

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle. Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2024_024
Metodens tittel:	Elafibranor til 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

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Rikke Brandt
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Ipsen AB
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	rikke.brandt@ipsen.com/+45 93 83 56 55

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Ipsen viser til bestillingen (ID2024_024) angående vurdering av elafibranor til 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, og anmoder hermed om en endring i bestillingen. Bestillingen inneholder for øyeblikket følgende setning: «Bestillerforum ber om at komparator i analysen også skal inkludere bezafibrat i henhold til innspill fra medisinsk fagmiljø». "Imidlertid mener Ipsen at det ikke er passende for Bestillerforum å definere bezafibrat som en komparator i STA, og at det ikke er mulig for oss å imøtekomme denne forespørselen av flere grunner:

- **Bezafibrat er ikke registrert for bruk i Norge, og off-label bruk krever Godkjenningsfritak.** Dette skaper bekymringer og usikkerhet for både klinikere og pasienter når det gjelder administrasjon og finansiering. Viktigere er det at off-label bruk også betyr at i motsetning til elafibranor, har ikke bezafibrat blitt studert etter regulatoriske standarder hos pasienter med primær biliær kolangitt.
- **I tilknytning til dette punktet er at lever- og nyretoksisitet er rapportert ved bruk av bezafibrat, og som en konsekvens er legemidlet kontraindisert hos pasienter med alvorlig nyreinsuffisiens eller med betydelig leversykdom (MHRA Bezafibrate SPC). Det er til og med direkte angitt som kontraindisert ved primær biliær kolangitt (Bezalip® SR Product Monograph).** Anvendelsen fremstår derfor som svært problematisk gitt toksisitets-/sikkerhetsbekymringene. Disse bekymringene er også adressert i en nylig avhandling av Dr. Marit Kolberg Mork fra Oslo Universitet, som spesifikt ser på effektene av bezafibrat ved primær biliær kolangitt (Mork MK. Oslo Universitet, 2023). Avhandlingen konkluderte med følgende: *“Basert på resultatene av de inkluderte studiene har jeg funnet at bezafibrat har en reduserende effekt på serum alkalisk fosfatase, men liten til ingen effekt på reduksjon av serum total bilirubin. Det er imidlertid fortsatt bekymring angående muligheten for alvorlige bivirkninger, og ytterligere studier er nødvendig for å sikre at de positive effektene oppveier de negative.”* Slike studier er etter vår kunnskap ikke planlagt å bli gjennomført, og eksisterende real-world data fra en nederlandsk registerstudie og en britisk registerstudie har indikert at seponeringsrater for fibrater innen det første behandlingsåret er høye (21,1–25,9%), noe som støtter at bezafibrat for øyeblikket ikke er et passende komparatoralternativ ved primær biliær kolangitt (Abbas N, et al. 2023; Van Hooff MC, et al. 2023).
- **Videre brukes bezafibrat kun ved primær biliær kolangitt av noen sykehus i Norge og er ikke det alternative inngrepet som mest sannsynlig vil bli erstattet av elafibranor – dette ville være Ocaliva (obetikolsyr), den eneste nåværende lisensierte andrelinjebehandlingen for primær biliær kolangitt.** Ocaliva er refundert i denne indikasjonen, mens bezafibrat ikke er det. Derfor, selv om vi erkjenner at bezafibrat brukes i noen grad i klinisk praksis i Norge, bør det faktisk ikke vurderes som en gyldig komparator fra et nasjonalt STA-perspektiv.
- **Den nylige evalueringen av elafibranor av National Institute for Health and Care Excellence (NICE) støtter videre at bezafibrat ikke er en passende STA-komparator for elafibranor ved primær biliær kolangitt.** En betydelig andel av pasientene med primær biliær kolangitt mottar andrelinjebehandling med bezafibrat i Storbritannia. Likevel ble ikke bezafibrat inkludert i NICEs endelige omfang. NICE-komiteen diskuterte off-label bezafibrat som en relevant komparator under prosessen, men kliniske eksperter uttrykte bekymring for bezafibrat på grunn av toksisitet og mangel på støttende bevis. De la også til at bezafibrat brukes som en tilleggbehandling for kløe snarere enn for å behandle primær biliær kolangitt. NICE-komiteen konkluderte derfor med at bezafibrat ikke ble brukt primært for å behandle primær biliær kolangitt og ikke var en passende komparator for elafibranor (NICE 2024). Til tross for tilsynelatende bruk i klinisk praksis, har off-label bezafibrat derfor ikke blitt ansett som en relevant STA-komparator av andre nøkkelmyndigheter, noe som ytterligere støtter at det ikke bør være det i denne STA.
- Ipsen erkjenner imidlertid at det kan være en generell interesse i å evaluere den relative effekten og sikkerheten til elafibranor versus bezafibrat ved primær biliær kolangitt. Det finnes ingen head-to-head-studie som sammenligner elafibranor med bezafibrat. Gjennomførbarheten av en indirektebehandlingssammenligning (ITC) mellom elafibranor og bezafibrat i behandlingen av primær biliær kolangitt ved bruk av data fra ELATIVE- og BEZURSO fase III kliniske studier blitt grundig vurdert.

Gjennomførbarhetsvurderingen identifiserte flere betydelige avvik på tvers av de to studiene, inkludert oppfølgingsperiode, populasjonskarakteristikker og definisjoner av endepunkter. Ideelt sett ville slike forskjeller bli adressert eller harmonisert gjennom en justert ITC. Imidlertid er det mange forskjeller mellom ELATIVE og BEZURSO som ville være hindrende for en justert ITC, da de ikke er mulig å adressere eller harmonisere gjennom ITC-metodikk. Gjennomførbarhetsvurderingen konkluderte derfor med at selv om en justert ITC ble gjennomført, ville den være gjenstand for sterk kritikk og ikke bli kreditert av beslutningstakere. **Det er derfor rett og slett ikke mulig å generere noen meningsfulle sammenligninger av elafibranor vs. bezafibrat, som ville være nødvendig for å imøtekomme den nåværende forespørselen fra Bestillerforum.**

Oppsummert erkjenner Ipsen at bezafibrat, selv om det ikke er registret for bruk i Norge, brukes i noen grad i behandlingen av primær biliær kolangitt. Basert på det ovennevnte er det imidlertid verken akseptabelt eller mulig å inkludere bezafibrat som en komparator i STA for elafibranor ved primær biliær kolangitt.

Vi ber derfor Bestillerforum om å gjennomgå saken på nytt og fjerne setningen «*Bestillerforum ber om at komparatoren i analysen også skal inkludere bezafibrat*» fra bestillingen. Dette vil tillate STA-prosessen for elafibranor å fortsette umiddelbart basert på den allerede innsendte dokumentasjonen som inkluderer både Ocaliva og UDCA monoterapi som komparatorer og sikre fortsatt tilgang til lisensiert andrelinjebehandling for norske pasienter med primær biliær kolangitt.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak-det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det å er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Nei
Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: N/A
Hvor er eventuelt metoden i bruk: N/A

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)

Beskriv kortfattet: Voksne pasienter med primær biliær kolangitt som har en utilstrekkelig respons på UDCA eller som ikke tåler UDCA.

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)

Beskriv kortfattet: Ocaliva (obetikolsyre) er for øyeblikket den eneste godkjente andrelinjebehandlingen for primær biliær kolangitt.

--

7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICQ)

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet: Innspill angående endepunkter er ikke relevant med tanke på begrunnelsen for å gi innspillet.

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT: EMA ga den 19. september 2024 en betinget markedsføringstillatelse for Iqirvo® (elafibranor) i indikasjonen dekket av metoden.

10. Andre kommentarer

--

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Beskriv kortfattet: Ipsen Pharma er innehaver av markedsføringstillatelsen for Iqirvo® (elafibranor) for indikasjonen dekket av metoden.