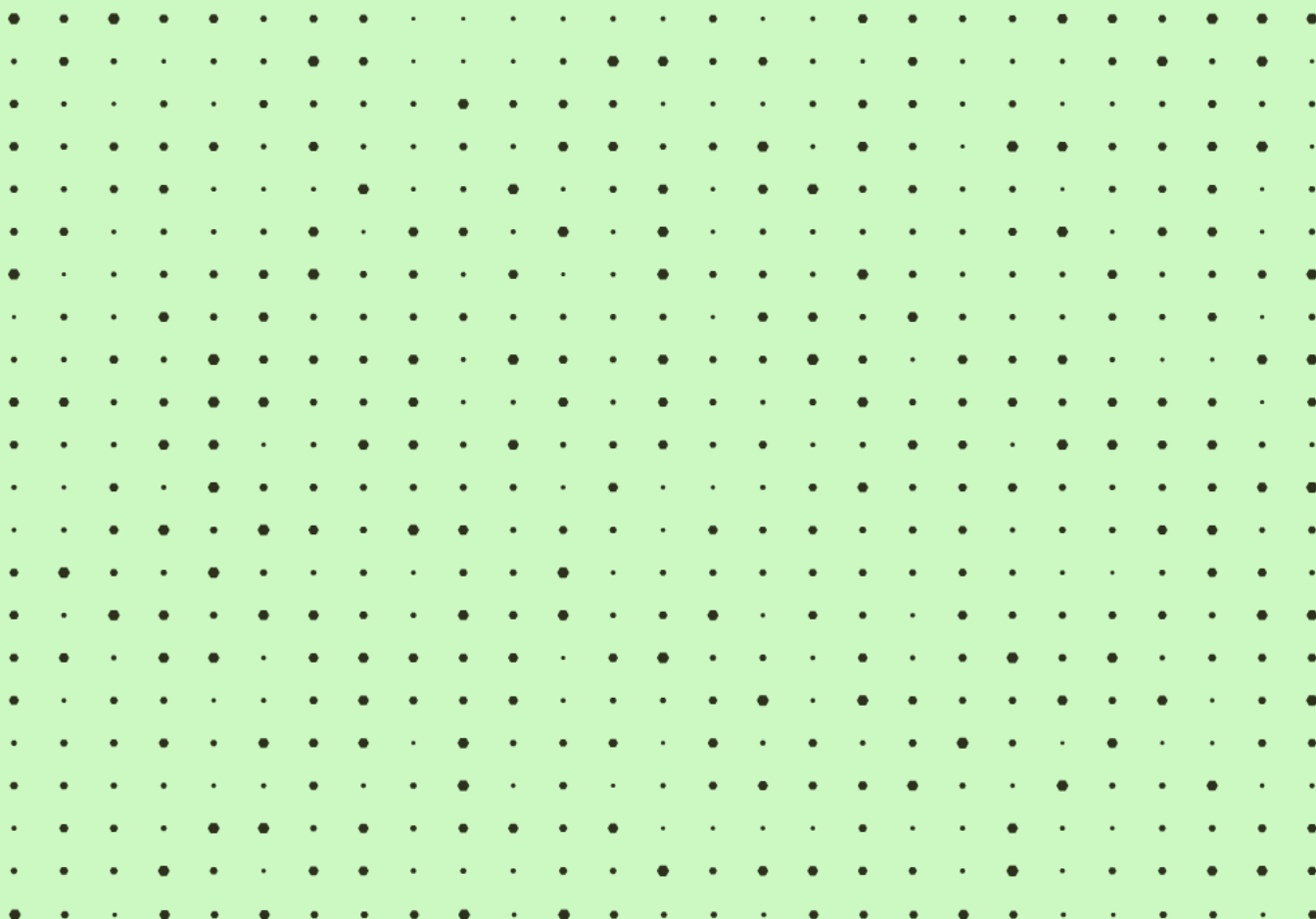


# Relugoliks/østradiol/noretisteron (Ryeqo)

til behandling av endometriose hos kvinner som tidligere har fått medisinsk eller kirurgisk behandling for endometriose

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert ved forhåndsgodkjent refusjon  
§ 2

20.08.2024





## Forord

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) forvalter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. DMP avgjør om et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon).

Før det kan ytes stønad for et legemiddel etter blåreseptforskriften § 2 og § 3 skal DMP gjennomføre en metodevurdering for å kartlegge nytte, ressursbruk og alvorlighet for den aktuelle bruken, jf. Legemiddelforskriften § 14-5.

Vurdering av om et legemiddel oppfyller kriteriene for refusjon gjøres på bakgrunn av innsendt dokumentasjon i henhold til de tre prioriteringskriteriene; nytte, ressursbruk og alvorlighet. Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering etter §14-4 i legemiddelforskriften. DMP har alminnelig veiledningsplikt jf. Forvaltningsloven § 11.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenlignet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenlignet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Metodevurderingene ligger til grunn for DMPs konklusjon knyttet til om vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt. DMP har vedtaksmyndighet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under fullmaktsgrensen jf. Legemiddelforskriften § 14-7.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres etter at vedtaket er truffet, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider ([www.dmp.no](http://www.dmp.no)).

## Forenklet oppsummering

### Hvorfor gjør vi metodevurderinger?

Metodevurdering av legemidler er et viktig verktøy for å sikre forsvarlig og rettferdig bruk av samfunnets ressurser. Stortinget har bestemt hvilke kriterier som skal ligge til grunn for prioriteringer i helsevesenet. En metodevurdering belyser prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk ved å ta i bruk en ny behandling blant norske pasienter.

Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) har fra før vurdert at Ryeqo har en nytte som sannsynligvis overstiger risikoen ved bruk. I metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av Ryeqo, sammenlignet med dagens behandling i Norge, som blir undersøkt. Nytten måles ved hvor mange «gode leveår»<sup>1</sup> den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter sammenlignet med dagens behandling. «Merkostnad» inkluderer legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten knyttet til ny behandling sammenlignet med dagens behandling.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av legemiddelselskapet Gedeon Richter.

### Hva er Ryeqo?

Ryeqo er et legemiddel til behandling av pasienter med endometriose. Ryeqo inneholder de tre virkestoffene relugoliks, østradiol og noretisteron. Relugoliks blokkerer visse reseptorer og reduserer nivåene av østrogen og progesteron som sirkulerer rundt i kroppen. Ryeqo inneholder også to typer kvinnelige hormoner: østradiol, som tilhører en gruppe legemidler kalt østrogener, og noretisteron, som tilhører en gruppe legemidler kalt gestagener. De tre virkestoffene opprettholder til sammen en hormonell tilstand som ligner på begynnelsen av menstruasjonssyklusen og lindrer dermed symptomene på endometriose. Samtidig bidrar de til å beskytte styrken på knoklene.

Ryeqo gis som en tablett en gang daglig.

### Hvor alvorlig er sykdommen?

Endometriose rammer kvinner i fertil alder, og kan forårsake sterke menstruasjonssmerter, smerter ved samleie, smertefull og hyppig vannlating, smertefull avføring, kroniske bekkensmerter og infertilitet. Symptomene kan være sterkt funksjonsnedsettende(1) og kan hindre deltakelse i arbeidsliv og utdanning og i stor grad prege hverdagen og redusere livskvalitet, ifølge Endometrioseforeningen (Vedlegg 1).

### Hvem kan få behandling med Ryeqo hvis legemidlet innføres på blåresept?

Denne metodevurderingen gjelder voksne kvinner med endometriose som har mottatt medisinsk eller kirurgisk behandling for endometriose.

Dette utgjør rundt 900 pasienter i året i Norge.

### Hvordan er nytten av Ryeqo undersøkt?

Den generelle nytten av, og risikoen ved, behandling med Ryeqo ved endometriose er undersøkt i kliniske studier. I de to hovedstudiene ble pasientene tilfeldig valgt ut til å få behandling enten med Ryeqo eller med placebo («narremedisin»). Etter 24 uker så man på hvor mange av pasientene i hver

---

<sup>1</sup> På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

gruppe som hadde bedring i menstruasjonssmerter og bedring i bekken smerter utenom menstruasjon. Resultatene viser at pasientene som fikk behandling med Ryeqo hadde mindre smerter enn pasientene som fikk placebo. I studie 1 opplevde 75 % av pasientene som fikk Ryeqo og 27 % av de som fikk placebo en bedring av menstruasjonssmerter. I studie 2 hadde 75 % av de som fikk Ryeqo og 30 % av de som fikk placebo en bedring. Når det gjaldt bekken smerter utenom menstruasjon hadde 58 % av de som fikk Ryeqo og 40 % av de som fikk placebo en bedring i studie 1. I studie 2 hadde 66 % av de som fikk Ryeqo og 43 % av de som fikk placebo en bedring.

### **DMPs vurdering av dokumentasjonen**

I dag behandles aktuelle pasienter i Norge hovedsakelig med GnRH-analoger (Zoladex, Procren Depot). Derfor er dette sammenligningsgrunnlaget når vi skal vurdere nytten av Ryeqo for norske pasienter. Siden sammenligningsgrunnlaget i hovedstudiene var placebo, kan ikke studien gi svar på hvordan effekten av Ryeqo står seg mot dagens behandling i Norge. Gedeon Richter har derfor på forespørsel fra DMP også sett på resultater fra andre studier hvor effekten av GnRH-analoger er studert og sammenlignet disse med hovedstudiene for Ryeqo. En slik indirekte analyse medfører usikkerhet, men resultatene tydet på at Ryeqo hadde like stor effekt og like mye bivirkninger som dagens behandling.

### **Hva koster behandling med Ryeqo?**

Det koster 1 183 kroner, inkludert merverdiavgift, for fire ukers legemiddelbehandling med Ryeqo. Behandlingslengden vil kunne variere fra 3 måneder til flere år, men pasientene vil trolig ha en gjennomsnittlig behandling på 6 måneder, ifølge innspill fra kliniske fageksperter.

### **Hvem avgjør om Ryeqo skal tas i bruk?**

DMP vurderer forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Siden denne metodevurderingen gjelder et legemiddel som finansieres over blåreseptordningen er det DMP som avgjør om Ryeqo kan forskrives på blå resept for behandling av endometriose. DMP har besluttet at Ryeqo kan refunderes over blåreseptordningen, da vi mener at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen og budsjettvirkningene.

## Sammendrag

### Metode

Metodevurdering av legemiddelet Ryeqo (relugoliks/østradiol/noretisteron). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at relugoliks/østradiol/noretisteron har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Gedeon Richter, samt konsultasjon med medisinske fageksperter om dagens behandling og forventet eventuell bruk av Ryeqo og pasientantall. DMP har også mottatt brukerinnspill fra Endometrioseforeningen i forbindelse med metodevurderingen.

| Oversikt over metodevurderingen       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Legemiddelfirma                       | Gedeon Richter (Gedeon Richter Nordics AB)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Preparat                              | Ryeqo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Virkestoff                            | relugoliks/østradiol/noretisteron                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ATC-kode                              | H01C C54                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Indikasjon med refusjon               | Moderate til alvorlige symptomer på myomer hos voksne kvinner i fertil alder.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Aktuell indikasjon                    | Endometriose hos voksne kvinner i fertil alder som tidligere har fått medisinsk eller kirurgisk behandling for endometriose.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Virkningsmekanisme                    | Relugoliks er en GnRH-reseptorantagonist som binder seg til og hemmer GnRH-reseptorer i fremre del av hypofysen. Hemming av GnRH-reseptorer fører til en doseavhengig reduksjon i frigjøringen av luteiniserende hormon og follikkelstimulerende hormon. Østradiol er en potent agonist til de nukleære østrogenreseptorene. Noretisteronacetat er et syntetisk gestagen. Tilsetningen av et gestagen reduserer den østrogeninduserte risikoen for endometriehyperplasi hos ikke-hysterektomerte kvinner. |
| Dosering                              | 1 tablett 1 gang daglig.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP | Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnadsminimeringsanalyse<br>Nei <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

## Sykdom

| Endometriose                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Om sykdommen                       | Vekst av endometrielignende vev utenfor uterinhulen. Endometriose er en østrogen-avhengig benign inflammatorisk sykdom som kan forårsake dysmenore, dyspareuni, dysuri (smertefull og hyppig vannlating), dyschezi (smertefull avføring), kroniske bekkensmerter og infertilitet. Symptomene kan være alt fra minimal dysmenore, til sterkt funksjonsnedsettende dysmenore med smerter også ved eggøsning og premenstruelt.           |
| Pasientgrunnlag i Norge            | I 2023 ble 6 030 kvinner diagnostisert med endometriose i Norge. DMP anslår at ca. 900 personer årlig vil bli behandlet med Ryeqo om fem år.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Behandling i norsk klinisk praksis | Behandling med kontinuerlig kombinasjons p-pille eller gestagener i kombinasjon med NSAIDS er første ledd i utredning og behandling. Ved manglende effekt etter 6 måneder vurderes laparoskopi i diagnostisk og terapeutisk hensikt. GnRH-analoger (leuprorelin, goserelin eller nafarelin) med <i>add back</i> av kombinert østrogen/gestagen kan være neste ledd i behandlingen. Videre kirurgisk behandling kan også være aktuelt. |
| Langvarighet                       | DMP mener at endometriose oppfyller krav om langvarig behandling i blåreseptforskriften.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

### DMPs vurdering av nytte:

Relugoliks/østradiol/noretisteron har vist statistisk signifikant bedre effekt sammenlignet med placebo i de to pivotale studiene SPIRIT 1 og SPIRIT 2 for de koprime utfallsmålene andel respondere på henholdsvis dysmenore NRS-skår og ikke-menstruell bekkensmerte (NMPP) fra studiestart til uke 24. DMP vurderer GnRH-analogene leuprorelin og goserelin som relevante komparatorer for metodevurderingen. Disse brukes på tilsvarende måte i norsk klinisk praksis og antas å ikke ha betydelige effekt- og sikkerhetsforskjeller. Leuprorelin er den mest brukte GnRH-analogen i norsk klinisk praksis i dag, og DMP vurderer at sammenligning med leuprorelin er tilstrekkelig for metodevurderingen. På forespørsel leverte Gedeon Richter en indirekte sammenligning av relugoliks/østradiol/noretisteron og komparator leuprorelin, som skal inngå i en kostnadsminimeringsanalyse. Den indirekte sammenligningen viste ikke statistisk signifikante forskjeller mellom relugoliks/østradiol/noretisteron og leuprorelin for endepunktene dysmenoré, dyspareuni, NMPP og OPP. For forbedring i EQ VAS var resultatene statistisk signifikante i favør relugoliks/østradiol/noretisteron. Målingene av EQ VAS er gjort i ulike tidsintervaller og konfidensintervallene er vide, noe som indikerer usikkerhet i analyseresultatene. DMP vurderer totalt sett at relugoliks/østradiol/noretisteron og leuprorelin har sammenlignbar effekt.

For endepunktene behandlingsrelaterte uønskede hendelser (TAE) og behandlingsavbrudd uavhengig av årsak, var Ryeqo ikke statistisk signifikant forskjellig fra leuprorelin i den indirekte

sammenligningen, til tross for at tidshorisonten for måling av endepunktene var 24 uker for relugoliks/østradiol/noretisteron og 12 uker for leuprorelin. Lengre tidshorisont vil trolig kunne føre til flere rapporterte uønskede hendelser eller behandlingsavbrudd. For vasomotoriske symptomer og tap av benmasse var resultatene statistisk signifikante i favør av relugoliks/østradiol/noretisteron til tross for ulik tidshorisont. Pasientene i leuprorelin-armen mottok ikke tilleggsbehandling med hormoner, som kan motvirke vasomotoriske symptomer og tap av benmasse. Det er sannsynlig at dette kan forklare noe av forskjellen mellom de to behandlingene. DMP vurderer derfor at relugoliks/østradiol/noretisteron og leuprorelin ikke har vesentlig forskjellig bivirkningsbyrde.

**DMPs vurdering av ressursbruk:**

DMP har vurdert den indirekte sammenligningen av Ryeqo og leuprorelin levert av Gedeon Richter. Den indirekte sammenligningen skal inngå i en kostnadsminimeringsanalyse.

Etablering av effektlikhet er nærmere beskrevet i kapittel 2. DMP har utført en kostnadssammenligning basert på maksimal AUP uten mva. for legemidlene som inngår i analysen.

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med Ryeqo er om lag 946 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Behandlingskostnadene for Ryeqo er lavere sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med relevante GnRH-analoger. Dette er beskrevet i kapittel 0.

**DMPs vurdering av alvorlighet:**

Ettersom behandling av endometriose allerede har refusjon, er det ikke beregnet absolutt prognosetap i denne metodevurderingen.

Endometriose er en østrogen-avhengig sykdom hvor endometriellignende vev vokser utenfor uterinhulen. Vevet danner lesjoner som skaper betennelse, sammenvoksinger og cystedannelse i nærliggende vev og gir opphav til smerter. Sykdommen rammer kvinner i fertil alder, og kan forårsake dysmenore (sterke menstruasjonssmerter), dyspareuni (smerter ved samleie), dysuri (smertefull og hyppig vannlating), dyschezi (smertefull avføring), kroniske bekkensmerter og infertilitet. Symptomene kan være sterkt funksjonsnedsettende dysmenore med smerter også ved eggløsning og premenstruelt(1), som kan hindre deltakelse i arbeidsliv og utdanning og i stor grad prege hverdagen. DMP vurderer at endometriose oppfyller krav om alvorlighet i blåreseptforskriften.

**DMPs vurdering av budsjettvirkninger:**

DMP har estimert at budsjettvirkningen for folketrygdens legemiddelbudsjett ved å ta i bruk Ryeqo ved behandling av endometriose vil være om lag 3 millioner NOK per år i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Estimerte budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett er under DMPs fullmaktsgrense.

**DMPs vurdering av usikkerhet:**

Det ble gjennomført indirekte sammenligninger mellom Ryeqo og leuprorelin, da det ikke foreligger direkte sammenlignende studier mellom de to legemidlene. Potensielle skjevheter, bias og manglende harmonisering av studiepopulasjoner og utfallsmål er tatt hensyn til i egnethetsvurderingen av den indirekte sammenligningen (se kapittel 2.3). Resultatene er likevel forbundet med mer usikkerhet enn direkte sammenlignende studier.

Resultatene av den indirekte sammenligningen viser at Ryeqo og leuprorelin har sammenlignbar effekt og sikkerhet for de undersøkte endepunktene som er inkludert i denne rapporten. Effekt er imidlertid undersøkt i flere pasienter for Ryeqo enn for leuprorelin, noe som kan ha betydning for presisjonen av estimatene. Mindre pasientgrupper kan gi mindre sikre resultater.

Behandlingslengden for Ryeqo er usikker og vil trolig variere mye fra pasient til pasient. Mens det for komparator (GnRH-analoger) er anbefalt at behandlingslengden ikke skal overstige 6 måneder grunnet risiko for redusert beintetthet, foreligger det ikke tilsvarende begrensninger i behandlingslengde for Ryeqo. På bakgrunn av innspill fra medisinske fageksperter, antar DMP likevel at Ryeqo vil brukes på tilsvarende måte som GnRH-analogene, i rundt 6 måneder, for eksempel i forbindelse med behov for å slå ned en topp i sykdommen.

### DMPs totalvurdering

DMP mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

DMP mener at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen og budsjettvirkningene.

Budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett for å innføre Ryeqo er under DMPs fullmaktsgrense.

### Vedtak

DMP har vedtatt at Ryeqo innvilges forhåndsgodkjent refusjon for behandling av endometriose hos voksne kvinner i fertil alder som tidligere har fått medisinsk eller kirurgisk behandling for endometriose.

Refusjonsberettiget bruk er som følger:

| <b>Refusjonsberettiget bruk:</b><br>Moderate til alvorlige symptomer på myomer hos voksne kvinner i fertil alder.<br><b>Endometriose hos voksne kvinner i fertil alder som tidligere har fått medisinsk eller kirurgisk behandling for endometriose</b> |                        |        |            |                     |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------|------------|---------------------|------------|
| Refusjonskoder:                                                                                                                                                                                                                                         |                        |        |            |                     |            |
| ICPC                                                                                                                                                                                                                                                    |                        |        | ICD        |                     |            |
| Kode                                                                                                                                                                                                                                                    | Tekst                  | Vilkår | Kode       | Tekst               | Vilkår     |
| X78                                                                                                                                                                                                                                                     | Godartet svulst livmor | 240    | D25        | Leiomyom i livmor   | <b>240</b> |
| <b>X99</b>                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Endometriose</b>    | -      | <b>N80</b> | <b>Endometriose</b> | -          |
| Vilkår:<br>240: Behandlingen skal være instituert av spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer eller sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet                                                                                                     |                        |        |            |                     |            |

# Innholdsfortegnelse

|                                                                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>FORORD .....</b>                                                                                              | <b>3</b>  |
| <b>FORENKLET OPPSUMMERING .....</b>                                                                              | <b>4</b>  |
| <b>SAMMENDRAG.....</b>                                                                                           | <b>6</b>  |
| <b>Metode .....</b>                                                                                              | <b>6</b>  |
| <b>Sykdom .....</b>                                                                                              | <b>7</b>  |
| <b>Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden</b> | <b>7</b>  |
| <b>INNHOLDSFORTEGNELSE .....</b>                                                                                 | <b>10</b> |
| <b>LISTE OVER TABELLER.....</b>                                                                                  | <b>12</b> |
| <b>LISTE OVER FIGURER.....</b>                                                                                   | <b>13</b> |
| <b>LOGG .....</b>                                                                                                | <b>14</b> |
| <b>ORDLISTE.....</b>                                                                                             | <b>16</b> |
| <b>1 BAKGRUNN.....</b>                                                                                           | <b>17</b> |
| 1.1 Oversikt over oppdraget.....                                                                                 | 17        |
| 1.1.1 Intervensjon .....                                                                                         | 17        |
| 1.1.2 Oppdragsramme .....                                                                                        | 17        |
| 1.1.3 Endring av oppdragsrammen .....                                                                            | 18        |
| 1.2 Endometriose .....                                                                                           | 18        |
| 1.3 Behandling av endometriose i norsk klinisk praksis .....                                                     | 19        |
| 1.4 Forventet plassering av Ryeqo i behandlingsalgoritmen .....                                                  | 19        |
| <b>2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG .....</b>                                                                           | <b>20</b> |
| 2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier .....                                                           | 20        |
| 2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier.....                                                              | 20        |
| 2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt.....                                                            | 23        |
| 2.3.1 Sammenligning av inkluderte studier .....                                                                  | 24        |
| 2.3.2 DMPs vurdering .....                                                                                       | 28        |

|            |                                                                                                    |           |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>3</b>   | <b>PICO .....</b>                                                                                  | <b>29</b> |
| <b>3.1</b> | <b>Pasientpopulasjon .....</b>                                                                     | <b>29</b> |
| 3.1.1      | Innsendt klinisk dokumentasjon .....                                                               | 29        |
| 3.1.2      | Norsk klinisk praksis .....                                                                        | 31        |
| 3.1.3      | DMPs vurdering .....                                                                               | 31        |
| <b>3.2</b> | <b>Intervensjon .....</b>                                                                          | <b>31</b> |
| 3.2.1      | Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis.....                            | 31        |
| 3.2.2      | DMPs vurdering .....                                                                               | 32        |
| <b>3.3</b> | <b>Komparator .....</b>                                                                            | <b>33</b> |
| 3.3.1      | Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis.....                            | 33        |
| 3.3.2      | DMPs vurdering .....                                                                               | 33        |
| <b>3.4</b> | <b>Kliniske utfallmål.....</b>                                                                     | <b>34</b> |
| 3.3.3      | Relativ effekt .....                                                                               | 34        |
| 3.3.4      | Relativ effekt av Ryeqo vs. leuprorelin .....                                                      | 35        |
| 3.3.5      | Uønskede medisinske hendelser .....                                                                | 39        |
| <b>4</b>   | <b>ØKONOMISK ANALYSE.....</b>                                                                      | <b>45</b> |
| 4.1.1      | Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator .....                                           | 45        |
| 4.1.2      | Andre relevante kostnader .....                                                                    | 46        |
| 4.1.3      | Kostnadssammenligning .....                                                                        | 48        |
| <b>4.2</b> | <b>Alvorlighetsgrad og prognosetap .....</b>                                                       | <b>48</b> |
| <b>5</b>   | <b>BUDSJETTBeregninger.....</b>                                                                    | <b>50</b> |
| <b>5.1</b> | <b>Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Ryeqo ved endometriose i Norge .....</b> | <b>50</b> |
| <b>5.2</b> | <b>Estimat av legemiddelkostnad per pasient .....</b>                                              | <b>51</b> |
| <b>5.3</b> | <b>Budsjettkonsekvenser .....</b>                                                                  | <b>52</b> |
| 5.3.1      | Budsjettkonsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett .....                                    | 52        |
| <b>6</b>   | <b>KONKLUSJON.....</b>                                                                             | <b>53</b> |
|            | <b>REFERANSER.....</b>                                                                             | <b>54</b> |
|            | <b>VEDLEGG 1: BRUKERINNSPILL.....</b>                                                              | <b>55</b> |
|            | <b>VEDLEGG 2: LITTERATURSØK.....</b>                                                               | <b>60</b> |
|            | <b>VEDLEGG 3: EVIDENSSYNTese – STATISTISK ANALYSE.....</b>                                         | <b>67</b> |

## Liste over tabeller

|                                                                                                                                                                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder .....                                                                                                             | 17        |
| Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen .....                                                                                                                       | 18        |
| Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen .....                                                                                            | 21        |
| Tabell 4 Sammenligning av studiedesign .....                                                                                                                               | 24        |
| Tabell 5 Pasientkarakteristikker ved studiestart .....                                                                                                                     | 29        |
| <i>Tabell 6 Sammenligning av baseline pasientkarakteristika (kilde Gedeon Richter).....</i>                                                                                | <i>30</i> |
| Tabell 7. Karakteristikker ved Ryeqo .....                                                                                                                                 | 32        |
| Tabell 8 Karakteristikker ved leuprorelin og goserelin.....                                                                                                                | 33        |
| Tabell 9 Endringer fra baseline i koprime endepunkt i SPIRIT 1 og 2 (Kilde: Gedeon Richter).....                                                                           | 34        |
| Tabell 10 Endring i dysmenoré NRS skår fra baseline til uke 12 (kilde: Gedeon Richter) .....                                                                               | 35        |
| Tabell 11 Endring i dyspareuni fra baseline til uke 12 (kilde Gedeon Richter) .....                                                                                        | 36        |
| Tabell 12 NMPP endring fra baseline til uke 12 (kilde Gedeon Richter) .....                                                                                                | 37        |
| Tabell 13 OPP NRS skår endring fra baseline til uke 12 (kilde Gedeon Richter) .....                                                                                        | 38        |
| Tabell 14 Endring i EQ VAS fra baseline til uke 24 for Ryeqo og uke 12 for leuprorelin (kilde Gedeon Richter) .....                                                        | 39        |
| Tabell 15 Antall behandlingsrelaterte uønskede hendelser fra baseline til uke 24 for Ryeqo og til uke 12 for leuprorelin (kilde Gedeon Richter) .....                      | 40        |
| Tabell 16 Endring i benmineraltetthet i ryggraden fra baseline til uke 24 for Ryeqo og uke 12 for leuprorelin (kilde Gedeon Richter).....                                  | 41        |
| Tabell 17 Endring i benmineraltetthet i hofte fra baseline til uke 24 for Ryeqo og uke 12 for leuprorelin (kilde Gedeon Richter).....                                      | 42        |
| Tabell 18 Antall og andel pasienter med vasomotoriske symptomer fra baseline til uke 24 for Ryeqo og til uke 12 for leuprorelin (kilde Gedeon Richter).....                | 43        |
| Tabell 19 Antall og andel pasienter med behandlingsavbrudd uavhengig av årsak fra baseline til uke 24 for Ryeqo og til uke 12 for leuprorelin (kilde Gedeon Richter) ..... | 44        |
| Tabell 20. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. ....                                       | 45        |
| Tabell 21. Kostnader relatert til hormonell støttebehandling ekskludert mva (kilde:Felleskatalogen (6)) .....                                                              | 47        |
| Tabell 22 Kostnadssammenligning ved 6 måneders behandling * 6 injeksjoner ** 2 injeksjoner (6) .                                                                           | 48        |
| Tabell 23 Pasienter aktuelle for endometriosebehandling (kilde: Gedeon Richter).....                                                                                       | 50        |
| Tabell 24 Gedeon Richter sitt estimat av andel som vi ta i bruk legemiddelet (kilde: Gedeon Richter) .....                                                                 | 50        |
| Tabell 25. Antall pasienter de første fem årene.....                                                                                                                       | 51        |
| Tabell 26. Legemiddelutgifter per pasient per år for Ryeqo og GnRH-analoger. Maks. AUP. inkl. mva. Udiskontert.....                                                        | 51        |
| Tabell 27. Forventet budsjettvirkning på folketrygdens legemiddelbudsjett av Ryeqo til behandling av endometriose (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). ....                 | 52        |
| Tabell 28 PICO for systematisk litteratursøk (kilde Gedeon Richter).....                                                                                                   | 60        |
| Tabell 29 Predefinerte kriterier for studieseleksjon (kilde Gedeon Richter) .....                                                                                          | 61        |
| Tabell 30 Datauttrekk fra inkluderte studier (kilde Gedeon Richter) .....                                                                                                  | 63        |

## Liste over figurer

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figur 1 PRISAM flytdiagram (kilde Gedeon Richter).....                          | 64 |
| Figur 2 Oppdatert litteratursøk, PRISMA flytdiagram (kilde Gedeon Richter)..... | 65 |
| Figur 3 Kvalitetsvurdering av inkluderte studier (kilde Gedeon Richter).....    | 66 |

## Logg

| Tidslogg for oppdraget                                    |                   |
|-----------------------------------------------------------|-------------------|
| Beskrivelse                                               | Dato/antall dager |
| Tidspunkt for MT for <legemiddelet/indikasjonsutvidelsen> | 30-10-2023        |
| Dokumentasjon mottatt hos DMP                             | 21-12-2023        |
| Medisinske fageksperter rekruttert til saken              | 25-03-2024        |
| Saken tildelt saksutreder(e)                              | 12-02-2024        |
| Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med      | 05-04-2024        |
| Rapport ferdigstilt                                       | 20-08-2024        |
| Total tid hos DMP <sup>2</sup>                            | 243 dager         |
| Herunder:                                                 |                   |
| Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma         | 94 dager          |
| <b>Saksbehandlingstid hos DMP<sup>3</sup></b>             | <b>149 dager</b>  |
| Herunder <sup>4</sup> :                                   |                   |
| Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter  | 95 dager          |
| Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)        | 53 dager          |

<sup>2</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

<sup>3</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrasket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

<sup>4</sup> Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

**Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget**

| Navn                | Tilknytning           |
|---------------------|-----------------------|
| Stine Andreassen    | Nordlandssykehuset HF |
| Ingrid Marie Ringen | St. Olavs hospital HF |
|                     |                       |

Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

**DMP**

| Navn                    | Rolle i metodevurderingen      | Stillingstittel |
|-------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Eirin Guldsten Robinson | Saksutreder                    | Seniorrådgiver  |
| Oda Joramo              | Saksutreder                    | Rådgiver        |
| Randi Krøntveit         | Statistiker, kvalitetssikring  | Seniorrådgiver  |
| Ane Funderud            | Saksveileder, kvalitetssikring | Seniorrådgiver  |
| Rita Hvalbye            | Kvalitetssikring               | Enhetsleder     |
| Elisabeth Bryn          | Har godkjent endelig rapport   | Enhetsleder     |

## Ordliste

| Ordliste        |                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| APT             | Absolutt prognosetap                                        |
| AUP             | Apotekenes utsalgspris                                      |
| B&B skala       | Biberoglu & Behrman skala                                   |
| BMD             | Bone mineral density, beintetthet                           |
| DMP             | Direktoratet for medisinske produkter                       |
| EMA             | European Medicines Agency                                   |
| GnRH-analog     | gonadotropinfrisettende hormonanalog                        |
| GnRH-antagonist | gonadotropinfrisettende hormonantagonist                    |
| NMA             | Network meta-analysis                                       |
| NMPP            | Non-menstrual pelvic pain, bekkenmerter utenom menstruasjon |
| NRS             | Numeric Rating Scale                                        |
| MVA             | Merverdiavgift                                              |
| OPP             | Overall pelvic pain, generelle bekkenmerter                 |
| OS              | Totaloverlevelse                                            |
| PFS             | Progresjonsfri overlevelse                                  |
| TAE             | Treatment-emergent adverse event                            |
| TPP             | Total pelvic pain, totale bekkenmerter                      |
| QALY            | Kvalitetsjustert leveår                                     |

# 1 Bakgrunn

## 1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at relugoliks 40 mg/østradiol 1 mg/noretisteron 0,5 mg (heretter Ryeqo) har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Gedeon Richter.

### 1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

| relugoliks 40 mg/østradiol 1 mg/noretisteron 0,5 mg (Ryeqo)      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Indikasjon relevant for metodevurderingen</b>                 | Ryeqo er indisert hos voksne kvinner i fertil alder til behandling av endometriose hos kvinner som tidligere har fått medisinsk eller kirurgisk behandling for endometriose.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Andre godkjente indikasjoner og refusjonsstatus for Ryeqo</b> | Ryeqo er indisert hos voksne kvinner i fertil alder til behandling av moderate til alvorlige symptomer på myomer.<br><br>Indikasjonen har forhåndsgodkjent refusjon etter Blåreseptforskriften § 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Virkningsmekanisme</b>                                        | Relugoliks er en GnRH-reseptorantagonist som binder seg til og hemmer GnRH-reseptorer i fremre del av hypofysen. Dette gir en doseavhengig reduksjon i sirkulerende luteiniserende hormon og follikkelstimulerende hormon, som medfører redusert produksjon av østrogen og dermed bedring av symptomer på endometriose. Østradiol er tilsatt i kombinasjonen for å forhindre symptomer på hypoøstrogen tilstand, mens noretisteron reduserer den østrogeninduserte risikoen for endometriehyperplasi |
| <b>Dosering ved relevant indikasjon</b>                          | Én tablett Ryeqo skal tas én gang daglig på omtrent samme tid med eller uten mat.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

### 1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse som fikk markedsføringstillatelse 30-10-2023. Ryeqo fikk første markedsføringstillatelse 16-07-2021.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

| Oversikt over oppdragsrammen  |                                                                                                                                                                                                           |                               |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Analysetype(r)</b>         | Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse                                                                                                                                                               |                               |
| PICO definert av bestillingen |                                                                                                                                                                                                           |                               |
|                               | <b>Beskrivelse</b>                                                                                                                                                                                        | <b>Kapittel for utredning</b> |
| <b>Populasjon</b>             | Voksne kvinner i fertil alder til behandling av endometriose hos kvinner som tidligere har fått medisinsk eller kirurgisk behandling for endometriose (hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon) | 3.1                           |
| <b>Intervensjon</b>           | relugoliks 40 mg/østradiol 1 mg/noretisteron 0,5 mg (Ryeqo)                                                                                                                                               | 3.2                           |
| <b>Komparator</b>             | GnRH-analoger (goserelin, leuprorelin eller nafarelin)                                                                                                                                                    | 3.3                           |
| <b>Utfallsmål</b>             | Dysmenoré, dyspareuni, NMPP, OPP, EQ VAS, behandlingsrelaterte uønskede hendelser, benmineraltetthet i ryggsøyle og hofter, vasomotoriske symptomer og behandlingsavslutning uavhengig av årsak           | 3.4                           |

Dokumentasjon for Ryeqo er hentet fra de randomiserte placebokontrollerte studiene SPIRIT 1 og 2. Direkte sammenlignende kliniske studier mellom Ryeqo og komparator foreligger ikke. Gedeon Richter har sendt inn en helseøkonomisk modell hvor relativ effekt i forhold til ulike GnRH-analoger brukt i norsk klinisk praksis er basert på indirekte sammenligninger.

### 1.1.3 Endring av oppdragsrammen

Medisinske fageksperter har gitt innspill på at Ryeqo vil bli anvendt tilsvarende som GnRH-analogene i norsk klinisk praksis. Gitt at det ikke foreligger dokumentasjon som viser noen mereeffekt av Ryeqo sammenlignet med GnRH-analoger, har DMP derfor gjort en kostnadsminimeringsanalyse.

## 1.2 Endometriose

Endometriose er definert som endometrielignende vev som befinner seg utenfor uterinhulen (1,2). Vevet danner lesjoner som skaper betennelse i nærliggende vev, og kan føre til sammenvoksinger og cystedannelse. Betennelsen kan påvirke nervene i nærheten og gi opphav til smerter (3). Lesjonene befinner seg mest typisk i lille bekken, men kan også finnes på tarm, diafragma og i pleurahulen (1,3). Endometriose er en østrogen-avhengig sykdom som kan forårsake dysmenore (sterke menstruasjonssmerter), dyspareuni (smerter ved samleie), dysuri (smertefull og hyppig vannlating), dyschezi (smertefull avføring), kroniske bekkensmerter og infertilitet. Symptomene kan være alt fra minimal dysmenore, til sterkt funksjonsnedsettende dysmenore med smerter også ved eggøsning og premenstruelt (1), som kan hindre deltakelse i arbeidsliv og utdanning og i stor grad prege hverdagen.

Endometriose antas å ramme rundt 10 % av kvinner i fertil alder (1). Klinisk mistanke er nok til å stille en presumptiv diagnose og forsøke empirisk behandling (1). Diagnose stilles ved transvaginal ultralyd eller laparoskopisk undersøkelse (1,3).

### 1.3 Behandling av endometriose i norsk klinisk praksis

Ifølge norske retningslinjer for behandling av endometriose (1) er empirisk hormonell behandling med kontinuerlig kombinasjons p-pille eller gestagener i kombinasjon med NSAIDS første ledd i utredning og behandling av dysmenore og mistanke om endometriose. Ved manglende effekt av empirisk behandling etter 6 måneder vurderes laparoskopi i diagnostisk og terapeutisk hensikt. GnRH-analoger er neste steg på behandlingsstigen, men anbefales ikke brukt mer enn 6 måneder på grunn av fare for tap av benmasse. Lavdose østrogen-gestagen behandling anbefales som tilleggsbehandling (*add back*) for å lindre initial oppblussing av symptomer, såkalt «flare-up», og tap av benmasse. Dersom langvarig bruk av GnRH-analoger er nødvendig, er det anbefalt å gjøre bentetthetsmålinger (1).

I Legeforeningens veileder for endometriosebehandling beskrives det tre GnRH-analoger som brukes til behandling av endometriose for pasienter som ikke oppnår ønsket effekt av standardbehandlingen (1), følgende:

- Goserelin (Zoladex): Vanligvis 3,6 mg implantat hver 4. uke, eventuelt 10,8 mg, hver 12. uke
- Leuprorelin (Procren Depot): Vanligvis 3,75 mg sprøyte hver 3-4. uke eventuelt 11,25 mg hver 12. uke.
- Nafarelin (Synarela): 1 dose nesenspray morgen og kveld (totalt 400 µg).

Goserelin og leuprorelin settes av helsepersonell enten hver 4. eller hver 12. uke. Anbefalt behandlingsslengde for de overnevnte legemidlene er maks. 6 måneder. Hormontillegg med lavdose østrogen-gestagen preparat anbefales for å lindre bivirkninger og beskytte bentetthet ved behandling med GnRH-analoger (1).

### 1.4 Forventet plassering av Ryego i behandlingsalgoritmen

Ryego kombinerer GnRH-antagonisten relugoliks med østradiol og noretisteron, og forventes å erstatte eller være et alternativ til GnRH-analogene ifølge medisinske fageksperter. Ryego administreres i tablettform en gang daglig, mens GnRH-analogene administreres som injeksjon (leuprorelin), implantat (goserelin) eller nesenspray (nafarelin) og tilleggsbehandling med lavdose østrogen-gestagen må administreres peroralt i tillegg.

Ifølge Gedeon Richter er leuprorelin og nafarelin de mest relevante komparatorene for Ryego. Medisinske fageksperter DMP har vært i kontakt med pekter på leuprorelin og goserelin som de mest brukte medikamentene, og begrunnet den lave bruken av nafarelin med ufordelaktig hyppig administrering. Tall hentet fra Farmalogg og Helsedirektoratet tyder på at leuprorelin er det mest brukte legemiddelet, etterfulgt av goserelin og deretter nafarelin. Komparator i metodevurderingen skal ifølge DMP sine retningslinjer være den intervensjonen som mest sannsynlig fullstendig eller delvis vil fortrenge av den nye intervensjonen.

Ifølge medisinske fageksperter er det å forvente at Ryego vil brukes omtrent på samme måte som GnRH-analogene, altså i kortere perioder for å slå ned symptomer. Dette til tross for at Ryego

forventes å gi mindre tap av benmasse, og dermed også i større grad vil kunne brukes i lengre tidsperioder enn det som er anbefalt for GnRH-analogene. Behandling i lengre tid vil være aktuelt for enkelte pasienter. De forklarte at det i stor grad er individuelt hva som gir effekt hos ulike pasienter og i ulike perioder i livet, og at det derfor er fordel å ha flere behandlingsalternativer tilgjengelig, med ulikheter i effekt- og bivirkningsprofil og administrasjonsmåte.

**DMPs konklusjon om komparator**

Relevante komparatorer for metodevurderingen er leuprorelin og goserelin i kombinasjon med tilleggsbehandling med lavdose østrogen-gestagen.

## 2 Klinisk evidensgrunnlag

### 2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Gedeon Richter leverte på forespørsel systematisk litteratursøk, se beskrivelse i Vedlegg 2. Litteratursøket ble gjort i henhold til PRISMA i Embase og PubMed, pragmatiske søk ble gjort i Google og Google Scholar, ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP, EU Clinical Trials Register, samt referanselister i identifiserte studier. Søket ble gjennomført 8. april 2022 og oppdatert 1. desember 2022.

Søket identifiserte 53 publikasjoner fra 48 unike randomiserte kontrollerte studier, og det oppdaterte søket og pragmatisk søk identifiserte ytterligere 10 publikasjoner fra fem unike randomiserte kontrollerte studier.

**DMPs konklusjon om innsendt litteratursøk**

Se Vedlegg 2 for beskrivelse av litteratursøk. Litteratursøket er beskrevet på en transparent måte, og kan være relevant grunnlag for identifikasjon av studier for en indirekte sammenligning av Ryeqo med relevante komparatorer i norsk klinisk praksis.

### 2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabellen under gir en oversikt over to pivotale effektstudier for Ryeqo.

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

| SPIRIT 1 (4)                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Studie ID                                                                   | <a href="#">NCT03204318</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Design                                                                      | Fase III randomisert 1:1:1 dobbeltblindet placebokontrollert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Studielokasjon                                                              | Global (Nord-Amerika, Sør-Amerika, Afrika, Europa)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Populasjon                                                                  | <p>Inklusjonskriterier:</p> <p>Premenopausale kvinner 18-50 år med endometriose diagnose bekreftet siste 10 år før inklusjon</p> <p>Dysmenoré NRS<sup>1</sup> skår <math>\geq 4.0</math> på minst to dager og gjennomsnittlig NMPP<sup>2</sup> NRS skår <math>\geq 2.5</math> eller gjennomsnittlig NMPP NRS skår <math>\geq 1.25</math> og NMPP NRS skår <math>\geq 5.0</math> på <math>\geq 4</math> dager, i løpet av <i>run-in</i>-perioden (35-70 dager før behandlingsperioden)</p> <p>Eksklusjonskriterier:</p> <p>Kroniske bekkenmerter som ikke skyldes endometriose</p> <p>Kirurgisk behandling av endometriose 3 måneder før screening</p> <p>Andre klinisk signifikante gynekologiske tilstander</p> <p>N=638 randomiserte</p> |
| Intervensjon                                                                | <p>Arm A: Ryeqo (Relugoliks 40 mg/ østradiol 1 mg/ noretisteron 0.5 mg) 1 tablett daglig i 24 uker</p> <p>N=212 randomiserte</p> <p>Arm B: Relugoliks 40 mg daglig i 12 uker, deretter Ryeqo (Relugoliks 40 mg/ østradiol 1 mg/ noretisteron 0.5 mg) 1 tablett daglig i 12 uker</p> <p>N=213 randomiserte</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Komparator                                                                  | <p>Arm C: Placebo i 24 uker</p> <p>N=213 randomiserte</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Primært endepunkt                                                           | <p>Koprimære endepunkter:</p> <p>Andel pasienter som responderte etter dysmenoré-kriterier ved uke 24 eller behandlingsavslutning</p> <p>Andel pasienter som responderte etter NMPP-kriterier* ved uke 24 eller behandlingsavslutning</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Viktige sekundære endepunkter                                               | Dysmenore, dyspareuni, NMPP, OPP, EQ VAS, TAE, BMD ryggrad, BMD hofte, vasomotoriske symptomer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Observasjonstid                                                             | 30 dagers oppfølging eller deltagelse i forlengelsesstudie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse? | Ja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| SPIRIT 2 (4)                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Studie ID                                                                   | <a href="#">NCT03204331</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Design                                                                      | Fase III randomisert 1:1:1 dobbeltblindet placebokontrollert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Studielokasjon                                                              | Global (Nord-Amerika, Sør-Amerika, Afrika, Europa, Australia, New-Zealand)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Populasjon                                                                  | <p>Inklusjonskriterier:</p> <p>Premenopausale kvinner 18-50 år med endometriose diagnose bekreftet siste 10 år før inklusjon</p> <p>Dysmenoré NRS skår <math>\geq 4.0</math> på minst to dager og</p> <p>Gjennomsnittlig NMPP NRS skår <math>\geq 2.5</math> eller gjennomsnittlig NMPP NRS skår <math>\geq 1.25</math> og NMPP NRS skår <math>\geq 5.0</math> på <math>\geq 4</math> dager</p> <p>Eksklusjonskriterier</p> <p>Kronisk bekkenmerte som ikke skyldes endometriose</p> <p>Kirurgisk behandling av endometriose 3 måneder før screening</p> <p>Andre klinisk signifikante gynekologiske tilstander</p> <p>N=623 randomiserte</p> |
| Intervensjon                                                                | <p>Arm A: Ryego® (Relugoliks 40 mg/ østradiol 1 mg/ noretisteron 0.5 mg) 1 tablett daglig i 24 uker</p> <p>N=208 randomiserte</p> <p>Arm B: Relugoliks 40 mg daglig i 12 uker, deretter Ryego® (Relugoliks 40 mg/ østradiol 1 mg/ noretisteron 0.5 mg) 1 tablett daglig i 12 uker</p> <p>N=207 randomiserte</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Komparator                                                                  | <p>Arm C: Placebo i 24 uker</p> <p>N=208 randomiserte</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Primært endepunkt                                                           | <p>Koprimære endepunkter:</p> <p>Andel pasienter som responderte etter dysmenoré-kriterier ved uke 24 eller behandlingsavslutning</p> <p>Andel pasienter som responderte etter NMPP-kriterier* ved uke 24 eller behandlingsavslutning</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Viktige sekundære endepunkter                                               | Dysmenore, dyspareuni, NMPP, OPP, EQ VAS, TAE, BMD ryggrad, BMD hofte, vasomotoriske symptomer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Observasjonstid                                                             | 30 dagers oppfølging eller deltagelse i forlengelsesstudie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse? | Ja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

<sup>1</sup>NRS: numeric rating scale; <sup>2</sup>NMPP: non-menstrual pelvic pain

**DMPs vurdering**

SPIRIT 1 og 2 ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av Ryeqo, og er randomiserte fase 3 studier vurdert av EMA. Komparator i studien er placebo og ikke relevant komparator i norsk klinisk praksis. Derfor må det gjennomføres en evidenssyntese. DMP vurderer at data fra SPIRIT 1 og 2 kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å inngå i denne, se kapittel 2.3.

## 2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

Det var nødvendig å gjøre evidenssyntese for å etablere relativ effekt da det ikke foreligger direkte sammenlignende studier mot relevant komparator på nåværende tidspunkt. Evidenssyntesen er basert på litteratursøk beskrevet i Vedlegg 2 og kapittel 2.1. Gedeon Richter leverte en nettverksmetaanalyse (NMA) basert på litteratursøket, et oppdatert litteratursøk og et pragmatisk litteratursøk med følgende PICO

- Populasjon - premenopausale kvinner i alderen 18-50 år med moderat til alvorlig endometrioserelatert smerte
- Intervensjon – relugoliks/østradiol/noretisteron (Ryeqo)
- Komparator – GnRH-analoger (buserelinacetat, leuprorelinacetat, nafarelin, triptorelin, goserelin, histrelin acetat)
- Utfallsmål – generell bekken smerte (OPP) og total bekken smerte (TPP) ved uke 12 og 24 som i SPIRIT 1 og 2 eller tidspunktet nærmest mulig en av disse

Det ble etablert to nettverk basert på hvert av de to utfallsmålene OPP og TPP der inkluderte studier måtte være identifisert i det systematiske litteratursøket og i tillegg enten være

- Knyttet direkte til en av de relevante komparatorene eller til intervensjonen
- Knyttet indirekte til intervensjonen via en av de relevante komparatorene

Studier som ikke oppfylte noen av disse kriteriene ble ekskludert.

Gedeon Richter gjennomførte Bayesiansk NMA basert på kjent metodelitteratur. Statistisk analyse er beskrevet i Vedlegg 3.

Av de 58 studiene var det tre studier som rapporterte OPP og kunne knyttes sammen i et nettverk: SPIRIT 1, SPIRIT 2 og TERRA (D'Hooghe et al 2019) (5). For utfallmålet OPP ble indirekte sammenligning gjennomført.

Av de 58 studiene var det 11 studier som rapporterte TPP, hvorav fire kunne knyttes sammen til et nettverk. I følge Gedeon Richter var det ikke mulig å gjennomføre indirekte sammenligninger for TPP på grunn av noen forskjeller mellom studiene som kunne gi uakseptabel bias.

Fra litteratursøket ble TERRA-studien ([NCT01767090](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01767090), D'Hooghe et al 2019) inkludert i evidenssyntesen.

### 2.3.1 Sammenligning av inkluderte studier

Tabellen under sammenligner studiedesign for studiene som inngår i evidenssyntesen og inkluderer DMPs vurdering av betydningen av ulike identifiserte forskjeller for de indirekte sammenligningene.

Tabell 4 Sammenligning av studiedesign

|                                                 | SPIRIT 1 (4)                                                                                 | SPIRIT 2 (4)                                                                                 | TERRA (5)                                                                                                                              | Betydning for indirekte sammenligning (ITC)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Virkningsmekanisme                              | GnRH antagonist + østradiol og noretisteron                                                  | GnRH antagonist + østradiol og noretisteron                                                  | GnRH agonist (leuprorelin) brukt i analysene<br><br>GnRH antagonist (ASP1707) – ikke brukt i analysene                                 | Antagonist og agonist har ulik mekanisme der antagonist gir raskere innsettende suppresjon av kjønns hormoner og ingen initiell økt sekresjon av kjønns hormoner slik agonisten gir, men effekten er lik og gir suppresjon av kjønns hormonene. Trolig ingen betydning for ITC. Kombinasjon med østradiol og noretisteron kan ha innvirkning på endepunkt som bentetthet og hetetokter (kjønns hormonrelaterte), men i klinisk praksis vil behandling med agonist kombineres med hormoner. |
| Studiedesign                                    | International phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study | International phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study | phase II, multinational, multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study conducted in Europe and Japan | SPIRIT studiene er fase III, mens TERRA var fase II, ellers sammenlignbart                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Studiefaser                                     | Phase 3, 24 weeks                                                                            | Phase 3, 24 weeks                                                                            | Phase 2, 12+12 weeks                                                                                                                   | sammenlignbart                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Antall randomiserte pasienter, ITT populasjonen | 638<br>Ryeqo n = 212<br>Placebo n = 212                                                      | 623<br>Ryeqo n = 206<br>Placebo n = 204                                                      | 540<br>Relevante behandlingsarmer:<br>Leuprorelin n=89<br>Placebo n=88                                                                 | Sammenlignbart ITT, men vesentlig færre pasienter fra relevante behandlingsarmer fra TERRA sammenlignet med SPIRIT 1 og 2. Kan ha betydning for styrke og presisjon i ITC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Inklusjonskriterier                             | Premenopausal women, age 18 to ≤50 years                                                     | Premenopausal women, age 18 to ≤50 years                                                     | Premenopausal female adults with confirmed length                                                                                      | Premenopausale kvinner i både SPIIT og TERRA, med kirurgisk diagnostisert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | <p>Agreed to use only study-specified analgesic medications during the study and is not known to be intolerant to these</p> <p>Diagnosis of endometriosis and had, within 10 years prior to signing the informed consent (IC) form, surgical or direct visualization and/or histopathologic confirmation of endometriosis, for example, during a laparoscopy or laparotomy</p> <p>During the run-in Period (35 to 70 days prior to treatment period) has a dysmenorrhea NRS score <math>\geq 4.0</math> on at least 2 days and Mean NMPP NRS score <math>\geq 2.5</math>, or Mean NMPP NRS score <math>\geq 1.25</math> and NMPP NRS score <math>\geq 5.0</math> on <math>\geq 4</math> days</p> | <p>Agreed to use only study-specified analgesic medications during the study and is not known to be intolerant to these</p> <p>Diagnosis of endometriosis and had, within 10 years prior to signing the informed consent (IC) form, surgical or direct visualization and/or histopathologic confirmation of endometriosis, for example, during a laparoscopy or laparotomy</p> <p>During the run-in Period (35 to 70 days prior to treatment period) has a dysmenorrhea NRS score <math>\geq 4.0</math> on at least 2 days and Mean NMPP NRS score <math>\geq 2.5</math>, or Mean NMPP NRS score <math>\geq 1.25</math> and NMPP NRS score <math>\geq 5.0</math> on <math>\geq 4</math> days</p> | <p>and regular menstrual cycle</p> <p>Surgically diagnosed endometriosis</p> <p>Moderate to severe endometriosis related pain</p>                                                                                                                                                        | <p>endometriose.</p> <p>Gradering av smerte ved inklusjon er målt på ulike måter og kan ha innvirkning på ITC endepunkter relatert til endring i smerte dersom de ikke måles på samme skala</p>          |
| Eksklusjonskriterier | <p>History of chronic pelvic pain that is not caused by endometriosis</p> <p>Any chronic pain or frequently recurring pain condition, other than endometriosis that is treated with opioids or requires analgesics for <math>\geq 7</math> days per month</p> <p>Had surgical procedures for treatment of</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>History of chronic pelvic pain that is not caused by endometriosis</p> <p>Any chronic pain or frequently recurring pain condition, other than endometriosis that is treated with opioids or requires analgesics for <math>\geq 7</math> days per month</p> <p>Had surgical procedures for treatment of</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Hormonal contraceptives or other drugs with effects on gynecological endocrinology</p> <p>Surgery for endometriosis within the 4 weeks prior to entry</p> <p>Uterine myoma</p> <p>Abnormal vaginal bleeding</p> <p>Hysterectomy or bilateral oophorectomy</p> <p>Pelvic infection</p> | <p>Eventuell kirurgisk behandling kunne vært gjort tettere på inklusjon i TERRA enn i SPIRIT.</p> <p>Det kan ikke utelukkes at dette kan virke inn på analyser i ITC av endometrioserelatert smerte.</p> |

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                   |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | <p>endometriosis within the 3 months prior to the screening visit</p> <p>History of or currently has osteoporosis or other metabolic bone disease</p> <p>A clinically significant gynaecologic condition, other than endometriosis, identified during Screening or run-in period transvaginal ultrasound or endometrial biopsy</p> | <p>endometriosis within the 3 months prior to the screening visit</p> <p>History of or currently has osteoporosis or other metabolic bone disease</p> <p>A clinically significant gynaecologic condition, other than endometriosis, identified during Screening or run-in period transvaginal ultrasound or endometrial biopsy</p> | <p>Relevant abnormalities at gynecological exam at screening</p> <p>Disease with chronic abdominal pain of non-endometriosis origin</p> <p>Pituitary adenoma</p>                                                                                                                                        |                                                                                                                                   |
| Definisjon endometriose     | <p><i>Premenopausal women 18 to 50 years of age with dysmenorrhea and an endometriosis diagnosis (NRS score <math>\geq 4.0</math> on at least 2 days and mean NMPP NRS score <math>\geq 2.5</math>, or mean NMPP NRS score <math>\geq 1.25</math> and NMPP NRS score <math>\geq 5.0</math> on <math>\geq 4</math> days)</i></p>    | <p>Premenopausal women 18 to 50 years of age with dysmenorrhea and an endometriosis diagnosis (NRS score <math>\geq 4.0</math> on at least 2 days and mean NMPP NRS score <math>\geq 2.5</math>, or mean NMPP NRS score <math>\geq 1.25</math> and NMPP NRS score <math>\geq 5.0</math> on <math>\geq 4</math> days)</p>           | N/A                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ikke mulig å vurdere                                                                                                              |
| Definisjon primærendepunkt: | <p>Proportion of Patients Classified as Dysmenorrhea Responders at Week 24/EOT</p> <p>Proportion of Patients Classified as Non-menstrual Pelvic Pain Responders at Week 24/EOT</p>                                                                                                                                                 | <p>Proportion of Patients Classified as Dysmenorrhea Responders at Week 24/EOT</p> <p>Proportion of Patients Classified as Non-menstrual Pelvic Pain Responders at Week 24/EOT</p>                                                                                                                                                 | <p>Change from baseline to the end of 12 weeks treatment of pain score for overall pelvic pain</p> <p>Change from baseline to the end of 12 weeks treatment of pain score for dysmenorrhea</p> <p>Change from baseline to the end of 12 weeks treatment of pain score for non-menstrual pelvic pain</p> | <p>Dysmenore og NMPP var primærendepunkt i SPIRIT, mens i TERRA var også OPP primærendepunkt. Definisjonene er sammenlignbare</p> |

|                                        |                                                                                                          |                                                                                                          |                                                                                                                 |                                                                                                |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Definisjon sekundærendepunkt 1:</i> | Change from baseline to Week 24/EOT in the mean dysmenorrhea NRS score                                   | Change from baseline to Week 24/EOT in the mean dysmenorrhea NRS score                                   | Change from baseline to 12 weeks treatment of NRS pain score for dysmenorrhea                                   | Sammenlignbart. ICT gjort ved 12 uker.                                                         |
| <i>Definisjon sekundærendepunkt 2:</i> | Change from baseline to Week 24/EOT in the mean dyspareunia sB&B scale                                   | Change from baseline to Week 24/EOT in the mean dyspareunia sB&B scale                                   | Change from baseline to 12 weeks treatment in the mean dyspareunia modified B&B scale                           | Sammenlignbart. ICT gjort ved 12 uker.                                                         |
| <i>Definisjon sekundærendepunkt 3:</i> | Change from baseline to Week 24/EOT in the mean NMPP NRS score                                           | Change from baseline to Week 24/EOT in the mean NMPP NRS score                                           | Change from baseline to 12 weeks treatment of NRS pain score for NMP                                            | Sammenlignbart. ICT gjort ved 12 uker.                                                         |
| <i>Definisjon sekundærendepunkt 4:</i> | Change from baseline to Week 24/EOT in the mean overall pelvic pain NRS score                            | Change from baseline to Week 24/EOT in the mean overall pelvic pain NRS score                            | Change from baseline to 12 weeks treatment of mean overall pelvic pain NRS score                                | Sammenlignbart. ICT gjort ved 12 uker.                                                         |
| <i>Definisjon sekundærendepunkt 5:</i> | Change from baseline to Week 24/EOT in the mean EQ VAS score                                             | Change from baseline to Week 24/EOT in the mean EQ VAS score                                             | Change from baseline to week 24 in the mean EQ VAS score                                                        | ICT gjort for 24 uker for Ryeqo og 12 uker for leuprorelin.                                    |
| <i>Definisjon sekundærendepunkt 6:</i> | Number and proportion of patients with at least one treatment related adverse event (TAE) to Week 24/EOT | Number and proportion of patients with at least one treatment related adverse event (TAE) to Week 24/EOT | Number and proportion of patients with at least one treatment related adverse event (TAE) to 12 weeks treatment | ICT gjort for 24 uker for Ryeqo og 12 uker for leuprorelin                                     |
| <i>Definisjon sekundærendepunkt 7:</i> | Spine - Bone mineral density (BMD) percent change from baseline to Week 24/EOT                           | Spine - Bone mineral density (BMD) percent change from baseline to Week 24/EOT                           | Spine - Bone mineral density (BMD) percent change from baseline to 24 weeks treatment                           | BMD ikke målt for placebo i TERRA-studien. Antatt likt som for placeboarmen i SPIRIT-studiene. |
| <i>Definisjon sekundærendepunkt 8:</i> | Total hip - Bone mineral density (BMD) percent change from                                               | Total hip - Bone mineral density (BMD) percent change from                                               | Total hip - Bone mineral density (BMD) percent change from                                                      | BMD ikke målt for placebo i TERRA-studien. Antatt likt som for placeboarmen i SPIRIT-studiene. |

|                                         | baseline to Week 24/EOT                                                         | baseline to Week 24/EOT                                                         | baseline to 24 weeks treatment                                                         |                                                                  |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <i>Definisjon sekundærendepunkt 9:</i>  | Prevalence of hot flush from baseline to Week 24/EOT                            | Prevalence of hot flush from baseline to Week 24/EOT                            | Prevalence of hot flush from baseline to 24 weeks treatment                            | Sammenlignbart. Placebo-arm I TERRA-studien bare målt i 12 uker. |
| <i>Definisjon sekundærendepunkt 10:</i> | Number and proportion of all-cause discontinuation from baseline to Week 24/EOT | Number and proportion of all-cause discontinuation from baseline to Week 24/EOT | Number and proportion of all-cause discontinuation from baseline to 12 weeks treatment | ITC gjort for 24 uker for Ryeqo og 12 uker for leuprorelin       |

### 2.3.2 DMPs vurdering

Analysemetoden er beskrevet på en transparent måte og følger kjent metodelitteratur. For at omregning av rapporterte resultater skal kunne vurderes valide, er det nødvendig med beskrivelse av publiserte resultater og omregnede resultater slik at dette kan etterprøves.

Det var uklart hvilke og hvor mange studier og publikasjoner som ble identifisert i opprinnelig søk, oppdatert søk og pragmatisk søk. DMP etterspurte oversikt over dette og hva det pragmatiske søket omfattet. Gedeon Richter ettersendte denne informasjonen, se appendiks 1 for beskrivelse.

PICO for NMA var svært begrenset i forhold til PICO for litteratursøket, og Gedeon Richter leverte resultater kun for ett utfallsmål. DMP etterspurte analyser på flere utfallsmål basert på de studiene som ble identifisert i litteratursøket. Gedeon Richter leverte etter flere forespørsler analyser for endepunktene dysmenoré, dyspareuni, NMPP, OPP, forbedring i EQ-5D-5L, behandlingsrelaterte uønskede hendelser, benmineraltetthet i ryggstøyle og hofter, forekomst av hetetokter og behandlingsavslutning uavhengig av årsak fra TERRA studien sammenlignet med SPIRIT 1 og 2.

DMP vurderer at relevante studier for intervensjon og komparator har blitt identifisert og inkludert i nettverksmetaanalysen. Vurdering av sammenlignbarhet av studiedesign belyste noen ulikheter som kan virke inn på resultatene for enkelte endepunkter i NMA. Smertenivå ved inklusjonstidspunktet er målt med ulik skala i SPIRIT-studien og TERRA-studien, og pasientene i TERRA-studien kan ha hatt kirurgisk behandling av endometriose tidligere opptil inklusjon i studien enn i SPIRIT-studiene (4 uker versus 3 måneder). Det kan ikke utelukkes at ulikhetene i studiedesign kan påvirke ITC av endometrioserelatert smerte (se tabell 4). Studiedesign vurderes likevel sammenlignbare nok som utgangspunkt for NMA. Sammenlignbarhet av pasientkarakteristika og relativ effekt vurderes i kap. 3.

## 3 PICO

### 3.1 Pasientpopulasjon

#### 3.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

De kliniske studiene SPIRIT 1 og SPIRIT 2, som ligger til grunn for refusjonssøknaden, inkluderte kvinner i alderen 18-50 år med diagnosen endometriose og med dysmenore (NRS skår  $\geq 4,0$  minst to dager og en gjennomsnittlig NMPP NRS-skår på  $\geq 2,5$ , eller gjennomsnittlig NRS-skår  $\geq 1, 25$  og NMPP NRS-skår på  $\geq 5$  i  $\geq 4$  dager, i løpet av *run-in*-perioden (35-70 dager før behandlingsperioden)).

Pasientkarakteristikker ved studiestart for SPIRIT 1 og SPIRIT 2 er vist i tabellen under.

Tabell 5 Pasientkarakteristikker ved studiestart

|                                        | SPIRIT 1     |              | SPIRIT 2     |              |
|----------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                        | Ryeqo        | Placebo      | Ryeqo        | Placebo      |
| Alder, gjennomsnitt (SD)               | 33,9 (6,30)  | 34,2 (6,56)  | 33,8 (6,73)  | 33,6 (6,49)  |
| Avstamning                             |              |              |              |              |
| Hvit (%)                               | 194 (91,5 %) | 193 (91,0 %) | 186 (90,3 %) | 183 (89,7 %) |
| Sort eller afroamerikansk (%)          | 13 (6,1 %)   | 12 (5,7 %)   | 14 (6,8 %)   | 12 (5,9 %)   |
| Tid siden kirurgisk diagnose, år, (SD) | 3,8 (3,2)    | 3,8 (3,3)    | 4,1 (3,5)    | 3,8 (3,0)    |
| Bentetthetsskår, z-skår (SD)           | 0,17 (1,1)   | 0,18 (1,1)   | 0,23 (1,1)   | 0,35 (1,0)   |
| Dysmenore, NRS-skår (SD)               | 7,2 (1,7)    | 7,1 (1,7)    | 7,1 (1,6)    | 7,0 (1,6)    |
| Ikke-menstruelle smerter (NMPP)        | 5,9 (2,0)    | 5,8 (1,8)    | 5,8 (1,9)    | 5,5 (1,9)    |
| Dyspareuni NRS-skår (SD)               | 5,7 (2,3)    | 5,7 (2,3)    | 5,5 (2,3)    | 5,3 (2,3)    |
| EHP-30 smerteskår (SD)                 | 58,3 (16,7)  | 55,5 (16,0)  | 56,2 (17,1)  | 55,0 (16,0)  |
| Bruk av smertestillende                |              |              |              |              |
| Kun ikke-opioider (%)                  | 128 (60 %)   | 137 (65 %)   | 97 (47 %)    | 97 (48 %)    |
| Opioider (%)                           | 64 (30 %)    | 52 (26 %)    | 100 (49 %)   | 95 (47 %)    |

I NMA inngår TERRA-studien og sammenligning av baseline pasientkarakteristika mellom SPIRIT 1 og 2 og TERRA er vist i tabellen under.

Tabell 6 Sammenligning av baseline pasientkarakteristika (kilde Gedeon Richter)

| Legemiddel                                            | Ryeqo                        |                                |                              |                                | Leuprorelin                          |                                  |
|-------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| Studie                                                | SPIRIT 1                     |                                | SPIRIT 2                     |                                | TERRA (D'Hooge 2019)                 |                                  |
|                                                       | Ryeqo<br>N= 212<br>Mean (SD) | Placebo<br>N= 212<br>Mean (SD) | Ryeqo<br>N= 206<br>Mean (SD) | Placebo<br>N= 204<br>Mean (SD) | Leuprorelin<br>N=89<br>Mean (95% CI) | Placebo<br>N=88<br>Mean (95% CI) |
| Age (years)                                           | 33.9 (6.3)                   | 34.2 (6.6)                     | 33.8 (6.7)                   | 33.6 (6.5)                     | 33.1 (19–45)                         | 33.5 (18–45)                     |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                              | 25.6 (6.0)                   | 26.1 (6.4)                     | 26.1 (6.5)                   | 25.8 (6.0)                     | 22.6 (17–35)                         | 23.2 (18–37)                     |
| Race, n (%)                                           |                              |                                |                              |                                |                                      |                                  |
| White                                                 | 194 (92%)                    | 193 (91%)                      | 186 (90%)                    | 183 (90%)                      | 65 (73%)                             | 64 (73%)                         |
| Black                                                 | 13 (6%)                      | 12 (6%)                        | 14 (7%)                      | 12 (6%)                        | 0 (0%)                               | 0 (0%)                           |
| Asian                                                 | N/A                          | N/A                            | N/A                          | N/A                            | 24 (27%)                             | 24 (27%)                         |
| Other                                                 | 5 (2%)                       | 7 (3%)                         | 6 (3%)                       | 9 (4%)                         | 0 (0%)                               | 0 (0%)                           |
| Geographical region                                   |                              |                                |                              |                                |                                      |                                  |
| North America                                         | 40 (19%)                     | 40 (19%)                       | 50 (24%)                     | 49 (24%)                       | N/A                                  | N/A                              |
| Europe                                                | 146 (69%)                    | 143 (67%)                      | 124 (60%)                    | 122 (60%)                      | N/A                                  | N/A                              |
| All other regions                                     | 26 (12%)                     | 29 (14%)                       | 32 (16%)                     | 33 (16%)                       | N/A                                  | N/A                              |
| Time since surgical diagnosis of endometriosis, years |                              |                                |                              |                                |                                      |                                  |
| <5 years                                              | 151 (71%)                    | 148 (70%)                      | 137 (67%)                    | 143 (70%)                      | N/A                                  | N/A                              |
| 5–10 years                                            | 61 (29%)                     | 64 (30%)                       | 69 (33%)                     | 61 (30%)                       | N/A                                  | N/A                              |
| Endometriosis onset, Mean (Min - Max)                 |                              |                                |                              |                                |                                      |                                  |
| Age (years) at onset                                  | N/A                          | N/A                            | N/A                          | N/A                            | 29.9 (15–43)                         | 30.2 (14–43)                     |
| Months since onset                                    | N/A                          | N/A                            | N/A                          | N/A                            | 38.5 (1–182)                         | 39.6 (1–278)                     |
| Bone mineral density, Z score                         |                              |                                |                              |                                |                                      |                                  |
| Lumbar spine                                          | 0.17 (1.1)                   | 0.18 (1.1)                     | 0.23 (1.1)                   | 0.35 (1.0)                     | N/A                                  | N/A                              |
| Total hip                                             | –0.01 (0.9)                  | 0.05 (0.9)                     | 0.1 (1.0)                    | 0.12 (1.0)                     | N/A                                  | N/A                              |
| Analgesic use at baseline                             |                              |                                |                              |                                |                                      |                                  |
| Only non-opioids                                      | 128 (60%)                    | 137 (65%)                      | 97 (47%)                     | 97 (48%)                       | N/A                                  | N/A                              |
| Opioids                                               | 64 (30%)                     | 52 (26%)                       | 100 (49%)                    | 95 (47%)                       | N/A                                  | N/A                              |

Alder, BMI og alder ved diagnose/tid siden diagnose var lignende for de tre studiene. Data for benmineraltetthet og bruk av analgetika ved baseline var ikke tilgjengelig fra TERRA-studien, kun for

SPIRIT-studiene. En fjerdedel av pasientene i TERRA-studien var asiater, mens SPIRIT-studiene ikke inkluderte pasienter i asiatiske land.

### **3.1.2 Norsk klinisk praksis**

Medisinske fageksperter DMP har konsultert mener at pasientpopulasjonen i SPIRIT-1 og -2 studiene samsvarer godt med den gruppen pasienter som vil være aktuelle for behandling i Norge.

Ifølge en av fagekspertene gis GnRH-analoger til pasienter i alle aldre. På bakgrunn av erfaring med bruk av Ryeqo mot myom, påpeker en av ekspertene at bivirkninger som hodepine ved oppstart og en mulig senere inntreffende effekt enn ved bruk av GnRH-analog, kan føre til at tablettbehandling med Ryeqo ville passe bedre til de litt eldre pasientene. Disse vil muligens være mer motiverte for god etterlevelse av behandlingen i påvente av effekt enn de yngste pasientene i gruppen.

Ifølge fagekspertene sidestilles ultralyd med kirurgi som diagnostisk verktøy i Norge, noe som betyr at ikke alle pasienter som er aktuelle for Ryeqo har gjennomgått kirurgi, hvor diagnose evt. kan kombineres med å fjerne endometriosevev. I tillegg påpeker en medisinsk fagekspert at pasientene i studien bruker mer opiatmer enn den aktuelle pasientpopulasjonen i Norge. Fagekspertene antar at disse forskjellene ikke er av betydning for overførbareheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis.

### **3.1.3 DMPs vurdering**

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene mener DMP at relevant pasientpopulasjon er kvinner i fertil alder med endometriose med dysmenore som har forsøkt annen behandling, og at pasientene i SPIRIT-studiene er representative for de norske pasientene.

#### *Sammenlignbarhet av pasientpopulasjonene i studiene som inngår i indirekte sammenligninger*

Basert på de baseline karakteristika som er tilgjengelig for sammenligning vurderer DMP at pasientpopulasjonene er sammenlignbare, men det er en svakhet at få karakteristika er tilgjengelig for sammenligning. Det er derfor mulig at det er forskjeller mellom populasjonene av betydning som ikke er identifisert, noe som medfører usikkerhet i resultatene fra de indirekte sammenligningene.

## **3.2 Intervensjon**

### **3.2.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis**

Tabellen under gir en oversikt over dosering og behandlingsvarighet av Ryeqo i de kliniske studiene og i norsk klinisk praksis.

Tabell 7. Karakteristikk ved Ryeqo

| Klinisk dokumentasjon (4)                           |                                                                                                             | Norsk klinisk praksis                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dosering</b>                                     | Arm A SPIRIT 1 og SPIRIT 2:<br>relugoliks 40 mg/ østradiol 1 mg/<br>noretisteron 0.5 mg<br>1 tablett daglig | Det antas at Ryeqo vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er 1 tablett daglig.                                                                                                                                                             |
| <b>Behandlingsvarighet</b>                          | 24 uker i SPIRIT 1 og SPIRIT 2.<br>104 uker i SPIRIT EXTENSION.                                             | Ifølge medisinske fageksperter vil behandlingens lengde vil trolig variere mellom 3 måneder og helt frem til menopause, men gjennomsnittlig behandlingens varighet vil trolig være omtrent 6 måneder. Det foreligger ingen restriksjoner i behandlingens lengde. |
| <b>Premedisinering og/eller samtidig behandling</b> | I den kliniske studien hadde alle pasientene gjennomgått kirurgi for å stille diagnose.                     | I Norge er ultralyd sidestilt med kirurgi for å stille diagnose, derfor vil ikke alle pasienter som er aktuelle for behandling med Ryeqo ha gjennomgått kirurgi tidligere.                                                                                       |

Basert på innspill fra medisinske fageksperter vil Ryeqo trolig hovedsakelig brukes på samme måte som GnRH-analoger, dvs. for å slå ned topper i sykdommen, mens langtidsbehandling er mindre aktuelt blant annet på grunn av bivirkninger og varierende behov over tid. Det er videre få pasienter som får gjentatt behandling med GnRH-analoger. Det foreligger ingen begrensninger på tidsbruken av Ryeqo for endometriosepasienter og behandlingens lengde vil trolig variere fra 3 måneder til flere år, med en gjennomsnittlig behandlingens lengde på omtrent 6 måneder.

Studiene SPIRIT 1 og SPIRIT 2 ligger til grunn for preparatomtalen og DMP antar Ryeqo vil bli brukt i samsvar med godkjent preparatomtale.

### 3.2.2 DMPs vurdering

Behandlingslengden vil trolig variere mye fra pasient til pasient, men basert på innspill fra de medisinske fageksperter legger DMP til grunn en gjennomsnittlig behandlingens lengde på 6 måneder for kostnadsminimeringsanalysen.

### 3.3 Komparator

#### 3.3.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 8 Karakteristikker ved komparatorene leuprorelin og goserelin

|                                                     | Klinisk dokumentasjon<br>Kun leuprorelin, TERRA-studien (5)             | Norsk klinisk praksis                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dosering</b>                                     | <b>Leuprorelin:</b><br>3,75 mg/mnd (TERRA Arm E)                        | <b>Leuprorelin:</b><br>Vanligvis 3,75 mg hver 3-4.uke<br>eller 11,25 mg hver 12. uke.<br><br><b>Goserelin:</b><br>Vanligvis 3,6 mg hver 4. uke<br>eller 10,8 mg, hver 12. uke |
| <b>Administrasjonsform</b>                          | <b>Leuprorelin:</b> subkutan injeksjon                                  | <b>Leuprorelin:</b> subkutan injeksjon<br><br><b>Goserelin:</b> implantat                                                                                                     |
| <b>Behandlingsvarighet</b>                          | <b>Leuprorelin:</b><br>24 uker                                          | <b>Leuprorelin og goserelin:</b><br>Behandling anbefales ikke over 6 måneder på grunn av fare tap av benmasse.                                                                |
| <b>Premedisinering og/eller samtidig behandling</b> | <b>Leuprorelin:</b><br>Pasientene i TERRA mottok ingen tilleggshandling | <b>Leuprorelin og goserelin:</b><br>For å lindre bivirkningene og beskytte bentettheten, anbefales tilleggshandling med lavdose østrogen-gestagen preparat.                   |

Administrering av leuprorelin i den innsendte TERRA-studien samsvarer med bruk i norsk klinisk praksis. Gedeon Richter har ikke sendt inn dokumentasjon for goserelin.

#### 3.3.2 DMPs vurdering

DMP vurderer leuprorelin og goserelin som relevante komparatorer for metodevurderingen, se kapittel 1.4. Gedeon Richter har sendt inn klinisk dokumentasjon for sammenligning av Ryeqo mot leuprorelin, men ikke mot goserelin. Leuprorelin og goserelin er begge GnRH-analoger som brukes på tilsvarende måte i norsk klinisk praksis og dermed antas å ikke ha betydelige effekt- og sikkerhetsforskjeller. Det er i tillegg leuprorelin som er den mest brukte GnRH-analogen i norsk klinisk praksis i dag, som beskrevet i kapittel 1.4, og dermed er den mest relevante komparatoren. DMP vurderer at sammenligning med leuprorelin er tilstrekkelig for metodevurderingen.

## 3.4 Kliniske utfallmål

### 3.3.3 Relativ effekt

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabellen under viser resultatene for de koprime utfallsmålene fra SPIRIT 1 og SPIRIT 2. De koprime utfallsmålene er andel pasienter som responderte etter dysmenoré-kriteriet og andel pasienter som responderte etter NMPP-kriteriet ved uke 24 eller ved behandlingsavslutning. Respondere etter dysmenoré-kriteriet er definert som pasienter som oppnår en gjennomsnittlig reduksjon i dysmenoré Numeric Rating Scale (NRS) skår på minst 2,8 poeng og ingen økning i bruk av smertestillende medisin. Respondere etter NMPP-kriteriet er definert som en gjennomsnittlig reduksjon i NMPP NRS skår på minst 2,1 og ingen økning i bruk av smertestillende medisin. NRS skår og bruk av smertestillende medisin ble registrert daglig i en e-dagbok. I Tabell 9 presenteres resultatene fra studiene. Tabellen viser at Ryego har statistisk signifikant bedre effekt sammenlignet med placebo.

Tabell 9 Endringer fra baseline i koprime endepunkt i SPIRIT 1 og 2 (Kilde: Gedeon Richter)

| Primære utfallsmål                                                                            | SPIRIT 1 |         |                                         | SPIRIT 2 |         |                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------|-----------------------------------------|----------|---------|------------------------------------------|
|                                                                                               | Ryego    | Placebo | Differanse<br>(95 % KI)<br>p-verdi      | Ryego    | Placebo | Differanse<br>(95 % KI)<br>p-verdi       |
| Andelen pasienter som responderte etter dysmenoré-kriteriet uke 24                            | 74,4 %   | 26,9 %  | 47,6 %<br>(93,27 % - 56,01%)<br><0,0001 | 75,2%    | 30,4 %  | 44,9 %<br>(36,21 % - 53,49 %)<br><0,0001 |
| Andel pasienter som responderte etter NMPP-kriteriet i uke 24                                 | 58,5 %   | 39,6 %  | 18,9 %<br>(9,52 % - 28,1 %)<br><0,0001  | 66,0 %   | 42,6 %  | 23,4 %<br>(14,0 % - 32,75 %)<br><0,0001  |
| Andelen pasienter som ikke bruker smertestillende for endometrioserelaterte smerter i uker 24 | 56,1 %   | 30,7 %  | 25,5 %<br>(16,4 % - 34,6 %)<br><0,0001  | 54,4 %   | 23,5 %  | 30,8 %<br>(21,9 % - 39,8 %)<br><0,0001   |

I SPIRIT 1 oppnådde 74 % av pasientene i Ryego-armen en gjennomsnittlig reduksjon i dysmenoré NRS skår på minst 2,8 poeng mot 27 % i placeboarmen, sammenlignet med baseline. I SPIRIT 2 hadde 75 % av pasientene i Ryego-armen tilsvarende effekt på dysmenoré-kriteriet mot 30 % i placeboarmen. Andelen pasienter som opplevde en gjennomsnittlig reduksjon i NMPP NRS skår på minst 2,1 var 58 % i Ryego armene i SPIRIT 1, mot 40 % i placeboarmen. I SPIRIT 2 opplevde 66 % av pasientene i Ryego-armen respons på NMPP NRS skår og 43 % hadde tilsvarende reduksjon i placeboarmen. Tabell 9 viser også at andelen av pasientene som gikk på smertestillende ble redusert med omtrent 31 % i begge studiene. Studien viser at Ryego reduserer smerter assosiert med endometriose sammenlignet med placebo.

### 3.3.4 Relativ effekt av Ryeqo vs. leuprorelin

På forespørsel leverte Gedeon Richter analyser av følgende effektendepunkter: dysmenoré, dyspareuni, NMPP, OPP, forbedring i EQ VAS, behandlingsrelaterte uønskede hendelser, benmineraltetthet i ryggstøyle og hofter, vasomotoriske symptomer og behandlingsavslutning uavhengig av årsak fra TERRA-studien sammenlignet med SPIRIT 1 og 2.

#### Dysmenoré

Tabell 9 oppsummerer studieresultater og resultater fra indirekte sammenligning mellom Ryeqo og leuprorelin for endring i dysmenoré NRS-skår fra baseline til uke 12.

Tabell 10 Endring i dysmenoré NRS skår fra baseline til uke 12 (kilde: Gedeon Richter)

| Studie                                       | SPIRIT 1                                              |              | SPIRIT 2                                              |              | TERRA (D'Hooghe 2019)     |              |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------|--------------|---------------------------|--------------|
| Intervensjon                                 | Relugoliks 40 mg/ østradiol 1 mg/ noretisteron 0,5 mg | Placebo      | Relugoliks 40 mg/ østradiol 1 mg/ noretisteron 0,5 mg | Placebo      | Leuprorelin 3,75 mg/måned | Placebo      |
| N                                            | 193                                                   | 189          | 186                                                   | 188          | 83                        | 81           |
| Tidspunkt                                    | Baseline til uke 12                                   |              | Baseline til uke 12                                   |              | Baseline til uke 12       |              |
| Dysmenore NRS skår endring fra baseline (SD) | -5,20 (3,09)                                          | -1,70 (2,16) | -5,10 (2,94)                                          | -1,90 (2,38) | -5,40 (1,81)              | -1,89 (2,53) |
| Mean difference (95 % KI) vs. placebo        | -3,50 (-4,03; -2,97)                                  |              | -3,20 (-3,74; -2,66)                                  |              | -3,51 (-4,18; -2,84)      |              |
| Mean difference dysmenore NRS skår (95 % KI) | Ryeqo vs. leuprorelin                                 |              |                                                       |              |                           |              |
|                                              | 0,16 (-0,61; 0,93), p=0,69                            |              |                                                       |              |                           |              |

Både Ryeqo og leuprorelin viste statistisk signifikant forbedring i dysmenoré NRS skår versus placebo fra baseline til uke 12 basert på henholdsvis SPIRIT 1 og 2 og TERRA. Indirekte sammenligning av Ryeqo og leuprorelin viste ingen statistisk signifikant forskjell.

#### Dyspareuni

Tabell 10 oppsummerer studieresultater og resultater fra indirekte sammenligning mellom Ryeqo og leuprorelin for dyspareuni endring fra baseline til uke 12.

Tabell 11 Endring i dyspareuni fra baseline til uke 12 (kilde Gedeon Richter)

| Studie                                         | SPIRIT 1                                                                          |              | SPIRIT 2                                              |              | TERRA (D'Hooghe 2019)     |              |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------|--------------|---------------------------|--------------|
| Intervensjon                                   | Relugoliks 40 mg/ østradiol 1 mg/ noretisteron 0,5 mg                             | Placebo      | Relugoliks 40 mg/ østradiol 1 mg/ noretisteron 0,5 mg | Placebo      | Leuprorelin 3,75 mg/måned | Placebo      |
| N                                              | 154                                                                               | 150          | 155                                                   | 151          | 83                        | 81           |
| Tidspunkt                                      | Baseline til uke 12                                                               |              | Baseline til uke 12                                   |              | Baseline til uke 12       |              |
| Dyspareuni B&B skala endring fra baseline (SD) | -0,60 (0,85)                                                                      | -0,50 (0,77) | -0,70 (0,76)                                          | -0,50 (0,78) | -0,92 (1,02)              | -0,54 (1,01) |
| Mean difference (95 % KI) vs. placebo          | -0,10 (-0,28; 0,08)                                                               |              | -0,20 (-0,37; -0,03)                                  |              | -0,38 (-0,69; -0,07)      |              |
| Dyspareuni B&B skala mean difference (95 % KI) | Relugoliks 40 mg/østradiol 1 mg/noretisteron 0,5 mg vs. Leuprorelin 3,75 mg/måned |              |                                                       |              |                           |              |
|                                                | 0,23 (-0,1; 0,56), p=0,18                                                         |              |                                                       |              |                           |              |

SB&B scale for SPIRIT, and B&B scale for D'Hooghe were used for Dyspareunia

Ryeqo og leuprorelin viste begge statistisk signifikant forbedring versus placebo i B&B-skala fra baseline til uke 12 basert på henholdsvis SPIRIT 2 og TERRA. I SPIRIT 1 var det ikke statistisk signifikant forskjell mellom Ryeqo og placebo for dette endepunktet. Indirekte sammenligning av Ryeqo og leuprorelin viste ingen statistisk signifikant forskjell.

#### Ikke-menstruell bekkenmerte (NMPP)

Tabell 11 oppsummerer studieresultater og resultater fra indirekte sammenligning mellom Ryeqo og leuprorelin for endring i ikke-menstruell bekkenmerte (Non-menstrual pelvic pain, NMPP) NRS-skår fra baseline til uke 12.

Tabell 12 NMPP endring fra baseline til uke 12 (kilde Gedeon Richter)

| Studie                                           | SPIRIT 1                                                                          |              | SPIRIT 2                                                          |              | TERRA (D'Hooghe 2019)        |              |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|--------------|
| Intervensjon                                     | Relugoliks<br>40 mg/<br>østradiol 1 mg/<br>noretisteron<br>0,5 mg                 | Placebo      | Relugoliks<br>40 mg/<br>østradiol 1 mg/<br>noretisteron<br>0,5 mg | Placebo      | Leuprorelin<br>3,75 mg/måned | Placebo      |
| N                                                | 193                                                                               | 189          | 186                                                               | 188          | 83                           | 81           |
| Tidspunkt                                        | Baseline til uke 12                                                               |              | Baseline til uke 12                                               |              | Baseline til uke 12          |              |
| NMPP NRS<br>skår endring<br>fra baseline<br>(SD) | -2,40 (2,59)                                                                      | -1,70 (1,94) | -2,50 (2,24)                                                      | -1,90 (2,13) | -2,18 (2,26)                 | -1,68 (1,83) |
| Mean<br>difference (95<br>% KI) vs.<br>placebo   | -0,70 (-1,16; -0,24)                                                              |              | -0,60 (-1,04; -0,16)                                              |              | -0,50 (-1,13; 0,13)          |              |
| NMPP NRS<br>skår mean<br>difference (95<br>% KI) | Relugoliks 40 mg/østradiol 1 mg/noretisteron 0,5 mg vs. Leuprorelin 3.75 mg/måned |              |                                                                   |              |                              |              |
|                                                  | -0,15 (-0,86; 0,56), p=0,68                                                       |              |                                                                   |              |                              |              |

I SPIRIT 1 og 2 viste Ryego statistisk signifikant forbedring versus placebo i NRS skår fra baseline til uke 12. I TERRA var det ikke statistisk signifikant forskjell mellom leuprorelin og placebo for dette endepunktet. Indirekte sammenligning av Ryego og leuprorelin viste ingen statistisk signifikant forskjell.

#### Generelle bekkensmerter (OPP)

Tabell 12 oppsummerer studieresultater og resultater fra indirekte sammenligning mellom Ryego og leuprorelin for endring i generelle bekkensmerter (overall pelvic pain, OPP) NRS-skår fra baseline til uke 12.

Tabell 13 OPP NRS skår endring fra baseline til uke 12 (kilde Gedeon Richter)

| Studie                                 | SPIRIT 1                                                                          |              | SPIRIT 2                                                    |              | TERRA (D'Hooghe 2019)     |              |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------|--------------|
| Intervensjon                           | Relugoliks 40 mg/<br>østradiol 1 mg/<br>noretisteron 0,5 mg                       | Placebo      | Relugoliks 40 mg/<br>østradiol 1 mg/<br>noretisteron 0,5 mg | Placebo      | Leuprorelin 3,75 mg/måned | Placebo      |
| N                                      | 193                                                                               | 189          | 186                                                         | 188          | 83                        | 81           |
| Tidspunkt                              | Baseline til uke 12                                                               |              | Baseline til uke 12                                         |              | Baseline til uke 12       |              |
| OPP NRS skår endring fra baseline (SD) | -2,60 (2,54)                                                                      | -1,60 (1,85) | -2,70 (2,18)                                                | -1,90 (2,08) | -2,58 (2,11)              | -1,71 (1,80) |
| Mean difference (95 % KI) vs. placebo  | -1,00 (-1,44; -0,56)                                                              |              | -0,80 (-1,23; -0,37)                                        |              | -0,87 (-1,47; -0,27)      |              |
| OPP NRS skår mean difference (95 % KI) | Relugoliks 40 mg/østradiol 1 mg/noretisteron 0,5 mg vs. Leuprorelin 3,75 mg/måned |              |                                                             |              |                           |              |
|                                        | -0,03 (-0,71; 0,65), p=0,94                                                       |              |                                                             |              |                           |              |

Både Ryeqo og leuprorelin viste statistisk signifikant forbedring i OPP NRS-skår versus placebo fra baseline til uke 12 basert på henholdsvis SPIRIT 1 og 2 og TERRA. Indirekte sammenligning av Ryeqo og leuprorelin viste ingen statistisk signifikant forskjell.

#### EQ VAS

Tabell 13 oppsummerer studieresultater og resultater fra indirekte sammenligning mellom Ryeqo og leuprorelin for forbedring i EQ VAS fra baseline til uke 24 for Ryeqo og fra baseline til uke 12 for leuprorelin.

Tabell 14 Endring i EQ VAS fra baseline til uke 24 for Ryeqo og uke 12 for leuprorelin (kilde Gedeon Richter)

| Studie                                         | SPIRIT 1                                                                          |               | SPIRIT 2                                                          |               | TERRA (D'Hooghe 2019)        |               |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------|---------------|
| Intervensjon                                   | Relugoliks<br>40 mg/<br>østradiol 1 mg/<br>noretisteron<br>0,5 mg                 | Placebo       | Relugoliks<br>40 mg/<br>østradiol 1 mg/<br>noretisteron<br>0,5 mg | Placebo       | Leuprorelin 3,75<br>mg/måned | Placebo       |
| N                                              | 173                                                                               | 165           | 173                                                               | 162           | 61                           | 61            |
| Tidspunkt                                      | Baseline til uke 24                                                               |               | Baseline til uke 24                                               |               | Baseline til uke 12          |               |
| EQ VAS<br>endring fra<br>baseline (SD)         | 22,80 (21,31)                                                                     | 14,00 (23,52) | 20,20 (23,68)                                                     | 12,70 (24,75) | 10,80 (32,00)                | 15,90 (27,00) |
| Mean<br>difference (95<br>% KI) vs.<br>placebo | 8,80 (4,01; 13,59)                                                                |               | 7,50 (2,31; 12,69)                                                |               | -5,10 (-15,61; 5,41)         |               |
| EQ VAS mean<br>difference (95<br>% KI)         | Relugoliks 40 mg/østradiol 1 mg/noretisteron 0,5 mg vs. Leuprorelin 3,75 mg/måned |               |                                                                   |               |                              |               |
|                                                | 13,3 (2,22; 24,38), p=0,02                                                        |               |                                                                   |               |                              |               |

Ryeqo viste statistisk signifikant forbedring i EQ VAS versus placebo fra baseline til uke 24 basert på både SPIRIT 1 og 2, mens leuprorelin ikke viste statistisk signifikant forskjell fra placebo fra baseline til uke 12 basert på TERRA. Indirekte sammenligning av Ryeqo og leuprorelin viste statistisk signifikant større økning i EQ VAS i favør Ryeqo.

### 3.3.4.1 DMPs vurdering

Analysene beskrevet over viser ingen statistisk signifikante forskjeller mellom Ryeqo og leuprorelin for endepunktene dysmenoré, dyspareuni, NMPP og OPP. For forbedring i EQ VAS var resultatene statistisk signifikante i favør Ryeqo. Målingene av EQ VAS er gjort i ulike tidsintervaller og konfidensintervallene er vide, noe som bidrar til usikkerhet i resultatene. DMP vurderer likevel at Ryeqo og leuprorelin har sammenlignbar effekt.

### 3.3.5 Uønskede medisinske hendelser

#### Behandlingsrelaterte uønskede hendelser

Tabell 14 oppsummerer studieresultater og resultater fra indirekte sammenligning mellom Ryeqo og leuprorelin for antall behandlingsrelaterte uønskede hendelser målt ved uke 24 for Ryeqo og uke 12 for leuprorelin.

Tabell 15 Antall behandlingsrelaterte uønskede hendelser fra baseline til uke 24 for Ryeqo og til uke 12 for leuprorelin (kilde Gedeon Richter)

| Studie                                                        | SPIRIT 1                                                                          |         | SPIRIT 2                                                    |         | TERRA (D'Hooghe 2019)           |         |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------|---------|
| Intervensjon                                                  | Relugoliks 40 mg/<br>østradiol 1 mg/<br>noretisteron 0,5 mg                       | Placebo | Relugoliks 40 mg/<br>østradiol 1 mg/<br>noretisteron 0,5 mg | Placebo | Leuprorelin<br>3,75<br>mg/måned | Placebo |
| N                                                             | 212                                                                               | 212     | 206                                                         | 204     | 89                              | 88      |
| Tidspunkt                                                     | Baseline til uke 24                                                               |         | Baseline til uke 24                                         |         | Baseline til uke 12             |         |
| Antall<br>behandlingsrelaterte<br>uønskede hendelser          | 86                                                                                | 73      | 112                                                         | 83      | 52                              | 44      |
| RR (95 % KI) vs.<br>placebo                                   | 1,18 (0,92; 1,51)                                                                 |         | 1,34 (1,09; 1,64)                                           |         | 1,17 [0,89; 1,53]               |         |
| RR<br>behandlingsrelaterte<br>uønskede hendelser<br>(95 % KI) | Relugoliks 40 mg/østradiol 1 mg/noretisteron 0,5 mg vs. Leuprorelin 3,75 mg/måned |         |                                                             |         |                                 |         |
|                                                               | 1,08 (0,79; 1,47), p=0,63                                                         |         |                                                             |         |                                 |         |

Det var ikke signifikant flere behandlingsrelaterte uønskede hendelser mellom behandlingsarmene i SPIRIT 1 og 2 eller i TERRA. Indirekte sammenligning viser ingen statistisk signifikant forskjell mellom Ryeqo og leuprorelin.

#### Benmineraltetthet

Tabell 15 oppsummerer studieresultater og resultater fra indirekte sammenligning mellom Ryeqo og leuprorelin i prosentvis endring i benmineraltetthet i ryggraden fra baseline til uke 24 for Ryeqo og uke 12 for leuprorelin.

Tabell 16 Endring i benmineraltetthet i ryggraden fra baseline til uke 24 for Ryego og uke 12 for leuprorelin (kilde Gedeon Richter)

| Studie                                                            | SPIRIT 1                                                                          |               | SPIRIT 2                                              |                | TERRA (D'Hooghe 2019)     |                |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| Intervensjon                                                      | Relugoliks 40 mg/ østradiol 1 mg/ noretisteron 0,5 mg                             | Placebo       | Relugoliks 40 mg/ østradiol 1 mg/ noretisteron 0,5 mg | Placebo        | Leuprorelin 3,75 mg/måned | Placebo        |
| N                                                                 | 164                                                                               | 161           | 168                                                   | 157            | 65                        | 88             |
| Tidspunkt                                                         | Baseline til uke 24                                                               |               | Baseline til uke 24                                   |                | Baseline til uke 12       |                |
| Tap av benmasse, % endring fra baseline (SD)                      | -0,76 % (2,36)                                                                    | 0,23 % (2,37) | -0,82 % (2,22)                                        | -0,02 % (2,15) | -3,90 % (2,47)            | 0,09 % (2,25)* |
| Mean difference (95 % KI) vs. placebo                             | -0,99 (-1,50; -0,48)                                                              |               | -0,80 (-1,27; -0,33)                                  |                | -3,99 (-4,76; -3,23)      |                |
| Mean difference tap av benmasse, % endring fra baseline (95 % KI) | Relugoliks 40 mg/østradiol 1 mg/noretisteron 0,5 mg vs. Leuprorelin 3,75 mg/måned |               |                                                       |                |                           |                |
|                                                                   | 3,1 (2,26; 3,94), p<0,01                                                          |               |                                                       |                |                           |                |

\*Bone mineral density was not measured in the placebo group in D'Hooghe (assumed unchanged) and was imputed from the placebo group data from Spirit 1 & 2.

Tabell 16 oppsummerer studieresultater og resultater fra indirekte sammenligning mellom Ryego og leuprorelin i prosentvis endring i benmineraltetthet i hofte fra baseline til uke 24 for Ryego og uke 12 for leuprorelin.

Tabell 17 Endring i benmineraltetthet i hofte fra baseline til uke 24 for Ryeqo og uke 12 for leuprorelin (kilde Gedeon Richter)

| Studie                                                            | SPIRIT 1                                                                          |              | SPIRIT 2                                              |               | TERRA (D'Hooghe 2019)     |                |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------|---------------|---------------------------|----------------|
| Intervensjon                                                      | Relugoliks 40 mg/ østradiol 1 mg/ noretisteron 0,5 mg                             | Placebo      | Relugoliks 40 mg/ østradiol 1 mg/ noretisteron 0,5 mg | Placebo       | Leuprorelin 3,75 mg/måned | Placebo        |
| N                                                                 | 164                                                                               | 161          | 169                                                   | 157           | 65                        | 88             |
| Tidspunkt                                                         | Baseline til uke 24                                                               |              | Baseline til uke 24                                   |               | Baseline til uke 12       |                |
| Tap av benmasse, % endring fra baseline (SD)                      | -0,24% (1,85)                                                                     | 0,10% (2,01) | -0,49% (1,94)                                         | -0,11% (1,83) | -2,30% (2,06)             | -0,01% (1,92)* |
| Mean difference (95 % KI) vs. placebo                             | -0,34 (-0,76; 0,08)                                                               |              | -0,38 (-0,79; 0,03)                                   |               | -2,29 (-2,93; -1,65)      |                |
| Mean difference tap av benmasse, % endring fra baseline (95 % KI) | Relugoliks 40 mg/østradiol 1 mg/noretisteron 0,5 mg vs. Leuprorelin 3,75 mg/måned |              |                                                       |               |                           |                |
|                                                                   | 1,93 (2,23; 2,63), p<0,01                                                         |              |                                                       |               |                           |                |

\*Bone mineral density was not measured in the placebo group in D'Hooghe (assumed unchanged) and was imputed from the placebo group data from Spirit 1 & 2.

Både Ryeqo og leuprorelin viste statistisk signifikant nedgang i benmineraltetthet i ryggraden sammenlignet med placebo etter henholdsvis 24 og 12 uker. For benmineraltetthetsmålinger i hofte gav leuprorelin en statistisk signifikant nedgang sammenlignet med placebo etter 12 uker, mens Ryeqo viste ingen signifikant nedgang forhold til placebo etter 24 uker. Placebo-armen som leuprorelin er sammenlignet med er imputert fra SPIRIT-studiene, da det ikke ble gjort benmineraltetthetsmålinger i placeboarmen i TERRA-studien. Indirekte sammenligninger viste at Ryeqo gav signifikant mindre nedgang i benmineraltetthet i både ryggrad og hofte sammenlignet med leuprorelin.

#### Vasomotoriske symptomer

Tabell 17 oppsummerer studieresultater og resultater fra indirekte sammenligning mellom Ryeqo og leuprorelin i antall og andel pasienter med vasomotoriske symptomer fra baseline til uke 24 for Ryeqo og til uke 12 for leuprorelin.

Tabell 18 Antall og andel pasienter med vasomotoriske symptomer fra baseline til uke 24 for Ryeqo og til uke 12 for leuprorelin (kilde Gedeon Richter)

| Studie                                                    | SPIRIT 1                                                                          |           | SPIRIT 2                                                    |          | TERRA (D'Hooghe 2019)           |         |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------|---------|
| Intervensjon                                              | Relugoliks 40 mg/<br>østradiol 1 mg/<br>noretisteron 0,5 mg                       | Placebo   | Relugoliks 40 mg/<br>østradiol 1 mg/<br>noretisteron 0,5 mg | Placebo  | Leuprorelin<br>3,75<br>mg/måned | Placebo |
| N                                                         | 212                                                                               | 212       | 206                                                         | 204      | 89                              | 88      |
| Tidspunkt                                                 | Baseline til uke 24                                                               |           | Baseline til uke 24                                         |          | Baseline til uke 12             |         |
| Antall pasienter<br>(%) med<br>vasomotoriske<br>symptomer | 22 (10,4%)                                                                        | 21 (9,9%) | 28 (13,6%)                                                  | 7 (3,4%) | 25 (28,0%)                      | 4 (5%)  |
| RR (95 % KI) vs.<br>placebo                               | 1,05 (0,59; 1,85])                                                                |           | 3,96 (1,77; 8,86)                                           |          | 6,18 (2,24; 17,03)              |         |
| RR vasomotoriske<br>symptomer (95 %<br>KI)                | Relugoliks 40 mg/østradiol 1 mg/noretisteron 0,5 mg vs. Leuprorelin 3,75 mg/måned |           |                                                             |          |                                 |         |
|                                                           | 0,29 (0,1; 1,65), p=0,03                                                          |           |                                                             |          |                                 |         |

Ryeqo viste en signifikant høyere relativ risiko for vasomotoriske symptomer enn placebo i SPIRIT 2, mens i SPIRIT 1 var det ingen signifikant forskjell mellom Ryeqo og placebo i løpet av 24 uker. Leuprorelin viste en signifikant høyere relativ risiko for hetetokter enn placebo i løpet av 12 uker i TERRA-studien. Indirekte sammenligning mellom Ryeqo og leuprorelin viste en signifikant lavere relativ risiko for hetetokter med Ryeqo enn leuprorelin.

#### Behandlingsavbrudd

Tabell 18 oppsummerer studieresultater og resultater fra indirekte sammenligning mellom Ryeqo og leuprorelin for behandlingsavbrudd uavhengig av årsak fra baseline til uke 24 for Ryeqo og til uke 12 for leuprorelin.

Tabell 19 Antall og andel pasienter med behandlingsavbrudd uavhengig av årsak fra baseline til uke 24 for Ryeqo og til uke 12 for leuprorelin (kilde Gedeon Richter)

| Studie                                            | SPIRIT 1                                                                          |            | SPIRIT 2                                              |            | TERRA (D'Hooghe 2019)     |            |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------|------------|---------------------------|------------|
| Intervensjon                                      | Relugoliks 40 mg/ østradiol 1 mg/ noretisteron 0,5 mg                             | Placebo    | Relugoliks 40 mg/ østradiol 1 mg/ noretisteron 0,5 mg | Placebo    | Leuprorelin 3,75 mg/måned | Placebo    |
| N                                                 | 212                                                                               | 212        | 208                                                   | 204        | 92                        | 89         |
| Tidspunkt                                         | Baseline til uke 24                                                               |            | Baseline til uke 24                                   |            | Baseline til uke 12       |            |
| Antall (%) som avslutter behandling uansett grunn | 31 (14,6 %)                                                                       | 38 (17,9%) | 34 (16,3%)                                            | 39 (19.1%) | 16 (17,4%)                | 14 (15,7%) |
| RR (95 % KI) vs. placebo                          | 0,82 (0,53; 1,26)                                                                 |            | 0,86 (0,56; 1,30)                                     |            | 1,11 (0,57; 2,13)         |            |
| RR avslutte behandling uansett grunn (95 % KI)    | Relugoliks 40 mg/østradiol 1 mg/noretisteron 0,5 mg vs. Leuprorelin 3,75 mg/måned |            |                                                       |            |                           |            |
|                                                   | 0,76 (0,37; 1,56), p=0,45                                                         |            |                                                       |            |                           |            |

Relativ risiko for å behandlingsavbrudd uavhengig av årsak var ikke signifikant forskjellig fra placebo, verken for Ryeqo eller leuprorelin. Indirekte sammenligning viste ingen signifikant forskjell mellom Ryeqo og leuprorelin.

### 3.3.5.1 DMPs vurdering

Analysene beskrevet over viser ingen statistisk signifikante forskjeller mellom Ryeqo og leuprorelin for endepunktene behandlingsrelaterte uønskede hendelser og behandlingsavbrudd uavhengig av årsak. Tidshorisonten for måling av endepunktene var 24 uker for Ryeqo og 12 uker for leuprorelin. Lengre tidshorisont vil trolig kunne føre til flere rapporterte uønskede hendelser eller behandlingsavbrudd, hvilket underbygger at Ryeqo ikke er signifikant forskjellig fra leuprorelin. For vasomotoriske symptomer og tap av benmasse var resultatene statistisk signifikant i favør av Ryeqo til tross for ulik tidshorisont. Pasientene i leuprorelin-armen mottok ikke *add back*-behandling, som kan motvirke vasomotoriske symptomer og tap av benmasse. DMP vurderer at det er sannsynlig at dette kan forklare noe av forskjellen mellom de to behandlingene. DMP vurderer derfor at Ryeqo og leuprorelin har sammenlignbar sikkerhet.

## 4 Økonomisk analyse

For å estimere kostnadseffektiviteten av Ryeqo, har Gedeon Richter levert en kostnad-per-QALY analyse hvor Ryeqo sammenlignes med GnRH-analoger for behandling av pasienter med endometriose som tidligere har mottatt medisinsk eller kirurgisk behandling. Medisinske fageksperter DMP har vært i kontakt med har gitt innspill på at Ryeqo vil bli anvendt på samme måte som GnRH-analoger i norsk klinisk praksis. Utfra foreliggende dokumentasjon vurderer DMP at Ryeqo har sammenlignbar effekt og sikkerhet som dagens behandling med GnRH-analoger, og har utført en kostnadsminimeringsanalyse av Ryeqo sammenlignet med GnRH-analoger.

DMP har ikke vurdert den innsendte kostnad-per-QALY analysen. Modellen og dens input og antagelser er derfor ikke validert og den kan ikke automatisk godtas i andre metodevurderinger.

### 4.1.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Tabell 20. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

| Behandling                                          | Paknings-<br>størrelse<br>og form | Dose (mg)                                                   | Kostnad<br>pr.<br>pakning<br>(NOK) | Hyppighet            | Legemiddel-<br>kostnader<br>pr. år (NOK) |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|
| Ryeqo<br>(relugoliks/<br>noretisteron/<br>østrogen) | 28 tabletter                      | 40 mg relugoliks<br>1 mg østrogen<br>0,5 mg<br>noretisteron | 946,24                             | En tablett<br>daglig | 12 335,-                                 |
| <i>Komparatoralternativer (GnRH-analoger)</i>       |                                   |                                                             |                                    |                      |                                          |
| Procren<br>(leuprorelin)                            | Injeksjon                         | 3,75 mg                                                     | 1 084,48                           | Hver 4. uke          | 16 376,-                                 |
|                                                     |                                   | 11,25 mg                                                    | 2 785,44                           | Hver 12. uke         | 12 829,-                                 |
| Zoladex<br>(goserelin)                              | Implantat                         | 3,6 mg                                                      | 969,-                              | Hver 4. uke          | 14 869,-                                 |
|                                                     |                                   | 11,25 mg                                                    | 2 845,-                            | Hver 12. uke         | 13 118,-                                 |

#### DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger til grunn maks. AUP ekskludert mva. for Ryeqo, Procren og Zoladex i kostnadsminimeringsanalysen.

#### **4.1.2 Andre relevante kostnader**

For behandling med GnRH-analoger må pasientene motta hormonell støttebehandling for å motvirke tap av benmasse, i tillegg skal injeksjonene settes av helsepersonell.

##### **Andre relevante legemiddelkostnader**

Ved behandling med GnRH analoger over 6 mnd må pasienten stå på tilleggsbehandling med østrogen, gjerne som lavdose østrogen-gestagen preparat for å motvirke tap av benmasse og benskjørhet. Hormontillegg brukes også for å lindre bivirkninger ved kortere behandling enn 6 mnd. Bruken av hormonelle tillegg vil derfor variere utfra pasientens bivirkningsprofil og behandlingens lengde. **I Feil! Fant ikke referanse kilden.** gis en oversikt over kostnadene forbundet med aktuell støttebehandling for behandling med GnRH-analogaer ifølge Legeforeningen og medisinsk fagekspert (1).

Tabell 21. Kostnader relatert til hormonell støttebehandling ekskludert mva (kilde:Leggemiddelsok.no (6))

| Legemidler                                                | Pakningsstørrelse og form | Dose (mg)                                                     | Kostnad pr. pakning (NOK) | Kostnad per måned      |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| Estalis (noretisteron og østrogen)                        | 24 plaster                | Østradiol 0,51 mg, noretisteronacetat 4,8 mg                  | 705,-                     | 220,-                  |
| Estradot (østrogen) med Mirena/Levosert (levonorgestrel)  | 24 plaster                | 50µg                                                          | 323,-                     | 101,-                  |
| Progynova (østrogen) med Mirena/Levosert (levonorgestrel) | 3*28 tabletter og         | 1 mg                                                          | 77,-                      | 77,-                   |
| Lenzetto (østrogen) med Mirena/Levosert (levonorgestrel)  | 1,53 mg spraydose         | 90 µl                                                         | 112,-                     | 60,-                   |
| Mirena (levonorgestrel)                                   | Spiral                    | 52 mg                                                         | 1 171,-                   | Engangsutgift per 5 år |
| Levosert(levonorgestrel)                                  | Spiral                    | 52 mg                                                         | 784,-                     | Engangsutgift per 5 år |
| Primolut (noretisteron)                                   | 30 tabletter              | 5 mg                                                          | 54,-                      | 54,-                   |
| Activell/Cliovell (noretisteron og østrogen)              | 28 tabletter              | Østrogen 1 mg<br>Noretisteron 0,5 mg                          | 208,-                     | 222,-                  |
| Indivina (medroksyprogesteron og østrogen)                | 28 tabletter              | Østradiolvalerat 1-2 mg<br>Medroksyprogesteronacetat 2,5-5 mg | 265,-                     | 284,-                  |
| Livial (tibolon)                                          | 3*28 tabletter            | 2,5 mg                                                        | 173,-                     | 62,-                   |

Ifølge medisinske fageksperter benyttes de transdermale legemidlene hyppigst.

### DMPs vurdering

Kostnadene forbundet med tilleggsbehandlingen vil variere basert på pasientens bivirkningsprofil og om det brukes for å motvirke benskjørhet, i tillegg til at det varierer basert på hvilke legemidler pasienter bruker. DMP presenterer derfor ikke en kostnad for hormontillegg, men belyser mulige ekstrakostnader hormontillegg medfører i Tabell 21.

### Administrasjonskostnader

Hos pasienter som mottar behandling med leuprorelin (Procren) eller goserelin (Zoladex) skal injeksjonen settes av helsepersonell. Derfor vil det påløpe en kostnad for administrering av disse

legemidlene. Denne kostnaden er beregnet til å være 219 kr per injeksjon, og hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase (7).

### 4.1.3 Kostnadssammenligning

Kostnadene presentert under, i **Feil! Fant ikke referansekilden.**, representerer kostnader for den gjennomsnittlige behandlingstiden på 6 mnd. For komparator vil antall injeksjoner være 6 for dosene som tar hver 4. uke og 2 for dosene som tar hver 12. uke.

Tabell 22 Kostnadssammenligning ved 6 måneders behandling \* 6 injeksjoner \*\* 2 injeksjoner (8)

| Kostnader                    | Intervensjon | Komparator          |                       |                    |                      |
|------------------------------|--------------|---------------------|-----------------------|--------------------|----------------------|
|                              | Ryeqo        | Procren<br>3,75 mg* | Procren<br>11,25 mg** | Zoladex<br>3,6 mg* | Zoladex<br>10,8 mg** |
| Legemiddelkostnad            | 6 168,-      | 7 049,-             | 6 035,-               | 6 296,-            | 6 165,-              |
| Administrasjonskostnad       | 0,-          | 1 314,-             | 438,-                 | 1 314 -            | 438,-                |
| Totalt                       | 6 168,-      | 8 363,-             | 6 473,-               | 7 610,-            | 6 603,-              |
| Differanse ved bruk av Ryeqo | -            | - 2 196,-           | - 306                 | - 1 442            | - 435                |

Utfra dette vil Ryeqo være kostnadsbesparende sammenlignet med behandling med komparatorerne. Inkludering av kostnader for hormontillegg (Tabell 21) kommer i tillegg for komparatorerne, og vil ytterligere styrke denne konklusjonen.

## 4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

Det er ikke beregnet absolutt prognosetap i denne metodevurderingen. Basert på data fra kliniske studier, beskrivelser av sykdomsforløp og samtaler med pasientforening mener DMP at det er

tilstrekkelig dokumentert at symptomene på endometriose kan være sterkt funksjonsnedsettende smerter som kan hindre deltakelse i arbeidsliv og utdanning og i stor grad prege hverdagen. DMP vurderer at endometriose oppfyller krav om alvorlighet i blåreseptforskriften.

## 5 Budsjettberegninger

### 5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Ryeqo ved endometriose i Norge

Det anslås at om lag 10 % av alle kvinner i fertil alder har endometriose (1), men mange kvinner er asymptomatiske (2), dermed er en sikker prevalens vanskelig å fastslå. Tall hentet fra helsedirektoratets statistikk viser at 6 030 kvinner hadde diagnostisert endometriose i 2023 (9). Basert på disse prevalenstillene og tall for befolkningsvekst på 1,27 % fra Statistisk sentralbyrå (SSB) (10) har Gedeon Richter beregnet at 6 421 pasienter vil søke behandling for endometriose i år 5 av analysen.

Tabell 23 Pasienter aktuelle for endometriosebehandling (kilde: Gedeon Richter)

| År               | År 1  | År 2  | År 3  | År 4  | År 5  |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Antall pasienter | 6 106 | 6 184 | 6 262 | 6 341 | 6 421 |

Basert på innspill fra medisinske fagekspert har Gedeon Richter estimert hvor mange av disse som vil ta i bruk Ryeqo eller GnRH-analoger i scenarioet der Ryeqo får innvilget refusjon og dersom Ryeqo ikke får innvilget refusjon. Tallene er presentert i Tabell 23.

Tabell 24 Gedeon Richter sitt estimat av andel som vi ta i bruk legemiddelet (kilde: Gedeon Richter)

|                                | År 1  | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|--------------------------------|-------|------|------|------|------|
| Dersom Ryeqo får refusjon      |       |      |      |      |      |
| Ryeqo                          | 1 %   | 4 %  | 7 %  | 10 % | 14 % |
| GnRH-analoger                  | 7,2 % | 6 %  | 5 %  | 4 %  | 3 %  |
| Dersom Ryeqo ikke får refusjon |       |      |      |      |      |
| Ryeqo                          | 0 %   | 0 %  | 0 %  | 0 %  | 0 %  |
| GnRH-analoger                  | 8 %   | 8 %  | 8 %  | 8 %  | 8 %  |

På grunn av administrasjonsform og at *add-back* er inkludert i Ryeqo tror medisinske fagekspert og brukere at flere vil ønske å prøve ut Ryeqo enn de som bruker GnRH-analoger idag, men hvor mange pasienter er vanskelig å anslå. DMP mener at anslaget fra Gedeon Richter, på 14 %, virker rimelig.

Ifølge tall DMP har innhentet fra Helsedirektoratet mottok 716 kvinner behandling med GnRH-analoger i 2023, som tilsvarer en andel på omtrent 10 % av den totale populasjonen. DMP

oppjusterer på bakgrunn av dette at 10 % av kvinner med endometriose vil behandles med GnRH-analoger dersom Ryeqo ikke får refusjon.

Basert på dette, har DMP lagt til grunn at mellom 100 og 900 pasienter årlig vil få behandling med Ryeqo dersom Ryeqo innvilges forhåndsgodkjent refusjon, se Tabell 25. Dette er et anslag på høyde med Gedeon Richter sitt anslag.

Tabell 25. Antall pasienter de første fem årene

|                                                                                                  | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Ryeqo, dersom Ryeqo blir refundert              | 61   | 247  | 438  | 634  | 899  |
| Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med GnRH-analoger, dersom Ryeqo blir refundert      | 440  | 374  | 313  | 254  | 193  |
| Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med GnRH-analoger, dersom Ryeqo IKKE blir refundert | 611  | 618  | 626  | 643  | 642  |

## 5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har beregnet utgifter per pasient per år. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.), er udiskonterte og antar behandling med en varighet på 6 måneder.

Tabell 26. Legemiddelutgifter per pasient per år for Ryeqo og GnRH-analoger. Maks. AUP. inkl. mva. Udiskontert.

|                                             | Intervensjon |                 | Komparator       |                |                 |
|---------------------------------------------|--------------|-----------------|------------------|----------------|-----------------|
|                                             | Ryeqo        | Procren 3,75 mg | Procren 11.25 mg | Zoladex 3,6 mg | Zoladex 10,8 mg |
| <b>Pris 6 mnd. behandling</b>               | 7 709,-      | 8 811,-         | 7 544,-          | 7 870,-        | 7 706,-         |
| <b>Administrasjonskostnader injeksjoner</b> | -            | 1 314           | 438,-            | 1 314          | 438,-           |
| <b>Totalt</b>                               | 7 709,-      | 10 125,-        | 7 982,-          | 9 184,-        | 8 144,-         |

DMP legger til grunn at prisen for komparator er gjennomsnittet av de fire alternativene i Tabell 26, som er 8 859 NOK. Hormonbehandling vil kunne komme i tillegg for komparator, men de er ikke inkludert i denne analysen. Inkludering av disse kostnadene vil være i favør av intervensjonen Ryeqo.

## 5.3 Budsjettkonsekvenser

### 5.3.1 Budsjettkonsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 25 i Kap. 5.1, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Kap. 5.2.

De estimerte budsjettvirkningene for folketrygdens legemiddelbudsjett ved forhåndsgodkjent refusjon av Ryeqo er presentert i Tabell 27

Tabell 27. Forventet budsjettvirkning på folketrygdens legemiddelbudsjett av Ryeqo til behandling av endometriose (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

|                                  | År 1              | År 2            | År 3           | År 4             | År 5             |
|----------------------------------|-------------------|-----------------|----------------|------------------|------------------|
| <b>Ryeqo blir refundert</b>      | 4 368 209         | 5 217 389       | 6 149 409      | 7 137 692        | 8 640 178        |
| <b>Ryeqo blir ikke refundert</b> | 5 412 849         | 5 474 862       | 5 545 734      | 5 616 606        | 5 687 478        |
| <b>Budsjettvirkning</b>          | <b>-1 044 640</b> | <b>-257 473</b> | <b>603 675</b> | <b>1 521 086</b> | <b>2 952 700</b> |

#### Konklusjon for folketrygdens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene for folketrygdens legemiddelbudsjett er estimert til omtrent 3 millioner NOK i det femte budsjettåret basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

## 6 Konklusjon

DMP mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

DMP mener at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen og budsjettvirkningene.

Budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett for å innføre Ryeqo er under DMPs fullmaktsgrense.

## Referanser

1. Endometriose [Internett]. [sitert 12. juni 2024]. Tilgjengelig på:  
<https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-gynekologi/endometriose/>
2. T14.4 Endometriose | Legemiddelhåndboka [Internett]. [sitert 12. juni 2024]. Tilgjengelig på:  
<https://www.legemiddelhandboka.no/T14.4/Endometriose>
3. Endometriose [Internett]. 2019 [sitert 12. juni 2024]. Tilgjengelig på:  
<https://www.helsenorge.no/sykdom/underliv/endometriose/>
4. Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, mfl. 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). The Lancet. juni 2022;399(10343):2267–79.
5. D’Hooghe T, Fukaya T, Osuga Y, Besuyen R, López B, Holtkamp GM, mfl. Efficacy and safety of ASP1707 for endometriosis-associated pelvic pain: the phase II randomized controlled TERRA study. Hum Reprod Oxf Engl. mai 2019;34(5):813–23.
6. Legemiddelsøk [Internett]. [sitert 15. august 2024]. Legemiddelsøk. Tilgjengelig på:  
<https://www.legemiddelsok.no:443/>
7. Statens legemiddelverk [Internett]. [sitert 8. september 2023]. Enhetskostnadsdatabase - Legemiddelverket. Tilgjengelig på: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/metodevurdering-av-legemidler/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>
8. Medisin - Felleskatalogen [Internett]. [sitert 6. august 2024]. Tilgjengelig på:  
<https://www.felleskatalogen.no/medisin/>
9. Helsedirektoratet [Internett]. [sitert 6. august 2024]. Aktivitet i somatiske sykehus, spesialisthelsetjenesten. Tilgjengelig på: <https://www.helsedirektoratet.no/statistikk/statistikk-fra-npr/aktivitet-somatiske-sykehus>
10. SSB [Internett]. [sitert 6. august 2024]. 01222: Endringer i befolkninga i løpet av kvartalet, for kommunar, fylke og heile landet (K) 1997K4 - 2024K1. Statistikkbanken. Tilgjengelig på:  
<https://www.ssb.no/system/>

# Vedlegg 1: Brukerinnspill

**Brukerinnspill Ryeqo via Questback 21.06.2024**

- Hvilket legemiddel og sykdom/diagnose gjelder innspillet?
  - Ryeqo, behandling av endometriose
- Hvilke informasjonskilder er innspillet i dette skjemaet basert på?
  - -
- Hvordan har foreningen innhentet personlige erfaringer?
  - -
- Utdyp gjerne hvordan dere har innhentet erfaringene
  - Endometrioseforeningen har over mange år mottatt tilbakemeldinger fra pasienter i form av enkeltsamtaler, men også ved større likepersonssamlinger og fagdager. I tillegg har Endometrioseforeningen en lukket medlemsgruppe hvor eksperter (helsepersonell) kan stille spørsmål. Vi har også en "spør eksperter"-funksjon, hvor medlemmene kan stille spørsmål direkte til helsepersonell. Vi har ikke ansett det som nødvendig å nedsette en fokusgruppe eller å lage en spørreundersøkelse, da vi har mye informasjon tilgjengelig allerede.
- Hvordan påvirker sykdommen pasientens daglige liv?
  - Pasienter opplever endometriose og adenomyose veldig ulikt. Noen har lite eller ingen plager, mens alt for mange dessverre er ekstremt plaget – så plaget at dette går ut over deres studie, arbeids- og sosiale liv. Flere faller helt eller delvis utenfor studie- og arbeidslivet. Sykdommen utarter seg ulikt fra person til person, men symptomene som de fleste rapporterer om er: store smerter ved menstruasjon og eggløsning, kraftige eller uregelmessige blødninger, symptomer på irritabel tarm, utmattelse, smerter ved samleie, smerter ved vannlating og avføring. Mange rapporter også kroniske bekken smerter gjennom hele syklus, ufrivillig barnløshet, og kvalme og oppkast ved menstruasjon.
- Hvordan påvirker sykdommen dagliglivet til pårørende?
  - Som nevnt tidligere påvirker ikke endometriose kun kvinnen som er direkte rammet selv. For de med tenåringsjenter i hus, kan det medføre økt oppfølging og fravær fra jobb for foresatte. Endometrioseforeningen blir kontaktet av mange rådvile foresatte som ikke vet hvordan de skal gjøre situasjonen bedre for sin datter. Partnere til en syk kvinne får ofte en større

belastning i hjemmet med dagligdagse gjøremål og som omsorgspersoner, noe som igjen kanskje fører til økt fravær fra jobb. Spesielt hvis det er barn involvert. Mange forteller sykdommen påvirker parforholdet i stor grad, og at de føler seg som en belastning for sin partner. Der det er barn involvert, får dessverre barna i noen tilfeller ikke den oppfølgingen de trenger fra mor. Noen kvinner må sykmelde seg/over på sosiale stønader for å kunne ivareta barna sine. Vi har også blitt kontaktet av kvinner som forteller at der parforholdet har tatt slutt, har de ikke god nok helse til å ha så mye omsorg/samvær med barna som de skulle ønske.

- Gir sykdommen noen spesifikke plager som det er spesielt viktig å redusere eller ha kontroll med?
  - Ja, alle følgende symptomene kan påvirke livskvaliteten på en merkbar måte: store smerter ved menstruasjon og eggøsning, kraftige eller uregelmessige blødninger, symptomer på irritabel tarm, utmattelse, smerter ved samleie, smerter ved vannlating og avføring. Mange rapporter også kroniske bekken smerter gjennom hele syklus, ufrivillig barnløshet, og kvalme og oppkast ved menstruasjon.
- Hvilken (klinisk) nytte opplever dere at dagens behandling har?
  - Generelt er det varierende fra kvinne til kvinne hvilken behandling som har best effekt. Behandling av denne pasientgruppen krever mye prøving og feiling og må tilpasses individuelt ut fra smerte- og symptom bilde. Vi har kategorisert de mest vanlige behandlingsmetodene vi har tilgjengelig i dag.
- Hvilke bivirkninger opplever dere at dagens behandling har?
  - Bivirkningene pasientene hyppigst rapporter til oss er:

Hormonell prevensjon (p-piller, spiral osv):

- Humørsvingninger, nedstemthet/depresjon, vekstforstyrrelser, nedsatt seksuallyst, kviser, kvalme osv.

Smertestillende

- NSAIDs: Ved langvarig bruk kan brukeren få nedsatt fertilitet/utfordringer med å bli gravid. Dette er en bekymring mange kontakter oss for da de allerede frykter de har nedsatt fertilitet som følge av sykdommen. Mange

endometriosepasienter er så plaget, og har så lite effekt av smertestillende at de kanskje selvmediserer ut over anbefalt dose, noe som er bekymringsfullt med tanke på mer alvorlige bivirkninger.

Reseptbelagte smertestillende: Avhengighet, behov for å øke dosen raskt som følge av tilvenning og at effekten minsker.

GnRH-analoger:

- Hetetokter, nedstemthet/depresjon, hodepine, kvalme, vektoppgang, vektnedgang, leddsmerter, benskjørhet, hjerte- og karsykdommer, nedsatt seksuallyst, fravær av eggøsning etter opphør, generell følelse av kroppslig endring.
- Hvilke praktiske fordeler har dagens behandling?
  - De praktiske fordelene ved dagens behandling vil variere fra pasient til pasient, og selvfølgelig også med tanke på hvor i landet du bor og hvilken helseregion du tilhører. Pasientene er prisgitt helsepersonells kompetanse for diagnostiseringen, oppfølgingen og behandlingen de mottar. Med mer kunnskap rundt de ulike behandlingsformene og nasjonale retningslinjer, vil flere pasienter kunne behandles i egen helseregion enn hva som gjøres i dag, og flere vil kunne fanges opp tidlig i sykdomsløpet for å gi pasientene så gode forutsetninger for så gode liv som mulig.
- Hvilke praktiske ulemper har dagens behandling?
  - Her viser vi til svar gitt i de foregående spørsmålene.
  - De praktiske ulempene ved dagens behandling er veldig variert og beror på alvorlighetsgrad av symptom- og sykdomsbilde, samt hvilken behandling pasientene mottar, hvilken effekt de har av behandlingen, og eventuelle bivirkninger. Generelt sett rapporterer pasientene om misnøye og utfordringer rundt legemiddelutgifter, og at det er lite som er på blå resept når det gjelder behandling av endometriose. For noen gjør utgiftene for legemidlene at de avstår fra behandling som følge av dårlig økonomi. Dette gjelder spesielt pasienter som mottar sosiale stønader, og det er kanskje spesielt viktig at akkurat disse blir behandlet med aktuelle legemidler. Som nevnt tidligere, påvirker manglende effekt av legemidler, sammen med sykdommen, at flere faller utenfor skole- og yrkesliv. Dette er en alvorlig konsekvens både for

pasientene selv og for samfunnet. Som følge av at kompetansen er så variert nasjonalt, får mange pasienter reiseutgifter som følge av at de må reise til et annet sykehus (kanskje på andre siden av landet) for behandling og oppfølging. Deler av dette kompenseres av HELFO, men det er da en utgift som må kompenseres av staten. Spesielt når det gjelder behandling ved GnRH analoger, rapporter pasientene om utfordringer knyttet til bivirkninger og det å finne en god balanse mellom GnRH analog og ad-back. Mange pasienter må derfor oppsøke helsepersonell hyppigere.

- Hvilke forventninger har dere til det nye legemiddelet?
  - Med Ryeqo får pasientene «alt i ett», og legemiddelet vil derfor være enklere å ta for den enkelte, noe som vil kunne resultere i at flere faktisk gjennomfører behandlingen de er satt på. Med «alt i ett» legemiddel som pasienten kan ta selv, vil det også kunne bli mindre belastning på helsevesenet og mindre reiseutgifter både for pasientene og staten. Hvor mange som vil benytte seg av preparatet vil avhenge av om det blir på blå resept. De som har behov for denne type preparat er gjerne de som er hardest rammet, og hvor annen behandling ikke har gitt ønsket effekt. Det er ofte disse pasientene som står utenfor skole- og yrkesliv, og som har dårligere økonomi som følge av det.
- Har foreningen kontakt med brukere som har personlig erfaring med det nye legemidlet, for eksempel gjennom kliniske studier?
  - Nei
- Hvilken (klinisk) nytte opplever dere at det nye legemidlet har?
  - -
- Hvilke bivirkninger mener dere det nye legemidlet har?
  - -
- Hvilke praktiske fordeler har det nye legemidlet?
  - -
- Hvilke praktiske ulemper har det nye legemidlet?
  - -
- Oppgi eventuell annen informasjon om erfaringer med legemidlet og sykdommen som DMP bør kjenne til
  - Ikke relevant
- Har andre enn pasienter, pårørende eller medlemmer av foreningen vært involvert i arbeidet med dette i dette innspillet?

- Nei
- Oppgi eventuelle selskaper eller organisasjoner som har pasientforeningen økonomisk støtte de siste to årene.
  - Endometrioseforeningen mottar støtte fra Bufdir, samt bingomidler fra Max Spill formål. Kavli fondet (januar 2022)
- Hvilken forening har utarbeidet dette innspillet?
  - Endometrioseforeningen
- Navn på kontaktperson
  - Elisabeth Raasholm Larby
- E-post til forening
  - [elisabeth@endometriose.no](mailto:elisabeth@endometriose.no)
- Telefonnummer til forening
  - 92069659

## Vedlegg 2: Litteratursøk

Litteratursøket ble gjort i henhold til PRISMA i Embase og PubMed, pragmatiske søk ble gjort i Google og Google Scholar, ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP, EU Clinical Trials Register, samt referanselister i identifiserte studier. Søket ble gjennomført 8. april 2022 og oppdatert 1. desember 2022.

PICO for litteratursøket er gjengitt i tabellen under.

Tabell 28 PICO for systematisk litteratursøk (kilde Gedeon Richter)

| PICOS Item                     | Review Scope                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Population</b>              | Premenopausal women with a clinically confirmed diagnosis of EM who are experiencing EM-associated pain (no restrictions on definitions of pain severity <sup>a</sup> ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Intervention</b>            | RELUGOLIX-CT 40 mg with add-back therapy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Comparators<sup>b</sup></b> | <p><b>Inclusions: Limit to the following</b></p> <p><b>Pharmacological treatments:</b></p> <p><b>Analgesics</b></p> <p><b>Hormonal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Combined and progestin-only contraceptives,</li> <li>- LNG-IUS,</li> <li>- GnRH agonists with or without add-back therapies,</li> </ul> <p><b>Surgical treatments:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Laparotomy</li> <li>- Endometrial Ablation Techniques</li> </ul> <p><b>Control groups:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Placebo</li> </ul> <p><b>Exclusions:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GnRH antagonists (Elagolix, Linzagolix, Oligolix etc.)</li> <li>- Any other class of drugs, for eg: anaesthetics, hemorheological agents etc.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Outcomes</b>                | <p><b>Efficacy outcomes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysmenorrhea (DYS)</li> <li>- Dyspareunia (DYSP)</li> <li>- Non-menstrual pelvic pain (NMPP),</li> <li>- Overall pelvic pain (OPP),</li> <li>- Endometriosis health profile (EHP), overall and by domain subscale</li> <li>- Health-related quality of life (HRQoL) using the generic measures (like SF-36, EQ-5D, NHP, WHOQOL-BREF, The DukeHealth Profile, 15D, QLI) or endometriosis specific measures (like EHP-30, EHP-5) or self developed specific scales like Colwell scale, Bodner scale, etc)</li> </ul> <p><b>Safety outcomes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prevalence of adverse events (AEs),</li> <li>- Prevalence of serious adverse events (SAEs),</li> <li>- Prevalence of fatal AEs,</li> <li>- Bone mineral density (BMD) loss,</li> <li>- Prevalence of hot flashes,</li> <li>- Change in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) from baseline</li> </ul> <p><b>Tolerability outcomes:</b></p> |

| PICOS Item          | Review Scope                                                                                                           |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Discontinuation (all-cause),</li> <li>- Discontinuation due to AEs</li> </ul> |
| <b>Study Design</b> | Comparative randomized controlled trials (versus placebo or active control)                                            |

**Keys:** AEs=Adverse events; BMD=Bone mineral density; CT=Combined therapy; DYS=Dysmenorrhea; DYSP=Dyspareunia; EHP=Endometriosis health profile; EM=Endometriosis; GnRH=Gonadotropin-releasing hormone; LDL-C=Low-density lipoprotein cholesterol; LNG-IUS=Levonorgestrel intrauterine system; NSAIDs=non-steroidal anti-inflammatory drugs; OPP=Overall pelvic pain; SAEs=Serious adverse events, SOC=Standard of Care

a: The SLR will be broad with no restriction on the type of pain.

b: Only therapeutic classes that are currently recommended for the treatment of UF-related bleedings will be considered of interest.

To uavhengige personer identifiserte studier basert på tittel og sammendrag og overenstemmelser ble løst ved å konsultere en tredje person. Fulltekstartikler ble vurdert og inkludert på tilsvarende måte og årsaker til eventuell eksklusjon ble notert. Tabellen under gir en oversikt over studieseleksjonskriterier.

Tabell 29 Predefinerte kriterier for studieseleksjon (kilde Gedeon Richter)

| Parameter                                         | Inclusion Criteria                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Exclusion criteria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Population</b>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Premenopausal women with a clinically confirmed diagnosis of EM,</li> <li>- Women with EM-associated pain (no restriction applied on pain severity)</li> </ul>                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asymptomatic women with EM,</li> <li>- Studies without specific results for the EM population</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Intervention &amp; Comparators<sup>a</sup></b> | <p>Trials including below listed treatments used to manage EM-associated pain (as listed in <b>Feil! Fant ikke referanseikilden.</b>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analgesics</li> <li>- Surgery</li> <li>- GnRH agonists</li> <li>- Hormonal treatments</li> <li>- Placebo</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosing studies in which no control or comparator is used,</li> <li>- Studies comparing different operative methods (i.e., microsphere sizes, types of sutures),</li> <li>- Studies comparing complimentary therapies (i.e., yoga, physical activity, diet, mindfulness, pelvic floor physiotherapy)</li> <li>- Studies reporting data related to other GnRH antagonists (elagolix, linzagolix, oligolix etc.)</li> <li>- Studies reporting data related to any other class of drug (For eg: anaesthetics, hemorheological agents etc.)</li> </ul> |
| <b>Outcomes</b>                                   | Studies aiming to assess the efficacy/safety of the included                                                                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trials without any outcome of interest</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Parameter            | Inclusion Criteria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Exclusion criteria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | treatments and reporting at least one of the efficacy outcomes of interest (i.e., DYS, DYSP, NMPP, OPP, EHP) or safety outcomes                                                                                                                                                                                                                | - Trials only reporting surgical-related outcomes (i.e., surgical pain, post-surgery pain)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Study design</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCTs that are comparative and prospective,</li> <li>- Accepted control groups will be placebo or active control</li> <li>- No restriction on type of statistical hypothesis (e.g., non-inferiority trials)</li> </ul>                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cross-over trials (due to the potential reversibility of EM treatments),</li> <li>- Non-comparative trials,</li> <li>- Preclinical/non-human studies,</li> <li>- Clinical trials without publicly available or published results,</li> <li>- Study protocols,</li> <li>- Observational studies,</li> <li>- Reviews (SLR, meta-analysis, network meta-analysis, narrative reviews, scoping reviews, etc.)</li> <li>- Descriptive studies (case report, case series),</li> <li>- Expert opinions, editorials, letters to editors</li> </ul> |
| <b>Other reasons</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Study type</i>: Original publications only</li> <li>- <i>Language</i>: No restriction (except for searches conducted in Google and Google Scholar that were limited to English)</li> <li>- <i>Time restriction</i>: No restriction</li> <li>- <i>Geographical scope</i>: No restriction</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Language: N/A</li> <li>- Time restriction: N/A</li> <li>- Geographical scope: N/A</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

**Keys:** CT=Combined therapy; DYS=Dysmenorrhea; DYSP=Dyspareunia; EHP=Endometriosis health profile; EM=Endometriosis; N/A=Not applicable, NMPP=Non-menstrual pelvic pain; OPP=Overall pelvic pain; RCTs=Randomized controlled trials; SLR=Systematic literature review, SOC=Standard of Care.

a: The review will not be limited to studies only involving the intervention of interest (Relugolix-CT). Any trial including a comparison involving Relugolix-CT or a comparator of interest will be considered.

Data ble ekstrahert av en person og validert av en andre person uavhengig av første uttrekk. Data ble ekstrahert per studiearm, og i tilfeller der flere publikasjoner forelå for samme studie ble all informasjon fra alle publikasjonene ekstrahert for å komplettere. Tabellen under gir en oversikt.

Tabell 30 Datauttrekk fra inkluderte studier (kilde Gedeon Richter)

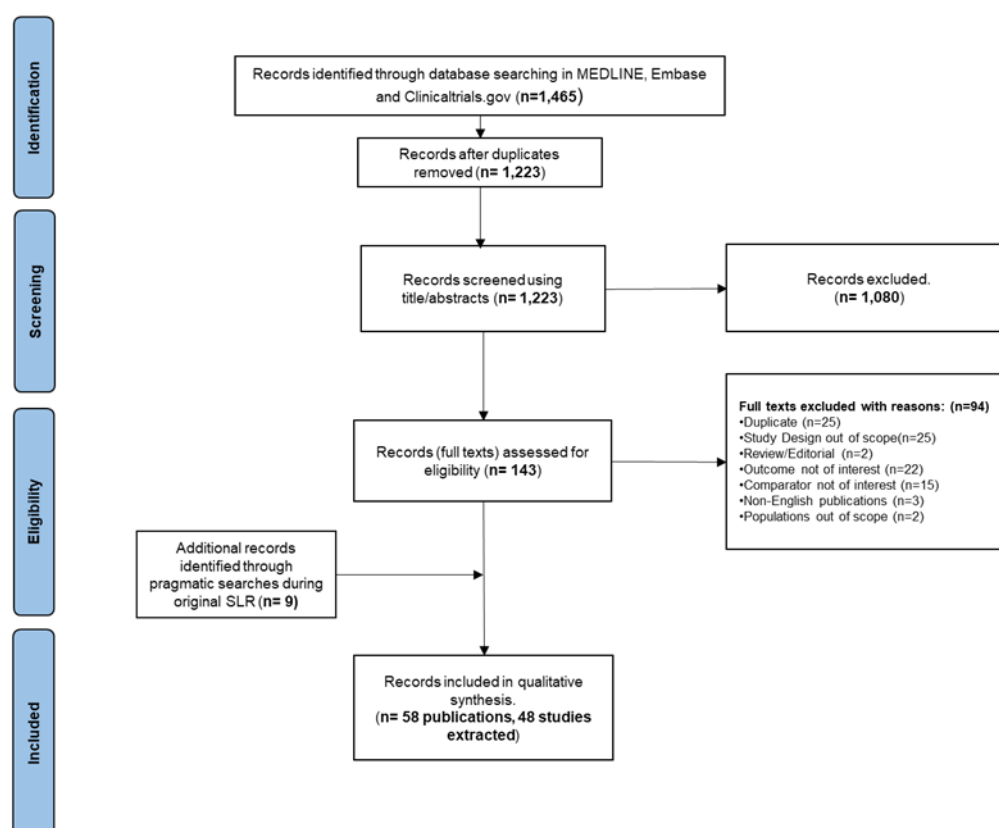
| Category                        | Outcomes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>General information</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reference (first author, year of publication)</li> <li>- ClinicalTrials.gov identifier (if available)</li> <li>- Study name (if applicable)</li> <li>- Type of publication (i.e., conference proceeding, original article, poster)</li> <li>- Geographic regions (region and/or country[ies])</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Trial methods</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trial phase</li> <li>- Masking type</li> <li>- Start and end date of trial (from patient enrollment to study completion)</li> <li>- Study duration (screening phase, run-in phase, treatment phase, follow-up phase)</li> <li>- Patients disposition (number of patients randomized, number of patients who discontinued)</li> <li>- Type of analysis for efficacy and safety outcomes (intention to treat, per protocol, full analysis set)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Study population</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Targeted age</li> <li>- Eligibility criteria (key inclusion and exclusion criteria)</li> <li>- Study population as defined by the trialists</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Baseline characteristics</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- BMI</li> <li>- Percentage of patients with prior surgery</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Outcomes<sup>a</sup></b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primary end point(s)</li> <li>- Secondary end point(s)</li> <li>- Type of outcomes (i.e., dichotomous, or continuous outcome)</li> <li>- Reported units for continuous outcomes (e.g., change from baseline, least square [LS] mean, standard error [9], mean, standard deviation [SD], treatment group difference versus control (95% confidence intervals [4]), p-value)</li> <li>- Reported units for dichotomous (e.g., frequencies [n, %], responder definitions, point estimates [odds ratio – OR, risk ratio - RR, hazard ratio - HR] along with 95% CI and p-value)</li> <li>- Scale measures (e.g., scale used, range of scores, direction of the scale, etc.)</li> <li>- Evaluated population/sub-population for each outcome</li> <li>- Overserved treatment effect (i.e., favoring active treatment or control)</li> <li>- Available time points (i.e., timing of evaluation)</li> <li>- Surgery rates following medical therapy (how many patients had to undergo surgery following medical therapy during trial's follow-up [or afterwards if long-term extension studies])</li> </ul> |
| <b>Interventions</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Number of treatment arms</li> <li>- Product name</li> <li>- Add-back therapy (yes, no)</li> <li>- Type of add-back therapy (if any)</li> <li>- Type of control (active control, placebo)</li> <li>- Dose regimen</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Category                                            | Outcomes                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comedications (drugs allowed during trials, use of concomitant analgesics [i.e., opioids, non-steroidal anti-inflammatory drugs])</li> <li>- Treatment history (i.e., naïve, or prevalent users; if prevalent users, number of previous lines of therapy)</li> </ul> |
| <b>Baseline characteristics of the participants</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age</li> <li>- Race/ethnicity</li> <li>- Pain at baseline, with tool used</li> <li>- EHP at baseline (overall and by subscore), with tool used</li> <li>- BMD score at baseline</li> <li>- LDL-C level at baseline</li> </ul>                                        |

Studiene ble kvalitetsvurdert basert på Cochranes risk-of-bias verktøy av en person og validert av en annen person.

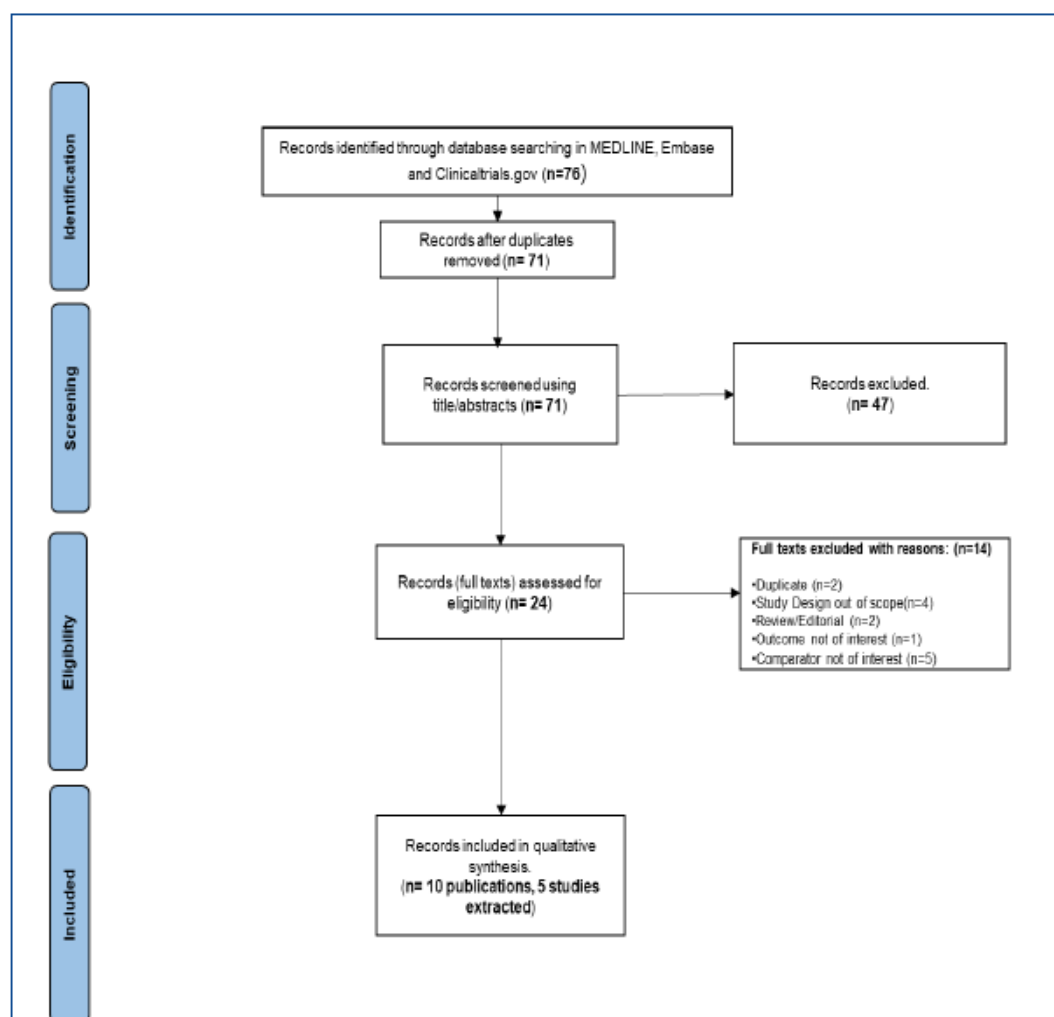
## Resultater

PRISMA flytdiagrammet under viser seleksjonsprosessen



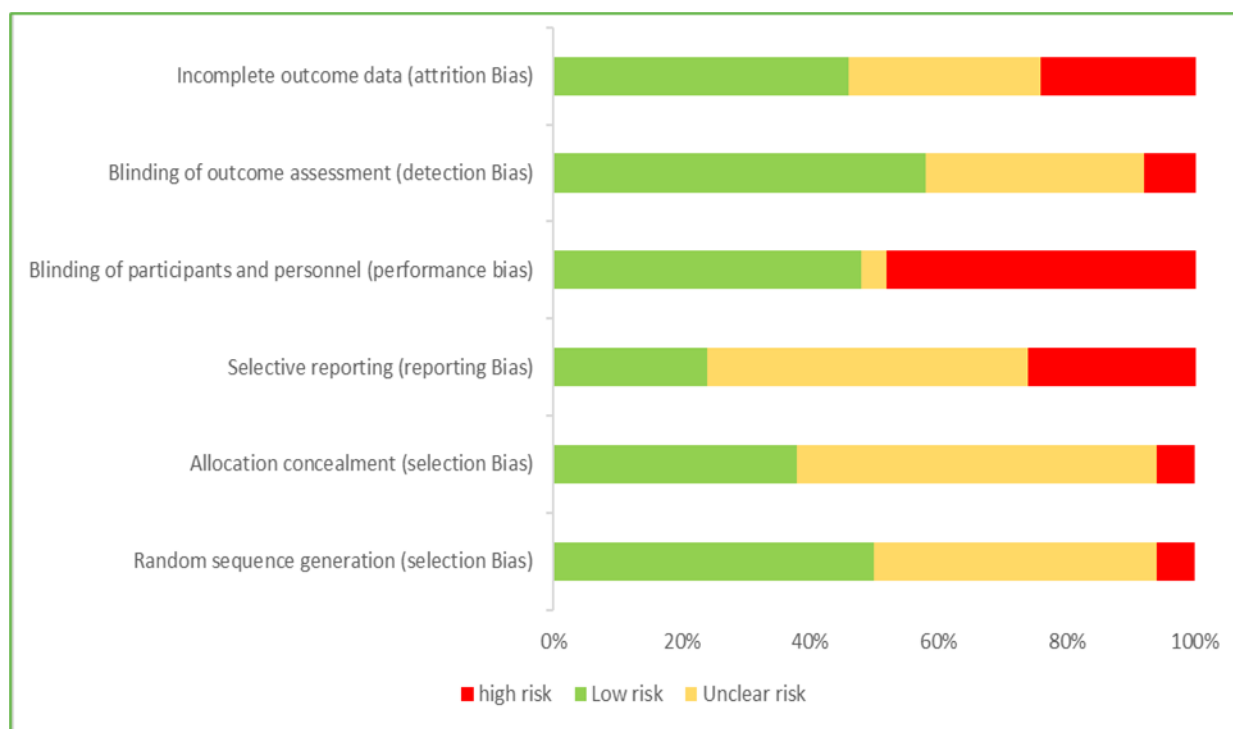
Figur 1 PRISAM flytdiagram (kilde Gedeon Richter)

Totalt omfattet søket 58 publikasjoner hvorav 48 unike studier med til sammen 9700 pasienter, fra ulike geografiske lokasjoner. Det oppdaterte søket sammen med det det pragmatiske litteratursøket identifiserte ytterligere fem studier som vist under.



Figur 2 Oppdatert litteratursøk, PRISMA flytdiagram (kilde Gedeon Richter)

En andel studier ble klassifisert å ha høy risiko for skjevheter, som vist i figuren under.



Figur 3 Kvalitetsvurdering av inkluderte studier (kilde Gedeon Richter)

Seks utfallsmål relatert til effekt var hovedfokuset i denne sammenhengen (DYS, DYSP, NMPP, OPP, EHP and HRQoL), og åtte relatert til uønskede hendelser og tolerabilitet (prevalence of AEs, prevalence of SAEs, prevalence of fatal AEs, change from baseline in BMD, prevalence of hot flashes, change from baseline in LDL-C, discontinuation due to AEs and all-cause discontinuation).

Gedeon Richter viste oversikt over hvilke studie som rapporterte hvilke utfallsmål (ikke vist her) og hvilke typer smerteskala som ble anvendt i de ulike studiene. Totalt ble ni ulike skalaer anvendt for å måle dysmenoré (DYS), dyspareuni (DYSP) eller bekkenmerte (NMPP) (ikke vist her).

### DMPs vurdering

Litteratursøket var basert på et tidligere søk som ble oppdatert i desember 2022. Søket var omfattende, med relevante inklusjonskriterier og PICO, og Gedeon Richter har ettersendt relevant informasjon på forespørsel. DMP mener litteratursøket er relevant for denne metodevurderingen.

## Vedlegg 3: Evidenssyntese – statistisk analyse

### Statistisk modell

Det ble etablert to analysenettverk for henholdsvis OPP og TPP.

Studienivåresultater ble inkludert i en Bayesiansk nettverksmetaanalyse med Markov chain Monte Carlo (MCMC) simulering og random effektmodeller. Fixed effektmodeller ble testet i scenarioanalyser.

Binære endepunkter ble uttrykt som oddsratio (OR) og beregningene gjennomført på logskala med tilhørende standardfeil (SE) i en Bayesiansk hierarkisk binomial modell med logit link funksjon. For å estimere varians mellom studier ble det anvendt en svakt informativ prior  $\sigma \sim U(0, 2)$ . I sensitivitetsanalyser ble en empirisk informativ prior testet for variansen med et gjennomsnitt på -3,2 og SE på 1,88 basert på Turner et al (2012).

### Konvergens

Etter 5000 iterasjoner som burn-in, ble tre MCMC kjeder med 50 000 iterasjoner anvendt for hovedanalyse. Konvergens ble vurdert basert på NICE TSD 2 og visualisert med traceplott, densityplott og Gelman-Rubinsplott. Resultatene fra NMA ble presentert som balansediagram og individuelle behandlinger rangert basert på SUCRA-skår.

### Utfallsmål

De fleste utfallsmål ble rapportert på kontinuerlig skala som gjennomsnitt ved vurdering etter behandling eller gjennomsnittlig endring fra baseline basert på flere ulike smerteskalaer for endometriose. Disse resultatene ble derfor konvertert til oddsratio på logaritmisk skala med følgende formel

$$\ln(OR) = \frac{\pi}{\sqrt{3}} SMD$$

Denne metoden var anbefalt av Cochrane håndbok.

Resultater som ikke ble rapportert på kontinuerlig skala ble beskrevet å bli konvertert til et anvendbart format. I tilfeller der OPP basert på NRS-skala og TPP basert på B&B skala ble rapportert som ordinal utfallsvariabel, ble en terskel på <4 brukt for å klassifisere resultatene til responder/ikke-responder. Denne definisjonen var basert på innspill fra rådgivende panel og en verdi <4 representerte ingen eller mild smerte.

I tilfeller der en slik omregning ikke var mulig, ble studien ekskludert fra evidenssyntesen.

Resultater som ble rapportert som gjennomsnitt ved vurdering etter behandling ble konvertert til endring fra baseline som anbefalt av NICE TSD 2 med følgende formel

$$y_{ik}^A = y_{ik}^{(b)} - y_{ik}^{(a)}$$

der  $y_{ik}^{(b)}$  er baselineverdien og  $y_{ik}^{(a)}$  er verdien registrert etter behandling.

I tilfeller der resultater ble rapportert som figurer, ble WebPlotDigitizer anvendt for å ekstrahere numeriske data.

### Modelltilpasning

Statistisk tilpasning (fit) ble vurdert basert på *residual deviance*, som posteriort gjennomsnitt av *residual deviance* og antallet inkluderte datapunkter. Deretter ble Deviance Information Criterion (DIC) benyttet, der en predefinert terskel på fem poeng ble brukt for å gradere forskjell mellom modeller.

**Konsistens**

Node-splitting ble beskrevet som metode for å vurdere konsistens mellom direkte og indirekte evidens. Nettverkene inneholdt ingen lukkede loop og konsistens kunne ikke vurderes.

**Sammenlignbarhet av studiedesign**

Se avsnitt 2.3.1 og tabell 4 i rapporten.

**Sammenlignbarhet av pasientkarakteristika**

Se avsnitt 3.1.1 og tabell 6 i rapporten.

**DMPs vurdering**

Analysemetoden er beskrevet på en transparent måte og følger kjent metodelitteratur.

For at omregning av rapporterte resultater skal kunne vurderes valide, er det nødvendig med beskrivelse av publiserte resultater og omregnede resultater slik at dette kan etterprøves.

PICO for NMA var sterkt begrenset i forhold til PICO for litteratursøket, og Gedeon Richter leverte resultater kun for ett utfallsmål. DMP etterspurte analyser på flere utfallsmål basert på det som ble identifisert i litteratursøket.

DMP vurderer at relevante studier for intervensjon og komparator har blitt identifisert og inkludert i nettverksmetaanalysen. Vurdering av studiedesign, inklusjons- og eksklusjonskriterier samt baseline pasientkarakteristika mellom studiene støtter antagelsen om *exchangeability* og sammenlignbarhet, se oversiktstabeller (Tabell 4 og 6). DMP vurderer derfor at evidenssyntesens antagelser er tilstrekkelig belyst, og at nettverksmetaanalysen kan være utgangspunkt som kilde til relativ effekt mellom Ryeqo og leuprorelin.

Videre vurdering av PICO og usikkerhet i analysene belyses i kapittel 3.