

Saksnummer: Sak 109-25

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Direktoratet for medisinske produkter (DMP)
Dato:	21.05.2025

Hva saken omhandler i korte trekk

Notatet omhandler bestilling ID2024_077: seladelpar (Lyvdelzi) til behandling av primær biliær kolangitt (PBC) i kombinasjon med ursodeoksykolsyre (UDCA) hos voksne som har utilstrekkelig respons på UDCA, eller som monoterapi hos pasienter som ikke kan tolerere UDCA.

Bakgrunn for saken

Bestillerforum RHF gav 10.02.2025 oppdrag om en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse fra DMP for ID2024_077. Bestillerforum ba i bestillingsordlyden om at komparator i analysen også skal inkludere bezafibrat.

DMP mottok dokumentasjon fra MT-innehaver, Gilead, 09.04.2025. Innsendt dokumentasjon var ikke i samsvar med bestillingen i ID2024_077 om at komparator i analysen også skal inkludere bezafibrat. Gilead argumenterer for at de mener bezafibrat ikke er rett komparator og for at en indirekte behandlingssammenligning mellom seladelpar og bezafibrat ikke lar seg gjøre.

DMP gjorde en selvstendig vurdering av hvorvidt de kliniske studiene for henholdsvis seladelpar (RESPONSE) og bezafibrat (BEZURSO) var egnet for å gjøre en indirekte behandlingssammenligning (ITC). DMP vurderte at en ITC mellom seladelpar og bezafibrat er gjennomførbar, og oversendte en *feasability assessment* til Gilead om hvordan denne analysen kunne utarbeides. DMP informerte samtidig Gilead om at dersom de ikke ville levere i tråd med bestillingen, ville DMP ta saken til Bestillerforum for videre saksgang.

Gilead har nå bekreftet skriftlig til DMP at de ikke har til hensikt å levere dokumentasjon i tråd med bestillingen gjort i ID2024_077. DMP har derfor ikke ytterligere vurdert den innsendte dokumentasjonen fra Gilead.

DMP har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om seladelpar til behandling av primær biliær kolangitt (PBC). Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at seladelpar har en nytte som overstiger risikoen ved behandling av primær biliær kolangitt enten i kombinasjon med ursodeoksykolsyre (UDCA) hos voksne med en utilstrekkelig respons på UDCA, eller som monoterapi hos voksne som ikke tåler UDCA.

Handelsnavn	Lyvdelzi
Virkestoff	Seladelpar
ATC-nr	A05AX07
MT-innehaver	Gilead
Aktuell indikasjon	Behandling av primær biliær kolangitt; enten i kombinasjon med ursodeoksykolsyre (UDCA) hos voksne med en utilstrekkelig respons på UDCA, eller som monoterapi hos voksne som ikke tåler UDCA.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Ingen
MT legemiddel	20.02.2025 (betinget markedsføringstillatelse)
MT aktuell indikasjon	20.02.2025
Virkningsmekanisme	Seladelpar er en selektiv agonist for peroksisomproliferatoraktiverte reseptor delta (PPARδ).
Dosering og administrasjonsmåte	Kapsler (oral formulering) á 10 mg én gang daglig. Behandlingen er langvarig.
Klinisk effekt	Effekt og sikkerhet av seladelpar til behandling av primær biliær kolangitt ble sammenlignet med placebo, med eller uten UDCA, i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3 studie: RESPONSE. Studien inkluderte 193 pasienter med utilstrekkelig respons på UDCA eller som ikke tålte UDCA. Pasientene ble randomisert til seladelpar eller placebo (2:1 ratio): 128 pasienter fikk seladelpar og 65 pasienter fikk placebo. Gjennomsnittsalder var 57 år, gjennomsnittlig alder ved diagnosetidspunkt var 49 år, og andel kvinner i studien var 92 % i placebo-armen vs. 96 % i seladelpar-armen (1). Flertallet, 181/193 (94 %) av pasientene fikk UDCA som bakgrunnsbehandling i tillegg til seladelpar. Primærendepunktet var kolestaserespons ved uke 52, definert som det sammensatte endepunktet: alkalisk fosfatase (ALP) < 1,67 x øvre normalnivå, total bilirubin ≤ øvre normalnivå, og reduksjon av ALP ≥ 15 %. Sekundærendepunkter var normalisering av ALP, endring i pruritus (kløe) målt i uke 24 og i uke 52 (NRS-skår), samt ulike grenser for biokjemisk respons av ALP. ALP var signifikant redusert sammenlignet med baseline etter én måneds behandling med seladelpar vs. placebo, og redusert ALP ble opprettholdt i hele studieperioden på 12 måneder (Tabell 1). Pruritus (kløe) er et fremtredende symptom hos pasienter med PBC. Hos ITT populasjonen var det en signifikant risikoforskjell på -0,9 i kløeskår mellom seladelpar- og placebo-armen ved uke 26 (2). Hos subgruppen av pasienter med en baseline kløeskår på ≥4 (moderat til alvorlig pruritus) var resultatet betydelig bedre i seladelpar-gruppen sammenlignet med placebogruppen ved uke 26, med en LS-gjennomsnitt (SE) på -3,2 (0,28) vs -1,7 (0,41), forskjell -1,5 (-2,5, -0,5), P=0,0047). Ifølge EMA kan en reduksjon i pruritus NRS score på ≥3 poeng anses som en meningsfull og viktig forskjell (2).

Tabell 1. Resultater for det primære og viktigste sekundære effektendepunktet er gitt i tabellen under basert på tall fra EMA (2):

	RESPONSE			
	Seladelpar 10 mg (N=128)	Placebo (N = 65)	Risiko forskjell (95 % KI)	P
Primæreendepunkt				
Kolestase respons ved uke 52, n (%)	79 (62)	13 (20)	42 (28-53)	<0,0001
Sekundæreendepunkter				
ALP normalisering* ved uke 52, n (%)	32 (25)	0 (0)	25 (18-33)	<0,0001
Endring i pruritus ved uke 26 (worst itch NRS score) Least squares (LS)gjennomsnitt	-1,3	-0,4	-0,9	<0,0001

ALP – alkalisk fosfatase

*Definert som ALP $\leq 1,0$ x øvre normalnivå.

Effekten av behandling med seladelpar var lavere hos pasienter med mer alvorlig sykdom (f.eks. ALP ≥ 350 U/L, cirrhose, total bilirubin >1). Estimert biokjemisk respons var på rundt 35 % etter uke 52 i den cirrhotiske populasjonen. Kun 14 % av pasientene i RESPONSE hadde cirrhose, og alle hadde mild leverfunksjonsnedsettelse (2). Effekt av seladelpar har ikke blitt fastslått hos pasienter med PBC med moderat (Child-Pugh B) eller alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon. Den pågående AFFIRM-studien, som kun inkluderer pasienter med cirrhose, kan gi mer informasjon om effekten hos pasienter med mild (Child-Pugh A) til moderat (Child-Pugh B) leverfunksjonsnedsettelse (2).

Langtidsdata om effekt er begrenset, og det er foreløpig ingen konklusjoner om effekten utover ett år. Den pågående studien ASSURE vil samle data om langtidseffekt og sikkerhet i opptil fem år, mens AFFIRM-studien, som er en forpliktelse knyttet til den betingede markedsføringstillatelsen, vil samle data i opptil tre år per pasient. Ifølge EMA forventes placebokontrollerte kliniske utfallsmål å bekrefte effekten av seladelpar i behandlingen av PBC, som foreløpig hovedsakelig er basert på biokjemisk respons (2).

Bivirkninger

Basert på erfaring fra kliniske studier var de hyppigst rapporterte bivirkningene magesmerter (11,1 %), hodepine (7,2 %), kvalme (6,5 %) og abdominal distensjon (3,9 %). Disse bivirkningene var ikke alvorlige og førte ikke til seponering av seladelpar (3).

Hepatotoksisitet er identifisert som en viktig potensiell risiko i risikohåndteringsplanen, og sikkerheten til seladelpar hos PBC-pasienter med avansert sykdom og moderat til alvorlig leverfunksjonsnedsettelse er ikke fastslått. Ettersom PBC er en progressiv sykdom anbefaler EMA i produktinformasjonen (3) at behandlende lege vurderer å seponere seladelpar dersom pasienten utvikler moderat leverfunksjonsnedsettelse (Child-Pugh B). Bruk av seladelpar er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig leverfunksjonsnedsettelse (Child-Pugh C) (3).

	De nevnte sikkerhetsbekymringene vil bli adressert i studiene ASSURE og AFFIRM, som er spesifikke forpliktelser knyttet til den betingede markedsføringstillatelsen.
Dagens behandling	I dag benyttes UDCA i førstelinje til behandling av primær biliær kolangitt i Norge. Andrelinjebehandling består primært av legemiddelet bezafibrat. Bezafibrat er ikke markedsført i Norge, men kan forskrives på godkjenningfritak og dekkes via ordningen med individuell stønad på blå resept (jf. vilkår i Vedlegg 1 fra Helsedirektoratet) (4). Effekt og sikkerhet av bezafibrat ved PBC er undersøkt i en fase 3, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (BEURSO) (5). I Vedlegg 1 fra Helsedirektoratet står følgende om behandling med bezafibrat til pasienter med PBC; «Helfo har vurdert at kravet til vitenskapelig dokumentert effekt er oppfylt når legemiddelet gis i kombinasjon med ursodeoksykolsyre» (3). Bezafibrat og seladelpar er begge PPAR-agonister. Obetikolsyre (Ocaliva), som inntil nylig har vært brukt i andrelinje i behandlingen av PBC, har ikke lenger markedsføringstillatelse i EU/EØS på grunn av negativt nytte-risikoforhold (6). Gyldige resepter på Ocaliva kunne hentes ut tom 31.12.2024. Ifølge tall fra Legemiddelregisteret var det 136 individer som hentet ut Ocaliva og 98 individer som hentet ut bezafibrat fra norske apotek i 2024 (7). Indikasjon er ikke spesifisert i disse tallene.
Kostnader	Kostnaden for 30 dagers behandling med seladelpar er NOK 78 306 (maksimal AUP inkl. mva). Kostnaden for 30 dagers behandling med bezafibrat er omtrent NOK 620 inkl. mva (6).
Merknader	En fagperson påpekte i innspill til elafibranor (Iqirvo) ID2024_024, som også er en PPAR-agonist, at på grunn av større litteraturbasis, særlig for sikkerhet, og lang brukstid av bezafibrat er det betydelig mer evidens og sikkerhetsdata for bezafibrat ved PBC enn for nye PPAR-agonister. Oppdrag om metodevurdering av elafibranor (ID2024_024) ble avbestilt i Bestillerforum for nye metoder 28.04.2025.
Kilder	(1) A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis New England Journal of Medicine (2) EMA. Public assessment report, seladelpar Gilead, INN-seladelpar (3) EMA. Produktinformasjon, Lyvdelzi, INN-seladelpar (4) Bezafibrat - Helsedirektoratet (5) The New England Journal of Medicine - A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis New England Journal of Medicine (6) Direktoratet for medisinske produkter – MT for Ocaliva er trukket (7) Legemiddelstatistikk fra FHI

Anbefaling til Bestillerforum

DMP har i notatet oppsummert resultater fra den kliniske studien for seladelpar, kort beskrevet dagens behandlinger i norsk klinisk praksis og presentert månedskostnaden for seladelpar og relevant sammenligningsalternativ (bezafibrat). Ettersom MT-innehaver ikke har til hensikt å levere dokumentasjon i tråd med bestillingen gjort i ID2024_077, anbefaler DMP at ID2024_077 tas til beslutning på grunnlag av overnevnt informasjon.

Direktoratet for medisinske produkter, 21.05.2025

Anette Grøvan

Enhetsleder