REGIONERNAS SAMVERKANSMODELL FÖR LÄKEMEDEL

Relugolix/östradiol/noretisteron (Ryeqo) vid endometrios

Tidig bedömningsrapport 2023-11-24

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Relugolix, i kombination med östradiol och noretisteron (sannolikt handelsnamn Ryeqo®).
Nyhetsbeskrivning	Ny indikation; första GnRH-antagonist vid behandling mot endometrios. Gedeon Richter ansöker om godkännande för behandling av kvinnor med endometrios med sin produkt Ryeqo® (relugolix i kombination med östradiol och noretisteron). Produkten är redan godkänd i EU för behandling av kvinnor i fertil ålder med måttliga till svåra symtom relaterade till myom. I USA är produkten godkänd för behandling av endometriosrelaterade besvär (1). Elagolix, en GnRH-receptorantagonist i likhet med relugolix, är i singelterapi godkänd för behandling av endometriosrelaterade besvär i USA (2). Dessa substanser minskar frisättningen av lutropin (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH) och därmed östradiol och progesteron. I Sverige används GnRH-receptor agonister för att erhålla motsvarande effekt på hormonspegeln.
Klassificering	ATC-kod: H01C
Företag	Gedeon Richter
Indikation, förväntad	Målgruppen för den aktuella kombinationsprodukten är enligt Gedeon Richter kvinnor i fertil ålder med medelsvår till svår smärta till följd av endometrios och som tidigare behandlats farmakologiskt eller kirurgiskt (2).
Verkningsmekanism	Smärta vid endometrios beror på extrauterin växt av endometrievävnad, med bland annat nybildning av blodkärl och smärtfibrer, samt sekundära organlesioner och lokal inflammation. Eftersom tillväxtintensiteten påverkas av cirkulerande könshormoner, förväntas endometriossmärtan kunna lindras genom att man supprimerar den normala periodiska insöndringen av östrogen och progesteron. Relugolix framkallar ett sådant reversibelt klimakterieliknande tillstånd genom att minska frisättningen av LH och FSH från hypofysen. För att kompensera oönskade effekter av för låga hormonkoncentrationer kombineras relugolix med östradiol och noretisteron (add-back) (1).
Dosering, förväntad	I fas 3-studierna har patienterna behandlats med 40 mg relugolix, 1mg östradiol och 0,5 mg noretisteron dagligen. Det är samma dosering som idag används för behandling av myom. Publicerade resultat finns från studier där patienter med endometrios har behandlats under upp till 24 veckor (3).
Administreringssätt	Produkten är formulerad som tablett. I studierna har patienterna tagit tabletterna i hemmet, utan övervakning av studiepersonal.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: oktober 2022 (2). Tidpunkt för förväntat godkännande: Fjärde kvartalet 2023 PRIME: ☐ Särläkemedelsstatus EU: ☐ Accelerated assessment: ☐ Godkänt på andra marknader: Nej ☐ Ja ☒ Var? USA
Berörd vårdverksamhet	Förskrivning förväntas från gynekologiska mottagningar.

Försäljningssätt	Recept ☒ Rekvisition ☐ Smittskydd recept ☐
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Gedeon Richter avser att marknadsföra även den aktuella produkten under handelsnamnet Ryeqo®. Priset enl FASS-text för Ryeqo® (nuvarande indikation myom, samma dosering) är 1092 SEK för 28 dagar, 3027 SEK för 3 x 28 dagar. Prissättningen för produkten med aktuell indikation är än så länge inte offentligt känd.
Behov av specifik diagnostik	Ja ☐ Nej ☒
Sjukdomen	
Förekomst	Endometrios kan påvisas hos cirka 10 procent av alla kvinnor i fertil ålder, men dess svårighetsgrad och inverkan på livskvalitén varierar kraftigt. Prevalensen skiljer sig även mellan olika populationer, med högre andelar bland kvinnor som utreds för ofrivillig barnlöshet och bland tonåringar med dysmenorré (4). Symtomgivande endometrios är mer sällsynt efter menopausen.
Sjukdomens svårighetsgrad	Endometrios orsakar i många fall smärtor i buk och bäcken; även kraftig dysmenorré och dyspareuni är vanliga. Smärtorna kan vara mycket intensiva och svårbehandlade. Patienter kan också besväras av exempelvis dysuri, dyschezi och subfertilitet. Endometriosrelaterad fibros kan leda till organpåverkan i buk och bäcken. Besvären debuterar ofta i samband med puberteten (5). Långvariga smärtor vid endometrios ökar även risken för psykiska besvär såsom kronisk trötthet, depression och ångesttillstånd samt minskad arbetsrelaterad produktivitet och nedsatt livskvalitet (6).
Nuvarande behandling	Behandlas barn ☒ och/eller vuxna ☒ Behandlingen av endometrios består av akut och kronisk smärtlindring, hormonsuppression, vanligen i syfte att uppnå amenorré och anovulation, kirurgi samt kompletterande stödåtgärder. Smärtlindringen sker i första hand med paracetamol och NSAID, i svåra fall även med opioider. Långsiktig smärtbehandling kan stödjas med SSRI, amitriptylin, gabapentin eller pregabalin, fysioterapeutiska åtgärder samt råd om lämplig kost och fysisk aktivitet. Som hormonell behandling rekommenderas i första hand kombinationspreparat för antikonception, hormonspiral, gestagener och GnRH-agonister (se ovan). Kirurgisk behandling (resektion av invasiva endometriosförändringar, i vissa situationer även hysterektomi eller ooforektomi) kan vara ett alternativ vid svåra besvär som inte svarar på läkemedelsbehandling (7, 8). **Vårdprogram:** Del 9. Hormonbehandling vid endometrios 210216 (sfog.se) Del 10 A. Smärtbehandling vid endometrios. Huvudavsnitt 201204 (sfog.se)

Vetenskaplig dokumentation

	NCT 03931915 (9)	**SPIRIT 1** (NCT03204318) (3)	**SPIRIT 2** (NCT03204331) (3)	**SPIRIT 1- och 2-förlängning** (NCT03654274) (baserat på konferensabstract) (10)
Typ av studie	Randomiserad, dubbelblind, ”double-dummy”, multicenterstudie med aktiv kontroll i fas 3. Non-inferiority-design	Randomiserad, kontrollerad, dubbelblindad multicenterstudie i fas III. Studien har också en run-in-period med placebobehandling.		Öppen enarmad förlängning av SPIRIT 1 och 2.
Status	Avslutad	Avslutad	Avslutad	Pågående
Antal patienter	335	1105 patienter påbörjade run-in-perioden. Av dessa randomiserades 638 till en av tre behandlingsarmar.	1069 patienter påbörjade run-in-perioden. Av dessa randomiserades 623 till en av tre behandlingsarmar.	802
Patientpopulation Inklusion, urval	• Kvinnor med regelbundna menstruationer, ≥20 år. • Endometriosdiagnos (diagnos fastställd antingen kirurgiskt, med MR eller ultraljud eller kliniskt) • Moderat dysmenorré/pelvissmärta (minst 3 poäng på Biberoglu och Behrmans (B&B) skala och pelvissmärta med VAS>30)	• Premenopausala kvinnor (18–50 år) med kirurgiskt/ direkt visuellt diagnosticerad endometrios, med eller utan histologisk bekräftelse eller endast histologisk diagnos fastställd under de senaste 10 åren • Numerical Rating Scale[2] (NRS) för dysmenorré ≥4,0 i minst 2 dagar under run-in-perioden och medel-NRS för icke-mentruationsrelaterad pelvissmärta >2,5 eller medel-NRS för icke-menstruationsrelaterad pelvissmärta på 1,25 med skattningar på minst 5,0 under minst 4 dagar under run-in-perioden. • Användning av icke-hormonell antikonception under studien		Patienter rekryterades direkt från SPIRIT 1 och 2
Exklusion, urval	• Behandling med vissa läkemedelsklasser • Genomgången hysterektomi eller oofrektomi • Andra förklaringar till nedre buksmärta	• Pelvissmärta förklarad av annat tillstånd än endometrios • Påtagligt placebosvar under run-in-perioden • Ej responderat på GnRH-receptorantagonist/-agonist/medroxyprogesteron (partiell respons utgör inte ett exklusionskriterium) • Bone Mineral Density (BMD) z-score <-2,0		

	Allvarlig kardiovaskulär, hepatisk, hematologisk eller renal sjukdom	• Behandling med antidepressivum som satts in eller förändrats under föregående 3 månader • Graviditet eller amning		
Intervention/behandling	Relugolix 40 mg dagligen + injektion av leuprorelinplacebo var 4:e vecka i 24 veckor	Grupp 1: Relugolix 40 mg + östradiol 1 mg + noretisteron 0,5 mg dagligen i 24 veckor (n=212)	Grupp 1: Relugolix 40 mg + östradiol 1 mg + noretisteron 0,5 mg dagligen i 24 veckor (n=206)	Relugolix 40 mg + östradiol 1 mg+ noretisteron 0,5 mg under två år
Jämförelsearm /-ar	Relugolixplacebo dagligen + injektion av leuprorelin var 4:e vecka i 24 veckor	Grupp 2: Relugolix 40 mg + östradiol/noretisteron-placebo dagligen i 12 veckor, följt av kombination som i grupp 1 i 12 veckor (n=211) Grupp 3: Relugolixplacebo + östradiol/noretisteron-placebo dagligen i 24 veckor (n=212)	Grupp 2: Relugolix 40 mg + östradiol/noretisteron-placebo dagligen i 12 veckor, följt av kombination som i grupp 1 i 12 veckor (n=206) Grupp 3: Relugolixplacebo + östradiol/noretisteron-placebo dagligen i 24 veckor (n=204)	Ingen
Resultat Primär utfallsvariabel Punktskattning (95-procent-konfidensintervall)	VAS[1]-graderad pelvissmärta: Medelvärdesdifferens (relugolix minus leuprorelin) +4,9 (1,2 till 8,7); noninferiority konstateras	**Dysmenorré** i vecka 24: Andel responders (minst 2,8 poängs minskning på skattningsskalan NRS[2]): **47,6 % fler i grupp 1 än i grupp 3 (39,3-56,0 %)** **Icke-menstruationsrelaterad pelvissmärta** i vecka 24: Andel responders (minst 2,1 poängs minskning på skattningsskalan NRS) **18,9 % fler i grupp 1 än i grupp 3 (9,5–28,2 %)**	**Dysmenorré** i vecka 24: Andel responders (minst 2,8 poängs minskning på skattningsskalan NRS[2]): **44,9 % fler i grupp 1 än i grupp 3 (36,2–53,5 %)** **Icke-menstruationsrelaterad pelvissmärta** i vecka 24: Andel responders (minst 2,1 poängs minskning på skattningsskalan NRS) **23,4 % fler i grupp 1 än 3 (14,0–32,8 %)**	Andel responders avseende NRS för dysmenorré och användning av analgetika vid v 52: 84,8 % Andel responders avseende NRS för icke-menstruationsrelaterad pelvissmärta och användning av analgetika vid v 52: 73,3 % Samma utfallsmått kommer framledes att redovisas avseende resultat vid 104 veckors-behandling
Sekundär utfallsvariabel (urval) Punktskattning (95-procentigt konfidensintervall)	Differens i medel-VAS för dysmenorré mellan relugolix och leuprorelin: 1,08 (KI 0,23-1,94 p) Differens i medel-VAS för icke-menstruationsrelaterad smärta	Differens mellan grupp 1 och 3 i medel-NRS[2] för dysmenorré vid v 24: **-3,3 (-3,8 till -2,8)** Differens mellan grupp 1 och 3 i medel-NRS[2] för icke-menstruationsrelaterad pelvissmärta från vid v 24:	Differens mellan grupp 1 och 3 i medel-NRS[2] för dysmenorré vid v 24: **-3,2 (-3,7 till -2,7)** Differens mellan grupp 1 och 3 i medel-NRS[2] för icke-menstruationsrelaterad pelvissmärta från vid v 24:	Följande anges som sekundära utfallsmått men resultat redovisas ej: • EHP-30 poäng avseende smärta

	mellan relugolix och leuprorelin: 1,35 (0,48-3,19)	**-0,9 (95 % KI -1,4 till -0,4)** Differens mellan grupp 1 och 3 i medel-NRS[2] för dyspareuni vid v 24: **-0.7 (-1,3 till -0,1)** Differens i andel patienter som använde opioidanalgetika vid v 24 mellan grupp 1 och 3: **9,4 % (2,0–16,8 %)**	**-0,7 (-1,2 till -0,3)** Differens mellan grupp 1 och 3 i medel-NRS[2] för dyspareuni vid v 24: **-0.5 (-1,0 till -0,0)** Differens i andel patienter som använde opioidanalgetika vid v 24 mellan grupp 1 och 3: **15,9 % (7,5–24,2 %)**	• Användning av analgetika /opioider • BMD
Säkerhet	TEAEs (Treatment Emergent Adverse Events) vanligare i leuprorelingruppen än i relugolixgruppen (95,5 % jmf med 90,1 %). Allvarliga TEAEs förekom hos en patient i vardera grupp. 5 respektive 7 patienter avslutade sitt deltagande till följd av TEAEs i relugolix- och leuprorelingruppen. Förändring BMD (Bone Mineral Density) var -4,80 % i relugolixgruppen och -4,94 % i leuprorelingruppen.	SAEs (Serious Adverse Events) uppträdde hos 3 patienter i grupp 1, 3 patienter i grupp 2 och 5 patienter i grupp 3. I grupp 1 och 2 avslutade 8 respektive 9 patienter sitt deltagande i studien på grund av AE, i förhållande till 4 i grupp 3. Värmevallningar uppträdde hos 34 % i grupp 2 och hos 10% av patienter i grupp 1 och 3. 2 graviditeter dokumenterades i grupp 2. Ett friskt barn förlöstes med sectio i v 37 pga oligohydramnios. Ett barn med kongenital höftdysplasi och hjärtblåsljud förlöstes med sectio på grund av sätesbjudning i vecka 37. 4 andra graviditeter dokumenterades under placebobehandling. Procentuell förändring i bendensitet i höft från baseline till vecka 24. Punktestimat (95-procentigt konfidensintervall): Grupp 1: -0.11 % (-0,53, 0,31 %) Grupp 2: -0,74 % (-1,17,-0,32 %) Grupp 3: 0,27 % (-0,16, 0,70 %) Procentuell förändring i bendensitet lumbalt från baseline till vecka 24 Grupp 1: -0,70 % (-1,20, -0,20%) Grupp 2: -1,99 % (-2,49, -1,48 %)	SAEs uppträdde hos 9 patienter i grupp 1, 6 patienter i grupp 2 och 4 patienter i grupp 3. I grupp 1 och 2 avslutade 11 respektive 15 patienter sitt deltagande i studien på grund av AEs, i förhållande till 8 i grupp 3. Värmevallningar uppträdde hos 35% av patienterna i grupp 2, i förhållande till 14 respektive 3 % i grupp 1 och 3. 3 graviditeter dokumenterades i grupp 1. Ett friskt barn förlöstes med sectio i v 34, pga maternell graviditetshypertension. Ett friskt barn förlöstes i vecka 38. Ett barns utfall är okänt eftersom patienten inte följdes upp. Behandlingföljsamhet var i ett fall adekvat, i ett annat god och i det tredje extremt bristande. 5 andra graviditeter dokumenterades i grupp 3 (placebobehandling). Procentuell förändring i bendensitet i höft från baseline till vecka 24. Punktestimat (95-procentigt konfidensintervall): Grupp 1: -0.56 % (-0,95,-0,18%) Grupp 2: -0,89 % (-1,29,-0,50 %) Grupp 3: - 0,19 % (-0,58, 0,20 %)	Ej redovisat i detalj.

		Grupp 3: 0,21 % (-0,30, 0,71 %)	Procentuell förändring i bendensitet lumbalt från baseline till vecka 24 Grupp 1: -0,78% (-1,23, -0,32%) Grupp 2: -1,92% (-2,39, -1,45%) Grupp 3: 0,02% (-0,45, 0,48%)	

[1]100-gradig skala (0= ingen smärta, 100= värst tänkbara smärta). [2]NRS (Numerical Rating Scale) 10 gradig.skala (0=ingen smärta, 10= värst tänkbara smärta)

Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	Aktuellt urval av studier har begränsats till dem som genomförts i fas 3; ingen ytterligare – för klinisk introduktion avgörande – information framkommer i data från tidigare faser. Öppna förlängningar av studierna SPIRIT 1 och 2 (högra spalten i tabellen) är pågående. Det finns vissa brister i den externa och interna validiteten av studierna SPIRIT 1 och 2: Bland annat har man exkluderat patienter med uteblivet svar på tidigare hormonell behandling, trots att dessa utgör en väsentlig del av den tilltänkta målgruppen för klinisk introduktion av relugolix. Det är oklart om kriterierna för responderstatus var fördefinierade inför studiestart. Det pågående studieprogrammet har än så länge inte levererat några data om långtidseffekter av relugolix eller dess kombination med östradiol och noretisteron. Det finns heller ingen information om hur patienterna reagerar eller mår efter att behandlingen seponerats. Undersökningsprogrammet omfattar inga studier som visar att behandling av endometrios med relugolix är mer effektiv än befintliga hormonella behandlingar eller att den ger upphov till färre biverkningar.

Pipeline

Andra läkemedel med aktuell indikation	Andra substanser under utveckling för behandling av endometrios enligt databasen AdisInsight (hämtat 2023-06-12): • Drospirenon (gestagen)– fas 3 • Linzagolix (GnrH-antagonist)– fas 3 • Progestin vaginal ring (gestagen) – fas 2 • FOR-6219 (inhibitor av östrogensyntes) – fas 2
Andra indikationer för läkemedlet	Den aktuella produkten (relugolix i kombination med östradiol och noretisteron) är godkänd för behandling av kvinnor med medelsvåra till svåra symtom på myom (1). Relugolix enbart är godkänd för behandling av prostatacancer. Ingen ytterligare indikation förefaller vara under utveckling.

Övrigt

Endometrios kan debutera i tonåren. Studierna har hitintills begränsat sig till vuxna patienter

Författare

Författarna har lämnat jävsdeklaration. Bedömningen är att inget jäv föreligger.

Astrid Ecorcheville
ST-läkare
Klinisk farmakologi Lund

Holger Kraiczi
Docent, överläkare
Klinisk farmakologi Lund

Referenser

1. Produktresumé Ryeqo FASS.se: LIF; [updated 2023-04-06; cited 2023 2023-05-22]. Available from:

https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20200310000064&docType=6&scrollPosition=216.5.
2. Submission for Type II Variation Application for RYEQO® for the Treatment of Endometriosis: Gedeon Richter; 2022 [
3. Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). The Lancet. 2022;399(10343):2267-79.
4. CRAMER DW, MISSMER SA. The Epidemiology of Endometriosis. Annals of the New York Academy of Sciences. 2002;955(1):11-22.
5. Magowan B, Owen P, Drife JO. Clinical obstetrics & gynaecology. [Edinburgh]: Elsevier; 2019.
6. Laganà AS, La Rosa VL, Rapisarda AMC, Valenti G, Sapia F, Chiofalo B, et al. Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges. Int J Womens Health. 2017;9:323-30.
7. SFOG-Råd om Endometrios Del 11: Kirurgisk diagnostik och behandling vid endometrios www.sfog.se: Svensk förening för obstetrik och gynekologi; [updated 2023-02; cited 2022 2022-05-22]. Available from: https://www.sfog.se/start/kunskapsstoed/gynekologi/endometrios/.
8. SFOG-Råd om Endometrios Del 10. Smärtbehandling vid endometrios. A. Huvudavsnitt. : Svensk Förening För Obstetrik och Gynekologi; [updated 2020/12; cited 2023 2023-06-16]. Available from: https://www.sfog.se/media/337241/del-10-a-sma-rtbehandling-vid-endometrios-huvudavsnitt-201216.pdf.
9. Harada T, Osuga Y, Suzuki Y, Fujisawa M, Fukui M, Kitawaki J. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain compared with leuprorelin in Japanese women: a phase 3, randomized, double-blind, noninferiority study. Fertility and Sterility. 2022;117(3):583-92.
10. Becker C, As-Sanie S, Abrao MS, Brown E, Arjona Ferreira JC, Wagman RB, et al. O-305 SPIRIT long-term extension study: two-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain. Human Reproduction. 2022;37(Supplement_1):deac105.2.

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.