemiddel	ATC-kode	Indikation ¹	Tilskudsstatus	Udlevering	Styrke	Pakning	Pris per pakning (kr.) ²	Dosis ³	Pris per daglig dosis (kr.)
NSAID									
Ibuprofen, filmovertrukne tabletter (fx Ibuprofen "Aristo")	M01AE01	Kortvarig symptombehandling af svage til moderate smerter.	Generelt tilskud	B	200 mg	100 stk.	33,20	Maksimalt 1.200 mg dagligt	1,99
					400 mg	100 stk.	43,55		1,31
Naproxen, tabletter (fx Bonyl)	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.	171,50	Maksimalt 750-1000 mg dagligt	5,16-6,88
					500 mg	100 stk.	267,65		4,01-5,35

¹ Indikation ifølge produktresumé.

² Pris inklusiv recepturgebyr, som aktuelt udgør 10 kr.

³ Dosis ifølge produktresumé.