

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Relugolix/østradiolhemihydrat/noretisteronacetat til behandling av muskelknuter (myomer) i livmoren

1.1 Oppsummering

Metoden er en ny kombinasjon bestående av ett nytt og to eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: H01C
Virkestoffnavn:
Relugolix/østradiolhemihydrat/noretisteronacetat
Legemiddelform: Tablett
MT-søker/innehaver:
Myovant Sciences Ireland Limited (2)

1.3 Metodetype

Legemiddel
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknad)

Vaksine
 Genterapi
 Medisinsk stråling
 Companion diagnostics
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Gynekologiske sykdommer og fødsel

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering (CUA)
 Forenklet vurdering
 Avvente bestilling
 Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativ til komparator
 Sikkerhet relativ til komparator
 Kostnader / Ressursbruk
 Kostnadseffektivitet

Juridiske konsekvenser
 Etiske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 Annet

Kommentar:

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se Om MedNytt.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Muskelknuter (myomer) er godartede svulster som utgår fra den glatte muskulaturen i livmoren. Det forekommer ofte flere myomer i samme livmor. Mindre myomer gir som regel ingen symptomer. Med økende størrelse av myomene øker sjansen for at de kan medføre plager (3).

Tilstanden er uten symptomer hos ca. halvparten av kvinnene som har myomer. Typiske symptomer er kraftige menstruasjonsblødninger (ca. 30 %), menstruasjonssmerter. Sjeldnere plager er bekken smerter og trykkfølelser. Det er uvisst om vansker med å bli gravid og gjentatte aborter har sammenheng med myomer. Plutselige smerter kan oppstå når områder i et myom dør på grunn av manglende blodtilførsel (3).

Årsaken er uklar, men svulstens veksthastighet påvirkes av hormonene østrogen, veksthormon og progesteron. Østrogen og veksthormon stimulerer veksten av myomer, mens progesteron hemmer veksten. Myomer slutter å vokse og skrumper etter hvert inn etter overgangsalderen. Kvinner som ikke har vært gravide får oftere myomer (3).

Diagnosen kan som regel stilles på grunnlag av en gynekologisk undersøkelse. Blodprøver og celleprøver fra livmorhalsen og eventuelt fra innsiden av livmorhulen kan være aktuelt. Ved ultralyd-undersøkelse får man sikker diagnose. Ved ultralyd-undersøkelse får man sikker diagnose (3).

Om lag åtte av ti kvinner har myomer i livmoren (4). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det foreligger ingen nasjonal faglig retningslinje for diagnostisering, forebygging og behandling av myomer i livmoren.

Dersom man opplever store og/eller smertefulle blødninger kan legemiddelbehandling hjelpe. Eksempler på legemidler er (4):

- Traneksamsyre. Bidrar til å redusere kraftige blødninger.
- Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs). Virker smertelindrende og kan gi mindre blødninger.
- P-piller. Bidrar til å redusere blødninger.
- Hormonspiral. Samme som for p-piller.
- Annen hormonbehandling.

Selv om behandlingene ovenfor kan hjelpe mot symptomer, bidrar de mest sannsynlig ikke til at myomer minsker i størrelse.

Eksempler på legemidler som kan redusere størrelsen på myomer er (4):

- GnRH (gonadotropinfrigjørende hormon) agonister virker ved å redusere østrogenmengder i kroppen. Et eksempel på en GnRH agonist er leuprorelin.
- Antiprogestogen reduserer effekten av progesteron i kroppen. Mifepriston er et eksempel på et antiprogestogen.

Kirurgisk behandling av myomer kan hjelpe mot kraftige menstruasjoner. Myomektomi er en operasjonstype som fjerner kun myomer. Kvinnen beholder livmoren, og kan fremdeles få barn. Ikke alle myomer er egnet for denne operasjonen. Det avhenger av hvor de sitter, hvor mange de er og hvor store de er (4).

Virkningsmekanisme	GnRH antagonist og lavdose hormonbehandling (1)
Tidligere godkjent indikasjon	NA
Mulig indikasjon	Behandling av muskelknuter i livmoren (1)
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]	<input type="checkbox"/> Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) <input checked="" type="checkbox"/> Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie [randomisert, kontrollert studie (RCT)]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pre-menopausale kvinner i alderen 18 – 50 år med myomer i livmoren (N = 388)	<p>A. Relugolix 40 mg tablett 1 gang daglig i 24 uker sammen med østradiol/noretisteron 1 mg/0,5 mg kapsel 1 gang daglig i 24 uker</p> <p>B. Relugolix 40 mg tablett 1 gang daglig i 24 uker sammen med østradiol/noretisteron placebo 0 mg/0 mg kapsel 1 gang daglig i 12 uker, deretter sammen med østradiol/noretisteron 1 mg/0,5 mg kapsel 1 gang daglig i 12 uker</p>	C. Relugolix placebo 0 mg tablett 1 gang daglig i 24 uker sammen med østradiol/noretisteron placebo 0 mg/0 mg kapsel 1 gang daglig i 24 uker	Percentage of participants who achieve a menstrual blood loss (MBL) volume of < 80 mL and a $\geq 50\%$ reduction from baseline MBL volume over the last 35 days of treatment [time frame: from baseline up to the last 35 days of treatment (up to 24 weeks)]	NCT03049735 , fase III	Estimert avsluttet desember 2020
Pre-menopausale kvinner i alderen 18 – 50 år med myomer i livmoren (N = 382)	<p>A. Relugolix 40 mg tablett 1 gang daglig i 24 uker sammen med østradiol/noretisteron 1 mg/0,5 mg kapsel 1 gang daglig i 24 uker</p> <p>B. Relugolix 40 mg tablett 1 gang daglig i 24 uker sammen med østradiol/noretisteron placebo 0 mg/0 mg kapsel 1 gang daglig i 12 uker, deretter sammen med østradiol/noretisteron 1 mg/0,5 mg</p>	C. Relugolix placebo 0 mg tablett 1 gang daglig i 24 uker sammen med østradiol/noretisteron placebo 0 mg/0 mg kapsel 1 gang daglig i 24 uker	Percentage of participants who achieve a menstrual blood loss (MBL) volume of < 80 mL and a $\geq 50\%$ reduction from baseline MBL volume over the last 35 days of treatment [time frame: from baseline up to the last 35 days of treatment (up to 24 weeks)]	NCT03103087 , fase III	Estimert avsluttet desember 2020

	kapsel 1 gang daglig i 12 uker				
Pre-menopausale kvinner i alderen 18 – 50 år med myomer i livmoren som har fullført deltakelse i enten NCT03049735 eller NCT03103087 (N = 477)	Relugolix 40 mg tablett 1 gang daglig i 28 uker sammen med østradiol/noretisteron 1 mg/0,5 mg kapsel 1 gang daglig i 28 uker	Ingen kontrollgruppe	Responder rate based on reduction in menstrual blood loss (MBL) volume at week 52 [time frame: week 52]	NCT03412890 , fase III	Estimert avsluttet mars 2021
Pre-menopausale kvinner i alderen 18 – 51 år med myomer i livmoren som har fullført deltakelse i NCT03412890 (N = 229)	Relugolix 40 mg tablett 1 gang daglig i inntil 52 uker sammen med østradiol/noretisteron 1 mg/0,5 mg kapsel 1 gang daglig i inntil 52 uker	Relugolix placebo 0 mg tablett 1 gang daglig i inntil 52 uker eller til kraftig menstruasjons-blødning inntreffer sammen med østradiol/noretisteron placebo 0 mg/0 mg kapsel 1 gang daglig i inntil 52 uker eller til kraftig menstruasjons-blødning inntreffer	Proportion of women who maintain a menstrual blood loss (MBL) volume of < 80 mL [time frame: at week 24 (week 72 relative to the parent study baseline)]	NCT03751124 , fase III	Estimert avsluttet august 2021

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (5).

4. Referanser

- (1) Specialist Pharmacy Service. Relugolix + estradiol + norethisterone. [oppdatert 13.03.2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/relugolix-estradiol-norethisterone/>
- (2) European Medicines Agency. EMEA-002428-PIP01-18. [oppdatert 24.06.2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-002428-pip01-18>
- (3) Norsk Helseinformatikk. Muskelknuter (myomer) I livmoren. [oppdatert 14.10.2019]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kvinne/svulster-og-cyster/muskelknuter-i-livmoren/>
- (4) Helsebiblioteket. Livmorknuter – myomer. [oppdatert 13.04.2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/gynekologi/livmorknuter-myomer>
- (5) [Relugolix in combination with estradiol/norethindrone acetate for moderate to severe symptoms of uterine fibroids](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 21727.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.09.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden